

VICISITUDINI DE LA ANAMNESTIC LA DIAGNOSTIC

VICISSITUDES FROM ANAMNESIS TO DIAGNOSIS

Autori coordonatori

MAZUR-NICORICI LUCIA

Conferențiar universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Disciplina
Cardiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae
Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

DIACONU CAMELIA CRISTINA

Conferențiar universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Universitatea
de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, Clinica de Medicină
Internă, Spitalul Clinic de Urgență București, România, Profesor
asociat (Visiting professor) Universitatea de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității al Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 2 din 19 decembrie 2018 și Consiliului de Experți ai Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, proces-verbal nr. 1 din 24 ianuarie 2019

Referenți

MATCOVSCHI SERGIU

Profesor universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Șef Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

CHIRIAC RODICA

Profesor universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Medicină Internă și Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie ”Gr. T. Popa”, Iași, România

Redactor: Ungureanu Elena

Machetare computerizată: Șișchina Olesea

© Ungureanu E., Șișchina O., 2019

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Vicitudini de la anamneștic la diagnostic = Vicissitudes from anamnesis to diagnosis / aut.-coord.: Mazur-Nicorici Lucia, Diaconu Camelia Cristina. – Chișinău : S. n., 2019 (Tipogr. "Impressum"). – 326 p. : fig. color, fot., tab.

Tit. paral.: lb. rom., engl. – Bibliogr. la sfârșitul art. – 100 ex.

ISBN 978-9975-3308-5-5.

616(082)

V-69

Prefața

Cartea de față este rezultatul unui efort de echipă, o echipă formată din medici de diverse specialități din clinicile universitare din București (România) și medici din clinici universitare din Chișinău (Republica Moldova). Este totodată rezultatul unui proiect de suflet al unor medici care vorbesc aceeași limbă, limba română, și care aparțin aceluiași neam, în ciuda existenței dureroase a unei granițe care a rupt Basarabia de trupul patriei mamă. Elita românească din Republica Moldova a continuat însă să își îndeplinească misiunea de păstrare și ocrotire a limbii române, inclusiv (sau mai ales) în domeniul medical, dovedind că izolarea de spațiul românesc nu poate fi decât temporară.

Acest volum aduce în atenția cititorului o colecție de cazuri clinice cu care medicii de la Chișinău, Iași și București s-au confruntat în practica lor de zi cu zi, cazuri care au ridicat probleme de diagnostic diferențial și tratament și care s-au decantat treptat, cristalizându-se în mesaje de reală utilitate pentru practica medicală. Cazuistica prezentată este foarte diversă, de la bolnavi cu lupus eritematos sistemic, dermatomiozită, artrita reumatoidă, vasculite, intoxicații la locul de muncă, la bolnavi cu ochronoză, sindrom cardio-renal, miocardită, cardiomiopatie hipertrofică, colangită biliară primitivă, boală Crohn, cancer pulmonar, limfom non-Hodgkin, aortită luetică, sarcoidoză, tumori uroteliale, vezicale, boală Wilson etc. De cele mai multe ori, diagnosticul pozitiv a fost o provocare, impunând investigații paraclinice complexe și colaborări interdisciplinare de calitate și confirmând o dată în plus faptul că fiecare pacient este unic. Unii dintre pacienții prezentați au avut o evoluție fatală, în ciuda eforturilor medicilor, alții au evoluat favorabil, spre vindecare sau ameliorarea stării de sănătate. Fiecare dintre acești bolnavi a reprezentat însă o lecție pentru medicii care i-au îngrijit și care au considerat că este utilă transmiterea acesteia mai departe. Punctul de plecare al cărții a fost dorința de a crea o punte între diferite școli de medicină, experiențe clinice, care este astăzi mai indicată decât oricând.

Aduc calde mulțumiri echipei din Republica Moldova care a avut inițiativa redactării acestei cărți, în special D-nei Conferențiar universitar Lucia Mazur-Nicorici, de la Universitatea de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău. Îmi exprim totodată convingerea că paginile acestei cărți vor fi o lectură utilă și plăcută pentru toți medicii de orice vârstă și specializare, vorbitori de limba română.

Prin această carte sperăm să deschidem larg porțile altor viitoare colaborări

între cadrele didactice de la Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, Universitatea de Medicină și Farmacie Gr. T. Popa Iași, România și Universitatea de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” Chișinău, în beneficiul generațiilor viitoare de medici care vor trata românii de pe ambele maluri ale Prutului.

Cartea este destinată studenților, rezidenților și medicilor specialiști.

Nu pot încheia această prefață decât cu versurile poetului Grigore Vieru:

“Suntem în cuvânt și-n toate,

Floare de latinitate

Sub un cer cu stele sudice...”

Conf. Dr. Habil. Camelia Diaconu

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România

Prof. asociat Universitatea de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Republica Moldova

Autori colaboratori

ANCUȚA CODRINA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Gr. Popa Iași, România

ANDRONESI ANDREEA GABRIELLA

Sef de lucrări Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, medic primar nefrologie, specialist medicină internă, Centrul pentru Uronefrologie și Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, București, România

BARBU ANNA

Medic specialist, Disciplina Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență, București, România

BARONCEA RADU

Medic rezident, Disciplina Radiologie și Imagistică. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

BĂTRÂNAC AURELIU

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Chirurgia Cardiovasculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Director Medical Spitalul Internațional Medpark, Chișinău, Republica Moldova

BELCIU DIANA

Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, medic rezident medicină internă, Spitalul Clinic de Urgență București, România

BODOARCĂ SAMUEL

Medic rezident pneumologie, Institutul de Pneumoftiziologie “Marius Nasta”, București, România

BRATU OVIDIU

Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, Clinica de Urologie, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central “Carol Davila”, București, România

BUCUR DENISA

Medic rezident gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență București, România

BURUIANĂ SANDA

Asistent universitar, Doctor în medicină. Disciplina Hematologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

CARSOTE MARA

Asistent universitar, Disciplina Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București, România

CAZACU ANATOL

Medic, Specialitatea Radiologie Cardiacă, Centrul de Diagnostic German, Chișinău, Republica Moldova

CEBANU MARIANA

Asistent universitar, Doctor în Medicină, Catedra Urgențe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

CHIHAI VICTORIA

Asistent universitar, Disciplina Reabilitare medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

CHIRVAS ELENA

Cercetător științific, Disciplina Gastroenterologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova

CIOBANU ELENA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Igienă generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

CIOBANU GHEORGHE

Profesor universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Catedra Urgențe Medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

CONSTANTINESCU GABRIEL

Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență București, România

CROITORU CĂTĂLINA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Igienă generală, Universitatea de Stat de medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

CUROCICHIN GHENADIE

Conferențiar universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Disciplina Medicină de Familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

DAMAȘCAN GHENADIE

Doctor Habilitat în Medicină, șeful Direcției contractare, Compania Națională de Asigurări în Medicină a Republicii Moldova

DEDIU CEORGIANA

Doctor în Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, medic specialist medicină internă, Spitalul Clinic de Urgență “Sfântul Ioan”, București, România

DIACONU CAMELIA CRISTINA

Conferențiar universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență București, România, Profesor asociat (Visiting professor) Universitatea de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

FILIMON SILVIA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

FILIMON VLAD

Student anul 5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

GARABAJIU MARIA

Doctorand, Disciplina reumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

ISMAIL GENER

Conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, medic primar nefrologie, Centrul pentru Uronefrologie și Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, București, România

GHEORGHE GINA

Medic-rezident, Disciplina Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență, București, România

GRĂJDIERU ROMEO

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

GREJDIERU ALEXANDRA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

GRIB LIVIU

Conferențiar universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

IANCU MIHAELA ADELA

Șef de lucrări, Disciplina medicina de familie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România

ILIE MĂDĂLINA

Sef de lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", medic primar gastroenterologie, Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență București, România

ISTRATI VALERIU

Profesor universitar, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

LASLO CRISTA

Medic rezident medicină internă, Spitalul Clinic de Urgență, București România

LOGHIN-OPREA NATALIA

Doctorand, Disciplina reumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

LUPAȘCU IULIANA

Doctor Habilitat în Medicină, Conferențiar universitar, Disciplina Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

MARCU DRAGOȘ

Asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", Clinica de Urologie, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Carol Davila", București, România

MATEI DUMITRU

Profesor universitar, Disciplina Medicina de Familie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

MAZUR MINODORA

Profesor universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Disciplina Reumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

MAZUR-NICORICI LUCIA

Doctor Habilitat în Medicină, Conferențiar universitar, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

MIHALACHI-ANGHEL MARIA

Student-Doctorand Anul III, Disciplina Pediatrie Și Neonatologie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

MISCHIANU DAN

Profesor universitar, General maior, Disciplina urologie Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila", Clinica de Urologie, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila", București, România

MUNTEANU ANDREI

Asistent universitar, Catedra de Citologie, Embriologie și Histologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

NICORICI ALIONA

Asistent universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Oncologie și Radioterapie. IMSP Institutul Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

PANFILE ELENA

Medic, Doctor în Medicină, Disciplina Cardiologie, IMSP Institutul Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

PARASCHIV BIANCA

Medic specialist, Disciplina Pneumologie, Spitalul de Pneumoftiziologie "Sf. Ștefan" București, România

PASCAL OLEG

Profesor universitar, Doctor habilitat în Medicină, Disciplina Reabilitare medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

POMÎRLEANU CRISTINA

Sef lucrari univ., Doctor în Medicină, Disciplina Reumatologie și Recuperare, Medicină Fizică și Balneologie Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, România

PLOTOGEA OANA

Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", medic rezident gastroenterologie, Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență București, România

PURTEANU LILIA

Asistent universitar, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

RABA TATIANA

Conferențiar universitar, Departament Pediatrie, Doctor Habilitat în Medicină, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

REVENCO NINEL

Profesor universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova, Vice-director Disciplina Pediatrie – Reumatologie, Institutul Mamei și Copilului

REVENCO VALERIU

Profesor universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Disciplina Cardiologie, Prorector, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

ROTARU TATIANA

Cercetător Științific, Disciplina Cardiologie, Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

SADOVICI- BOBEICĂ VICTORIA

Asistent universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Reumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

SAMOHVALOV ELENA

Conferențiar universitar, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova, Doctor în Medicină

STAMATI ADELA

Conferențiar universitar, Departament Pediatrie, Doctor în Medicină, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

STRATAN VALENTINA

Conferențiar cercetător, Doctor în Biologie, Disciplina Oncologie și Radioterapie, șef de laborator, IMSP Institutul Oncologie

ȘALARU VIRGINIA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Medicina de Familie-Reumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

ȘANDRU VASILE

Medic specialist gastroenterologie, Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență București, România

ȘTIRBUL ANA

Medic, Șef secție Vicii cardiace dobândite, IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

TAGADIUC OLGA

Profesor universitar, Doctor Habilitat în Medicină, șef catedră Biochimie și Biochimie clinică, Prorector, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

TCACIUC EUGEN

Conferențiar universitar, doctor habilitat în medicină, Disciplina Gastroenterologie, șef de disciplină Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova

TĂBÎRȚĂ ALISA

Asistent universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Reabilitare medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

TURCANU ADELA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

UȘURELU NATALIA

Conferențiar cercetător, Doctor în științe medicale, Disciplina Genetica Medicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

VALEA ANA

Șef de lucrări la disciplina de Endocrinologie, Doctor în Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Spitalul Județean Cluj-Napoca, România

VATAMANU ELEONORA

Profesor universitar, Doctor Habilitat în Medicină, Disciplina Cardiologie, IMSP Institutul Cardiologie, șef secție, Chișinău, Republica Moldova

VERINCEANU LIVIU

Medic primar pneumologie, Clinica de Medicină internă, Spitalul Clinic de Urgență București, România

VETRILĂ SNEJANA

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

VETRILĂ VIOREL

Conferențiar universitar, Doctor în Medicină, Disciplina Ortopedie și Traumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", șef secție Spitalul Internațional MedParc, Chișinău, Republica Moldova

VICOL AURELIA

Medic, Disciplina Reumatologie, IMSP Institutul Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

VICOL GRIGORE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, student

VIZDOAGA ANATOL

Asistent universitar, Disciplina Reabilitare medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Cuprins

Prefață.....	3
Autori.....	5
1. TALAZURILE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC CU DEBUT LA COPIL.....	18
MAZUR-NICORICI Lucia, REVENCO Ninel	
2. MOZAICUL EFECTELOR BOLII ÎN DERMATOMIOZITĂ..	25
MAZUR Minodora, LOGHIN-OPREA Natalia, VETRILĂ Viorel, VETRILĂ Snejana, MAZUR-NICORICI Lucia	
3. TRATAMENTUL COMPLEX AL ARTRITEI REUMATOIDE DINCOLO DE APARENȚE.....	30
MAZUR-NICORICI Lucia, CHIHAI Victoria, ISTRATI Valeriu, SADOVICI-BOBEICĂ Victoria, DAMAȘCAN Ghenadie, MAZUR Minodora	
4. STATURA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC - "FLUTURII ZBOARĂ LA DIFERITE ÎNĂLȚIMI".....	39
MAZUR-NICORICI Lucia, SADOVICI-BOBEICĂ Victoria, GARABAJIU Maria, CEBANU Mariana, MAZUR Minodora	
5. CURIOSITĂȚI ÎN DERMATOMIOZITĂ – SINDROMUL SJOGREN.....	44
MAZUR Minodora, LOGHIN-OPREA Natalia, VETRILĂ Snejana, ROTARU Tatiana, BARONCEA Radu, MAZUR-NICORICI Lucia	
6. OSTEOARTROZA: LECȚII ÎNVĂȚATE, LECȚII DE ÎNVĂȚAT.....	50
ȘALARU Virginia VÂZDOAGĂ Anatol, CUROCICHIN Ghenadie , MAZUR Minodora	
7. COXARTROZĂ ÎN STADIU AVANSAT SAU TREBUIE SĂ MAI CĂUTĂM?.....	55
DEDIU Giorgiana, DIACONU Camelia	
8. EXPRESIA CUTANATĂ SUGEREAZĂ BOALĂ SISTEMICĂ? ..	59
SADOVICI-BOBEICĂ Victoria, MAZUR-NICORICI Lucia, REVENCO Valeriu, ȘALARU Virginia, GARABAJIU Maria, LOGHIN-OPREA Natalia, MAZUR Minodora	

- 9. EFECTUL DIAGNOSTICULUI ARIERAT ÎN LUPUS 64**
 MAZUR-NICORICI Lucia, GARABAJIU Maria, REVENCO Ninel,
 MAZUR Minodora
- 10. PREZENTARE CLINICĂ FOARTE RARĂ A UNEI BOLI
 COMUNE.....68**
 SADOVICI-BOBEICĂ Victoria, MAZUR-NICORICI Lucia,
 ȘALARU Virginia, TAGADIUC Olga, MAZUR Minodora
- 11. EXPLOZIA DE SIMPTOME ÎN LUPUS, FACILITEAZĂ
 DIAGNOSTICUL?72**
 MAZUR-NICORICI Lucia, ȘTIRBUL Ana, GARABAJIU Maria,
 SADOVICI-BOBEICĂ Victoria, MAZUR Minodora
- 12. SINDROMUL SAPHO – ENTITATE CLINICĂ DISTINCTĂ..78**
 POMÎRLEANU Cristina, ANCUȚA Codrina
- 13. GEPA ANCA-NEGATIVĂ CU AFECTARE CARDIACĂ -
 PROVOCĂRI ÎN PRACTICA CLINICĂ.....86**
 ANCUȚA Codrina, POMÎRLEANU Cristina
- 14. SURPRIZE REUMATOLOGICE 96**
 MAZUR-NICORICI Lucia, ANCUȚA Codrina
- 15. MICROCLIMATUL SALONULUI SPITALICESC.....103**
 CIOBANU Elena, CROITORU Cătălina
- 16. MACABRUL INTOXICAȚIEI ALIMENTARE.. 111**
 CIOBANU Elena, CROITORU Cătălina
- 17. PROFILAXIA INTOXICAȚIILOR LA LOCUL
 DE MUNCĂ..... 115**
 CIOBANU Elena, CROITORU Cătălina
- 18. PROCHIMENUL INTOXICAȚIEI PROFESIONALE..... 118**
 CIOBANU Elena, CROITORU Cătălina

- 19. STENOZĂ AORTICĂ DE ETIOLOGIE RARĂ: AFECTARE OCRONOTICĂ A VALVEI AORTICE.....127**
 VETRILĂ Snejana, BĂTRÂNAC Aureliu
- 20. ANGINĂ PECTORALĂ STABILĂ, COMPLICATĂ CU INFARCT MIOCARDIC VECHI 133**
 SAMOHVALOV Elena, GREJDIERU Alexandra, FILIMON Silvia, PURTEANU Lilia, GRĂJDIERU Romeo, GRIB Liviu
- 21. SINDROM CARDIORENAL TIP 2/4 139**
 PURTEANU Lilia, GREJDIERU Alexandra, SAMOHVALOV Elena, FILIMON Silvia, GRĂJDIERU Romeo, GRIB Liviu
- 22. AORTITA LUETICĂ CU DILATAREA ANEVRIISMALĂ A AORTEI ASCENDENTE ȘI DESCENDENTE..... 146**
 ȘTIRBUL Ana, VICOL Aurelia, PANFILE Elena, VICOL Grigore
- 23. MIOCARDITA LA PACIENTĂ CU MALADIE ONCOLOGICĂ 152**
 FILIMON Silvia, GRIB Liviu, VATAMAN Eleonora, GREJDIERU Alexandra, GRĂJDIERU Romeo, SAMOHVALOV Elena, PURTEANU Lilia, CAZACU Anatol, FILIMON Vlad
- 24. PARTICULARITĂȚILE CARDIOMIOPATIEI HIPERTROFICE LA COPILUL MIC..... 160**
 STAMATI Adela, UȘURELU Natalia
- 25. POVARA COLANGITEI BILIARE PRIMARE 166**
 ȚURCANU Adela
- 26. DEFICITUL DE ALFA ANTITRIPSINĂ - CONJUGĂM PTERILE 171**
 RABA Tatiana
- 27. BOALA WILSON CU MANIFESTĂRI PREDOMINANT NEUROLOGICE 176**
 IANCU Mihaela Adela, MATEI Dumitru, DIACONU Camelia

- 28. IMPORTANȚA ECOENDOSCOPIEI ȘI COLANGIOPANCREATOGRAFIEI RETROGRADE ENDOSCOPICE ÎN DIAGNOSTICUL FORMAȚIUNILOR CEFALO- PANCREATICE 183**
 BARBU Anna, ILIE Mădălina, CONSTANTINESCU Gabriel, DIACONU Camelia
- 29. COLANGITA BILIARĂ PRIMARĂ SERONEGATIVĂ – DILEMĂ DIAGNOSTICĂ... 190**
 CHIRVAS Elena, LUPAȘCO Iulianna, TCACIUC Eugen, ȚURCANU Adela, MUNTEANU Andrei
- 30. PARTICULARITĂȚILE PANCREATITEI LA COPII..... 201**
 RABA Tatiana
- 31. AGENȚI BIOLOGICI VERSUS IMUNOSUPRESOARE ÎN TRATAMENTUL BOLII CROHN 207**
 BUCUR Denisa, ILIE Mădălina, CONSTANTINESCU Gabriel, DIACONU Camelia
- 32. ABORDAREA COMPLEXĂ NECHIRURGICALĂ A UNEI COLECȚII PANCREATICE NECROZATE 215**
 PLOTOGEA Oana, ILIE Mădălina, ȘANDRU Vasile, DIACONU Camelia
- 33. LIMFOMUL NON-HODGKIN TIP 1..... 221**
 BURUIANĂ Sanda
- 34. LIMFOMUL NON-HODGKIN TIP 2..... 226**
 BURUIANĂ Sanda
- 35. LIMFOMUL NON-HODGKIN TIP 3..... 231**
 BURUIANĂ Sanda
- 36. COLICA RENALĂ – O FORMĂ RARĂ DE PREZENTARE A TUMORILOR UROTELIALE.....236**
 MARCU Dragoș, MISCHIANU Dan, BRATU Ovidiu
- 37. IMPORTANȚA BIOPSIEI RENALE ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI PENTRU ALEGEREA TRATAMENTULUI ADAPTAT SEVERITĂȚII BOLII ȘI VÂRSTEI PACIENTULUI..... 243**
 ANDRONESI Andreea, ISMAIL Gener

38. TUMORĂ VEZICALĂ INFILTRATIVĂ – NEOVEZICĂ ILEALĂ ORTOTOPICĂ CONTINENTĂ	254
MARCU Dragoș, MISCHIANU Dan, BRATU Ovidiu	
39. PROLAPSUL GENITAL – O CAUZĂ RARĂ A UROSEPSISULUI	262
MARCU Dragoș, MISCHIANU Dan, BRATU Ovidiu	
40. PLEUREZIE TUBERCULOASĂ LA UN BOLNAV CU DIABET ZAHARAT	269
LASLO Crista, PARASCHIV Bianca, DIACONU Camelia	
41. ADENOCARCINOMUL BRONHO-PULMONAR.....	277
GHEORGHE Gina, VERINCEANU Liviu, DIACONU Camelia	
42. METOTREXAT CA ALTERNATIVĂ LA CORTICOTERAPIE ÎN TRATAMENTUL SARCOIDOZEI.....	287
BELCIU Diana, BODOARCĂ Samuel	
43. PRINCIPII DE REABILITARE MEDICO-SOCIALĂ DUPĂ ARTROPLASTIA TOTALĂ DE ȘOLD	297
TĂBĂRȚĂ Alisa, PASCAL Oleg	
44. TROMBOZĂ DEZINVOLTĂ, TROMBOEMBOLIE FUNESTĂ.....	304
MAZUR Minodora, CIOBANU Gheorghe, MAZUR-NICORICI Lucia	
45. ACROMEGALIE: RECIDIVA TARDIVĂ.....	311
CARSOTE Mara, VALEA Ana, DIACONU Camelia	
46. DIFICULTATEA DIAGNOSTICĂ ÎN ONCOLOGIE	320
NICORICI Aliona, STRATAN Valentina	
47. HEMOGLOBINOPATIA D – CAZ RAR DE ANEMIE HEMOLITICĂ EREDITARĂ	325
MIHALACHI-ANGHEL Maria	

Partea I

1. TALAZURILE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC CU DEBUT LA COPIL

Lucia MAZUR-NICORICI, Ninel REVENCO

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES), prin dimensiunea sa, comportă o povară semnificativă cu reflecție asupra pacientului, familiei sale, cu impact social și economic important, atât la pacienții cu debut la vârstă adultă, cât și la cei cu debut în copilărie. Aspectul specific în cadrul LES afectează starea de bine a pacientului, cauzând dificultăți în adaptarea socială a individului: depresie, izolare, autodiscriminare, umilință și posibil comportament social rezervat. Dovezile științifice din ultimele decenii au demonstrat că boala necontrolată și complicațiile ei sunt responsabile pentru majoritatea rezultatelor negative sau consecințele fie ale bolii, fie ale comorbidităților sau tratamentului administrat, ce determină leziuni organice ireversibile.

Prezentarea cazului

Pacienta de sex feminin, în vârstă de 35 de ani, fiind inclusă în programul de cercetare, s-a prezentat la vizita de recrutare în iunie 2015, cu bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat, pacienta nu prezenta acuze subiective. Anamneza bolii: primele semne ale bolii au debutat la vârsta de 16 ani, în luna aprilie, cu fatigabilitate severă, febră 38⁰ C, dureri articulare, hematurie. Cu scopul de a stabili diagnosticul clinic, au fost indicate examene clinice și de laborator incluse în fișa de cercetare, care au inclus examenul general al sângelui, sumarul urinei, examenul biochimic al sângelui și teste imunologice. Peste 2 săptămâni de la debut s-a conturat diagnosticul de LES, cu evoluție acută și nefrită lupică. În prezența diagnosticului cert și a tratamentului medicamentos cu Prednisolon 40 mg/zi, Cyclofosfan 200 mg/ 2 zile, calciu și vit. D3 timp de 3 luni de la debut, s-a obținut diminuarea activității bolii, urmată de scăderea dozei de glucocorticosteroizi (GCS) până la 10 mg/zi și suspendarea ciclofosfanului peste 2 luni.

Istoricul vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este primul copil în familie, din localitate rurală. La vârsta de 18 ani s-a dezvoltat

necroza avasculară caracterizată prin dureri moderate-severe, modificarea mersului progresiv. Dintre factorii de risc identificați au fost menționați: expunerea la razele UV, stresul cauzat de plecarea mamei la munci peste hotare.

În perioada de remisiune medicamentos controlată, la vârsta de 26 ani s-a căsătorit; cu acordul și sub supravegherea specialiștilor, peste 1 an a născut un băiețel sănătos. Peste 2 ani de la căsătorie au divorțat. Copilul a rămas în grija mamei, ambii locuind în casa părintească.

Examenul obiectiv: starea generală este satisfăcătoare, atitudine activă, constituție normostenică, indicele de masă corporală (IMC) 27,8 kg/m², tegumente roz-pale. Ganglionii limfatici periferici submandibulari, cervicali, supraclaviculari, subclaviculari, axilari și inghinali – nepalpabili. Edeme periferice absente. Zgomotele cordului ritmice, sonore, sufluri absente. Limba umedă, curată, abdomenul moale, indolor, ficat și splină în limite normale. Examenul reno-urinar nu a înregistrat modificări patologice. Examenul sistemului musculoscheletic: articulațiile coxofemorale dreaptă și stângă au fost protezate, la vârsta de 24 de ani, peste 14 ani de la debut pe dreapta și pe stânga la vârsta de 27 de ani. Starea de conștiență a pacientei este normală, fără deficite senzitivomotorii. Semnele vitale: alura ventriculară 60/min, tensiunea arterială 112/75 mmHg.

Examenul paraclinic efectuat la momentul vizitei a identificat un sindrom inflamator biologic minimal (VSH 8 mm/h, PCR 6 mg/dL), Ac anti-ANDdc 38 U/mL, ANA <1:100 și fracțiile libere ale complementului C3 și C4 în limitele normale. Analiza generală a sângelui și a urinei nu a înregistrat devieri de la limitele normale.

Rezultatul aplicării instrumentelor clinice: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) a fost de 2 puncte (în baza creșterii Ac anti-ADN), iar Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Glucocorticosteroid Index (SLEDAI-2KG) 3 puncte, astfel activitatea maladiei a fost considerată joasă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 2 puncte prin prezența necrozei capului femural bilateral. Evaluarea de către pacientă Physician Global Assessment (PGA) a fost de 33 mm, iar SELINA-SEDAI Modification of the Physician's Global Assessment (MDGA) 18 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a supraapreciat starea sa globală. Aprecierea statutului socio-economic al pacientei, utilizând scala Kuppaswamy, a demonstrat un scor de 17 puncte (acumulând 4 pct. din scorul educațional, anii de studii, 12 pct din scorul ocupațional și doar 1 pct din venitul lunar al familiei pacientului). Acest

punctaj este interpretat drept statut socioeconomic jos. În acest context, putem remarca debutul acut al lupusului eritematos sistemic la o fetiță de numai 16 ani, cu afectarea rinichilor, care a necesitat glucocorticosteroizi în doză de 1 mg/kg corp, citostatice, respectând recomandările American College of Rheumatology (ACR) 1997. Dezvoltarea necrozei avasculare a capului femural este consecința tratamentului ținut asupra organismului în curs de creștere, de altfel conturat prin indicele de lezare organică. Totodată, o altă consecință nemedicală, fiind calificată drept socială, a fost abandonarea școlii din cauza bolii și nemijlocit din cauza desfigurării chipului, corpului și psihicului. Pe motiv de complicații ale maladiei, cu afectarea mai multor organe și sisteme, imposibilitatea continuării studiilor, pacienta a primit dizabilitate în conformitate cu criteriile estimate. Reieșind din cele relatate, pensia alimentară oferită pacientei noastre se estimează la 860 lei md. Am apreciat calitatea vieții prin SF-8, am demonstrat componentul fizic de 38,7 puncte, atunci când componentul mintal a fost mai jos, constituind 35,3 puncte.

De altfel, rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis elucidarea stării reale a pacientei prin prisma instrumentelor moderne de abordare a LES, remarcând: statut de activitate joasă a bolii cu modificări imunologice (prezența anti-ADNdc), SLICC/ACR IL - 2 puncte, lipsa comorbidităților, dizabilitate și statut de șomer cu nivel socioeconomic jos.

La momentul cercetării, pacienta administrează tratament: GCS în doză de 5 mg/prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochina (HCQ) 200 mg/zi, calciu și vitamina D3.

Particularitatea cazului

Pacienta prezentată demonstrează debutul acut al lupusului eritematos sistemic în copilărie, stabilit în termeni raționali, peste 2 săptămâni de la debutul propriu-zis al maladiei, cu afectare renală care a presupus tratament cu doze mari de GCS, combinat cu citostatice, tolerate dificil de pacientă. De altfel, afectarea renală presupune prognostic rezervat, lezare organică precoce, limitări fizice — fatigabilitatea, facies cushingoid, vergeturi, obezitate și sociale — lipsa de încredere, lipsa stimei de sine, negarea, depresia.

O altă problemă ce a rezultat din diagnosticul de LES, inclusiv tratamentul administrat, a fost neglijarea școlarizării, dizabilitate precoce, ulterior

limitarea angajării în câmpul muncii, lipsa locurilor de muncă adaptate pentru pacienți cu nevoi speciale, dar și din cauza simptomelor ca și fatigabilitate, modificări de cogniție, care au potențial de a progresa spre lezări ireversibile. Totodată, această pacientă a avut venituri mici, din aceleași motive posibil s-a ajuns la divorț și creșterea copilului de una singură, din veniturile suplimentare – de la părinți. În martie 2018, în satul natal s-a deschis o brutărie și pacienta a efectuat un curs de 3 luni, pentru a se angaja.

Astfel, în cazul pacientei prezentate, diagnosticul de LES a fost stabilit în timp oportun, peste 2 săptămâni de la debutul real al maladiei, ceea ce a presupus administrarea precoce a GCS și citostaticelor, ce au permis oprirea activității bolii, totodată are statut de activitate joasă a bolii pe durata mare a bolii, dar și progresia necrozei avasculare cauzată de însuși LES, administrarea GCS la vârsta de creștere, fiind cuantificată ca și lezare organică SLICC/ACR IL cu 2 puncte (2 articulații), protezată mai târziu (8). Prezența limitărilor funcționale ale membrilor, dar și desfigurarea, au influențat negativ nivelul calității vieții pacientei prin componentul mintal al SF- 8 doar de 38,7 puncte, raportat la media din populația generală de peste 50 puncte. Pentru a face față împrejurărilor, a schimbat statutul de șomer prin training de brutar, ulterior fiind angajată și lucrează 6 ore pe zi. Pacienta a necesitat suport psihologic, adresându-se la școala pacientului cu lupus eritematos sistemic - unde a primit acest suport psihologic și social, care a motivat-o să scrie un eseu care a început cu următoarele cuvinte: "... Mi se pare potrivită alegerea cuvântului latinesc "lupus" (adică lup), fiindcă lupul din viața mea este lupusul eritematos sistemic..., care treptat s-a transformat, în conceptul meu, în simbolul lupusului-fluturaș....Azi, la vârsta de 36 ani sunt o femeie fericită, dar nu și împlinită - am casa părintească, am mamă, un băiețel ascultător și grijuliu, am de lucru, am un venit cu care am început să mă descurc, am prieteni cu același destin, am școala lupusului unde și aștept cu drag să vin, să văd ce surprize ne așteaptă, dar mai aștept să fiu iubită!"

În figura de mai jos este ilustrat cazul pacientei cu leziuni ale necrozei avasculare până la intervenție și după protezarea șoldurilor (Fig. 1).



Figura 1. Radiografia articulațiilor coxofemorale. Necroza avasculară bilaterală



Figura 2. Radiografia articulațiilor coxofemorale. Stare după protezarea șoldului drept



Figura 3. Pacienta cu fiul său de 12 ani (accept personal).

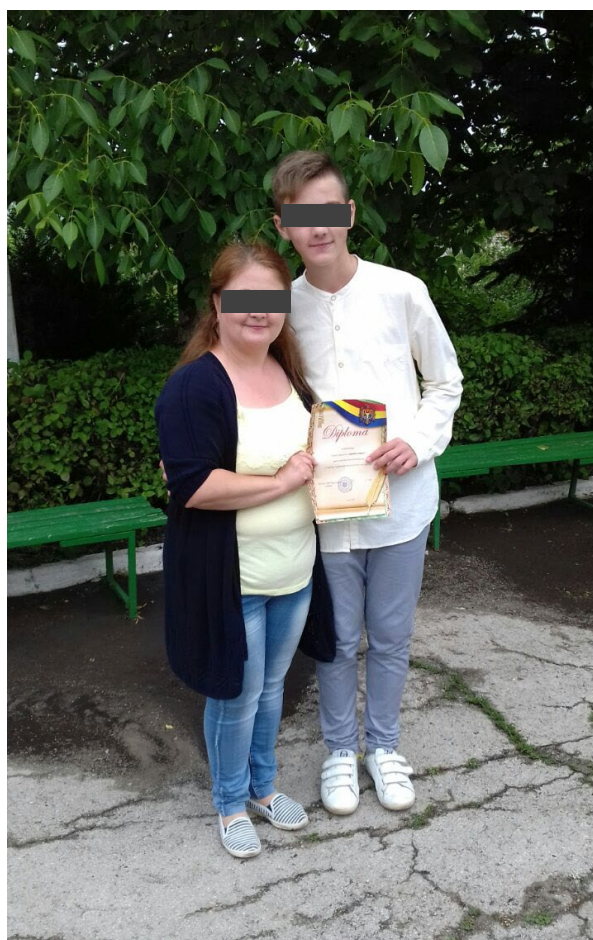


Figura 4. Pacienta cu fiul său, 2019

Concluzii

Lupusul cu debut în copilărie a presupus evoluție acută, stabilirea diagnosticului precoce și tratament adecvat. La vârsta de maturitate pacienta s-a prezentat cu activitate minimală, medicamentos controlată, cu indicele lezării mare, diminuarea calității vieții și statut social- economic jos.

Bibliografie

1. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:538–546.
2. Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17:596–604.
3. Levy Deborah M, and Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59(2): 345–364.
4. Rina M, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(4): 218.
5. Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, Panopalis P, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;15:13–20.
6. Ambrose N, Morgan A, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016; 25(14): 1542–1550.
7. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1130–1135.
8. Mazur-Nicorici Lucia. Impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic. Chișinău, 2019, p. 183-198.

2. MOZAICUL EFECTULUI BOLII ÎN DERMATOMIOZITĂ

**Minodora MAZUR, Natalia LOGHIN-OPREA, Snejana VETRILĂ,
Viorel VETRILĂ, Lucia MAZUR-NICORICI**

Introducere

Miopatiile inflamatorii idiopatice reprezintă un grup heterogen de boli autoimune, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală simetrică, lent-progresivă și fatigabilitate. Din acest grup fac parte polimiozita, dermatomiozita (DM) și miozita cu corpi de incluziune. În dermatomiozită se asociază și manifestări cutanate patognomonice: papule și semnul Gottron, rash heliotrop etc (1). Boala se poate instala la orice vârstă, peak-ul fiind 40-50 ani, cu predilecție la femei într-un raport de 2:1. Deși DM este considerată patologie ce se supune tratamentului, prognosticul bolii rămâne insuficient elucidat. În literatura de specialitate, datele referitoare la consecințele bolii și factorii de prognostic variază, datorită studiilor clinice efectuate pe grupuri mici de pacienți și utilizarea unor variate criterii de diagnostic și clasificarea bolii, ce au generat imperfecțiuni metodologice (2-4). Toate acestea dictează necesitatea abordării complexe și holistice a pacientului cu dermatomiozită.

Prezentarea cazului

Pacienta O.A., 44 de ani, diagnosticată cu DM în 2007, s-a adresat pentru o consultație curentă la reumatolog în ianuarie 2017, prezentând eritem facial persistent, fatigabilitate progresivă, slăbiciune musculară simetrică în centura scapulară și pelvină, dureri articulare talocrurale pe dreapta, genunchiul drept și scapulo-humeral bilateral cu limitarea mobilității articulare, disfagie moderată, disfonie intermitentă, anxietate și cefalee.

Din anamneză se cunoaște că boala a debutat prin apariția eritemului facial heliotrop, dificultăților de ridicare a brațelor și de urcare a scărilor, fatigabilitate, artralгии, subfebrilitate. Diagnosticul de dermatomiozită a fost confirmat în baza criteriilor de diagnostic Bohan și Peter (1975) prin prezența nivelului crescut al creatinfosfokinazei, date sugestive la electromiografie și modificări specifice la biopsia musculară (5,6). A fost instituit tratamentul cu glucocorticosteroizi (GCS) în doză de 1 mg/kg/zi –

tablete Prednisolon 50 mg/zi în asociere cu puls-terapie programată cu Sol. Metilprednisolone 250 mg i/v 3 zile consecutiv și tablete Ca D3. De menționat că evoluția bolii de la debut a fost polyciclică, cu multiple acutizări, ceea ce a necesitat asocierea la tratament a medicației de linia a doua: Cyclofosamidă 200 mg (după schemă), tab. Hydroxiclorochină 200 mg/24 ore, heparine cu greutate moleculară mică. La momentul adresării, este sub tratament de întreținere cu Metilprednisolone 8 mg/zi, tab. Hydroxiclorochină 200 mg/zi, tab. Ca Vit D3 500 mg/zi, tab. Aspirină 75 mg/zi și tab. Acid Ibandronic 150 mg/lună, tab. Losartan 50 mg/zi, tab. Atorvastatină 5 mg/zi și Enoxaparină 20 mg-0,2 ml, subcutanat programat. Obiectiv, la momentul vizitei am constatat că pacienta utilizează baston, tegumentele feței cu modificări maculo-papulare, preponderent zonele malare, multiple erupții vasculare pe membre. Examenul sistemului musculoscheletal a relevat atrofie musculară mai accentuată în membrele inferioare, calcinoză nodulară în mușchii fesieri. Am determinat forța musculară prin testul muscular manual al 8 grupe de mușchi unilateral (MMT-8) și am obținut 48 din 80 puncte, interpretată ca forță musculară moderată. Numărul articulațiilor dureroase – 4, inclusiv articulația talocrurală stângă imobilizată cu langhetă postoperator după artrodeză (Fig.1). Am aplicat scala Rankin pentru evaluarea dizabilității, care a indicat scorul 3, ce semnifică dizabilitate moderată.

Gradul de activitate a bolii a fost evaluat prin instrumente clinice: activitatea globală a bolii de către pacient prin scala Visual Analog Scale-Patient Global Assessment (VAS-PGA) - 60 mm și de către medic – MDGA, ce a indicat 50 mm, relevând tendința de supraapreciere a bolii de către pacientă.



Fig.1. Radiografia articulațiilor talocrurale:

- a,b: preoperator: semne de necroză avasculară a talusului pe stânga;
- c. postoperator: artrodeza după Adams a articulației talocrurale stângi

Cu scopul de a cuantifica consecințele bolii la pacientă, am aplicat instrumentul de evaluare a Indicelui Lezării în Miozite (MDI), ce presupune

identificarea leziunilor anatomice, fiziologice sau funcționale persistente pe o perioadă de cel puțin 6 luni de la debutul bolii, repartizată pe domenii: muscular, scheletic, cutanat, gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular, endocrin, vascular periferic și ocular (Tabel 1).

Tabelul 1. Distribuția consecințelor bolii după domenii conform indicelui lezării în miozite

Domeniul cercetat	Lezarea depistată
Muscular	Atrofie musculară
	Disfuncție musculară
Scheletic	Necroză avasculară osoasă difuză
	Osteoporoză fără fractură clinică
Cutanat	Calcinoză nodulară superficială
Gastrointestinal	Disfagie persistentă
	Dismotilitate gastrointestinală cu tendință spre diaree
Pulmonar	Disfonie
Cardiovascular	Hipertensiune arterială
Endocrin	Miom uterin operat, amenoree secundară
	Dislipidemie
Vascular periferic	Claudicație
Ocular	Cataractă operată bilaterală

Afectarea musculară lezională s-a manifestat prin atrofie și disfuncție musculară, demonstrată prin scăderea toleranței la exerciții fizice aerobice. Lezarea cutanată s-a manifestat prin calcinoză nodulară superficială la nivelul mușchilor fesieri.

Implicările vasculare persistente în cadrul bolii au generat leziuni ireversibile în sistemul osos, prin dezvoltarea necrozei avasculare multiple: a capului femural bilateral, tratată prin artroplastie totală de șold în 2010 și 2011 (Fig. 2), a femurului – soluționată prin debridare artroscopică a genunchiului cu înlăturarea fragmentelor cartilajului, a talusului, care a fost indicație pentru artrodeza articulației talocrurale stângi. Scanarea duplex a vaselor cerebrale intra/extracraniene a depistat o placă de aterom la nivelul bifurcației arterei carotide comune, hemodinamic neimportantă. Pentru evaluarea osteoporozei s-a efectuat osteodensitometria DEXA, cu scorul T-3,0, ce confirmă osteoporoza fără fractură clinică. Aparatul digestiv este implicat prin disfagie și dismotilitate gastrointestinală, cu tendință spre diaree. Consecințele ireversibile ale aparatului respirator sunt manifestate

prin disfonia persistentă. Hipertensiunea arterială prezentă timp de 6 luni și tratamentul antihipertensiv continuu este criteriu de lezare a sistemului cardiovascular.

Lezarea sistemului endocrin s-a manifestat prin amenoree secundară histerectomiei din cauza miomului uterin. Un alt aspect al lezării endocrine este dislipidemia, cu valori maxime ale colesterolului total până la 7,1 mmol/L. Lezarea oculară a inclus cataractă la ambii ochi și a necesitat înlocuirea cu cristalin artificial.

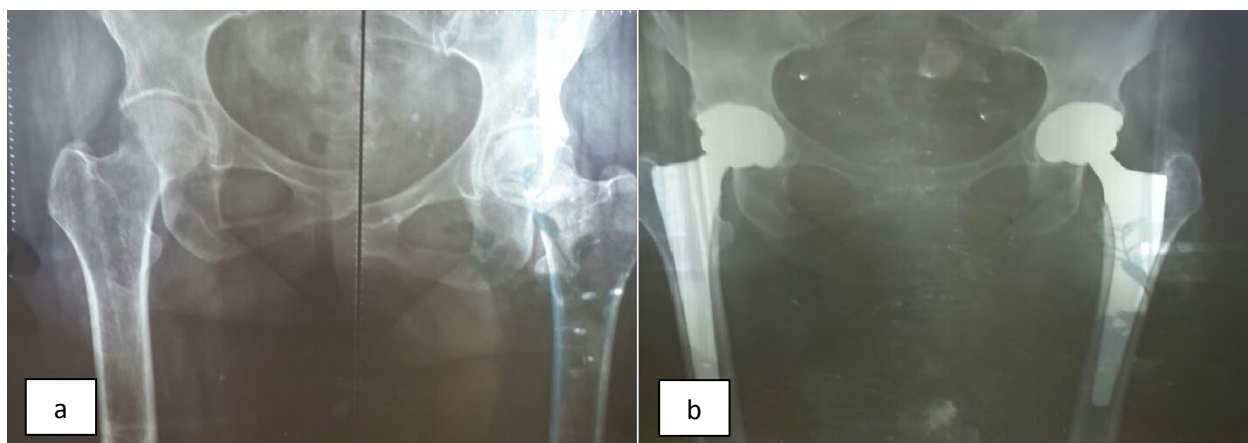


Fig. 2. Radiografia articulațiilor coxofemorale:

- a. preoperator: necroză avasculară a capului femural;
- b. postoperator: artroplastia totală de șold bilateral

Am fost interesați să apreciem calitatea vieții prin chestionarul SF-8, care a constatat impactul negativ semnificativ asupra calității vieții pacientei, atât pe componentul fizic, cu scorul de 32,57 puncte, cât și pe cel mental -18,51 puncte.

Discuții

Cazul clinic al pacientei diagnosticată și tratată cu dermatomiozită timp de 9 ani prezintă interes prin consecințele nefaste ale bolii asupra sistemelor și organelor. Am analizat modificările ireversibile prin prisma bolii propriuzise și ca urmare a tratamentului de durată. Consecința determinată de activitatea bolii este atrofia musculară, cu limitarea funcției sistemului osteoarticular și limitarea mobilității pacientei, fiind în concordanță cu datele din literatura de specialitate, ce relatează că doar 80 % din pacienții cu MII își recapătă complet forța musculară. Lezarea cutanată, gastrointestinală, disfonia, precum și lezarea vasculară periferică deasemenea se încadrează în modificări datorate activității bolii. Necroza

avasculară multiplă se explică prin două mecanisme: afectarea vasculară persistentă și tratamentul de durată cu GCS. Hipertensiunea arterială, cataracta, osteoporoza, hiperlipidemia sunt lezări care au influențat semnificativ cursul bolii, în pofida tratamentului complex administrat de la debutul dermatomiozitei. De remarcat că în cazul prezentat boala nu este activă, dar modificările constatate la ora actuală, ce provin din lezarea ireversibilă, au un efect cumulativ ce implică semnificativ calitatea vieții pacientei și a familiei acesteia.

Concluzii

Dermatomiozita pe termen lung are impact major asupra abilității funcționale și calității vieții pacienților, inclusiv în condițiile când activitatea bolii este controlată. Cunoașterea și studierea spectrului de consecințe în timp a miopatiilor necesită o abordare multidisciplinară esențială în prevenirea acestora și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. Lundberg I, Cooper R, Chinoy H. Polymyositis and dermatomyositis. *EULAR Textb Rheum Dis* 2012;568-593.
2. Benveniste O, Rider LG, ENMC Myositis Outcomes Study Group. 213th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in idiopathic inflammatory myopathies, Heemskerk, The Netherlands, 18-20 September 2015, *Neuromuscul Disord* 2016; 26(8):523-34.
3. Ponyi A. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositi. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44(1), p. 83-8.
4. Bronner IM. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(11):1456-61.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first part). *N Engl J Med*. 1975; 292:344–347.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second part). *N Engl J Med*. 1975; 292:403–40.

3. TRATAMENTUL COMPLEX AL ARTRITEI REUMATOIDE DINCOLO DE APARENȚE

**Lucia MAZUR-NICORICI, Victoria CHIHAI, Valeriu ISTRATI,
Victoria SADOVICI-BOBEICĂ, DAMAȘCAN Ghenadie,
Minodora MAZUR**

Introducere

Artrita reumatoidă (AR) este o maladie inflamatorie cronică, care tipic afectează articulațiile de dimensiune medie și mică. AR afectează aproximativ 0,5-1% din populația adultă a Europei și Americii de Nord, cu variații considerabile de la o regiune la alta (1). Prevalența AR estimată pentru țările Europei de Sud este de 3,3 cazuri la 1000, iar în Nordul Europei sunt în medie 5 cazuri la 1000 locuitori. Femeile sunt afectate de 3 ori mai frecvent decât bărbații (2). Tabloul clinic al AR este dominat de durere articulară de tip inflamator, pierderea progresivă a mobilității articulare și a abilităților de a efectua activitățile cotidiene. Durerea și dizabilitatea sunt factorii ce duc la stres, depresie și oboseală cronică. De asemenea, nivelul ridicat de dizabilitate are impact negativ asupra vieții sociale și stării psihologice a pacientului (3). Reabilitarea medicală este suport pentru îmbunătățirea și menținerea mobilității articulare la pacienții cu artrită reumatoidă.

Prezentarea cazului

Pacienta A.C., 22 ani, din mediul urban, studentă, a fost internată în secția IV a Institutului de Cardiologie (Chișinău) cu acuzele: dureri articulare simetrice la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor, genunchilor, șoldului și gleznei, asociate cu redoare matinală de 90 minute. Concomitent, pacienta acuza mialgii difuze, astenie, febră, inapetență, scădere ponderală 4 kg timp de 2 luni.

Din istoricul bolii se remarcă faptul că durerile articulare au debutat cu aproximativ 8 săptămâni în urmă, cu afectarea primară a articulațiilor mici

ale mâinilor bilateral, asociate de tumefieri articulare. La internare pacienta s-a prezentat în scaun cu rotile, însoțită de rude (Foto 1).

Pacienta este nefumătoare și neagă consumul de alcool și droguri. Anamneza heredocolaterală negativă pentru patologii autoimune.

La examenul obiectiv: evaluarea articulațiilor a identificat numărul articulațiilor tumefiate (NAT) 9 (articulațiile radio-cubito-carpene, metacarpofalangiene, interfalangieneproximale și metatarsofalangiene), numărul articulațiilor dureroase (NAD) 14 (genunchi, șold, gleznă, articulații mici ale mâinilor și picioarelor). Nivelul durerii, apreciat prin scala vizuală analogică VAS, a evidențiat durere intensă, cu valoare VAS 92 mm.

Rezultatele investigațiilor complementare. Nivelul proteinei C reactive a fost de 7,28 mg/dL (N<0,5), factorul reumatoid 63,1 UI/mL (N<14,0), anticorpul anti CCP 227 U/mL (N<20U/mL), VSH 32 mm/oră. Explorarea imagistică nu a decelat modificări patologice la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor sau plantelor, fapt explicat prin apariția modificărilor caracteristice ale artritei reumatoide după cel puțin 6 luni de evoluție a bolii.

Diagnosticul. În baza semnelor clinice și a modificărilor paraclinice, prin aplicarea criteriilor de clasificare European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) 2010, a fost stabilit diagnosticul: artrită reumatoidă, poliartrită seropozitivă la debut, activitate DAS28 5,3 puncte, stadiul radiologic I. Insuficiența funcției articulare grad IV.

Discuții

Artrita reumatoidă este o patologie ce afectează cu precădere femeile de vârstă tânără și netratată la timp poate cauza modificări structurale articulare ireversibile. Reieșind din cele menționate, diagnosticul precoce al bolii și inițierea terapiei de bază în timp util au o semnificație majoră. La pacienta noastră, diagnosticul a fost stabilit în baza criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2000, iar diagnosticul diferențial a fost efectuat cu alte patologii articulare inflamatorii (Tabelul 1).

Tabelul 1. Diagnosticul diferențial al artritei reumatoide

Criterii	LES	Polimialgia reumatică	Artrita reumatoidă
Manifestări cutanate	+		
Fotosensibilitatea	+		
Astenie cronică	+	+	+
Scădere din greutate	+		+
Artralgii	+	+	+
Pericardită, pleurită	+		
Anemie, trombocitopenie, leucopenie, limfopenie	+		
Nefropatie	+		
FR			+
Febra	+		+
Redoare matinală		+	+
Articulații tumefiate			+
Vârsta >60ani		+	
Preponderent bărbați		+	
Redoarea articulațiilor vertebrale		+	

Diagnosticul pozitiv al AR a fost efectuat pe baza criteriilor clinice și biologice EULAR/ACR 2010:

1. Durere și tumefiere articulară în >10 articulații mici.
2. Durata simptomelor de cel puțin șase săptămâni.
3. Prezența markerilor de inflamație serologici (VSH și PCR crescute).
4. Prezența factorului reumatoid și anti-CCP pozitiv.

Diagnosticul funcțional clasa III. La pacienții cu AR diagnosticul funcțional are o importanță majoră. Modificările funcționale influențează prognosticul pe baza căruia pacienta va putea sau nu să-și desfășoare în continuare activitatea sa social-profesională, familială sau chiar autodeservirea. În funcție de aceste modificări funcționale și stadiul radiologic al bolii, se vor stabili obiectivele și mijloacele de tratament necesare pentru reabilitarea pacientului. În această ordine de idei, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a elaborat clasificarea clinico-funcțională pentru pacienții cu AR (1).

Clasificarea clinico-funcțională (după criteriile Steinbrocker (1,4) descrie patru clase funcționale:

Clasa I – capabil de orice activitate, bolnavul desfășoară activitate fizică normală, poate efectua normal toate activitățile zilnice.

Clasa II – restricție moderată, activitățile zilnice pot fi efectuate, dar cu durere și cu reducerea mobilității articulare.

Clasa III – restricție marcată, bolnavul are capacitate de autoîngrijire și unele ocupații nesolicitante.

Clasa IV – bolnavul este imobilizat la pat sau în scaun cu rotile, posibil puțină autoîngrijire sau nu poate să se autoîngrijească (6).

Statutul funcțional al pacientei a fost evaluat prin: indexul funcțional Lee – 24p, durerea VAS – 92 mm. Activitățile zilnice prin scala Health Assessment Questionnaire (HAQ) – 29p.

Evoluție. Pentru că permite evaluarea succesului terapeutic și ajustarea tratamentului, este importantă aprecierea nivelului de activitate al bolii (6). Ghidurile actuale susțin că scopul terapiei în AR trebuie să fie obținerea remisiunii sau activitate redusă/minimă la toți pacienții.

Pacienta a fost evaluată prin Disease Activity Score (DAS-28) = scor de activitate al bolii, care include evaluarea a 28 de articulații (sensibilitate, tumefiere), evaluarea globală a pacientului (scală 0-10), evaluarea globală a medicului (scală de la 0-10), nivelul proteinei C reactive (mg/dL). Indicele DAS-28 pentru pacientă a fost calculat on-line, accesând site-ul www.das-score.nl cu valoarea 5,3 puncte – activitate înaltă.

La pacientă afectarea articulară a fost stabilită drept severă, cu lipsa manifestărilor extraarticulare și a problemelor psihosociale, ceea ce a favorizat un prognostic pozitiv.

Tratament. Terapia farmacologică are ca scop obținerea și menținerea remisiunii, motiv pentru care se recomandă inițierea unui tratament agresiv cât mai precoce în evoluția bolii (ideal înainte de apariția modificărilor radiologice (5)). În acest scop, monitorizarea răspunsului terapeutic și reajustarea tratamentului se face la fiecare 3 luni până la obținerea remisiunii.

Am selectat terapia de fond cu Methotrexat, mizând pe scăderea sintezei bazelor purinice și exercitarea acțiunii maxime la 4-6 săptămâni de la inițiere, doza-țintă fiind 20-25 mg pe săptămână. Medicația a fost administrată în doza de 12,5 mg o dată pe săptămână, cu monitorizare lunară

a hemoleucogramei și a nivelului seric al transaminazelor. Un loc important în cadrul tratamentului este abordarea complexă a pacienților prin remedii medicamentoase și reabilitare. Tratamentul de reabilitare a avut ca obiective:

- Reducerea inflamației și durerii, a redorilor articulare.
- Menținerea și îmbunătățirea ariei de mișcare, prezervarea funcției, protejarea articulațiilor susceptibile, creșterea forței și rezistenței musculare.
- Prevenirea deformărilor articulare, utilizarea articulațiilor și musculaturii în mod eficient și în siguranță, limitarea dizabilității.

Terapia fizică antalgică determină reducerea durerii pentru o perioadă scurtă de 1-2 ore, contribuind la încălzirea mușchilor sau combaterea contracturii musculare. Astfel, este pregătit terenul pentru exercițiile terapeutice sau pentru activitățile de viață zilnice (ADL). Pentru pacienta în cauză, în tratamentul de reabilitare fiziofuncțională au fost aplicate două forme de terapie fizică analgezică: aplicațiile termice reci (crioterapia) și stimularea electrică în regim antalgic. Termoterapia-crioterapia a fost folosită doar ca tratament paliativ sau adjuvant al exercițiilor fizice la pacienții cu AR. Stimularea electrică analgetică are un rol limitat în tratamentul bolnavilor cu AR, este eficientă doar în scăderea durerii persistente localizate. În acest scop, am aplicat aparatul TENS (neurostimulare electrică transcutanată) zilnic 15 minute în proiecția articulațiilor dureroase, 12 ședințe, deoarece CIF (curenții interferențiali), având efect caloric pronunțat, nu vor avea acțiune antalgică la pacienții cu multe articulații afectate. Pentru tratamentul fiziofuncțional activ (kinetoterapeutic) în acest caz am stabilit următoarele obiective:

- Prevenirea și corectarea deformațiilor și anchilozelor.
- Combaterea durerii și a inflamației.
- Menținerea sau creșterea mobilității articulare.
- Menținerea sau creșterea forței și rezistenței musculare.

În baza acestor obiective, am selectat patru tipuri de exerciții:

1. Mobilizare activă pentru menținerea mobilității articulare și a flexibilității țesuturilor moi.
2. Exerciții de tonifiere musculară pentru menținerea sau refacerea forței musculare.

3. Exerciții de condiționare pentru menținerea sau refacerea rezistenței și a capacității aerobice.

4. Tehnici pasive de mobilizare articulară.

Pentru restabilirea funcțională a mâinii am selectat:

- Exerciții pentru ameliorarea deviației cubitale.
- Exerciții pentru deformarea „în butonieră” a degetelor.
- Exerciții pentru degetul „în gât de lebădă”.
- Exerciții pentru deformarea policelui în „Z”, care zilnic au fost incluse în ședințele de kinetoterapie asistată. Durata ședințelor - 40 min.

Tratamentul prin masaj al regiunii ”gulerului” și membrelor superioare și inferioare, cu durata de 30 minute zilnic, în 12 ședințe, a avut de asemenea un rol deosebit în tratamentul pacientei. Efectele benefice ale acestuia au fost resimțite la nivelul tegumentelor, al circulației periferice de retur și asupra stării psihice a pacientei.

Tratamentul fiziofuncțional activ a fost efectuat cu ajutorul kinetoterapeutului și de sine stătător timp de 12 săptămâni.

După 12 săptămâni de tratament fiziofuncțional:

Indexul funcțional Lee – 6p, durerea VAS – 29 p, activitățile zilnice scala HAQ – 2p.

La examinarea finală, pacienta s-a prezentat fără însoțitor, se deplasează de sine stătător, a remarcat că poate utiliza scuterul (Foto 2). Pacienta merge, lucrează și este fericită (Foto 3-4).

Concluzii

Artrita reumatoidă este o afecțiune inflamatorie cronică, cu evoluție progresivă, care afectează cu predilecție femeile la vârsta aptă de muncă. Evaluarea complexă a pacienților cu această patologie implică aprecierea activității bolii prin instrumente clinice validate – DAS-28. Tratamentul include administrarea remediilor de bază, antiinflamatorilor nonsteroidiene și a glucocorticosteroizilor, în comun cu reabilitarea medicală, ceea ce permite obținerea remisiunii clinice la pacienții cu artrită reumatoidă.

Bibliografie

1. Garrison JS. Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation, Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
2. Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, van Laar JM. EULAR, Textbook of Rheumatic Diseases, first edition 2012, p. 207.
3. Melnes IB, Vieira-Sausa E, Fonseca JE. EULAR, Textbook of Rheumatic Diseases, first edition 2012, p. 229.
4. Ionescu R. Esențialul în reumatologie. Editura Medicală Amaltea, București, 2006.
5. Onac I, Pop L. Biostimularea laser, efecte biologice și terapeutice. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2009.
6. Onac I. Reabilitare medicală. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2013, 17 p.



Foto 1. Pacienta A.C. 01.08.2016



Foto 2. Pacienta A.C. 08.06.2017



Foto 3. Pacienta A.C. 11.06.2018



Foto 4. Pacienta A.C. 08.04.2019

Perioada scaunului cu rotile pentru 4 ani a fost o încercare pentru mine. Cu sprijinul familiei, oamenilor de bună credință și mai cu seamă a medicilor am depășit-o. Am pus de sine stătător din nou picioarele pe pământ în brațele doctorului, cu suportul kinetoterapeutului. A fost o mare realizare, au urmat pași, alți pași și mersul spre un viitor luminos, de mână cu prietenii.

*Cu profunde mulțumiri medicilor și adânc respect,
Aliona Calamanova
13 Mai, 2019*

4. STATURA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC - ”FLUTURII ZBOARĂ LA DIFERITE ÎNĂLȚIMI”

Lucia MAZUR-NICORICI, Victoria SADOVICI-BOBEICĂ, Maria GARABAJIU, Mariana CEBANU, Minodora MAZUR

Introducere

Statutul socioeconomic este o măsurare totală economică și sociologică combinată a experienței de muncă a unei persoane și a poziției economice și sociale a familiei în raport cu altele, în funcție de venit, educație și ocupație individuală. În literatura de specialitate continuă discuțiile despre categoriile statutului socio-economic și despre faptul că acesta ar avea o influență importantă asupra manifestărilor lupusului eritematos sistemic (LES) și a mortalității prin această boală, dar acesta rămâne invariabil dependent de etnie. Complianta la medicamente, vizitele la medic au impact asupra morbidității prin lupus și merită o atenție specială în monitorizarea de rutină a acestor pacienți. Tratatamentul eficient și strategia de prevenție a acutizărilor pot fi dezvoltate și implementate pentru a ameliora consecințele nedorite ale LES. Concomitent cu morbiditatea și dizabilitatea, se consideră că și statutul socioeconomic este o determinantă a sănătății.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 39 de ani s-a adresat pentru consultație la reumatolog în martie 2015, având bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat, pacienta acuza febră până la 39,8⁰ și împăstare gambieră. După tratamentul ambulatoriu ineficace, este internată în staționar, unde s-a depistat proteinurie și au apărut artralgiile. Peste încă 20 de zile (mai 2015) apar erupții pe față și membrele superioare, căderea părului, iar ulterior ulceratii ale mucoasei bucale.

Istoricul bolii: primele semne ale bolii au apărut în mai 2014, sub formă de erupție de tip eritematos la nivelul brațelor, subfebrilitate, artralgiile, motiv pentru care s-a adresat la medicul de familie. A fost efectuat examenul general al sângelui, care a evidențiat anemie și leucopenie. Testele imunologice au fost negative. La adresarea repetată se constată febră până la 38,5⁰, sumarul urinei denotă prezența hematuriei 28-24 /c.v și proteinuriei selective 3,35 g/L. Testele imunologice au relevat anticorpii

antinucleari (ANA) 1:320 și anti-ADNdc 3300 U/mL, ceea ce a permis confirmarea diagnosticului de LES prin 7 criterii SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012. Tratamentul de fond administrat: glucocorticoesteroizi (GCS) în doză de 40 mg/prednisolon/echivalent pe zi, aspirină 75 mg/zi, cure lunare de enoxaparină 0,4 ml sc și preparate de calciu.

Istoricul vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta locuiește în mediu urban, este angajată asistentă medicală cu normă întreagă, are 2 copii de 16 și 14 ani, sănătoși. Dintre factorii de risc identificați au fost menționați: expunerea la stres psihoemoțional, prezența LES confirmat la sora pacientei. Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, indicele de masă corporală $31,2 \text{ kg/m}^2$, tegumente roz-pale cu erupții malare eritematoase, erupții maculopapulare eritematoase pe brațe, alopecie în focar noncicatricială și livedo reticularis pe coapse. Temperatura în fosa axilară: $37,2^\circ\text{C}$. Ganglionii limfatici periferici - nepalpabili. Edeme periferice absente. Examenul cardiopulmonar și digestiv nu a înregistrat modificări patologice. Semnele vitale: alura ventriculară 86/min, tensiunea arterială 122/86 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-0, NAD-2, mialgii difuze. Sistemul nervos central: conștiința clară, orientarea temporo-spațială păstrată, deficit senzitivomotor absent. Examenul paraclinic efectuat la prima vizită a relevat VSH crescut 54 mm/h, densitatea urinei 1008, fracția liberă a complementului C3 și C4 joasă (0,88 și 0,77 mg/L, respectiv). Analiza generală a sângelui și a urinei a fost în limite normale, iar examenul biochimic al sângelui nu s-a remarcat prin devieri patologice.

Rezultatul aplicării instrumentelor clinice: SLEDAI-2k a fost de 10 puncte (în baza afectării cutanate, creșterii Ac anti-ADN și scăderea C3), iar SLEDAI-2kG a fost de 13 puncte, pe baza dozei de prednisolon, astfel activitatea maladiei a fost considerată înaltă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 0 puncte. Evaluarea de către pacientă a PGA a fost de 50 mm, iar MDGA 72 mm, ceea ce înseamnă că pacienta și-a subapreciat starea sa globală. Calitatea vieții componentul fizic – 38,8 și CV componentul mintal - 49,1 puncte.

Afectarea cutanată, cercetată prin CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index), a demonstrat un scor de activitate CLASI-A de 8 de puncte, interpretat drept scor înalt/mediu, atunci când scorul de lezare CLASI-L a fost egal cu un punct. Calitatea vieții prin SF-8 a fost diminuată doar prin componentul fizic (32,8 puncte), componentul mintal fiind mai jos decât media din populația generală (48,1 puncte).

Rezultatele investigațiilor clinice - paraclinice și aplicarea instrumentelor

validate au permis stabilirea diagnosticului: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate înaltă, SLEDAI-2K a constituit 10 puncte, SLEDAI-2KG– 13 puncte, SLICC/ACR IL - 0 puncte, cu afectarea tegumentelor (eritem malar, eritem lupic maculopapular, alopecie difuză non-cicatriceală, ulcerații bucale), a vaselor (livedo reticularis), articulațiilor (artralgii și artrite), rinichilor (glomerulonefrită lopică), sistemului hematopoietic (leucopenie). Statutul social-economic a constituit: Scorul educațional – (studii colegiale) – 5 puncte, Scorul ocupațional (semiprofesie) – 6 puncte și Venitul lunar al familiei (salariu mare/mediu – 9200 lei MD) – 6 puncte, astfel SES a constituit 17 puncte, ce respectă clasa socioeconomică II (înaltă /medie).

Tratament: GCS în doză de 40 mg/prednisolon/echivalent pe zi, cu diminuarea ei până la 10 mg, aspirină 75 mg/zi și enoxaparină 0,4 ml sc (cure) și preparate de calciu.

În continuare, pacienta și-a exprimat acordul informat de a participa în etapa prospectivă a cercetării, unde a efectuat cercetări clinice și paraclinice programate la fiecare 3 luni, a participat la „Școala pacientului cu lupus”. Pacienta a fost cercetată conform designului studiului la 3,6 și 12 luni. După 12 luni de supraveghere, în mai 2016, parametrii LES au fost următorii: Ac anti- ADN dc au scăzut la 39,7 U/mL, fracțiile libere C3 și C4 ale complementului sunt în limitele normale, activitatea maladiei a fost apreciată ca joasă, cu un SLEDAI-2K de 2 puncte și SLEDAI- 2KG, respectiv, de 3 puncte, indicele SLICC/ACR DI - 0 puncte (Fig. 1a).



Figura 1 a. M; Martie, 2015. Timpul stabilirii diagnosticului – T0
Perioada de înrolare, T0 (față, antebrăț, scalp).



Fig. 1.b. Evoluția afectării cutanate de la T0 la T3.

După 12 luni de supraveghere, T3 (față, antebraț, scalp).

Discuții

Cazul prezentat evocă o pacientă la care diagnosticul de lupus eritematos sistemic a fost stabilit după 2 luni de la adresarea la medicul de familie și reumatolog, dar după 10 luni de la debutul real al bolii, când la pacientă a fost constatată afectarea cutanată, vasculară, renală, anormalități hematologice și imunologice, precum și simptome constituționale. Administrarea tratamentului cu GCS în doze adecvate, anticoagulante și antiagregante a înregistrat răspuns terapeutic pozitiv.

Odată cu individualizarea tratamentului, s-a constatat diminuarea activității bolii prin SLEDAI, ceea ce a permis scăderea dozei de GCS la 10 mg/prednisolon/echivalent pe zi. Odată cu ameliorarea parametrilor de laborator, activității LES, am constatat o ameliorare a calității vieții la 12 luni de supraveghere de la 32,8 la 47,6 pentru componentul fizic și de la 48,1 până la 54,1 puncte - pentru componentul mintal, comparativ cu perioada de înrolare.

O altă fațetă a fost impactul bolii referitor la statutul socioeconomic – SES care a scăzut de la 16 puncte (clasa medie-înaltă) la 13 puncte (clasa medie-joaasă prin diminuarea scorului ocupațional notat cu 5 puncte (vânzător în magazin) și micșorarea veniturilor de la 9200 la 7800, notat cu 4 puncte.

Concluzii

Remisiunea este scopul final al tratamentului lupusului eritematos sistemic. Lupusul, ca și diagnostic stabilit precoce, a presupus administrarea de GCS în doze mici, care întrețin remisiunea bolii, medicamentos controlată, menținerea calității vieții și continuarea activității profesionale.

Bibliografie

1. Barber MR, Clarke AE. Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):480-485.
2. George A, Peschken C, Silverman E, et al. Low socioeconomic status (SES) as measured by education is (not) associated with worse outcome in SLE: data from the 1000 Canadian faces of lupus. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting Abstracts Nr 2619. Poster Session B 872 873 874 S381.
3. Sule S, Petri M. Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(11):720-723.
4. Biyu S, Tan W, Feng G, et al. The correlations of disease activity, socioeconomic status, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Developmental Immunology*. Volume 2013, article ID 270878.
5. Pettersson S, Lovgren M, Eriksson L, et al. An exploration of patient-reported symptoms in systemic lupus erythematosus and the relationship to health-related quality of life. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2012;41(5):383–390.
6. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *Journal of the American Medical Association*. 2010;303(12):1159–1166.

5. CURIOSITATE ÎN DERMATOMIOZITĂ - SINDROMUL SJOGREN

Minodora MAZUR, Natalia LOGHIN-OPREA, Snejana VETRILĂ, Tatiana ROTARU, Radu BARONCEA, Lucia MAZUR-NICORICI

Introducere

Miopatiile inflamatorii idiopatice reprezintă un grup heterogen de boli autoimune, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală simetrică, lent progresivă și fatigabilitate. Cele mai frecvente nozologii sunt polimiozita, dermatomiozita (DM) și miozita cu corpi de incluziune. Boala se poate instala la orice vârstă, peak-ul fiind 40-50 ani, cu predilecție la femei, în raport de 2:1. Dermatomiozita prezintă manifestări cutanate patognomonice: papule și semnul Gottron, rash heliotrop etc (1).

Prezentarea cazului

Pacienta în vârstă de 32 de ani, diagnosticată cu DM din anul 2004, s-a adresat pentru consultație programată la reumatolog în august 2018, având următoarele acuze: slăbiciune musculară simetrică în centura pelviană și fatigabilitate ușoară, hiperemie și indurația pielii în regiunea submandibulară stângă, ochi uscat și senzație de nisip în ochi, xerostomie, disfagie pentru alimente solide.

Din anamneză, reiese că boala a debutat prin apariția eritemului facial heliotrop, semnelui șalului, astenie musculară în centura scapulară și pelviană, însoțită de mialgii, disfagie, artralгии, febră, anorexie și fatigabilitate. De notat că perioada de la apariția primelor simptome până la concretizarea diagnosticului a durat aproximativ 3 luni, timp în care au fost efectuate investigații. Astfel, în baza acuzelor, rezultatelor de laborator - prezența nivelului crescut al creatinfosfokinazei, date sugestive la electromiografie și modificări specifice la biopsia musculară a fost stabilit diagnosticul de dermatomiozită conform criteriilor de diagnostic Bohan și Peter (1975). A fost inițiat tratamentul cu glucocorticosteroizi (GCS) în doză de 1 mg/kg/zi – tab. Prednisolon 40 mg/zi în asociere cu puls-terapie programată în doză sumară de Sol. Metilprednisolon 2000 mg i/v. De notat

că durerile și slăbiciunea musculară au progresat, astfel încât pacienta a devenit dependentă de ajutorul celor din jur, ceea ce a dictat creșterea dozei de GCS la 90 mg/zi prednisolon-echivalent. Starea de gravitate extremă a durat o lună, timp în care a fost administrată doza de GCS maximă și puls-terapie repetată, program de reabilitare kinetoterapeutică, cu ameliorare treptată ulterior. De asemenea, tratamentul de bază a fost completat cu tab. calciu și vit. D3, heparine cu greutate moleculară mică. La momentul adresării, pacienta administra tratament de întreținere cu tab. Metilprednisolone 4 mg/zi, tab. Plaquenil 200 mg, tab. Ca Vit D3 500 mg/zi, tab. Aspirină 75 mg/zi și Enoxaparină 20 mg-0,2 ml, s/c, conform schemei. Obiectiv, la momentul vizitei s-a constatat că pacienta prezintă eritem cu indurația pielii și a țesuturilor subiacente din regiunea submandibulară și cervicală pe stânga (Fig. 1).

Examenul sistemului musculoscheletal a relevat forța musculară măsurată prin testul muscular manual al 8 grupe de mușchi unilateral (MMT-8) 58 din 80 puncte, interpretată ca forță musculară moderată.

Gradul de activitate a bolii a fost evaluat prin instrumente clinice: activitatea globală a bolii de către pacient prin scala VAS-PGA - 40 mm și de către medic –MDGA, care a indicat 15 mm, ce relevă activitate scăzută a bolii și supraaprecierea din partea pacientei. De notat că valorile enzimelor musculare au fost în limitele normale: creatinfosfokinaza 79 UI/L, ALAT 45 UI/L, ASAT 41 UI/L, anticorpții SSA/Ro pozitivi.



Fig.1. Modificări clinice în regiunea submandibulară stângă.

Fig. 2. Modificările glandei salivare submandibulare la sialografie: dilatare cistică a ductului și structura ductului salivar (sialectasis).

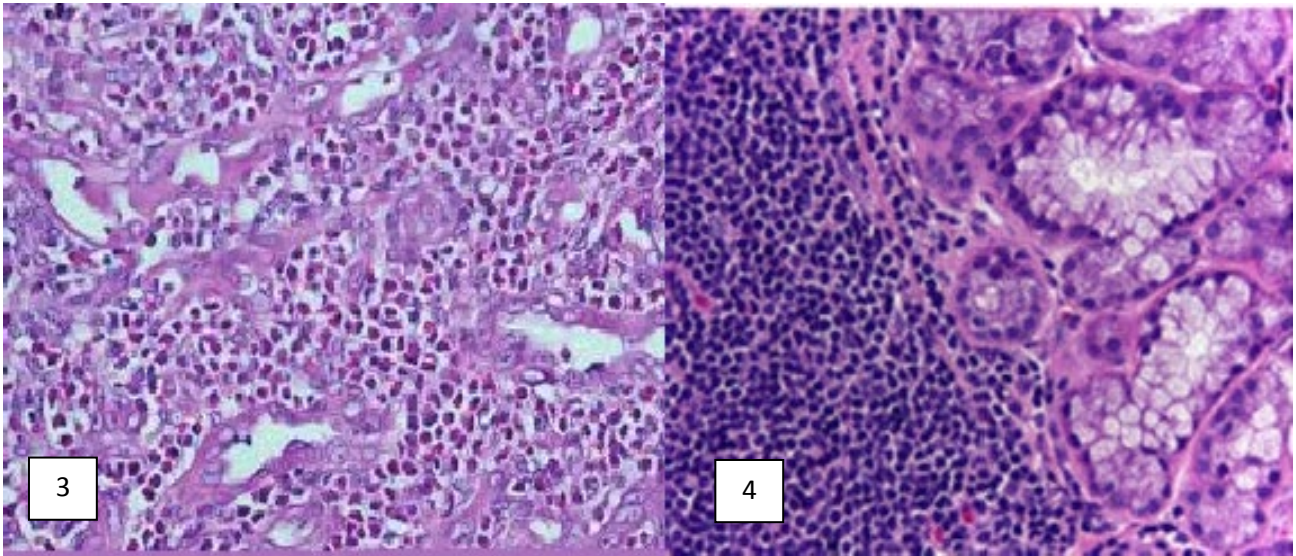


Fig. 3 și Fig. 4. Modificări specifice la biopsia glandei salivare submandibulare cu infiltrație limfoplasmocitară.

Ulterior, în urma datelor anamnestice și clinice - prezența sindromului sicca (Tabelul 1), ne-am orientat către diagnosticul de sindrom Sjogren și am continuat cercetarea prin prisma Criteriilor Grupului de Consens American - European (American-European Consensus Group) (2002). Astfel, a fost efectuat testul Schirmer, care s-a notat cu 3 mm/5 min, normalul fiind <5 mm/5 min, la fel a fost realizată testarea fluxului salivar nestimulat, care de asemenea a fost pozitiv, $\leq 0,1$ mL/min. Ulterior a fost efectuată sialografia și biopsia glandei salivare submandibulare, care au notat modificări specifice. Așadar, a fost stabilit diagnosticul de sindrom Sjogren (SS) secundar, asociat dermatomiozitei în baza criteriilor (Tabelul 1). Dat fiind faptul că SS este o maladie inflamatorie autoimună, tratamentul acesteia include administrarea GCS. Astfel, în cazul pacientei prezentate a fost luată decizia de a efectua puls-terapie cu Metilprednisolon 250 mg i/v și majorarea dozei de Methipred la 8 mg p/o, cu consultarea repetată după o lună.

Tabelul 1. Criteriile Grupului de Consens American - European (American-European Consensus Group) (2002).

1. Simptomele oculare (cel puțin unul prezent):	- Senzație zilnică persistentă, supărătoare, de ochi uscat, cu durată de peste 3 luni; - Senzație recurentă de “nisip” în ochi; - Utilizarea substituenților de lacrimi mai mult de trei ori pe zi.
2. Simptome salivare (cel puțin unul prezent):	- Senzație zilnică de gură uscată pe durată de cel puțin 3 luni; - Senzație recurentă de tumefacție a glandelor salivare (în timpul perioadei de adult); - Necesitatea de a bea lichide pentru a putea înghiți alimentele uscate.
3. Obiectivarea sindromului sicca ocular (cel puțin unul prezent)	- Test Schirmer efectuat fără anestezie \leq 5mm/5min.; - Scor Van Bijsterveld \geq 4 (testul cu lisamin);
4. Obiectivarea sindromului sicca salivar (cel puțin unul prezent):	- Scintigrafia glandelor salivare modificată; - Sialografie parotidiană anormală; - Flux salivar nestimulat \leq 1,5 mL per 15 min, \leq 0,1 mL/min.
5. Biopsie de glande salivare minore pozitivă	(scor-focus \geq 1 – are referință la un grup de 50 sau mai multe limfocite per lobul când sunt evaluați cel puțin patru lobuli)
6. Tablou imunologic – autoanticorpii	- anticorpi anti SS-A(Ro) sau anti SS-B(La)

De notat că, potrivit criteriilor, se stabilește sindromul Sjogren în prezența a:

- Patru criterii din șase - criteriile sub numărul 5 (biopsia) sau numărul 6 (prezența Ac anti-SS- A/SS-B) sunt obligatorii, sau
- Trei din cele patru criterii obiective (criteriile 3-6). Aceste criterii permit elaborarea diagnosticului sindromului Sjögren la pacienți fără simptome sicca, care nu au biopsia efectuată. SS poate fi diagnosticat la bolnavii fără simptome sicca dacă sunt îndeplinite 3 din 4 criterii obiective.

Referitor la sindromul Sjogren, diagnosticul s-a stabilit în:

- prezența unei boli de țesut conjunctiv (dermatomiozită);
- un simptom sicca (criteriul 1 sau 2) plus
- două teste obiective pentru sicca ocular și salivar pozitive în momentul prezentării pacientului la consultație.

Discuții

În literatură este stipulat că asocierea sindromului Sjogren secundar cu miopatiile inflamatorii idiopatice este rară. Sindromul Sjogren este caracterizat de disfuncția și lezarea glandelor exocrine prin infiltrație limfocitară, în particular a glandelor salivare și lacrimale. În cadrul altei boli autoimune, sindromul Sjögren va avea caracter secundar. Datele epidemiologice cu referire la SS primar prezintă prevalența de 0,1-3% cazuri (1-4). Astenia și durerea musculară, caracteristice MII, sunt simptomele frecvent întâlnite în SS primar, în special pentru DM juvenilă și SS (4). De notat că în cazul pacientei prezentate, debutul bolii a fost insidios, la vârsta de 17 ani, prin dureri articulare, eritem facial heliotrop, semnul șalului (eritem în zona umerilor), astenie musculară în centura scapulară și preponderent pelviană, însoțită de dureri, dificultate la înghițire, febră, anorexie și fatigabilitate. Simptomatologia caracteristică MII a fost prezentă circa 3 luni până la stabilirea diagnosticului de dermatomiozită. Pe durata bolii, evoluția a fost ondulantă, cu 4-5 acutizări și perioade de remisiune de la 12 la 36 luni. Pe durata monitorizării, pacienta a avut 2 sarcini ce s-au soldat cu nașterea a 2 copii sănătoși. Astfel, la momentul adresării (august 2018) boala a fost medicamentos controlată, cu doza de întreținere tab. Metipred 4 mg, tab. Plaquenil 200 mg și tab. Ca Vit D3 500 mg.

La cazul prezentat, simptomatologia pacientei manifestată prin xeroftalmie, senzație de „nisip” în ochi, xerostomie a ridicat suspiciunea de sindrom Sjogren. Examenul clinic a determinat indurarea glandei salivare submandibulare și prezența eritemului inelar, atât în regiunea submandibulară, cât și în regiunea cervicală stângă (Fig.1). În ceea ce privește diagnosticul sindromului Sjogren, am utilizat Criteriile Grupului de Consens American – European, 2002. Am efectuat testul Schirmer, sialometria nestimulată, sialografia și biopsia glandei salivare submandibulare stângi din 3 situri diferite. Cu referire la modificările identificate la sialografie, s-au determinat ducturi salivare răsucite și dilatate, asociate cu o distribuție neuniformă a substanței de contrast în interiorul glandei (Fig. 2). De altfel, pacienta a fost investigată imunologic, unde anticorpilor specifici anti SS-A (Ro) și anti SS-B(La) au fost pozitivi, fiind un criteriu în plus în favoarea sindromului Sjogren, date prezentate de cercetători (4,6).

În ceea ce privește biopsia glandei salivare submandibulare stângi, metodă utilizată rar în practica clinică, a fost determinată infiltrația limfoplasmocitară extinsă, degradarea componentei acinare și păstrarea structurilor ductale, care au confirmat diagnosticul de sindrom Sjogren (Fig. 3 și 4).

Concluzii

Analiza cazului descris prezintă o particularitate a asocierii miopatiilor inflamatorii idiopatice cu sindromul Sjogren la peste 14 ani de la debutul dermatomiozitei. Pe durata bolii, tratamentul convențional cu Metipred a avut doze variate de la 5 la 40 mg, concomitent a fost administrată pulstherapie repetată cu Metilprednisolon 250 mg intravenos.

Bibliografie

1. Lundberg I, Cooper R, Chinoy H. Polymyositis and dermatomyositis. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, 2012, p 568-593.
2. Hatron PY, Wallaert B, Fourrier JL, et al. Dermatopolymyositis and pulmonary fibrosis associated with Gougerot-Sjögren syndrome. Study of 3 cases. *Rev Med Interne* 1985;6:97–103.
3. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:247-255.
4. Huang CT, Chen YC, Lin C, et al. A case of dermatomyositis with secondary Sjögren's syndrome-diagnosis with follow-up study of technetium-99m pyrophosphate scintigraphy. *Acta Neurol Taiwan* 2013;22:162–168.
5. Ortigosa LC, Reis VM. Dermatomyositis: analysis of 109 patients surveyed at the Hospital das Clínicas (HCFMUSP), São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol* 2014;89:719–727.
6. Meyer A, Maurier F, Larroche C, et al. Inflammatory myopathies associated with Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(Suppl 2):SAT0208.
7. Chia-Chun T, Shun-Jen C, Wen-Chan T, et al. Sex differential association of dermatomyositis with Sjögren syndrome. *CMAJ* 2017;189(5):E187-E193.

6. OSTEOARTROZA: LECȚII ÎNVĂȚATE, LECȚII DE ÎNVĂȚAT

**Virginia ȘALARU, Lucia MAZUR-NICORICI, Anatol VÂZDOAGĂ,
Ghenadie CUROCICHIN, Minodora MAZUR**

Introducere

Pe parcursul ultimelor decenii, osteoartroza (OA) este cea mai frecventă patologie articulară, caracterizată prin heterogenitatea de condiții care conduc la simptome și semne, asociate cu defecte de integritate ale cartilajului articular, modificări ale osului subcondral și marginilor articulare (1). Boala poate afecta orice articulație, dar cel mai frecvent sunt implicate articulațiile mari: articulațiile coxofemorale și genunchii, fiind o cauză importantă a deficiențelor de mobilitate și autodeservire, iar durerea este cel mai frecvent simptom al bolii (2,3). Deși modificările patologice asociate cu OA sunt de obicei vizibile la examenul radiologic, acestea nu se corelează cu intensitatea durerii și gradul de deficiență exprimat de pacient, și nu toate persoanele cu modificări radiologice caracteristice pentru osteoartroză au simptomele clinice ale bolii (4,5).

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 48 ani s-a adresat pentru consultație acuzând dureri în articulațiile genunchilor, de intensitate înaltă, asociate cu redoare matinală, de scurtă durată (5-7 minute). Durerile reveneau după efort fizic timp de 2-3 ore și erau mai accentuate seara. Ultimele 2 săptămâni a efectuat fizioproceduri și și-a administrat remedii antiinflamatoare topice, care au ameliorat starea nesemnificativ. Pacienta nu a avut spitalizări anterioare pentru aceeași boală.

Anamneza: se consideră bolnavă de aproximativ 6 luni de zile, când a apărut durerea articulară după un efort fizic intens. Peste 4 luni de la debutul bolii, a observat tumefierea ușoară a genunchiului stâng, care ceda după repausul nocturn.

Istoricul vieții: din datele prezentate, pacienta s-a expus în permanență stresului mecanic, prin purtarea încălțăminte cu toc înalt.

La examenul obiectiv au fost determinate următoarele modificări:statut

constituțional de preobezitate (IMC 26,2 kg/m²); genunchiul stâng dureros la palpare și la mobilizare. La mobilizarea activă și pasivă se aude un cracment. Mobilizarea genunchiului drept fără dificultăți și fără a fi însoțită de senzații de durere, este sesizat cracmentul. Evaluarea intensității durerii conform scalei VAS a decelat un nivel de 86 mm.

Protocolul investigațional:

Hemoleucograma: hemoglobină 11,9 g/dL, eritrocite 2,2 milioane/mm³, trombocite – 235200/mm³, leucocite 4100/mm³, granulocite segmentate 67%, nesegmentate 5%, eozinofile 2%, limfocite 34%, monocite 5%, viteza de sedimentare a hematiilor 22 mm/h.

Radiografia articulațiilor genunchilor bilaterală: articulațiile genunchilor fără modificări patologice (Fig. 1).



Fig.1. Radiografia articulației genunchiului stâng

Au fost indicate antiinflamatoare per os pentru 3 zile, dar fără ameliorare semnificativă, durerile persistau, VAS 74 mm. Situația a dictat necesitatea concretizării diagnosticului, pacientei i-a fost recomandată rezonanța magnetică nucleară (RMN), cu următorul rezultat: cartilajul articulației genunchiului stâng prezintă grosime redusă, fără modificări de semnal. Integritatea structurală, texturalitatea, configurația și caracteristicile semnalității RMN ale meniscului medial și lateral sunt respectate. Sistemul ligamentar - ligamentele încrucișate, colaterale, transversal, banda ileo-tibială - intacte, net vizualizate, fără modificări patologice. Configurația, poziția femurului, tibiei, patelei sunt nealterate, fără semne de contuzie sau focare de infiltrație edematoasă. Articulația genunchiului drept fără modificări patologice. Concluzie: osteoartroza genunchiului stâng de grad I (Fig.2).

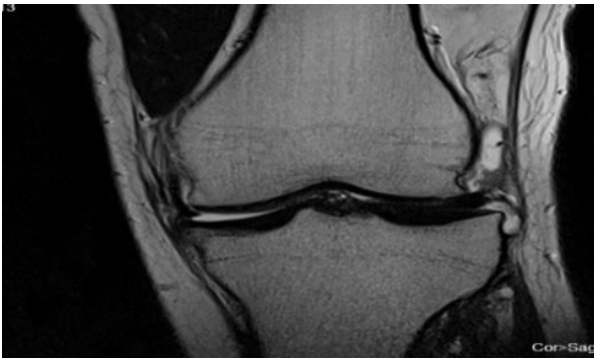


Fig. 2. Rezonanță magnetică nucleară a articulației genunchiului stâng

Diagnosticul: Osteoartroza genunchiului stâng, stadiul radiografic KLI, IFA I cu sindrom algic intens VAS - 74 mm.

În rezumat, luând în considerație necorespunderea tabloului clinic cu modificările radiologice, a fost luată decizia de a efectua RMN articular, la care au fost decelate modificări ale osului subcondral și stabilit diagnosticul osteoartroză, gonartroză bilaterală, mai accentuat pe stânga, stadiul radiologic I, IFA II. Prin aceste rezultate am argumentat atât diagnosticul, cât și am explicat nivelul înalt al durerii de 74 mm după VAS. Tratamentul medicamentos administrat a fost eficient, pacienta a fost în reabilitare, conform unui program kinetoterapeutic individualizat, cu rezultate satisfăcătoare.

Discuții

Conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR), elaborate de R. Altman în 1986, OA este diagnosticată prin prezența durerii în articulația genunchiului, la vârsta peste 50 de ani, redoare matinală mai puțin de 30 de minute, crepitații la mobilizarea articulară și osteofite prezente radiografic. Aceste criterii rămân o metodă frecventă de clasificare a OA genunchiului, recomandată pentru studii clinice și epidemiologice (1) și practica medicului de familie (2). Osteoartroza este cea mai frecventă patologie articulară, caracterizată prin heterogenitatea de condiții care conduc la simptome și semne, asociate cu defecte de integritate ale cartilajului articular, modificări ale osului subcondral și marginilor articulare. Boala poate afecta orice articulație, dar cel mai frecvent sunt implicate articulațiile mari: articulațiile coxofemorale și genunchii, fiind o cauză importantă a deficiențelor de mobilitate și autodeservire. Factorii de risc pentru dezvoltarea acestei patologii sunt îmbătrânirea, sexul feminin, supraponderalitatea, traumele anterioare ale

articulației și anamneza familială agravată (3).

Cu toate acestea, este necesară precauție atunci când se aplică criteriile de clasificare în circumstanțe diferite de cele în care au fost derivate, precum durerea intensă fără modificări radiografice, la persoane cu vârsta până la 50 de ani. În baza criteriilor de diagnostic ale OA genunchiului elaborate de EULAR (2015) rămân în vigoare prezența durerii persistente la nivelul articulației genunchiului, redoare matinală de scurtă durată și limitările funcționale. Radiografia articulară, considerată anterior „standardul de aur” pentru diagnosticul OA, devine metodă adjuvantă. Astfel, colectarea anamnezei cu evidențierea factorilor de risc și examenul clinic oferă un diagnostic confident. Progresul în imagistica medicală a determinat utilizarea diverselor metode pentru diagnosticul OA, precum ultrasonografia (USG), tomografia computerizată (TC) sau RMN (4,5). De aceea EULAR a întreprins acțiuni pentru elaborarea recomandărilor de utilizare a imagisticii în conduita clinică a pacienților cu OA (6). Conform acestora, metodele de investigație imagistică nu sunt obligatorii în prezentările tipice de OA sau pentru supravegherea în dinamică a pacientului, cu excepția cazurilor cu evoluție atipică sau progresie rapidă. De primă intenție rămâne radiografia standard, iar pentru diagnostic suplimentar pentru patologiile țesuturilor moi sunt USG și RMN și pentru modificările țesutului osos - TC sau RMN. În concluzie, au fost elaborate șapte recomandări care acoperă diferite domenii în managementul OA (6). Acestea se bazează atât pe dovezile științifice disponibile, cât și pe cele ale experților, pentru a oferi un ghid valoros și sensibil pentru utilizarea imaginilor în practica clinică (8).

Concluzii

Datele obținute la evaluarea radioimagistică, în cadrul examinării inițiale, au fost abordate prin prisma acuzelor și tulburărilor funcționale articulare, fapt care a dictat aprofundarea examenului imagistic al articulației genunchiului, cu stabilirea diagnosticului și excluderea altor cauze generatoare de durere articulară.

Bibliografie

1. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1039-49.
2. Jackson JL, O'Malley PG, Kroenke K. Evaluation of acute knee pain in primary care. *Ann Intern Med.* 2003; 139. 575–588.
3. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23(4):507-511.
4. Wu PT, Shao CJ, Wu KC, et al. Pain in patients with equal radiographic grades of osteoarthritis in both knees: the value of gray scale ultrasound. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(12):1507–1513.
5. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB, et al. Biomarkers of incident radiographic knee osteoarthritis: do they vary by chronic knee symptoms? *Arthritis Rheum.* 2011;63:2276- 2283.
6. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76:1484-1494.
7. Brooks P, Hochberg M, for ILAR, OMERACT Outcome measures and classification criteria for the rheumatic diseases. A compilation of data from OMERACT (Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials), ILAR (International League of Associations for Rheumatology), regional leagues and other groups. *Rheumatology* 2001;40:896–906.
8. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. Global burden of osteoarthritis in the year 2000. *The Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium.* Geneva: World Health Organization. 2003. www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf

7. COXARTROZĂ ÎN STADIU AVANSAT SAU TREBUIE SĂ MAI CĂUTĂM?

Georgiana DEDIU, Camelia DIACONU

Introducere

Durerea lombară reprezintă o cauză frecventă de prezentare a pacienților la medicul de familie sau la camerele de gardă ale spitalelor. În majoritatea cazurilor, aceasta are o durată mai mică de 6 săptămâni, studiile susținând că în 5-10% din aceste cazuri durerea va deveni cronică (1). Durerea lombară are etiologii multiple, diagnosticul corect reprezentând în multe cazuri o provocare pentru clinician.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 75 ani, fumătoare (40 PA), hipertensivă, cu bronhopneumopatie cronică obstructivă stadiul IV GOLD, insuficiență cardiacă clasa III NYHA, coxartroză bilaterală cu indicație de protezare articulară, se prezintă la spital acuzând durere la nivelul șoldului și lombei drepte și pierdere în greutate (24 kg în ultimele 3 luni). În ultimele luni pacienta a fost plurispitalizată și a primit tratament țintit pentru coxartroză bilaterală.

Examenul clinic la internare evidențiază pacienta supraponderală, cu stare generală alterată, conștientă, cooperantă, cu tegumente și mucoase normal colorate, fanere trofice, sistem muscular normoton, normokinetic, sistem osteo-articular – cracmente la mobilizarea segmentelor mari, semnul Lasegue pozitiv bilateral, aparatul respirator - murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri supraadăugate, saturația oxihemoglobinei în aerul ambiant 98%, frecvența respiratorie 12/min, zgomote cardiace ritmice, fără sufluri supraadăugate, TA 120/80mm Hg, AV 80/min, abdomen mărit de volum prin panicul adipos abdominal, nedureros spontan și la palpare, tranzit intestinal prezent, normal, ficat și splina nepalpabile, manevra Giordano negativă bilateral, micțiuni fiziologice.

Investigațiile paraclinice evidențiază anemie hipocromă microcitară ușoară, sindrom inflamator (VSH 46 mm/h), leucocitoză cu neutrofilie și diselectrolitemie ușoară. Radiografia pulmonară evidențiază bronșiectazii bilaterale, cardiomegalie, accentuarea desenului reticulointerstițial.



Fig. 1. Radiografie toracică posteroanterioră - bronșiectazii bilaterale pe fond fibros, cardiomegalie, accentuarea desenului reticulointerstițial.

Radiografia de coloană lombară și sold bilateral evidențiază calcificări masive ale spațiilor intraarticulare, modificări spondilodiscartrozice pe fond de osteoporoză avansată, coxartroză bilaterală (mai severă pe partea stângă), sacroileită.

Deoarece pacienta acuza durere severă la nivelul șoldului drept, am continuat investigațiile cu efectuarea unei ecografii abdominale, care a evidențiat o masă cu apartenență hepatică/renală, cu contur neregulat, hipoecogenă, cu dimensiune de 5 cm.

Tomografia toraco-abdomino-pelvină cu substanță de contrast a evidențiat o masă tumorală localizată la nivelul mușchiului obturator drept, cu extensie transdiafragmatică până în baza plămânului drept, determinări secundare hepatice și osoase.



Fig. 2. Masa tumorală localizată la nivelul mușchiului obturator drept.

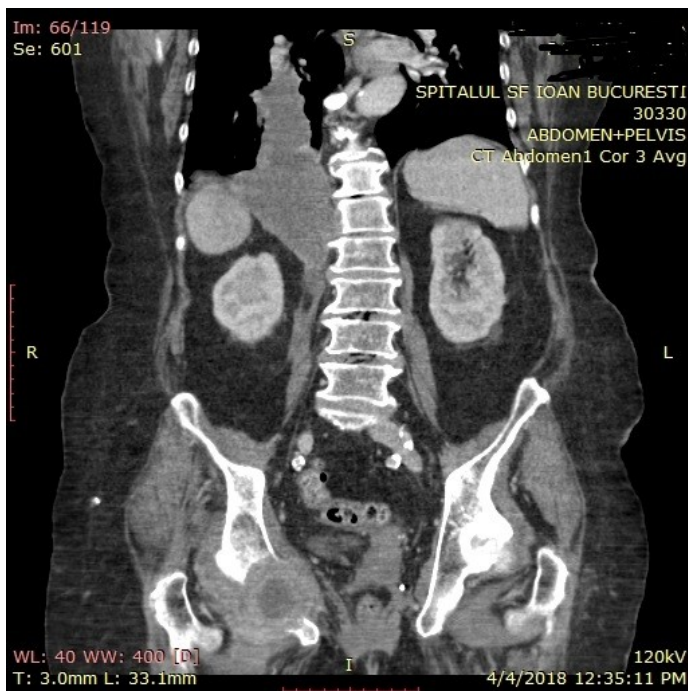


Fig. 3. Extensia transdiafragmatică a tumorii de mușchi obturator drept.

S-au efectuat consulturi de chirurgie generală, precum și consult oncologic, recomandările fiind de îngrijiri paliative. Evoluția bolnavei a fost una nefavorabilă, cu instalarea decesului la 14 zile de la externare.

Particularitatea cazului: diagnosticarea unei tumori de mușchi obturator drept cu multiple determinări secundare la o pacientă cu numeroase spitalizări pentru tratamentul coxartrozei.

Discuții

Durerea lombară este o simptomatologie care apare cu precădere la vârste cuprinse între 30-50 ani. Cauzele cele mai frecvente sunt reprezentate de hernia de disc, afectarea postraumatică a musculaturii și a ligamentelor, stenoza de canal spinal, sciatica, deformarea coloanei vertebrale (scolioza, cifoza, lordoza). Alte afecțiuni care se asociază cu durere lombară sunt reprezentate de spondilita anchilozantă, fibromialgie, afecțiuni renale și vezicale, sarcina, afecțiuni ginecologice, precum și unele tumori (2).

Prevalența durerii lombare cu origine neoplazică este una scăzută (3,4), existând în prezent câteva strategii pentru screeningul pacienților care prezintă durere lombară/de șold cu caracter mecanic. Deyo și Diehl (5) susțin că patologia tumorală poate fi exclusă dacă pacientul are o vârstă mai mică de 50 ani, nu prezintă scădere ponderală importantă, nu are istoric personal de cancer și răspunde la tratamentul conservator al durerii lombare. Dacă există suspiciunea unei neoplazii, este recomandată efectuarea

radiografiei de coloană lombară și determinarea VSH. Dacă suspiciunea se menține, se va continua cu teste de laborator și teste imagistice avansate (6).

Concluzii

Deoarece durerea lombară este o simptomatologie foarte frecventă, cu etiologii variate, este importantă continuarea șirului investigațiilor în cazul în care durerea nu se ameliorează (chiar dacă aceasta mimează caracteristicile unei dureri cu caracter mecanic), mai ales în cazul în care pacientul are o vârstă înaintată și asociază multiple comorbidități.

Bibliografie

1. Loisel P, Lemaire J, Poitras S, Durand MJ, Champagne F, Stock S, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis of a disability prevention model for back pain management: a six year follow up study. *Occup Environ Med.* 2002;59(12):807-15.
2. <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00311> (consultat în ianuarie 2018)
3. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3072–80.
4. McGuirk B, King W, Govind J, Lowry J, Bogduk N. Safety, efficacy and cost-effectiveness of evidence-based guidelines for management of acute low back pain in primary care. *Spine.* 2001;26:2615–22.
5. Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med.* 1988;3:230–8.
6. Feun LG, Savaraj N. Detection of occult bone metastasis by MRI scan. *J Fla Med Assoc.* 1990;77:881–883.

8. EXPRESIA CUTANATĂ SUGEREAZĂ BOALĂ SISTEMICĂ?

Victoria SADOVICI-BOBEICĂ, Lucia MAZUR-NICORICI, Valeriu REVENCO, Virginia ȘALARU, Maria GARABAJIU, Natalia LOGHIN-OPREA, Minodora MAZUR

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor (1). Tabloul clinic al bolii variază de la manifestări ușoare (artrite, manifestări cutanate), până la afectări severe de organe și sisteme, precum sistemul nervos central, afectarea renală, vasculară și neurologică (2). Afectarea cutanată, ca frecvență a implicării, este a doua manifestare a lupusului, după afectarea articulară, și reprezintă al doilea motiv de adresabilitate a pacientului cu LES la medic pentru diagnostic primar (3). Rezultatele studiului GLADEL, publicate în 2004 de către Pons-Estel et al, au demonstrat că în 46,3% dintre cazuri leziunile cutanate au fost prezente la debutul bolii, pe când incidența cumulativă a fost estimată la 90,1% dintre cazuri. Autorii au menționat că patternul clinic al manifestărilor cutanate a fost dominat de rash malar și fotosensibilitate în 23,6% și, respectiv, 20,3% dintre cazuri, comparativ cu lupusul cutanat subacut și paniculita, manifestată doar la 0,7% și, respectiv 0,4% dintre pacienți (4).

Prezentarea cazului

Pacienta BE, în vârstă de 63 ani, din mediul rural, se prezintă la reumatolog în decembrie 2016, pentru cicatrice extinse pe trunchi, membrele superioare și membrele inferioare.

Din istoricul maladiei reținem că semnele au debutat în 1996, prin formațiuni nodulare eritematoase, nedureroase, localizate pe trunchi, fese, membre superioare și inferioare, cu creștere progresivă în diametru și ulcerare pe parcursul următoarelor 5-6 luni. La tabloul clinic descris pacienta asocia cădere difuză a părului, fără alte semne sau simptome clinice concomitente. Pacienta a fost investigată la acea etapă, rezultatele

investigațiilor biologice (analiza generală a sângelui și urinei, analiza biochimică a sângelui) și imunologice (ANA și anti-ADN dc) au fost în limitele normale, iar diagnosticul clinic stabilit a fost paniculită nodulară idiopatică.

Următoarele 12 luni de evoluție a bolii au fost marcate prin persistență, de aceea, pentru precizarea diagnosticului, a fost propusă efectuarea biopsiei cutanate cu descrierea ulterioară a tabloului morfopatologic (1997). Rezultatul biopsiei a evidențiat atrofia epitelului pavimentos cu hipercheratoză, dezorganizarea și bazofilia fibrelor de colagen în stratul dermal subepitelial, focare de infiltrație limfocitară în țesutul adipos subdermal, atrofia și dispariția totală a anexelor pielii. De asemenea, în prezența tabloului morfologic de paniculită lupică, au fost reevaluate probele imunologice, care, de această dată, au identificat ANA 1:100 (N<1:100) și anti-ADNdc 133 UI/mL (N<15 UI/mL). Pentru stabilirea diagnosticului au fost aplicate criteriile ACR 1997, conform cărora pacienta a întrunit doar criterii pentru modificările imunologice, deoarece paniculita lupică nu a fost introdusă drept element de diagnostic în setul vechi de criterii. Totuși, prin prezența modificărilor imunologice și afectării cutanate, a fost stabilit diagnosticul de LES probabil și s-a inițiat tratament cu GCS în doză de 10 mg/prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochină 400 mg/zi. Din antecedentele personale, factorii de risc identificați au fost expunerea la razele UV. Examenul clinic a obiectivat ca elemente patologice o stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC 24,1 kg/m². La examenul pielii am stabilit tegumente roz-pale, cu cicatrice și zone de atrofie pe trunchi, fese, membrele superioare și membrele inferioare, alopecie difuză noncicatricială. Ganglionii limfatici periferici fără modificări patologice. Edeme periferice absente. Examenul cardiopulmonar, digestiv și reno-urinar a fost în limitele normale. Semnele vitale: alura ventriculară 60/min, tensiunea arterială 118/70 mmHg, temperatura axilară 36,6⁰C. La examenul mușchilor și articulațiilor nu au fost evidențiate articulații dureroase sau tumefiate, au fost prezente însă mialgii difuze. Aparatul urogenital fără elemente patologice. Sistemul nervos central: conștiința clară, orientarea temporo-spațială păstrată, deficit senzitiv sau motor absent.

Examenul paraclinic efectuat la momentul vizitei a identificat lipsa sindromului inflamator biologic (VSH 8 mm/h, PCR 6 mg/dL), Ac anti-ANDdc 18 U/m, ANA <1:100, iar fracțiile libere ale complementului C3 și C4 în limitele normale. Analiza generală a sângelui și a urinei nu a înregistrat devieri de la limitele normale.

Ulterior, pacienta a fost investigată prin prisma celor trei piloni în evaluarea LES: activitatea bolii, indicele de lezare și calitatea vieții.

Activitatea bolii prin SLEDAI a fost de 4 puncte (în baza alopeciei și prezenței Ac anti-ADN), iar SLAM a fost de 5 puncte, astfel activitatea maladiei a fost considerată joasă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 1 punct prin prezența cicatricelor extinse/paniculită. Evaluarea de către pacientă PGA a fost de 56 mm, iar MDGA 17 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a supraapreciat starea sa globală.

Afectarea cutanată apreciată prin CLASI a demonstrat un scor de activitate de 1 punct, interpretat drept afectare cutanată activă ușoară, iar scorul de lezare a fost de 24 puncte, ceea ce semnifică afectare severă (Fig.1).



Fig.1. Sechelele afectării cutanate prin paniculita lupică.

- a) Cicatrizare atrofică la nivelul brațului.
- b) Cicatrizare atrofică la nivelul decolteului.
- c) Cicatrizare atrofică la spate.

Calitatea vieții pacientei, apreciată prin chestionarul autoadministrat SF-8, a fost joasă prin componentul mintal (28,3 puncte), atunci când componentul fizic a fost de 52,0 puncte, comparabil cu datele înregistrate la populația generală.

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis stabilirea diagnosticului prin prisma criteriilor noi de clasificare a LES SLICC, 2012: Lupus eritematos sistemic, evoluție cronică, activitate înaltă SLEDAI - 4 puncte, SLAM – 5 puncte, SLICC/ACR IL - 1 punct, cu afectarea tegumentelor (paniculită lupică, alopecie difuză

noncicatricială) și modificări imunologice (prezența ANA și anti-ADNdc). Tratamentul recomandat a fost: GCS în doză de 5 mg prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochină 200 mg/zi.

Discuții

Paniculita reprezintă inflamația țesutului adipos subcutanat – presupune o provocare diagnostică din considerentele heterogenității cauzelor posibile, cu prezentări clinice similare. Reieșind din cele menționate, rolul de bază în identificarea etiologiei paniculitei îl are biopsia cutanată, care permite diferențierea paniculitei lobulare de cea septală. Morfopatologic, se pot clasifica patru categorii distincte de paniculită: paniculită septală fără vasculită, paniculită septală cu vasculită, paniculită lobulară fără vasculită și paniculită lobulară cu vasculită. Forma caracteristică pentru LES este paniculita lobulară limfocitară.

Paniculita lupică este o manifestare atipică a lupusului eritematos sistemic și se caracterizează prin leziuni nodulare localizate pe față, scalp, piept, brațe, coapse și fese, care au potențialul de a evolua spre ulceratii și cicatrizare. Frecvența paniculitei la pacienții cu LES este rară și variază de la 2% la 5%. Este de menționat că în situații excepționale paniculita poate fi primul semn al LES, iar în literatura de specialitate sunt raportate 6 prezentări de cazuri similare (5).

Paniculita lobulară, la rândul său, poate fi o manifestare a maladiilor sistemice autoimune, mai cu seamă în prezența infiltrației limfocitare locale. Astfel, dovada morfopatologică a paniculitei nodulare cu infiltrație limfocitară sugerează diagnosticul posibil de paniculită lupică (6).

Concluzii

Cazul clinic prezentat demonstrează debutul lupusului eritematos sistemic atipic cu paniculită lupică, o afectare cutanată care presupune diagnostic diferențial dificil, stabilit la pacienta examinată peste 12 luni de la debutul propriu-zis al maladii. Totodată, cunoașterea semnelor clinice de afectare cutanată cronică specifică ar direcționa gândul la o afectare sistemică, inclusiv în cadrul lupusului. În cazuri neclare, indicarea în timp util a biopsiei cutanate este importantă pentru diagnostic, deoarece paniculita lupică poate fi rar primul semn al bolii. O altă problemă a rezultat din

diagnosticul tardiv al LES, inclusiv tratamentul întârziat, prin manifestările tegumentare cronice, care au potențial de a progresa spre modificări ireversibile, precum cicatrizare și hipertrofii/atrofii tegumentare.

Bibliografie

1. Dall'Era M, Yazdany J. Classification of lupus and lupus-related disorders. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8th ed., 2012, ch. 1, p. 1-3.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*. 1993;72:113–24.
3. Mazur M. Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial. Chișinău: Prut Internațional, 2011, 163 p.
4. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore)*, 2004;83:1-17.
5. Raksha MP, Marfatia YS. Lupus panniculitis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Indian Journal of Dermatology*. 2010:99–101.
6. Velter C, Lipsker D. Cutaneous panniculitis. *Rev Med Interne*. 2016;37(11):743-750.

9. EFECTUL DIAGNOSTICULUI ARIERAT ÎN LUPUS

**Lucia MAZUR-NICORICI, Maria GARABAJIU, Ninel REVENCO,
Minodora MAZUR**

Introducere

Lupus eritematos sistemic (LES) este maladia caracterizată prin spectru larg de manifestări clinice și de laborator. Complexitatea bolii și absența semnelor patognomonice ale maladiei ar putea explica de ce diagnosticul precoce este dificil (1). Datele de literatură sugerează că timpul de diagnostic poate varia de la câteva zile până la 2 ani de la debutul manifestărilor care pot fi atribuite lupusului, cu perioada medie din ultima decadă 9-24 luni (2-3). Raportăm cazul caracterizat de apariția manifestărilor cu specificitate scăzută pentru lupus ce a devenit motivul diagnosticului întârziat al maladiei.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 45 de ani, internată la Institutul de Cardiologie cu suspiciunea de diagnostic de lupus eritematos sistemic. A prezentat următoarele acuze la internare: dureri în articulațiile mici ale mâinilor și genunchilor bilateral, cu tumefierea articulației metacarpofalangiene (MCF) II și III pe dreapta, erupții maculo-papuloase în regiunea șoldului drept, rash malar, mialgii și fatigabilitate pronunțată.

Intervievarea pacientei a decelat istoricul desfășurat al maladiei, cu debutul simptomelor în septembrie 2016, cu apariția scăderii ponderale – circa 7 kg timp de o lună, fatigabilității și hiperemiei tegumentare locale în zona bărbiei la expunere la soare. Peste câteva luni, au apărut artralgiile periodice în articulațiile mici ale mâinilor. Planul investigațional efectuat de către medici a decelat prezența infecției active de citomegalovirus și administrarea tratamentului antiviral, cu dinamica ușor pozitivă a durerilor articulare, fatigabilității și oprirea scăderii în greutate. În august 2017 s-au manifestat erupțiile maculopapuloase pe o arie de 6x8 cm a șoldului stâng, asociate cu căderea părului. Apariția febrei 38.5 grade C în noiembrie 2017

a condus la investigarea detaliată a pacientei. Ulterior a fost îndrumată către un medic reumatolog, care a detectat prezența aspectelor semnificative pentru LES, inclusiv modificări hematologice și renale.

Istoricul vieții a decelat că pacienta este locuitor urban, expusă la raze ultraviolete periodic, are 2 copii de 14 și 20 ani. Din maladii concomitente reținem – prezența hipertensiunii arteriale gr. II, evoluție în salturi, risc adițional moderat. Alte antecedente personale nu prezintă.

La examenul obiectiv în clinică au fost notate: starea generală de gravitate medie, atitudine activă, conștiința clară, constituție normostenică, obezitate grad I (IMC 31,68 kg/m²). Semnele vitale: temperatura în fosa axilară 38.2⁰C, alura ventriculară 76/min, TA 145/90 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-3 (articulațiile MCF II, III pe dreaptă și MCF III pe stânga), NAD-6 (articulațiile mici ale mâinilor, radiocarpene bilateral), mialgii difuze. Restul examenului clinic a fost normal, cu tegumente și mucoasa vizibilă roz-pale, curate, stetacustica pulmonară și cardiacă normale, artere periferice pulsatile, abdomen suplu nedureros, tranzit intestinal prezent, micțiuni fiziologice.

Etapa paraclinică dezvăluie prezența sindromului inflamator biologic prin creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) de 58 mm/oră și a proteinei C reactive serice (PCR) de 96 mg/dL. Hemoleucograma desfășurată a relevat prezența sindromului anemic: Hb 8,1 g/dL, eritrocite 2.9×10^9 /L, hematocrit scăzut Ht 23%, prezența reticulocitelor - 20‰, dar și leucopenie 2.4×10^9 , limfopenie (20%) și trombocitopenie (121×10^9). În rest nu au fost determinate modificări în examenul hematologic complet. Examenul sumar al urinei a indicat prezența proteinuriei – 2.04 g/L, leucocituriei 2-4 c/v și hematuriei (eritrocite acoperă c/v). Electocardiograma efectuată de rutină este normală, nu a determinat dereglări de ritm sau de conducere asimptomatice, ritm sinusal cu frecvența 72/min, axa electrică a cordului – intermediară. Radiografia cutiei toracice nu a indicat modificări patologice pulmonare sau cardiace. La ecografia abdominală s-a vizualizat steatoza hepatică, hepatosplenomegalie, colecistită acalculoasă și schimbări difuze în parenchimul pancreasului. Evaluarea markerilor imunologici a relevat: anticorpi antinucleari ANA pozitivi - 2000 U/mL (normal <40 U/mL), anti-ADNdc pozitiv, scăderea fracțiilor complementului C3-0.5 g/L (normal 0,9-1,8 g/L).



Figura 1. Rash malar

Prin coroborarea datelor clinice și paraclinice, s-a stabilit diagnosticul de lupus eritematos sistemic, îndeplinind 8 din cele 11 criterii SLICC de diagnostic. Evaluarea activității maladiei a fost apreciată conform indicelui SLEDAI-2K, care a constituit 17 puncte, din contul afectării articulare (artrite), renale (hematurie, proteinurie), erupții cutanate (Fig.1), modificări hematologice (leucopenie, trombocitopenie), imunologice (scăderea complementului C3, anti-ADNdc pozitivi) și febră.

Prin urmare, s-a profilat diagnosticul final de lupus eritematos sistemic la debut, activitate înaltă SLEDAI – 17p, cu afectare cutanată (fotosensibilitate, erupții maculo-papuloase), articulară (artrite), a mușchilor (mialgii), renală (nefrita lupică), modificări hematologice (anemie, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie), imunologice (scăderea complementului C3, anti-ADNdc pozitivi) și manifestări constituționale (febră, scădere ponderală). Infecție cu citomegalovirus. Hipertensiune arterială esențială grad II, evoluție în salturi, risc adițional moderat.

Tratamentul administrat a presupus reducerea activității maladiei prin inițierea promptă a terapiei imunosupresoare: puls-terapie cu Metilprednisolon 250 mg, Metilprednisolon 48 mg zilnic pe perioada de 6 săptămâni cu scăderea ulterioară, conform recomandărilor, și Azatioprină 100 mg zilnic. Evaluarea repetată a pacientei peste o lună după tratamentul indicat a relevat o dinamică pozitivă a stării generale, cu tendința spre normalizare a indicilor de laborator.

Discuții

Lupusul eritematos sistemic este o maladie cu un spectru larg de manifestări clinice și paraclinice. Specificitatea manifestărilor lupusului eritematos

sistemic este apreciată în funcție de criteriile de clasificare utilizate în cercetările din domeniu. Ultimele criterii validate, SLICC 2012, se caracterizează prin sensibilitatea și specificitatea cea mai înaltă a manifestărilor incluse la etapa de debut a maladiei în comparație cu seturi precedente de criterii (4). Astfel, din manifestările nespecifice maladiei în aceste criterii sunt incluse numai artritele care, de altfel, au o sensibilitate sporită vizavi de LES. Alte manifestări caracteristice lupusului, dar cu specificitate scăzută, sunt febra, fatigabilitatea, scăderea ponderală, limfadenopatia și mialgiile (5).

Particularitatea cazului prezentat este explicată prin apariția treptată a manifestărilor nespecifice ale maladiilor sistemice, care a necesitat mai mult timp pentru diagnosticul diferențial complet ce a condus la întârzierea diagnosticului de lupus eritematos sistemic.

Concluzii

Debutul maladiilor sistemice cu manifestări nespecifice, precum scăderea ponderală, fatigabilitatea, febra, dureri articulare poate fi interpretat eronat, ceea ce ulterior duce la întârzierea diagnosticului, astfel în aceste cazuri diagnosticul diferențial meticolos este necesar.

Bibliografie

1. Doria A, Zen M, Canova M. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev.* 2010;10 (1):55-60.
2. Sebastiani GD. Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus.* 2015; 24:1276–1282.
3. Heinlen LD, McClain MT. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56(7):234-2351.
4. Gergianaki Irini and Bertias George. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 161.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno Alessia et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019, Volume 78; Issue 6: 736-745.

10. PREZENTARE CLINICĂ FOARTE RARĂ A UNEI BOLI COMUNE

Victoria SADOVICI-BOBEICĂ, Lucia MAZUR-NICORICI, Virginia ȘALARU, Olga TAGADIUC, Minodora MAZUR

Introducere

Guta este o boală cu defect al metabolismului acidului uric, prin depunere a cristalului de urat monosodic (UMS), ce provoacă artrită, în special în articulațiile mici ale picioarelor și episoade de durere acută (1). Guta cronică tofacee este o formă particulară a bolii, care se manifestă ca depunere de MSU intradermal sau în țesuturile subcutanate ale pielii (2). În cadrul acestei forme, o nouă entitate a fost descrisă recent (2007), numită gută miliarială, formată din multiple papule minuscule localizate intradermal, care conțin material de culoare alb-crem, împrăștiat pe o bază eritematoasă (3). Din 2007, au fost publicate mai multe rapoarte de caz, care descriu această formă particulară de gută, dar, din câte știm, nu a fost raportată până acum nicio asociere de gută miliară cu sindromul tunelului carpian. Boala are o prevalență de la 0,9 la 2,5%, în funcție de țară (4).

Descrierea cazului

O femeie în vârstă de 54 de ani a fost trimisă la consultul reumatologic de către medicul de familie din cauza următoarelor plângeri: parestezia degetelor mâinii drepte, care s-a agravat noaptea și după activitatea fizică. Simptomele au început în urmă cu 3 ani și au avut un curs de remitere / recidivă, cu agravare semnificativă în ultimele 3 luni. Un neurolog a consultat pacientul și a fost efectuat electromiografia (EMG) și ecografie, care a confirmat diagnosticul sindromului de tunel carpian. În ciuda tratamentului medical, care a constat în medicamente antiinflamatoare nesteroidiene orale, boala a progresat. Anamneza fiziologică a fost marcată de menopauză la vârsta de 49 de ani, fără consum de tutun sau alcool, fără anamneză ereditară agravată. Antecedentele patologice au cuprins hipertensiune arterială controlată (tratăată cu beta-blocante, diuretice și aspirină pentru utilizare profilactică).

Examenul fizic a arătat o pacientă cu semne vitale normale (BP 123/80 mm / Hg, puls 68 / minut), cu un IMC de 29,6 kg / m², fără articulații fragede

sau tumefiate, hiposensibilitatea degetelor I , II și III ale mâinii drepte. Examinarea pielii a identificat leziuni maculo-papulare incomode de culoare albă pe o bază eritematoasă, cu un diametru de 2-5mm² (Fig.1).



Figura. 1. Guta miliară manifestată prin leziuni maculo-papulare de culoare albă pe o bază eritematoasă, cu diametrul de 2-5mm²

Investigațiile de laborator au confirmat un sindrom inflamator ușor cu o rată de sedimentare a eritrocitelor de 17 mm / h (interval normal 2-15 mm / h) și o creștere a proteinei C-reactive la 12 mg / dl (interval normal <5 mg.dl) și o ușoară scăderea vitezei de filtrare glomerulară (52 ml / min / 1,73m²). Nivelul seric al pacientului a fost de 6,1 mg / dl.

Pentru a confirma diagnosticul, am obținut material morfologic din papulele pielii și din conținutul aspirației din tunelul carpian. Examenul morfologic a arătat cristale de UMS (Fig.2, Fig.3).

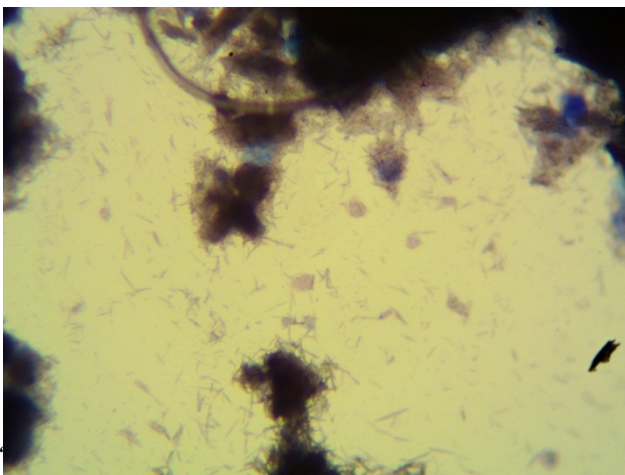


Figura 2. Analiza morfologică a conținutului leziunii maculo-papulare a pielii, ce a identificat grupuri de structuri anucleare transparente, interpretate drept cristale de acid urat monosodic

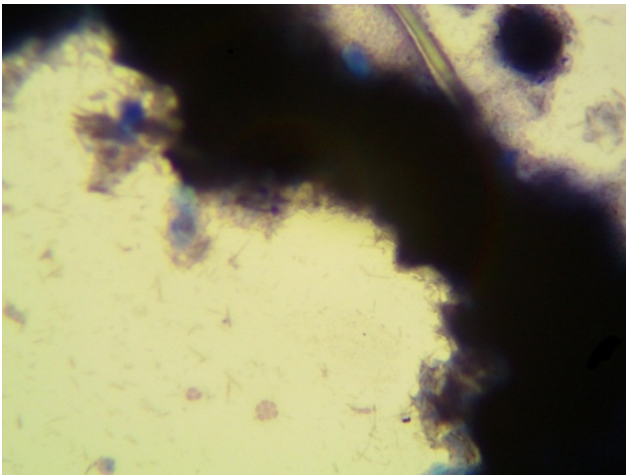


Figura. 3. Rezultatul morfologic a conținutului tunelului carpian drept, cu identificarea grupurilor de structuri anucleare transparente, interpretate drept cristale de acid urat monosodic

Discuție

Este bine cunoscut faptul că guta cronică tofacee poate provoca sindromul tunelului carpian [5], prin urmare, guta miliară, ca formă de gută cronică, ar putea conduce la aceeași situație clinică, chiar dacă nu au fost descrise cazuri similare.

În situația clinică descrisă de noi am stabilit diagnosticul de gută miliară, ca o formă extrem de rară de gută cronică tofacee, care a cauzat sindromul de tunel carpian, la o pacientă cu factori de risc multipli pentru gută: exces de greutate, scădere ușoară a ratei de filtrare glomerulară, aspirină și diuretic.

Managementul pacientului a fost efectuat conform recomandărilor EULAR bazate pe dovezi pentru gestionarea gutei [2] și a inclus modificări ale stilului de viață, inclusiv dieta, terapia hipouricemiantă și febuxostat. Pacienta a oprit administrarea de diuretice. De asemenea s-a efectuat o injecție corticosteroidă locală, care a dus la regresia semnificativă a simptomelor clinice. După 3 luni de monitorizare, nivelul acidului uric al pacientei a fost de 4,7 mg / dl și simptomele clinice au dispărut.

Concluzie

Într-un cadru clinic, când două entități clinice concomitente sunt prezente împreună, am amintit de principiul pacemoniei, numit și rasul lui Ockham. Acest principiu a fost descris pentru prima dată în 1347, acesta precizând

că "entitățile nu trebuie să fie înmulțite fără necesitate" (*Non sunt multiplicanda entia sine necessitate*). Aplicând principiul în medicină, aceasta ar însemna că, în prezența mai multor simptome / sindroame, se caută mai întâi o cauză singulară. În ceea ce privește pacienta noastră, utilizarea principiului parcimoniei a condus la diagnosticarea gutei miliare cu sindromul tunelului carpian.

Bibliografie

1. Pascual E, Bardin T, Richette P. Crystal Arthropathies. Gout. EULAR textbook on Rheumatic Diseases, European League Against Rheumatism, 2012, p.301.
2. Richette P, Doherty M, Pascual E, *et al.* 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;**76**:29-42.
3. Mireku K, Burgy J, Davis L. Miliarial gout: A rare clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2014;**71**:e17–e18.
4. Shukla R, Vender RB, Alhabeeb A, Salama S, Murphy F. Miliarial gout (a new entity). *J Cutan Med Surg* 2007;**11**(1):31-4.
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=carpal+tunnel+gout>

11.EXPLOZIA DE SIMPTOME ÎN LUPUS FACILITEAZĂ DIAGNOSTICUL?

Lucia MAZUR-NICORICI, Ana ȘTIRBUL, Maria GARABAJIU, Victoria SADOVICI-BOBEICĂ, Minodora MAZUR

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor (1). Manifestările la debutul maladiei sunt variabile și caracterul apariției lor este divers, de la apariția acută a mai multor simptome caracteristice maladiei și stabilirea promptă a diagnosticului până la ocurență treptată a manifestărilor, în timp ce duce la erori diagnostice și întârzierea constatării medicale a condiției specifice (2,3). Diagnosticul timpuriu este bazat pe criteriile de clasificare, dar conturat de experiența și judecata clinică a medicului, fiind temelia prognosticului favorabil la pacienții cu lupus (4). Intervenția promptă a terapiei de bază oferă oportunitatea de a preveni lezarea organică ireversibilă (5).

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 31 ani a fost internată în secția de reumatologie a Institutului de Cardiologie, Chișinău, în ianuarie 2019. La internare a prezentat acuze ca dispnee pronunțată, ortopnee, edeme periferice (la nivelul membrelor inferioare și superioare), tuse semiproductivă cu expectorații seroase, dureri periodice retrosternale de tip junghi toracic cu durata 5 min, artralгии în articulațiile mici ale mâinilor, erupții cutanate (Fig. 1), fatigabilitate, ulceratii mici pe palatul moale al cavității bucale.

Anamnezic: se consideră bolnavă din octombrie 2018. Inițial au apărut dureri în articulațiile mici ale mâinilor cu redoare matinală cu durată 1,5 ore. După consultul medicului a fost suspționat diagnosticul de artrită reumatoidă, recomandate investigațiile imunologice pentru stabilirea diagnosticului pozitiv și inițiat tratamentul cu antiinflamator nonsteroidian (AINS). Pe fondul tratamentului cu AINS, starea pacientei s-a agravat, prin

apariția dispneei la efort fizic mic și în repaus, acompaniată de tuse cu expectorații mucoase, subfebrilitate, la radiografia cutiei toracice s-a atestat pleurezie și pneumonie bilaterală confirmată prin probele de laborator. În baza diagnosticului stabilit s-a inițiat tratamentul antibacterian și mucolitic, însă cu efect minimal. În aceeași perioadă au apărut ulcere pe mucoasa bucală cu caracter pruriginos. În ianuarie 2019, peste o lună, pacienta a dezvoltat criza hipertensivă și a fost internată la IMSP Institutul de Cardiologie pentru examinarea detaliată, stabilirea diagnosticului și a tratamentului.

Istoricul vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor rural, periodic este expusă la raze ultraviolete, are 2 copii de 5 și 7 ani, alte antecedente personale nu prezintă.

Examenul obiectiv: starea generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC 24.82 kg/m². Semnele vitale: temperatura în fosa axilară 37.2 °C, alura ventriculară 98/min, tensiunea arterială 195/110 mmHg. Tegumente roz-pale, curate. Ulcerații pe mucoasa bucală – valul palatin cu dimensiuni de circa 0,5x0,5 cm. Alopecia difuză noncicatricială. Ganglionii limfatici superficiali nepalpabili. Edeme periferice inclusiv pe coapse, mâini și față. Auscultator, la nivel pulmonar respirația diminuată bazal bilateral, înăspriță difuz, raluri umede de calibru mic bilateral bazal și interscapular. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Micțiunile indolore, semn de tapotament pozitiv pe stânga. Sistemul musculoscheletal: NAT-3, NAD-5, mialgii difuze. Examenul sistemului digestiv, endocrin, sistemului nervos central nu a decelat modificări patologice.



Figura 1. Eruptii cutanate în LES



Figura 2. Edeme gambiene în lupus nefrită

Examenul paraclinic efectuat în secție a identificat prezența sindromului inflamator biologic (VSH 54 mm/h, PCR 24 mg/dL). Analiza generală a sângelui a decelat prezența sindromului anemic: Hb 8,9 g/dL, hematocrit scăzut 27%, hipocromie. Analiza biochimică a sângelui a determinat valorile majorate ale creatininei, 154.97 mcmol/L, și dislipidemie: colesterol total – 9,39 mmol/L, LDL 6,12 mmol/L, trigliceride 3,05 mmol/L. Analiza generală a urinei a înregistrat următoarele caracteristici: tulbure, numeroase celule epiteliale, leucocite mai multe de 100 c/v, proteine 4,44 g/L, mucozități +++++, urați +++++. Probele funcționale renale au detectat funcția renală scăzută sever: rata filtrării glomerulare 43,4 mL/min, reabsorbția tubulară 95,6%, uree în urina 440 mmol/sut, filtrația glomerulară a ureei 23.4 mL/min și creatinină în urină 9.7 mmol/sut. La ECG s-au atestat ritm sinusal, axul QRS intermediar, frecvență cardiacă 89/min. La radiografia toracică a fost vizualizat desenul pulmonar accentuat în segmentele bazale, diafragma neclar, ascensionat, opacitate în sinusurile costodiafragmatice, lamă fină de lichid în pericard (5 mm), aparat valvular intact, alte modificări importante nu au fost înregistrate. Ecografia abdominală a înregistrat deformarea și fibrozarea sistemului caliceal al ambilor rinichi.

Astfel, prezența afectării sistemelor de organe, precum articular, cutanat, pulmonar, cardiac și renal a condus la diagnosticul diferențial dintre două patologii autoimune: lupusul eritematos sistemic și maladia mixtă a țesutului conjunctiv. Aprecierea markerilor imunologici notează: anticorpi antinucleari ANA pozitivi >5120 (normal <1:80), anti-ADNdc majorați – 180,3 UI/mL (normal <15 UI/mL), scăderea fracțiilor complementului C3-0.41 g/L (normal 0,9-1,8 g/L), C4 –0,3 g/L (normal 0,1-0,4 g/L), astfel a fost stabilit diagnosticul de lupus eritematos sistemic, conform criteriilor SLICC 2012, prin prezența a 8 criterii de clasificare: 5 clinice și 3 imunologice. Evaluarea inițială a activității maladiei este esențială, pentru că reprezintă temelia tacticii terapeutice, astfel aceasta a fost apreciată conform indicelui SLEDAI-2K, care a constituit 32 puncte, din contul afectării articulare, renale (cilindrurie, hematurie, proteinurie, piurie), cutanate (alopecia, ulcere bucale), seroaselor (pericardită, pleurită), anormalității imunologice (scăderea complementului, anti-ADNdc pozitiv). Evaluarea globală a stării generale de către pacientă - PGA a fost de 46 mm, iar PhGA, de către medic, 84 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a subapreciat starea sa globală. Lezarea organelor conform indicelui SLICC/ACR IL a fost prezentă din contul scăderii ratei filtrării glomerulare < 50ml/min și a constat 1 punct.

În urma celor expuse, s-a conturat diagnosticul final al maladiei: lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate SLEDAI-2K – 32 puncte,

cu afectare articulară (artrite, artralgi), cutanată (alopecie, ulcerații bucale), pulmonară (pleurezie, pneumonită lupică), cardiacă (pericardită), renală (glomerulonefrită difuză secundară, BCR st III KDOQI) și imunologică (anti-ADNdc, ANA, C3, C4). Indicele lezării organice SLICC/ACR - 1 punct, hipertensiune arterială grad III, evoluție în salturi, risc adițional moderat.

Managementul maladiei a fost direcționat spre reducerea afectării poliorganice și protejarea funcției renale prin inițierea tratamentului agresiv: Ciclofosfamidă 0,6 g i.v perfuzie, pulsterapie cu Metilprednisolon 250 mg i/v perfuzie și Metilprednisolon 48 mg zilnic pe perioada de 6 săptămâni. În urma tratamentului inițiat și apoi corijat, conform rezultatelor probelor de laborator repetate, s-a evidențiat dinamică pozitivă a stării generale a pacientei.

Discuții

Diagnosticul, dar și managementul LES, este complicat din cauza manifestărilor variabile ale maladiei și implicării multor sisteme de organe în procesul patogenetic. Prezentarea inițială a maladiei este factorul crucial în stabilirea diagnosticului precoce și inițierea tratamentului adecvat. Am fost interesați de cazul pacientei cu debut fulminant al simptomelor multiple ale maladiei, urmat de diagnosticul și intervenția medicamentoasă precoce. Timpul mediu între debut și diagnosticul stabilit în cazul prezentat a fost de o lună, fiind cu mult mai scurt decât timpul mediu de diagnosticare a maladiei, care variază între 9 luni până la 2 ani, în funcție de cercetările efectuate (2,3). Mai mulți autori menționează că timpul de la debutul simptomelor și până la stabilirea diagnosticului în ultimii ani s-a scurtat, dar totuși sugerează că perioada de 9 luni nu este suficient de scurtă (4).

Cazul raportat este remarcabil prin prezentarea clinică inițială a șirului de manifestări caracteristice clasice ale maladiei, dar și celor mai puțin comune, dar severe, care se caracterizează prin intervenirea foarte rapidă a complicațiilor și mortalitatea înaltă a pacienților.

Frecvența artritelor ca manifestare inițială, dar și pe parcursul maladiei este cunoscută, prevalența lor fiind până la 75% cazuri la debutul bolii și crește până la 90% cumulativ în decursul bolii. Fiind o manifestare caracteristică pentru mai multe patologii osteoarticulare, artritele se caracterizează prin îndepărtarea diagnosticului de lupus, dacă sunt unica prezentare de debut sau asociată cu alte manifestări nespecifice, precum febra și fatigabilitatea. Afectarea cutanată, precum și ulcerele bucale și alopecia, ne pot sugera date

despre debutul lupusului eritematos sistemic în mai puțin de 10,5-38,3% din cazuri pentru ulcerule mucoasei bucale și/sau nazale și 20,3-30,6% pentru alopecie, frecvența acestor manifestări ulterior în evoluția bolii fiind în creștere. O altă manifestare extrem de importantă prin prognosticul său nefavorabil este afectarea renală, care are o sensibilitate crescută față de lupus, frecvența acestei manifestări variind între 2,9% și 39% la debutul maladiei (5). Nefrita este leziune comună a LES și poate avea prezentare clinică foarte polimorfă, de la proteinurie izolată, sindrom nefrotic la insuficiență renală progresivă rapidă. Detectarea precoce a implicării renale pe parcursul maladiei asigură prevenirea complicațiilor ireversibile, pe când debutul maladiei cu manifestări renale poate fi destul de sever, cu intervenirea sindromului nefrotic pronunțat. Astfel, diagnosticarea maladiei și implicarea tratamentului agresiv poate prezerva evoluția negativă a afectării renale și spori supraviețuirea pacienților. Este important de menționat că o altă manifestare din cazul raportat, afectarea pulmonară, are o prevalență scăzută la debut, sugerată de literatură de la 0,5 la 17% cazuri. Manifestările pulmonare pot fi diverse, pleureziile fiind cele mai frecvente, iar pneumonita lupică prezentându-se destul de rar. Pneumonita lupică este una din cele mai importante și severe manifestări care reduc supraviețuirea pacienților, astfel indicând necesitatea diferențierii timpurii a pneumonitei lupice cu pneumonie bacteriană, cu intervenirea precoce a tratamentului imunosupresiv (6).

În urma analizei cazului relatat, presupunem că prezentarea simultană a mai multor manifestări caracteristice maladiei cu debut fulminant a condus la diagnosticul precoce. Stabilirea timpurie a diagnosticului de LES debutat cu manifestări variate de afectare poliorganică severă, precum renală și pulmonară, este importantă din considerentul prognosticului, deseori rezervat (7). Astfel, datorită detectării precoce a maladiei și introducerii timpurii a tratamentului adecvat, se obțin rezultate mai bune în controlul activității maladiei și prevenția lezării organice ireversibile, cu sporirea supraviețuirii pacienților (8).



Concluzii

Afectarea poliorganică este caracteristică pentru lupusul eritematos sistemic și apariția simultană a manifestărilor multiple accelerează diagnosticul maladiei. Cu toate acestea, managementul bolii în aceste cazuri este complicat și necesită administrarea tratamentului precoce agresiv și supravegherea vigilentă a pacientului.

Bibliografie

1. Antonis Fanouriakis, Myrto Kostopoulou, Alessia Alunno, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic diseases* Vol. 78. Issue 6
2. Doria A, Zen M, Canova M. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev.* 2010;10(1):55-60.
3. Sebastiani GD. Early lupus project – a multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus.* 2015;24:1276–1282.
4. Mosca M, Costenbader KH. How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):91- 98.
5. Urowitz MB, Gladman DD. American College of Rheumatology criteria at inception, and accrual over 5 years in the SLICC inception cohort. *J Rheumatol.* 2014;41(5): 875-880.
6. Alarcon GS, McGwin G Jr, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;51(4):609-615.
7. Nossent J, Kiss E. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19:949-956.
8. Mazur M. *Lupusul eritematos sistemic.* Chişinău: Prut internațional, 2011, 163 p.

12. SINDROMUL SAPHO – ENTITATE CLINICĂ DISTINCTĂ

Cristina POMÎRLEANU, Codrina ANCUȚA

Introducere

Sindromul SAPHO (Sinovită, Acnee, Pustuloză, Hiperostoză și Osteită) este o entitate clinică distinctă caracterizată prin manifestări osteo-articulare reprezentate de hiperostoză (predominant la nivelul ariilor articulare și oaselor de la nivelul peretelui anterior toracic), sinovită și osteomielită aseptică multifocală la care se asociază leziuni cutanate polimorfe (pustuloză palmo-plantară, acnee severă și hidradenită supurativă).

Prezentarea cazului clinic

Prezentăm cazul unui bărbat în vârstă de 56 ani, nefumător, fără istoric familial și personal patologic semnificativ, care s-a adresat serviciului de reumatologie din cadrul Spitalului Clinic de Recuperare Iași pentru durere cu caracter inflamator la nivelul articulațiilor sterno-claviculare însoțite de tumefiere articulația sternoclaviculară stângă și redoare matinală cu durată de 120 minute, simptomatologie ce a debutat insidios în urmă cu aproximativ 10 luni.

Examenul clinic a obiectivat un pacient afebril, subponderal (IMC 18.3kg/m²), normotensiv, care prezenta la nivelul tegumentelor leziuni pustuloase palmo-plantar bilateral, iar la examenul aparatului osteoarticular: membrul superior stâng în poziție antalgică cu umăr ridicat și braț în adducție; tumefiere la nivelul articulației sternoclaviculare stângi; durere la palparea articulațiilor sternoclaviculare; punct acromial stâng dureros la palpare cu limitarea algică a mobilității active pe toate direcțiile de mișcare; fără durere la palparea articulațiilor sacroiliace și manevre de provocare negative bilateral.

Testele de laborator au arătat prezența unui sindrom inflamator moderat (VSH 73 mm/1h, CRP 1.17 mg/dl), absența sindromului imunologic (FR 8u/ml, ACPA 0.4u/ml) și a HLAB27. Bilanțul hematologic și metabolic, testele funcționale hepatice și renale erau în limite normale.

Consultul dermatologic susține diagnosticul de pustuloză palmo-plantară confirmat de examenul histopatologic: epiderm cu hiperkeratoză masivă, acantoză papilomatoasă și prezența de colecții mari de neutrofile în stratul

cornos (pustule); derm superficial cu infiltrate inflamatorii limfocitare perivasculare cu discretă exocitoză.

Ultrasonografia musculoscheletală a obiectivat artrită erozivă cu sinovită activă la nivelul articulațiilor sternoclaviculare și sterno-costale stângi (Fig. 1).

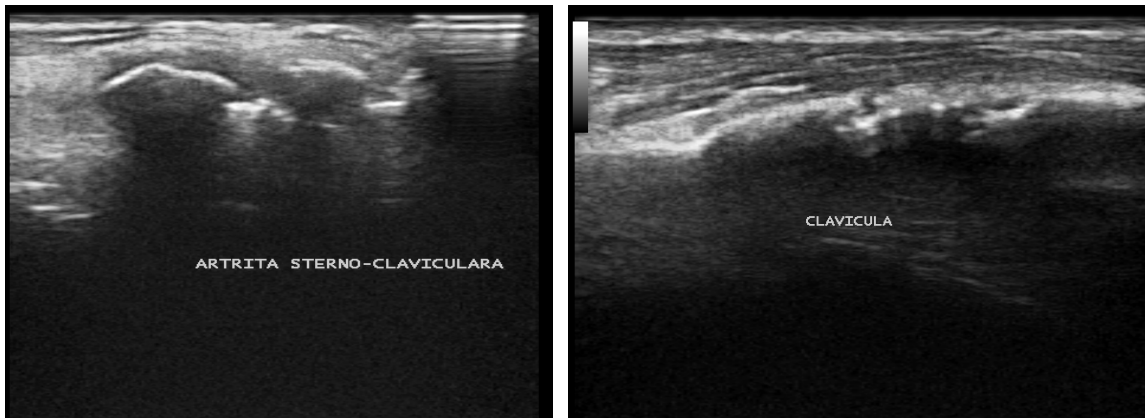


Figura 1. Ultrasonografie articulații sternoclaviculare: artrită erozivă și osteită claviculă

Radiografia convențională toracică obiectivează artrită severă sternoclaviculară bilateral predominant pe stânga precum și modificări mixte litic-condensante și osteită 1/3 medie clavicula stângă (Fig. 2).

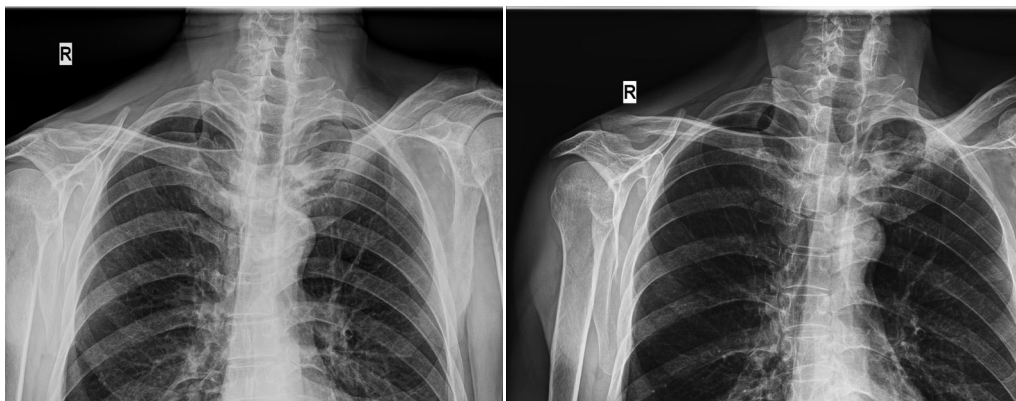


Figura 2. Radiografie toracică: artrită sternoclaviculară, leziuni mixte și osteită 1/3 medie clavicula stângă

Examenul computer tomograf toracic confirmă artrita sterno-claviculară bilaterală și de la nivelul primei articulații sterno-costale bilateral precum și prezența modificărilor litico- condensante, osteita de la nivelul claviculei stângi (figura 3).

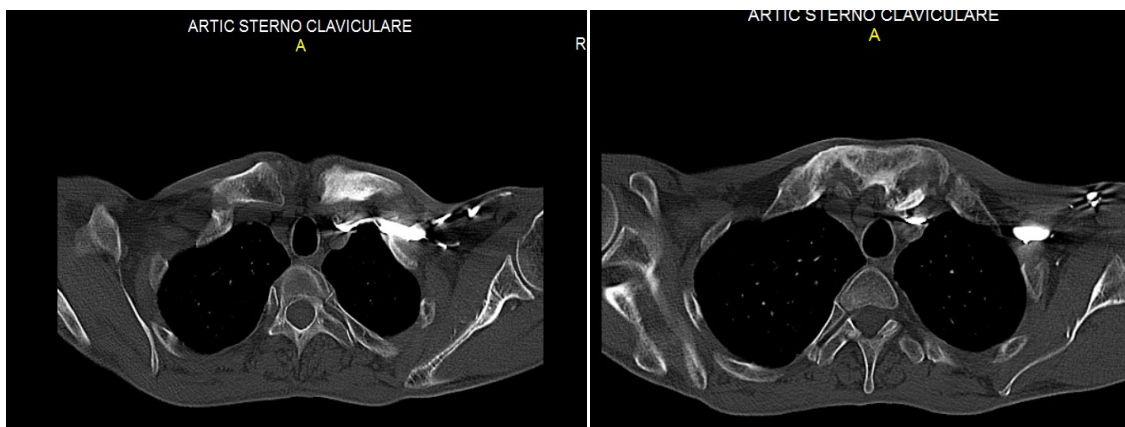


Figura 3. Computer tomograf toracic: artrită sternoclaviculară, leziuni litico-condensante și osteită clavicula stângă

Examenul computer tomograf articulației sacroiliace nu a obiectivat modificări de tip inflamator la acest nivel.

Astfel, s-a stabilit diagnosticul de sindrom SAPHO susținut de următoarele elemente: pustuloză palmo-plantară, artrită erozivă sternoclaviculară și prima articulație sterno-costală, leziunile mixte (litico-condensante) și osteita clavicula stângă.

S-a instituit tratament simptomatic (Etoricoxib 90mg/zi) și patogenetic inițial cu Metotrexat 15mg/săptămână asociat cu Acid folic 10 mg/săptămână în ziua următoare zilei cu metotrexat cu toleranță bună dar cu răspuns terapeutic parțial (clinic și biologic) după 3 luni. Dat fiind răspunsul parțial s-a optat pentru terapie combinată Metotrexat 15mg/săptămână și Sulfasalazină 2g/zi cu toleranță bună și ameliorarea netă a leziunilor cutanate și osteo-articulare.

Particularitatea cazului: manifestări clinice polimorfe – cutanate (pustuloza palmo-plantară) și articulare (oligoartrită cronică cu localizare particulară) ce au impus o evaluare imagistică complexă. Stabilirea corectă a diagnosticului și inițierea terapiei imunosupresoare au influențat evoluția și prognosticul bolii.

Discuții

Sindromul SAPHO (Sinovită, Acnee, Pustuloză, Hiperostoză, Osteită) este o afecțiune inflamatorie cronică rară caracterizată printr-o constelație de simptome și semne articulare (sinovită frecvent neerozivă), osoase (hiperostoză, osteită) și cutanate (pustuloză, acnee, hidradenită supurativă) (1-9).

Boala apare cel mai frecvent la persoane cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani, însă au fost raportate cazuri și la copii. Există o predominanță feminină

aparentă, în special la pacienții cu vârsta mai mică de 30 de ani la debut (1-9).

Patogenia sindromului SAPHO nu este bine înțeleasă; uneori este descrisă ca o afecțiune inflamatorie cronică în susceptibilitatea și dezvoltarea căreia sunt implicați o serie de factori genetici și de mediu (infecțioși) și dereglarea imunității (9).

Factorii genetici implicați rămân în mare parte necunoscuți. În unele studii s-au sugerat asociații ale antigenelor de histocompatibilitate, dar nici unul nu a fost observat în mod constant, incluzând HLA-A26, HLA-B27, HLA-B39 și HLA-B61. Mai multe gene aflate pe cromozomii 1 și 18 au fost implicate în condiții similare cu cele ale sindromului SAPHO, incluzând LPIN2, PSTPIP2 și NOD2, dar nu s-au dovedit a fi direct patogene (9).

Mai mulți agenți patogeni bacterieni au fost izolați din leziunile osoase ale pacienților cu sindrom SAPHO. Bacteriile identificate au fost *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes*, agentul patogen cel mai frecvent raportat, precum și *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces* și altele (9).

S-a sugerat că sindromul SAPHO reprezintă o boală autoinflamatorie mai mult decât una autoimună susținută de diminuarea formării p53, creșterea producției de interleukină (IL) -10 și scăderea capacității de răspuns la speciile reactive de oxigen. Răspunsul inflamator observat în sindromul SAPHO include un număr de citokine proinflamatorii și anume de IL-1, IL-8, IL-18 și factorul de necroză tumorală (TNF)-alfa. De asemenea, a fost raportată implicarea căii T helper 17 (Th17) (9).

A fost postulată ipoteza interacțiunii dintre factorii genetici cu cei infecțioși (în special cu *Cutibacterium acnes*) și secreția anormală de IL-1. Această ipoteză sugerează că un răspuns autoinflamator ar putea fi declanșat de deficiența sau represia FoxO1 la nivel osos și cutanat, defectul de autofagie și prezența infecției cu *C. Acnes* (9).

Manifestările osteo-articulare ale sindromului SAPHO sunt semnul distinctiv și apar indiferent de prezența leziunilor cutanate; cu toate acestea, mai mult de 60% dintre pacienții diagnosticați cu SAPHO dezvoltă o manifestare cutanată (1-9).

Sindromul SAPHO prezintă o serie de manifestări osoase și articulare caracterizate prin durere, tumefiere și sensibilitate la nivelul zonelor implicate. Aceste manifestări pot fi cronice sau episodice, recidivante, focale sau multifocale (1-9).

Sinovita este cel mai adesea neerozivă, cu toate că osteopenia periarticulară, îngustarea spațiului articular și eroziunile osoase asociate cu sinovita și / sau osteita pot apare (1-9).

Osteita apare datorită inflamației focale a cortexului, cavității medulare sau ambelor (1-9).

Hiperostoza osoasă apare tardiv în cursul bolii datorită proliferării endosteale și / sau periostale (1-9).

Pot fi afectate variate regiuni, în special peretele toracic anterior (65-90%), coloana vertebrală (30%), oase luni (5-10%) și mandibula (1-10%) (1-9).

Implicarea peretelui toracic anterior este considerată ca fiind caracteristică sindromului SAPHO; zonele afectate în mod obișnuit includ articulațiile sternocostale și sternoclaviculare, precum și ligamentul costoclavicular. Implicarea sacroiliacă este adesea unilaterală și se datorează în principal osteitei, dar și sinovitei (1-9).

Manifestările cutanate pot apare înainte, concomitent sau după debutul manifestărilor osteo-articulare și sunt reprezentate de acnee severă, hidradenită supurativă, pustuloză palmo-plantară și pyoderma gangrenosum. În aproximativ 70% dintre cazuri, intervalul între apariția manifestărilor osteo-articulare și cutanate este mai mic de 2 ani, dar nu toți pacienții prezintă manifestări cutanate (1-9).

Testele de laborator sunt cu modificări nespecifice și includ leucocitoză moderată, anemie ușoară, creșterea reactanților de fază acută, creșterea IgA, niveluri normale sau crescute ale complementului (1-9).

Evaluarea imagistică – radiografia convențională, computer tomografia, rezonanța magnetică, scintigrafia osoasă – este cea care identifică tipurile de leziuni caracteristice sindromului SAPHO: sinovita, hiperostoza, osteita. Leziunile precoce tind să fie distructive, în timp ce leziunile tardive sunt de tip osteoproliferativ (1-9).

Computer tomografia este de ales pentru evaluarea extinderii leziunilor osteoarticulare, în timp ce scintigrafia osoasă este utilă pentru detectarea leziunilor subclinice. De asemenea, rezonanța magnetică identifică leziunile sublinice și permite monitorizarea activității bolii (1-9).

După cum am menționat, peretele toracic anterior este cel mai frecvent afectat, în special articulațiile sterno-claviculare, costo-condrale, manubrio-sternale și sterno-costale. Entezopatia costo-claviculară și prezența de leziuni hiperostotice de minim 5 mm la nivelul extremității sternale a primei coaste sunt considerate trăsături precoce pentru sindromul SAPHO. Pe scintigrafia osoasă, hipercaptarea de la nivelul articulațiile sterno-claviculare este considerată un semn patognomonic pentru sindromul SAPHO (*bull's head sign*). Modificările de la acest nivel, evoluează în trei stadii, de la tumefierea părților moi la eroziuni osoase și formare de os nou cu hiperostoza și osteoscleroză (1-9).

La nivelul coloanei vertebrale pot fi identificate mai multe tipuri de leziuni,

și anume: spondilodiscită nespecifică, leziuni osteodistructive, osteoscleroză, osificare paravertebrală, sacroiliită unilaterală (1-9).

Diagnosticul de sindrom SAPHO trebuie să fie suspiciat la pacienți cu simptome osteo-articulare cu artrită și/sau osteită, în special care implică peretele toracic anterior, articulațiile sacroiliace sau coloana vertebrală și particular survin în asociere cu o dermatoză neutrofilică sau erupție acneiformă (1-9).

În ultimii ani au fost propuse mai multe criterii de clasificare, cele sugerate de Kahn și Benhamou fiind cel mai frecvent menționate (tabelul 1) (1).

Tabelul 1. Criterii de clasificare propuse pentru sindromul SAPHO (1)

Criteriile Kahn 2003	Criteriile Benhamou
<p>Criterii de includere</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afectare osteo-articulară asociată cu pustuloză palmo-plantară și psoriazis vulagr • Afectare osteo-articulară asociată cu acnee severă • Hiperostoză/osteită sterilă izolată (excepție C. acnes) • Osteomielită multifocală recurentă cronică (la copil) • Afectare osteoarticulară asociată cu boală intestinală cronică <p>Criterii de excludere</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteita infecțioasă • Tumori osoase • Leziuni osoase condensante neinflamatorii 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări osteoarticulare în acnee severă • Manifestări osteo-articulare în pustuloza plamplantară • Hiperostoză cu sau fără dermatoză • Osteomielită cronică multifocală recurentă la nivel axial sau periferic cu sau fără dermatoză

Tratamentul sindromului SAPHO este complex și necesită o abordare multidisciplinară, reumatolog și dermatolog.

Tratamentul manifestărilor osteo-articulare și cutanate ale sindromului SAPHO este recomandat tuturor pacienților nu numai pentru ameliorarea simptomelor, ci și pentru minimalizarea riscului de dezvoltare de noi leziuni și a apariției complicațiilor ulterioare (9).

În lipsa unor trialuri randomizate, managementul pacientului cu SAPHO este în mare parte bazat pe experiența din cazurile/ seriile de cazuri raportate

în literatura de specialitate, și adaptat diferitelor scenarii clinice (9).

Antiinflamatorul nesteroidian (AINS) este frecvent utilizat încă din faza de diagnostic și constituie prima linie terapeutică pentru ameliorarea durerii (1,9).

Utilizarea imunosupresoarelor precum metotrexat, sulfasalazină, ciclosporină, leflunomid a fost frecvent raportată, dar cu rezultate controversate pe ambele manifestări ale bolii (1).

Bisfosfonații, în special pamidronatul, a demonstrat eficacitate pe manifestările osteo-articulare, dar nu și pe cele cutanate ale bolii (1).

Sunt dovezi ale eficacității remisivelor biologice, în special ale inhibitorilor de TNF, în sindromul SAPHO atât pe manifestările osteo-articulare, cât și pe cele cutanate (1).

În continuare, prezentăm un algoritm terapeutic:

- la pacienții numai cu manifestări osteo-articulare, se recomandă tratament inițial cu AINS sau antiinflamator steroidian (Prednison 10-20mg/zi, 2-4 săptămâni). În cazul unui răspuns inadecvat la cel puțin 2 AINS administrate fiecare câte 2 săptămâni sau antiinflamator steroidian administrat pe o perioadă scurtă, schema terapeutică se stabilește în funcție de patternul afectării articulare:
 - în caz de artrită periferică fără afectare axială (fără sinovită/osteită perete toracic anterior, fără sacroiliită, spondilită sau spondilodiscită) se recomandă Metotrexat 15-25 mg/săptămână. În cazul unui răspuns inadecvat la Metotrexat după 3 luni, se recomandă inhibitor de TNF.
- la pacienții cu entezită severă și la cei cu afectare axială care au răspuns inadecvat la AINS, se preferă inhibitor de TNF mai mult decât Metotrexat (9).

Tratamentul manifestărilor cutanate se stabilește de medicul dermatolog, astfel:

- în caz de pustuloză palmo-plantară extensivă se recomandă ca primă linie terapeutică administrarea de retinoid oral (acitretin).
- în caz de acnee moderată sau severă se recomandă inițial tratament cu antibiotic (tetraciclină sau doxiclină) în asocieră sau nu cu retinoid oral (9).

În cazul formelor refractare la terapia standard, există date limitate pentru ghidarea terapiei. În funcție de tipul și severitatea manifestărilor clinice prezente, se pot administra: bisfosfonați, inhibitor de IL-1, inhibitor de IL-12/23 sau inhibitor de IL-17 (9).

Concluzie

Diagnosticul sindromului SAPHO este în mod esențial centrat pe o evaluare complexă, ce permite interpretarea polimorfismului clinic în context imagistic. Inițierea precoce a terapiei remisive sintetice este mandatorie, guvernând evoluția și prognosticul acestei afecțiuni.

Bibliografie

1. Cianci F, Zoli A, Gremes E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol* 2017; 36:2151–58.
2. Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO syndrome: current developments and approaches to clinical treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18:35.
3. Nhiguyen MT, Borchers A, Selmi C et al. The SAPHO Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2012; 42 (3): 254-65.
4. Depasquale R, Kumar N, Lalam RK et al. SAPHO: what radiologists should know. *Clinical Radiology* 2012; 67 (3): 195–206.
5. Hayem G. Valuable lessons from SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine.* 2007;74:123-26.
6. Carneiro S, Sampaio-Barros PD. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 39(2):401-18.
7. Magrey M, Khan MA. New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(5):329-33.
8. Khanna L, El-Khoury GY. SAPHO syndrome-a pictorial assay. *Iowa Orthop J.* 2012;32:189-95.
9. Merola JF. SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/sapho-synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis-syndrome>

13. GRANULOMATOZA EOZINOFILICĂ CU POLIANGIITĂ ANCA-NEGATIVĂ CU AFECTARE CARDIACĂ - PROVOCĂRI ÎN PRACTICA CLINICĂ

Codrina ANCUȚA, Cristina POMÎRLEANU

Introducere

Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPa), descrisă în literatura de specialitate de către Churg și Strauss în 1951, este o formă rară de vasculită de vas mic, sistemică și necrotizantă (1-6).

Se caracterizează prin inflamație eozinofilică, necrotizantă și granulomatoasă, care afectează frecvent tractul respirator însoțită de astm bronșic, polipoză și rinosinuzită pe fondul unei eozinofilii periferice marcate (frecvent depășind 1500 celule/ microL). Asocierea și a altor visceralizări (cardiace, renale, neurologice, digestive) conturează un tablou clinic heterogen, dificil de controlat terapeutic (1-6).

GEPa aparține grupului de vasculite asociate ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibody*), cu un procent de până la 40% de forme ANCA- pozitive (1-6).

Deși supraviețuirea pe termen lung s-a ameliorat semnificativ odată cu utilizarea protocoalelor terapeutice bazate pe corticoterapie sistemică și imunosupresie (ghiduri și recomandări *European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, the British Society of Rheumatology, the Canadian Vasculitis Research Network, the Brazilian Society of Rheumatology*), cu atingerea și menținerea remisiunii în diferite scenarii clinice, afectarea cardiacă, și, în mod particular, componenta miocardică, rămâne în continuare principala cauză de mortalitate precoce în formele de boală ANCA-negative (1-6).

Prezentarea cazului

Prezentăm cazul unei tinere în vârstă de 38 ani, hipertensivă (diagnostic în urmă cu 3 luni, catalogată grad 2 cu risc adițional moderat, în tratament cu clorhidrat de verapamil/trandolapril) și cu un *background* de patologie de tip alergic (astm bronșic alergic parțial controlat terapeutic de combinația

dipropionat de *beclometazonă*/ fumarat de *formoterol* dihidrat; rinită alergică, sinuzită cronică etmoidală) cu debut în urmă cu 2 ani.

Prima adresare în serviciul de reumatologie (Clinica Reumatologie 2, Spitalul de Recuperare Iași, România) a fost în contextul unui tablou clinic polimorf exprimat prin:

- afectare inflamatorie axială (segment dorso-lombar, toracodinii difuze)
- leziuni cutanate urticariene intermitente aparent fără factor *trigger*
- paretezii distale nesistematizate și tremor fin al mâinilor
- palpitații
- manifestări respiratorii de tip alergic
- epistaxis anterior recidivant
- dispnee de efort mediu
- simptomatologie nespecifică (astenie fizică marcată, fatigabilitate, scădere ponderală semnificativă 10 kg în ultima lună).

Bilanțul de rutină efectuat în ambulatoriu decelează hipereozinofilie importantă (>50% în formula leucocitară), persistentă pe determinări seriate și fără alte anomalii hematologice, fiind punctul de plecare pentru o explorare extensivă în direcția unei boli autoimune de țesut vasculo-conjunctiv, în principal granulomatoză eozinofilică cu poliangeita (GEPA), având în atenție contextul alergic al pacientei.

Evaluarea inițială relevă:

- bilanț inflamator pozitiv dar modest, cu VSHx1.8 limita superioară și nivel al proteinei C reactive CRP x1.6 limita superioară;
- profil imunologic negativ - ANA extins blot, factor reumatoid, cANCA și pANCA, fără consum complement (C3, C4), imunograma (IgA, IgG, IgM) în limite normale;
- absența markerilor virali hepatitici – serologie negativă VHB și VHC;
- hipereozinofilie atât în formulă procentuală (52.2%) cât și absolută (6580 celule/mm³) și nivel înalt al proteinei cationice a eozinofilelor (>200.0 ng/mL; valoare normală ≤24 ng/mL);
- absența bulversării hepatice sau a funcției renale;

Explorarea imagistică aduce în atenție:

- *ECG* cu rare extrasistole ventriculare cu morfologie diferită; monitorizarea *Holter* relevă bigeminism și trigeminism ventricular, cu frecvență cardiacă variind între 49-120 bătăi/minut;
- *radiografia toracică* cu modificări interstițiale de lobi inferiori și revărsat pleural stâng în cantitate mică;

- *CT toracic* decelează revărsat pericardic și pleural bazal stâng în cantitate medie (22 mm), fine leziuni fibrotice la nivelul lingulei, adenopatie inflamatorie hilară dreaptă, sensibilizând asupra necesității monitorizării cardiace;
- *ecocardiografia transtoracică* relevă scădere semnificativă a fracției de ejeție FEVS=30%, VS ușor dilatat, cu hipokinezie globală moderată, dilatare moderată AS; sept interatrial cu aspect anevrismal și bombare spre AD; disfuncție diastolică de tip restrictiv; regurgitare mitrală moderată și tricuspidiană de grad II; lichid pericardic în exces, 17 mm inferior VD, 8 mm lateral VS, 9 mm lateral VD; suplimentar, se decelează creșterea presiunii în artera pulmonară cu PAPS 54 mmHg fiind sugerată o hipertensiune pulmonară moderată, fără confirmare prin cateterism cardiac;
- *coronarografia* - nu a obiectivat modificări patologice la nivelul coronarelor epicardice.
- *IRM cranio-cerebral nativ și cu substanță contrast* obiectivează infarcte cerebrale multiple lacunare, leziuni demielinizante de tip vascular predominant subcortical și juxtacortical (vas mic), sinuzită etmoidală cronică (obliterare lichidiană la nivelul celulelor etmoidale mijlocii) și sinusuri maxilare cu aspect inflamator acut;
- alterarea vitezei conducere senzitivă SPI (40 m/sec) și SPE bilateral (41.4 m/sec)

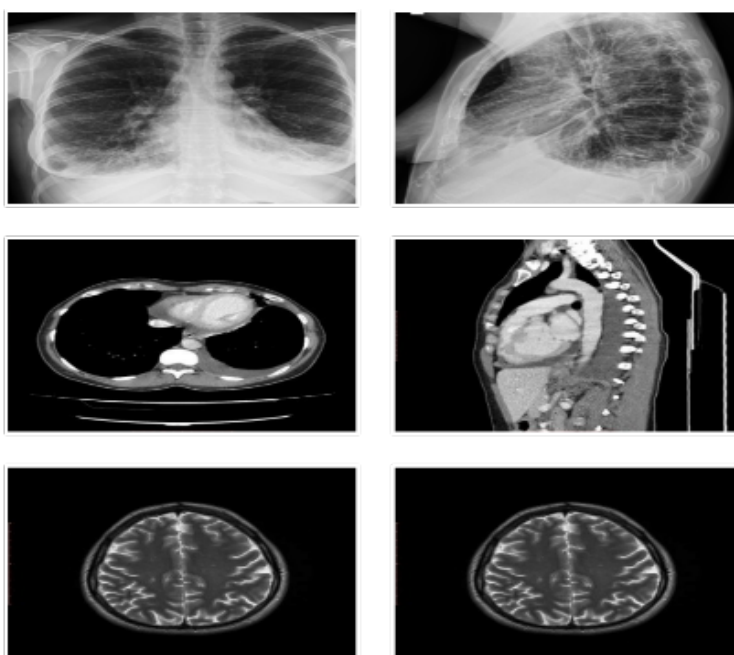


Figura 1. Explorare imagistică: radiografie toracică (a 1si 2), CT toracic (b1 si 2), IRM cerebral (c1 si 2)

- Nu s-a efectuat IRM cardiac pentru confirmarea miocarditei eozinofilice.

Consulturile interdisciplinare efectuate confirmă afectarea de organ și cuantifică severitatea inițială a leziunilor, formulând, totodată, recomandări de monitorizare și terapie. Astfel:

- *consultul medicină internă și cardiologie* precizează: Angină pectorală de efort stabilă; Insuficiență cardiacă cu FE moderat spre sever diminuată (30%); HTAE gradul 3 risc adițional înalt (progresivă față de cuantificarea inițială în urmă cu 3 luni); Aritmie extrasistolice ventriculară; Astm bronșic parțial controlat;
- *consultul ORL* precizează: Rinită alergică; Epistaxis anterior recidivant; Sinuzită etmoidală cronică; Deviație de sept nazal cu indicație chirurgicală;
- *consultul neurologic*: Infarcte cerebrale lacunare multiple; Polineuropatie senzitivă; Anxietate.

Diagnostic pozitiv

Ne aflăm în fața unei entități din clasa vasculitelor, respectiv ***Granulomatoză Eozinofilică cu Poliangeită - formă ANCA-negativă cu afectare cardiacă precoce și severă (pericardită și miocardită în cadrul GEPA, cu insuficiență cardiacă - FE=30% minim simptomatică) și afectare neurologică (infarcte cerebrale lacunare multiple, polineuropatie senzitivă).***

Reamintim:

- *criteriile ACR 1990 pentru GEPA* ce presupun prezența astmului bronșic, creșterea eozinofilelor $>10\%$, prezența polineuropatiei periferice senzitive la nivelul membrelor inferioare și anomalii ale sinusuri paranazale; nu au fost decelate infiltratele pulmonare. Nu a fost efectuată biopsie pentru a demonstra vasculita necrozantă și existența granuloamelor extravasculare asociate cu necroză, dar și infiltrat inflamator mediat predominant de eozinofile (1-6);
- *criteriile Lanham 1984 pentru GEPA* cu prezența Astmului bronșic asociat cu eozinofilie $>1500/\text{mm}^3$; Vasculită sistemică ≥ 2 organe extrapulmonare (SNC, afectare cardiacă) (1-6).

Evaluarea severității pe scorul *Five-Factors Score (FFS)* conform French Vasculitis Study Group propus în 1996 pentru aprecierea prognosticului

vasculitelor asociate ANCA ia în discuție următorii parametri scorizați cu 1 punct:

- afectare cardiacă severă (cardiomiopatie);
- implicarea sistemului nervos central;
- insuficiență renală (creatinină serică > 1.58 mg/dL);
- proteinuria > 1g/24 ore;
- implicarea tractului gastro-intestinal (sângerare, perforație, infarct, pancreatită) (1-6).

Conform scorului FFS, pacienta asociază doi predictorii negativi afectare SNC (infarcte cerebrale multiple lacunare) (1 punct) și afectare cardiacă amenințătoare de viață (pericardita, insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție moderat spre sever limitată, FE=30% (1 punct).

Pacienții cu FFS=0 necesită doar corticoterapie, în timp ce FFS \geq 1 are recomandare de corticoterapie asociată cu ciclofosamidă sau alt imunosupresor pentru inducerea remisiunii (1-6).

De reținut, conform datelor unei metaanalize recente rata de mortalitate este dependentă de scorul FFS; un scor FFS=1 se asociază cu o rată de mortalitate la 5 ani de 25.9%, în timp ce un FFS \geq cu o rată de mortalitate la 5 ani de 46% [1-6]..

Principalele *cauze de mortalitate* sunt legate de afectarea viscerală vasculitică, și anume (1-6).

- insuficiența cardiacă
- insuficiența renală
- insuficiența respiratorie și
- hemoragiile cerebrale/intestinale.

Un argument suplimentar în favoarea GEPA îl reprezintă răspunsul spectaculos al eozinofiliei (normalizare) după 3 minipulsuri a 250 mg metilprednisolon inițiate în așteptarea rezultatelor examenelor imagistice.

Management

Planul terapeutic s-a axat pe protocolul derivat din trialul CYCLOPS:

- corticoterapie sistemică doză înaltă (se reia pulse-terapia cu 500 metilprednisolon, 3 zile consecutiv, ulterior 1.5 mg /kgc/zi oral respectiv 64 mg medrol/zi);
- conform recomandărilor EULAR se inițiază imunosupresie cu ciclofosamidă (15 mg/kg/perfuzie) respectând protocolul de

administrare (protecție uroepiteliu, profilaxia infecției *Pneumocystis jiroveci* cu Trimetoprim/Sulfametoxazol) (1-6).

Se asociază:

- medicația cu viză cardiovasculară conform indicațiilor de specialitate: diuretic de ansă asociat cu diuretic economisitor de K, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), (ramipril), β-blocant (bisoprolol); antiagregant plachetar (clopidogrel) și orotat de magneziu cu recomandarea de follow-up frecvent al FE, lichid pericardic și pleural;
- medicația cu viză neurologică și pentru astmul bronșic.

Evoluție

Evoluția a fost favorabilă în contextul administrării unui tratament complex adaptat visceralizărilor și protocolului în vigoare reprezentând corticoterapie orală doză înaltă (inițial 64 mg medrol/zi, cu ajustare progresivă a dozei la 32mg/zi, ulterior la 12mg/zi) asociat cu remisiv sintetic - Ciclofosfamidei în pulse-terapie lunară (a efectuat 5 cicluri a câte 800 mg, doza totală de 4g) până la atingerea remisiunii.

Medicația de întreținere a presupus (conform ghidurilor internaționale, pentru menținerea remisiunii) corticoterapie doză joasă (8 mg metilprednisolon oral zilnic) în asociere cu azathioprina 2mg/kgc/zi, respectiv 150 mg/zi.

Efecte secundare au fost stigmatate post corticoterapie doză înaltă - facies cushingoid, hiperpilozitate și creștere în greutate.

Follow-up la 9 luni de la diagnostic

- clinic - simptomatologie mult ameliorată, cu episoade minore de palpitații, dispnee la eforturi importante, susținute;
- absența sindromului inflamator, normalizarea hemoleucogramei și a valorilor proteinei cationice a eozinofilelor
- minim sindrom de retenție azotată cu creatinină x 1.3 valoarea normală și *clearance* creatinină de 63ml/min/1.73m²; proteinurie și hematurie prezente;
- absența pleureziei pe ecografia pleurală;
- ecocardiografia cu ameliorarea FE monoplan = 48%, VS moderat dilatat, cu hipokinezie difuză, cu funcție sistolică globală moderat diminuată prin hipokonezie difuză, fără semne indirecte de HTP; lichid

pericardic normal; Regurgitare mitrală gradul I, Disfuncție diastolică tip I, EDV=139.5mL, ESV=65.5mL, sv=74.0 mL, EF=53%, FS=27.6%, SI=41.6mL/m², IVSTd=8.3mm, LVIDd=7.4mm, IVSTs=12.0mm, LVIDs=38.9mm, E Vel=54.0cm/s, A Vel=85.5cm/s, E/A=0.63, A/E=1.58, DcT=0.161SEC, PHT=0.047SEC, Ao diam=29.9mm, LA Diam=26.5mm, LA/Ao=0.89.

Se calculează Vasculitis Damage Index (VDI =5) și Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (8/33, pe seama hipertensiunii, afectării valvulare, proteinuriei, hematuriei) (1-6).

Follow -up la 12 luni – pacienta revine la spitalizare pentru evaluarea de rutină:

- clinic – reia crizele astm bronșic (creșterea frecvenței crizelor), cardiac clinic asimptomatică
- paraclinic
- eozinofilie (20.8%), neutropenie (neutrofile=44.9%), limfopenie (limfocite=22.9%); cu redresare la administrarea minipulseterapiei cu metilprednisolon 250 mg/zi, 3 zile consecutiv;
- creșterea concentrației serice a proteinei cationice a eozinofilelor (171ng/ml, de 12x limita superioară admisă);
- ecocardiografia: cavități cu dimensiuni și kinetica normale; EDV=151.2mL, ESV=54.8mL, SV=96.4 mL, EF=63.8%, FS=35.1%, SI=54.5mL/m², IVSTd=9.3mm, LVIDd=55.6mm, IVSTs=16.2mm, LVIDs=36.1mm, EVel=53.3cm/s, AVel=88.7cm/s, E/A=0.6, A/E=1.66, DcT=0.189SEC, PHT=0.055SEC, Ao diam=29.3mm, LA Diam=29.9mm, LA/Ao=1.02. Parametri semnificativ ameliorați față de evaluările precedente ceea ce impune optimizarea medicației cu viză cardio-vasculară cu menținerea doar a bisoprololului.

Dat fiind intensificarea simptomatologiei de tip alergic pe fondul hipereozinofiliei, deși înregistrăm ameliorare semnificativă a funcției cardiace se consideră recădere a bolii.

Se inițiază pulseterapie cu glucocorticoizi, cu un răspuns rapid al anomaliilor hematologice la corticoterapie bolus.

Considerăm oportună creșterea dozei de medrol la 16 mg/zi, oral, cu menținerea imunosupresiei cu azatioprină în doza anterioară, și monitorizare la 1 lună.

Provocări pentru practică

- GEPA ANCA-negativă cu afectare cardiacă precoce și severă, cu fracție de ejeție mult scăzută la pacienta tânără;
- Asocierea a doi predictorii negativi, cardiac și neurologic;
- Răspunsul dramatic la glucocorticoizi în doză înaltă și medicație imunosupresoare cu achiziția remisiunii la 9 luni de la diagnostic;
- Reluarea componentei alergice – clinic și hematologic, în ciuda evoluției favorabile a componentei cardiace la 12 luni de la diagnostic.

Discuții

Afectarea cardiacă în GEPA se regăsește în procente variabile, 19-92%, fiind cel mai frecvent identificată în formele ANCA-negative. Spectrul clinic este polimorf însumând miocardită cu cardiomiopatie, pericardită până în 25% cazuri, insuficiență cardiacă (până la 20%), aritmii ventriculare și supraventriculare, afectare valvulară, coronarită artere epicardiale, inclusiv moarte subită (1-6).

Studiul imagistic complex – ecocardiografie transtoracică, IRM cardiac, angiografie coronariană – confirmă diagnosticul și cuantifică în dinamică progresia distrucției tisulare caracteristice GEPA (1-6).

Două mecanisme patogenice sunt luate în discuție pentru componenta cardiacă în GEPA, și anume: ischemia relaționată cu vasculita în formele ANCA-pozitive și infiltratele eozinofilice la nivel miocardic în formele ANCA-negative (1-6).

Managementul patogenetic al GEPA este focusat în majoritatea cazurilor pe glucocorticoizi și remisive sintetice (ciclofosfamidă, azatioprină, methotrexat, micofenolat de mofetil); în situații speciale, terapia anti-CD20 (rituximab), imunoglobulinele i.v. sau plasmafereza reprezintă medicație de salvare (1-6). Alegerea terapiei se face în funcție de forma de boală (severă, non-severă, refractară) și de etapa evolutivă (inducerea remisiunii, menținerea remisiunii, recădere), cu minime diferențe între ghiduri și recomandări (EULAR/ ERA-EDTA, BSR/BHPR, CanVasc, SBR) (1-6).

Unul din protocoalele uzitate, aplicat și în cazul de față, este protocolul CYCLOPS, ce presupune administrarea ciclofosfamidei oral sau i.v. în asociere cu glucocorticoizi până la inducerea remisiunii, ulterior consolidare (menținerea remisiunii) cu azatioprină orală și doze joase glucocorticoizi (figura 2) (5).

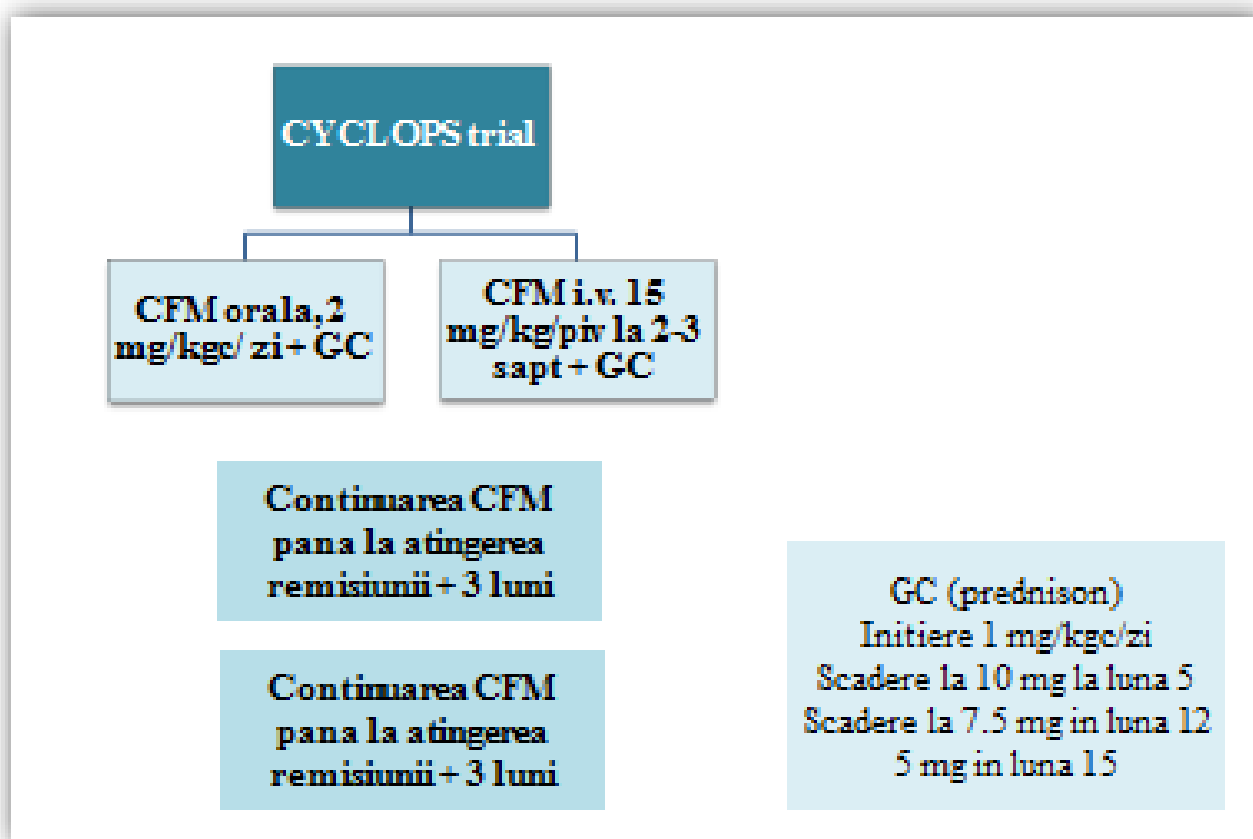


Figura 2. Protocol CYCLOPS de inducere și menținere a remisiunii în GEPA (adaptat 5)

Concluzii

GEPA ANCA-negativă cu factori de prognostic negativ necesită inițierea promptă a terapiei de inducere a remisiunii cu ciclofosfamidă alături de glucocorticoizi în doză înaltă.

Afectarea polimorfă de organ, în special componenta cardiacă, impun monitorizare strictă clinico-imagistică și colaborare multidisciplinară pentru a facilita diagnosticarea corectă și precoce, ca și o abordare terapeutică în consecință.

Bibliografie

1. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al, for the French Vasculitis Study Group, Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Arthritis & Rheumatism 2013, 65 (1): 270-281.

2. Caforio A, Adler Y, Agostini C et al, Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease, *European Heart Journal* 2017, 38 (35): 2649–2662.
3. Cohen P, Paganoux C, Mahr A et al for the French Vasculitis Study Group, Churg-Strauss Syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclofosfamide pulses in forty-eight patients, *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2007, 57 (4): 686-693.
4. Durga Prasanna Misra, Sajjan N. Shenoy, Cardiac involvement in primary systemic vasculitis and potential drug therapies to reduce cardiovascular risk, *Rheumatology International* 2017, 37 (1): 151–167.
5. Geetha D, Jin Q, Scott J et al, Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody -Associated Vasculitis, *Kidney International Reports* 2018, 3: 1039–1049
6. Mukhtyar J, Guillevin L, Cid MC et al for the European Vasculitis Study Group, EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2009, 68:310-317.

14. SURPRIZE REUMATOLOGICE

Lucia MAZUR-NICORICI, Codrina ANCUȚA

Introducere

Bolile reumatologice, musculo-scheletice, includ mai mult de 150 de condiții care afectează sistemul locomotor - adică mușchii, oasele, articulațiile și țesuturile asociate, cum ar fi tendoanele și ligamentele, enumerate în Clasificarea Internațională a Bolilor (artrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondiloartrita anchilozantă). Patologia musculo-scheletică se caracterizează de obicei prin durere (adesea persistentă) și limitări în mobilitate, dexteritate și abilități funcționale, reducerea capacității oamenilor de a lucra și participarea la viața socială cu impact asupra bunăstării și, la un nivel mai larg, impact asupra prosperității comunităților. Bolile reumatologice sunt boli cronice predominante pe toată durata vieții și afectează persoanele de la adolescență până la vârsta înaintată. Prevalența și morbiditatea lor se preconizează să crească odată cu îmbătrânirea populației globale și creșterea factorilor de risc pentru bolile nontransmisibile, în special în mediile cu venituri mici și medii. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat ar favoriza diminuarea cheltuielilor directe și indirecte, urmate de menținerea calității vieții. Trăsăturile distinctive clinice ale artritei psoriazice (PsA) includ coexistența leziunilor cutanate psoriazice, distrofia unghiilor, precum și pitting-ul și entezita. Pacienții cu APs sunt de obicei seronegativi pentru factorul reumatoid, iar radiografiile pot dezvălui caracteristici unice, cum ar fi formarea osoasă juxtaarticulară nouă și deformarea ca și creion în cupă.

Prezentarea cazului

Pacientă de sex feminin, 54 ani, din mediu urban. Timp de 2 ani prezintă poliartralgiile cu caracter inflamator în articulațiile pumnului și interfalangiene distale (IFD) și proximale (IFP), tumefieri articulare, redoare matinală până la 60 min. Rahialgiile lombare au avut caracter mixt, s-au înregistrat episoade de sciatică “în basculă”, toracodinii și talalgii.

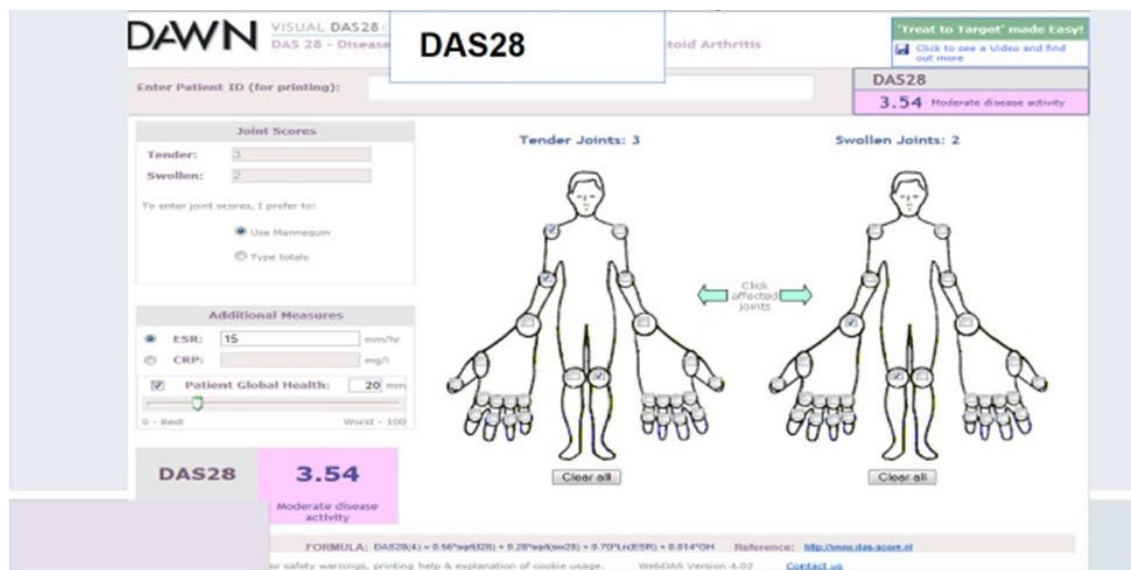
Din fișa de ambulator am desprins: VSH 31 mm/oră, PCR 8,2 mg/dL, factor reumatoid (FR) 16 (pozitiv), anti CCP 18,0 U/mL. Radiografia mâinilor denotă modificări inflamatorii carpiene bilaterale și metacarpofalangiene (MCF), IFP, fără geode sau eroziuni, importante modificări erozive în

articulațiile IFD bilateral. Radiografia talonului – exostoza calcaneană bilaterală. Examenul paraclinic efectuat la momentul vizitei a identificat un sindrom inflamator biologic minimal (VSH 8 mm/h, PCR 6 mg/dL), Ac anti-ANDdc 38 U/mL, ANA <1:100 și fracțiile libere ale complementului C3 și C4 în limitele normale. Analiza generală a sângelui și a urinei nu a înregistrat devieri de la limitele normale. S-a presupus diagnosticul de artrită reumatoidă și a fost evaluată activitatea bolii prin criteriile Artritei Reumatoide ACR/EULAR 2010 și activității AR (Tabel 1,2).

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic pentru PR, ACR/EULAR (2010)(4)

Artrita (numărul și tipul articulațiilor afectate)	Punctaj
1 articulație mare sau mijlocie	0
2-10 articulații mijlocii/mari	1
1-3 articulații mici	2
4-10 articulații mici	3
> 10 articulații mici	5
Serologia (FR sau Ac anti CCP)	
Ambele negative	0
Cel puțin una pozitivă la titru mic	2
Cel puțin una pozitivă la titru mare	3
Durata artritei	
< 6 săptămâni	0
>6 săptămâni	1
Reactanții de fază acută (VSH și CRP)	
Ambele normale	0
Oricare dintre acestea pozitive	1

Tabelul 2. Evaluarea activității artritei reumatoide



La suprapunerea rezultatelor obținute s-a stabilit diagnosticul: Artrită reumatoidă, poliartrită seropozitivă, anti CCP pozitivă, stadiul II (criterii ACR/EULAR 2010), activitate 3,54, evoluție lent-progresivă. IFA (insuficiența funcției articulare) gr II. Exostoza calcaneană bilaterală.

Conduita terapeutică: Metotrexat 20 mg/săptămână, toleranță bună, Acid folic 5 mg/săptămână Meloxicam 15 mg/zi la durere. În dinamica DAS 28=3.8-6.7 (MDA).

Starea pacientei rămâne nesatisfăcătoare și este îndreptată la spitalizare în clinica reumatologie cu poliartralgiu cu caracter inflamator ale articulațiilor radio-carpene și metacarpofalangiene (RCC, MCF), IFP, IFD, glezna dreaptă, redoare matinală 45-60 min. De asemenea s-a stabilit tumefiere, hiperemie, durere la nivelul articulațiilor sternocostale 3 drepte, sciatică „în basculă”, talalgii bilaterale stânga>dreapta, dactilita deget 3 dreapta, leziune distructivă a unghiei la degetul I mâna dreaptă (Fig. 1).



Figura 1. Dactilită



Figura 2. Radiografia sacrolombară

Bilanț biologic: VSH 46mm/1h, PCR 8,9mg/dL, Hb 112g/L, Ht 31.6%,

indicii eritrocitari în limitele normale, Factor reumatoid (ELISA) – negativ, Ac anti CCP 7 UI/mL (N<15UI/mL), probele hepatice, renale, glicemie, bilanțul lipidic, sumarul urinei – în limitele normale.

Evaluare imagistică: radiografia mâinilor bilateral – pensarea spațiului articular la nivelul carpului, unele MCF și IFP bilateral, modificări severe, cu importante eroziuni IFD bilateral, periostită degete 2,3 dr, 2,3,4 pe stânga.

Evaluare imagistică: ecografie mâini bilateral – sinovită RCC, IFP 3, IFP 3 și 4 stânga. Ecografie regiunea achileană – entezita achiliană dreaptă, entezopatie degenerativă bilaterală: tendon achilian mult îngroșat, cu pierderea structurii fibrilare și multiple zone de hipoechogenitate, entezofite grosiere bilateral.

Ecografie genunchi bilateral – entezită activă patelar inferior.

Urmează consultația interclinică: reumatolog/ dermatolog. Concluzia: Onicopatie psoriazică degetul I mâna dreaptă. Leziunea cutanată psoriazică absentă.

Ulterior se aplică criteriile de clasificare a artritei psoriazice – CASPAR (Tabelul 3). Se efectuează radiografia sacrolombară (Fig. 2) și se apreciază scorul activității bolii (DAPSA) (Fig. 3).

Tabelul 3. Criteriile de clasificare a artritei psoriazice CASPAR

CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) Criteria

A patient must have inflammatory articular disease (joint, spine or enthesal) and ≥ 3 points from the following categories

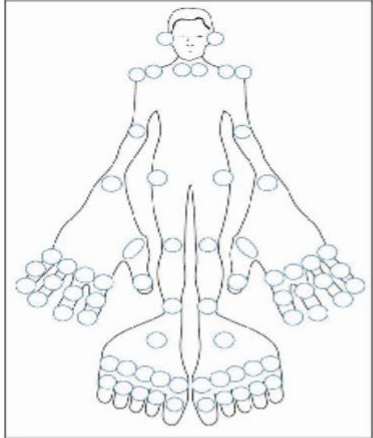
Category	Description	Points
Current psoriasis or personal or family history of psoriasis	Current psoriasis: skin or plaque disease confirmed by rheumatologist or dermatologist. Personal history: obtained from patient, family physician, dermatologist, rheumatologist or other qualified health care provider. Family history: presence of psoriasis in 1° or 2° relative as reported by patient.	2 (current) OR 1 (history)
Psoriatic nail dystrophy on current examination	Onycholysis, pitting, hyperkeratosis.	1
Negative rheumatoid factor (RF)	Any method except latex, but preferably Enzyme-linked immunosorbent assay (EUSA) or nephelometry, using local laboratory reference range.	1
Dactylitis (current or on history as recorded by rheumatologist)	Swelling of an entire digit	1
Radiographic evidence of juxta-articular new-bone formation.	Ill-defined ossification near joint margins but excluding osteophyte formation on plain XRays of the hand or foot.	1

Sensitivity 91.4% Specificity 98.7%

Diagnosticul stabilit: Artrită psoriazică, forma mixtă (axială și periferică) și s-a continuat prin evaluarea activității conform DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis).

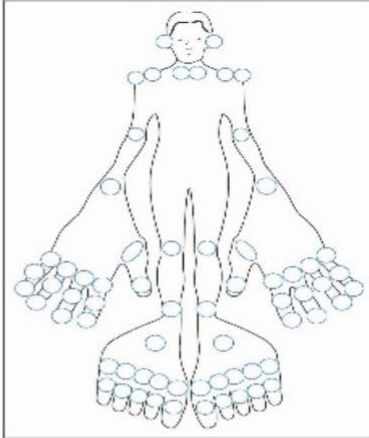
DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) Score

Tender Joints



1. Tender Joints Count (0-68), TJ:

Swollen Joints



2. Swollen Joints Count (0-66), SJ:

3. CRP (mg/dl):

4. Patient's assessment of disease activity and pain

- How active was your rheumatic disease on average during the last week?
 not active 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very active
- How would you describe the overall level of joint pain during the last week?
 none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe

DAPSA = TJ + SJ + CRP + Activity + Pain =

Disease Activity: 0-4 Remission, 5-14 low, 15-28 moderate, >28 high Disease Activity

Figura 3. Evaluarea activității bolii prin scorul DAPSA (Diseases Activity on Psoriatic Arthritis)

În urma calculării scorului s-a constatat: NAD – 68 articulații NAT – 66 articulații PtGA – VAS 0-10 PtPain – VAS 0-10 PCR cantitativ mg/dL

Formula de calcul DAPSA: NAD+NAT+PtGA+PtPain+PCR.

Din motiv că s-a menținut activitatea bolii, tratamentul s-a suplimentat cu Leflunomidă 20 mg/zi pentru 6 luni.

Discuții

Provocarea diagnostică:

- Artrită reumatoidă sau artrită psoriazică?
- “Capcana” renunțării la flerul clinic: stăpâni pe teorie, dar nu a fost

aplicată în practică.

- Îngheșuirea unor simptome, semne, analize de laborator în „patul lui Procust” al criteriilor de clasificare – pot ușor bifa criterii, fără să bifez diagnosticul corect.
- Anamneza superficială (durerea lombară – caracterul ei, redoarea matinală, toracodinia, talalgia – au fost trecute cu vederea prea repede și interpretate eronat).
- Examenul clinic ghidat de ideea preconcepută a unui diagnostic cert (s-a pierdut dactilita; semne de psoriazis cutanat – nu, dar onicopatia psoriazică)
- Investigațiile de laborator nu sunt infailibile – există rezultate fals pozitive/negative, există APs cu FR/ACPA + în titru mic.
- Interpretarea cu acuratețe a rezultatelor/imaginilor radiologice: lipsa osteoporozei juxtaarticulare, afectarea articulară „tip rază”, asimetria, predominanța leziunilor distructive articulare pe IFD!!!
- Este bine să folosim mai multe metode imagistice – sunt complementare. Ecografia: entezita=marca spondilartritelor.
- Consulturile interdisciplinare sunt reduse (micoza unghiei de 10 ani nu a răspuns la tratamentul indicat = onicopatie psoriazică).

Concluzii

Detectarea precoce a artritei psoriazice conduce la tratament prompt, adecvat și poate îmbunătăți consecințele clinice ale maladiei. Întârzierea sau eronarea diagnosticului presupune impact negativ asupra rezultatelor stării de sănătate globală, sănătății mintale și calității vieții.

Bibliografie

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376 (10):957-970.
2. Zabotti A, Mandl P, Zampogna G, Dejaco C, Iagnocco A. One year in review 2018: ultrasonography in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 (4):519-525.
3. Bulatovic Calasan M, van den Bosch OF, Creemers MC, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R217.
4. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a

- prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 (3):622-629.
5. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2018;80(1):251-265.
 6. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):28- 34.
 7. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis - a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;68(4):915- 923.
 8. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):578-582.
 9. Deane KD. Identifying Preclinical Psoriatic Arthritis in Hope of Prevention. *Medscape Medical News.* Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/880884>. May 31, 2017; Accessed: June 16, 2017.
 10. Augustin M, Blome C, Costanzo A, et al. Nail assessment in psoriasis and psoriatic arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):591-598.
 11. Ford AR, Siegel M, Bagel J, et al. Dietary Recommendations for adults with psoriasis or psoriatic arthritis from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2018;154 (8):934-950.
 12. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 (3):499-510.
 13. Coates LC, Tillett W, Chandler D, et al, on behalf of BSR Clinical Affairs Committee & Standards, Audit and Guidelines Working Group and the BHPR. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1754-1757.
 14. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (1):5-32.

15. MICROCLIMATUL SALONULUI SPITALICESC

Elena CIOBANU, Cătălina CROITORU

Introducere

Microclimatul locului de muncă este determinat de temperatura și umiditatea aerului, curenții de aer și radiațiile calorice ale ambianței de muncă. Toți factorii de microclimat acționează combinat și concomitent asupra organismului uman.

Prezentarea cazului

Bolnavii cu hipotiroidie dintr-un salon de 2 paturi al secției de endocrinologie prezentau plângeri de frig și umiditate sporită a aerului. În timpul inspecției sanitare curenți s-au constatat următoarele: orientarea salonului este spre nord-est, lungimea de 4 m, lățimea de 4 m, înălțimea 3,2 m, culoarea pereților este bleu-deschis. Termometrul uscat al psihrometrului Assman indică 19°C, cel umed 15°C. Perioada de răcire a catatermometrului (de la 39° până la 34°C) este de 103 sec (factorul catatermometrului = 582 mcal/cm²). Presiunea atmosferică 754 mm Hg.

Salonul are un geam cu dimensiunile 155x170 cm, suprafața cercevelor 21%. Unghiul de incidență (cădere) este de 29°, unghiul de deschidere 1°, înălțimea de la podea până la marginea superioară a ferestrei este de 2,5 m. Iluminarea artificială a salonului este asigurată de două corpuri de iluminat cu lumina reflectată, fiecare având câte 2 lămpi incandescente de 60 W. Concentrația de CO₂ în momentul inspecției sanitare atingea 1,1‰.

Sarcini:

- I. Apreciați sistematizarea interioară a salonului.
- II. Apreciați microclimatul și capacitatea de răcire a aerului (prin metoda catatermetriei).
- III. Apreciați iluminarea naturală și artificială a salonului.
- IV. Apreciați eficacitatea ventilației în salon.

Comentarii

- I. Într-un salon de două paturi al secției de endocrinologie sunt internați doi pacienți cu hipotiroidie. Orientarea ferestrei este spre nord-est, dar conform cerințelor igienice ferestrele trebuie să fie orientate spre sud, sud-est, sud-vest. Suprafața salonului este de 16 m^2 , ceea ce corespunde regulamentului sanitar, care prevede nu mai puțin de 7 m^2 pentru un pat. Înălțimea pereților salonului este de $3,2 \text{ m}$, ceea ce nu corespunde cerințelor igienice, deoarece documentele normative prevăd înălțimea de $3,3 \text{ m}$ pentru saloane. Culoarea pereților salonului este bleu-deschis, ceea ce corespunde cerințelor igienice, deoarece reflectă lumina pe obiectele și suprafețele din salon.
- II. Pentru aprecierea microclimatului este necesar de determinat factorii de bază: temperatura aerului, umiditatea relativă a aerului și viteza de mișcare a aerului.
 - a) Temperatura aerului în salon este de 15°C , însă pentru bolnavii cu această maladie este recomandată temperatura de 24°C , din cauza intoleranței la frig a acestor bolnavi.
 - b) Umiditatea relativă a aerului poate fi determinată prin metoda de calcul sau metoda tabelară. Pentru determinarea umidității relative prin metoda de calcul, inițial se calculează umiditatea absolută (A), apoi umiditatea relativă (R).

Calculul umidității absolute se face după formula:

$$A = f - 0,5(t_1 - t_2) \frac{B}{755}$$

unde:

A – este umiditatea absolută;

f – umiditatea maximă la temperatura termometrului umed; t_1 – temperatura termometrului uscat;

t_2 – temperatura termometrului umed;

B – presiunea atmosferică în momentul de observație; 755 – presiunea atmosferică medie;

0,5 – coeficientul psihrometric (constant).

Pentru calcularea umidității absolute, trebuie să se afle umiditatea maximă (f). În tabelul 1 se caută umiditatea maximă după valoarea temperaturii termometrului umed, care în condiția problemei este de 15°C. Astfel, umiditatea maximă este egală cu 12,79. Se înlocuiesc datele problemei în formulă:

$$A = 12,79 - 0,5 (19 - 15) \times \frac{754}{755} = 10,8$$

Tabelul 1. Umiditatea maximă

temperatura aerului, °C	Tensiunea vaporilor de apă, mm Hg	temperatura aerului, °C	Tensiunea vaporilor de apă, mm Hg	temperatura aerului, °C	Tensiunea vaporilor de apă, mm Hg
+ 2,5	5,48	+ 11,5	10,8	+ 20,5	18,08
+ 3,0	5,68	+ 12,0	10,52	+ 21,0	18,65
+ 3,5	5,89	+ 12,5	10,87	+ 21,5	19,23
+ 4,0	6,10	+ 13,0	11,23	+ 22,0	19,83
+ 4,5	6,32	+ 13,5	11,60	+ 22,5	20,44
+ 5,0	6,54	+ 14,0	11,99	+ 23,0	21,07
+ 5,5	6,77	+ 14,5	12,38	+ 23,5	21,71
+ 6,0	7,10	+ 15,0	12,79	+ 24,0	22,38
+ 6,5	7,26	+ 15,5	13,20	+ 24,5	23,06
+ 7,0	7,51	+ 16,0	13,64	+ 25,0	23,76
+ 7,5	7,77	+ 16,5	14,08	+ 25,5	24,47
+ 8,0	8,04	+ 17,0	14,53	+ 26,0	25,21
+ 8,5	8,32	+ 17,5	14,99	+ 26,5	25,96
+ 9,0	8,61	+ 18,0	15,48	+ 27,0	26,74
+ 9,5	8,90	+ 18,5	15,97	+ 27,5	27,54
+ 10,0	9,21	+ 19,0	16,48	+ 28,0	28,35
+ 10,5	9,52	+ 19,5	17,00	+ 28,5	29,18
+ 11,0	9,84	+ 20,0	17,54	+ 29,0	30,04

Umiditatea relativă se determină după formula:

$$R = \frac{A \times 100}{F},$$

unde:

R – umiditatea relativă;

F – umiditatea maximă la temperatura termometrului uscat;

A – umiditatea absolută.

În tabelul 1 se află umiditatea maximă (F) după valoarea temperaturii termometrului uscat, care în condiția problemei este de 19°C. Astfel, umiditatea maximă este egală cu 16,48. Se înlocuiesc datele problemei în formulă:

$$R = \frac{(10,8 \times 100)}{16,48} = 65,5\%,$$

În urma calculelor am stabilit o umiditate relativă a aerului în salon de 65,5%, ceea ce depășește limita normată. Conform cerințelor igienice, umiditatea relativă trebuie să se încadreze în limitele de 40-60%.

O altă modalitate, care permite determinarea umidității relative, este utilizarea tabelului (vezi Tabelul 2). Pentru aceasta, pe scara verticală se găsește valoarea temperaturii termometrului uscat al psihrometrului Assman (19°C), iar pe scara orizontală temperatura termometrului umed (15°C). Punctul de intersecție a liniilor indică umiditatea relativă.

Tabelul 2. Determinarea umidității relative după psihrometrul de aspirație Assman, %

Temperatura termometrului uscat, °C	Temperatura termometrului umed, °C																											
	10	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0	13,5	14,0	14,5	15,0	15,5	16,0	16,5	17,0	17,5	18,0	18,5	19,0	19,5	20,0	20,5	21,0	21,5	22,0	22,5	23,0	
17,0	39	43	47	51	55	59	64	68	71	77	81	86	90	95	100													
17,5	36	40	44	48	52	56	60	64	68	73	77	81	86	91	95	100												
18,0	34	37	41	45	49	53	61	65	69	73	77	82	86	91	95	100												
18,5	31	35	38	42	46	49	53	57	61	65	69	73	77	82	86	91	95	100										
19,0	29	32	36	39	43	46	50	54	58	62	66	70	74	78	82	86	91	95	100									
19,5	26	30	33	36	40	43	47	51	54	58	62	66	70	74	78	82	87	91	95	100								
20,0	24	27	30	34	37	41	44	48	52	55	59	63	66	70	74	78	83	87	91	96	100							
20,5	22	25	28	31	35	38	41	45	48	52	56	59	63	67	71	75	79	83	87	91	96	100						
21,0	20	23	26	29	32	36	39	42	46	49	53	56	60	64	67	71	75	79	83	87	91	96	100					
21,5	18	21	24	27	30	33	36	40	43	46	50	53	57	60	64	68	71	75	79	83	87	92	96	100				
22,0	16	19	22	25	28	31	34	37	40	44	47	50	54	57	61	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100			
22,5	14	17	20	23	26	29	32	35	38	41	44	48	51	54	58	61	65	68	72	76	80	84	88	92	96	100		
23,0	13	16	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	55	58	62	65	69	72	76	80	84	88	92	96	100	
24,0	–	12	15	18	20	23	26	28	31	34	37	40	43	46	49	53	56	59	63	66	70	73	77	81	84	88	92	100

Drept rezultat, am stabilit valoarea umidității relative a aerului de 66%, ce este practic identică cu cea calculată, și care indică depășirea valorii admisibile.

- c) Pentru determinarea vitezelor mici de mișcare a aerului se utilizează catatermometrul. Pentru aceasta se va calcula capacitatea de răcire a aerului (H) și viteza de mișcare a aerului (V). Calculul capacității de răcire a aerului se realizează după formula:

$$HH = \frac{E(\pi_1 - \pi_2)}{tt}$$

unde:

H – capacitatea de răcire a aerului, mcal/cm²/s;
 F – factorul catatermometrului, mcal/cm²/s;
 t – timpul răcirii catatermometrului determinat după viteza de coborâre a alcoolului de la punctul de sus până la cel de jos al enumerării, s;
 T₁ – temperatura inițială (punctul de sus) a catatermometrului sferic (39°C);
 T₂ – temperatura finală (punctul de jos) (34°C).
 Se înlocuiesc datele problemei în formulă:

$$H = \frac{582}{3} (39 - 34) = 9,4$$

Capacitatea de răcire depinde de temperatura aerului și de viteza lui de mișcare. Cunoscând temperatura aerului din încăperea cercetată, se poate calcula, după formulă, viteza de mișcare a aerului. Pentru aceasta se deduce mărimea H/Q. Pentru calculul vitezei de mișcare a aerului mai puțin de 1 m/s (la valoarea mărimii H/Q mai puțin de 0,6) se folosește formula:

$$V = \left(\frac{\frac{H}{Q} - 0,20}{0,40} \right)^2$$

unde:

V – viteza de mișcare a aerului, m/s;

H – capacitatea de răcire a aerului, mcal/cm²/s;

Q – diferența dintre temperatura medie a corpului (36,5°) și temperatura aerului în momentul determinării;

0,20; 0,40 – coeficienți empirici.

Se înlocuiesc datele problemei în formulă:

$$V = \frac{\frac{9,4}{36,5 - 19} - 0,20}{0,40} = 0,7$$

Viteza de mișcare a aerului din salon fiind de 0,7 m/sec. depășește valoarea admisă. Conform cerințelor igienice, viteza de mișcare a aerului în încăperile spitalicești trebuie să fie de 0,15 m/sec.

Folosind datele despre capacitatea de răcire a aerului, putem stabili tipul de microclimat. Capacitatea de răcire a aerului de:

4,5-6,5 milicalorii/cm²/s indică *confort termic*,

< 4,5 milicalorii/cm²/s – *microclimat cald*,

> 6,5 milicalorii/cm²/s – *microclimat rece*.

Astfel, conform condițiilor problemei, microclimatul în salon este rece.

III Pentru a aprecia iluminarea naturală în salon se evaluează:

- a) unghiul de incidență (unghiul sub care cade lumina pe orizontala suprafeței de lucru), conform datelor problemei este de 29° , astfel corespunde normelor sanitare (valoarea normată fiind nu mai mică de 27°);
- b) unghiul de deschidere (măsoară mărimea sectorului bolții, lumina căreia cade pe locul de lucru și iluminează nemijlocit suprafața de lucru) este de 1° și reprezintă o valoare insuficientă (norma – nu mai mic de 5°);
- c) coeficientul de luminozitate (reprezintă raportul dintre suprafața vitrată a ferestrelor și suprafața podelei încăperii) se determină în felul următor:
 - din suprafața ferestrei ($1,55 \times 1,70 = 2,64$) se scade suprafața cercevelor
$$\begin{array}{r} 2,64 \text{ -----} 100\% \\ x \text{ -----} 21\% \quad x = 0,55 \\ \hline m \quad 2,64 - 0,55 = 2,09 \text{ m} \end{array}$$

Paralel se apreciază și suprafața cercevelor. Cota de 21% a suprafeței cercevelor corespunde valorilor normative, care trebuie să ocupe $\leq 25\%$ din suprafața totală a ferestrei.

- se face raportul suprafeței vitrate a ferestrelor către suprafața podelei încăperii

$$\begin{array}{r} 2,64 \text{ -----} 1 \\ 16 \text{ -----} x \quad x = 6,1 \text{ m} \end{array}$$

Drept rezultat, coeficientul de luminozitate corespunde valorii normative (indice normat 1:5- 1:6);

- d) coeficientul de adâncire (raportul dintre distanța de la peretele exterior până la cel mai îndepărtat punct al peretelui opus al ferestrei (adâncimea încăperii), față de înălțimea de la podea până la marginea superioară a ferestrei) este de 1,5 (obținut prin diferența $4-2,5$) (indice normat 2,5).

Pentru a aprecia iluminarea artificială în salon se determină coeficientul «e» (indice utilizat pentru aprecierea iluminatului artificial cu utilizarea lămpilor incandescente).

Se calculează:

- puterea totală a lămpilor incandescente – $4 \text{ lămpi} \times 60\text{W} = 240\text{W}$;
- puterea specifică a lămpilor incandescente – $240\text{W}/16\text{m}^2$ (suprafața încăperii) = $15\text{W}/\text{m}^2$;
- utilizând datele tabelului 3, determinăm coeficientul «e», care este egal cu 2,5.

Tabelul 3. Coeficientul «e» pentru încăperile cu suprafață nu mai mare de 50 m²

La lămpi cu puterea, W	La tensiunea din rețea de, V	
	110, 120, 127	220
Până la 100	2,4	2,5
100 și mai mult	3,2	2,0

- nivelul iluminării – se înmulțește puterea specifică a lămpilor la coeficientul «e» $15\text{W}/\text{m}^2 \times 2,5 = 37,5 \text{ lx}$.

Nivelul iluminării artificiale (37,5 lx) este mai mic decât normalul (iluminarea în saloane – 150 lx).

Pentru asigurarea iluminării suficiente este necesar de mărit numărul de lămpi cu 4 unități ($15\text{W}/\text{m}^2 \times 16\text{m}^2/60\text{W}$).

În încăperile spitalicești se recomandă ca iluminarea artificială să fie asigurată de lămpi luminescente (și nu incandescente), cu lumină albă, neutră, care este mai aproape de spectrul luminii solare.

Pentru a aprecia eficacitatea ventilației în salon poate fi aplicată metoda de laborator, prin compararea concentrației de CO₂ determinată în încăperea cu valoarea normativă. În timpul inspecției sanitare a salonului a fost găsită o concentrație de 1,1‰ sau 0,11% (norma 0,5%). În acest caz, concentrația de CO₂ depășește normalul de peste două ori.

Concluzii

1. Sistemizarea interioară a salonului corespunde parțial regulamentului sanitar. Corespund cerințelor: suprafața salonului este de 16 m² (în normă unui pat trebuie să-i corespundă 7 m²) și culoarea pereților. Nu corespund cerințelor: înălțimea pereților salonului (este de 3,2 m, indicele normat fiind de 3,3 m pentru instituțiile medico-sanitare publice).
2. Apreciind factorii microclimatului, a fost constatat că microclimatul în salonul pentru pacienți cu hipotiroidie este rece, astfel temperatura aerului este mai mică decât valoarea normată, iar umiditatea relativă și viteza de mișcare a aerului sunt mai mari decât valorile normate.
3. Nivelul iluminării naturale în salon corespunde cerințelor igienice, cu excepția unghiului de deschidere, care este mai mic decât normalul cu

4°, probabil geamul este umbrit de o altă clădire sau copaci. Nivelul iluminării artificiale nu corespunde cerințelor igienice și se recomandă de suplimentat numărul de lămpi incandescente încă cu 4, dar în același timp se recomandă schimbarea lămpilor incandescente cu lămpi luminescente.

4. Ventilația salonului nu este eficientă, de aceea se recomandă aerisirea încăperii sau instalarea unui aparat de aer condiționat.

Bibliografie

Hotărârea Guvernului nr. 663 din 23.07.2010 pentru aprobarea Regulamentului sanitar privind condițiile de igienă pentru instituțiile medico-sanitare.

16. MACABRUL INTOXICAȚIEI ALIMENTARE

Elena CIOBANU, Cătălina CROITORU

Introducere

Intoxicația alimentară este o boală cauzată de consumul de alimente contaminate. Organismele infecțioase - inclusiv bacteriile, virușii și paraziții - sau toxinele lor sunt cele mai frecvente cauze ale intoxicației alimentare. Organismele infecțioase sau toxinele lor pot contamina produsele alimentare în orice punct de procesare sau producție sau la domiciliu, dacă alimentele sunt menținute sau gătite în mod incorect. Simptomele intoxicației alimentare, care pot începe în decurs de câteva ore de la consumul de alimente contaminate, includ adesea greață, vărsături sau diaree. Unii oameni au mai multe șanse de a obține intoxicații alimentare, deoarece capacitatea lor de a lupta împotriva germenilor și a bolilor nu este la fel de eficace precum la alte persoane.

Prezentarea cazului

O gospodină a cumpărat de la alimentară 1,5 kg de pește fiert (păstrugă). A doua zi familia ei a consumat la dejun aproximativ 1 kg de pește. Restul peștelui a rămas pe masă. Membrii familiei au mâncat acest pește și peste 2 zile, fără preparare termică suplimentară. Peste câteva ore, fiica de 17 ani a acuzat vertijuri, dureri abdominale, grețuri, vărsături, pupilele erau dilatate neuniform, avea ptoză palpebrală, nu se putea înțelege ce vorbește, temperatura corpului era de 35°C, avea tahicardie (frecvența contracțiilor cardiace 87/min). Ceilalți membri ai familiei (mama, tata, frățiorul de 9 ani și bunica) nu au acuzat nimic și s-au simțit bine.

Medicul chemat de la policlinică a stabilit diagnosticul de poliomielită bulbară. Bolnava a fost internată în spital. În aceeași zi, spre seară, ea a decedat.

Rezultatele investigațiilor:

- La expertiza medical-judiciară nu s-au depistat săruri ale metalelor grele și substanțe toxice.
- La analizele bacteriologice ale rămășițelor de pește, ale lichidelor de

spălătură de pe vasele în care s-a păstrat acest pește n-au fost depistați germeni patogeni și convențional patogeni.

Sarcini:

1. Despre ce intoxicație alimentară poate fi vorba în cazul dat?
2. Ce analize de laborator ar trebui efectuate suplimentar pentru a aprecia diagnosticul?
3. Care trebuia să fie măsura de ajutor medical urgent în cazul dat?
4. Ce factori au condiționat apariția acestei intoxicații?
5. De ce s-a îmbolnăvit numai o singură persoană?

Etapele de diagnostic (pentru studenți)

Cercetarea intoxicațiilor alimentare include un șir de măsuri de determinare a etiologiei și a factorilor care contribuie la apariția bolii. Cercetarea se face în vederea tratării și profilaxiei intoxicațiilor de acest gen.

Aceste cercetări le execută atât medicul igienist, medicul-șef al Centrului de Sănătate Publică, cât și medicii curanți: medicii de familie, medicii specialiști de la policlinici, medicii de la întreprinderile industriale etc.

Până la sosirea specialiștilor de la Centrul de Sănătate Publică, cercetarea cazului de intoxicație alimentară o face medicul de familie. În asemenea caz, el e obligat:

1. să excludă din alimentația persoanelor produsul suspect și să ia probe din resturile de alimente pentru analize de laborator (200-300g);
2. să colecteze probe vomitive și fecale, lichid de spălătură de stomac, urină (câte 100-200 mL), pentru analizele bacteriologice; să recolteze 10 ml de sânge pentru hemocultură. Toate probele se vor recolta în vase curate, fierte în prealabil;
3. să expedieze probele de produse alimentare recoltate, masele vomitive și fecale, lichidul de spălătură etc în laborator sau să le pună la păstrare la rece până la venirea medicului de medicină preventivă;
4. până la elucidarea tuturor cauzelor ce au contribuit la apariția intoxicației alimentare, va interzice realizarea produselor suspecte;
5. să anunțe de urgență Centrul de Sănătate Publică teritorial despre cazul de intoxicație alimentară.

Medicul de medicină preventivă, în timpul cercetării cazului de intoxicație alimentară, va proceda în felul următor:

1. va interoga bolnavul după următoarea schemă:
 - numele, prenumele, vârsta;

- locul de lucru;
 - au mai fost înregistrate în colectiv (familie) cazuri de asemenea îmbolnăviri;
 - ce și unde a mâncat în ultimele două zile;
 - data și ora (aproximativă) când a început boala;
 - simptomele bolii (concretizează prezența sau absența creșterii temperaturii corpului, grețurilor, vomei, diareii, frisoanelor, durerii de cap, durerilor în articulații, în abdomen);
 - ce produse alimentare au părut suspicioase;
 - locul și ora alimentației cu produsul suspicios;
 - perioada de la alimentație până la apariția simptomelor;
2. împreună cu medicul curant va analiza tabloul clinic, evoluția bolii, se realizează diagnosticul diferențial pentru a exclude boli de altă etiologie, asemănătoare cu intoxicația alimentară;
 3. expediază în laborator (dacă aceasta nu s-a făcut) materialele recoltate de la cei bolnavi;
 4. asigură recoltarea și expedierea în laborator a probelor de sânge pentru reacțiile serologice. Reacțiile serologice se efectuează în zilele a 2-a, a 3-a după începutul bolii și în zilele a 7-a – a 10-a. Dacă reacția serologică nu se face la timp, ea se va repeta în zilele a 7-a – a 10-a și se repetă în zilele a 15-a – 20-a. La îmbolnăviri în masă - reacțiilor serologice se supun bolnavii mai gravi. În cazuri letale se va ține cont de rezultatele studiilor anatomopatologice, se fac analizele de laborator ale conținutului tractului gastrointestinal (200-300 mL) și ale sângelui luat din inimă (10 mL);
 5. pentru a preciza căile de infectare sau pentru a confirma sau exclude poluarea produselor cu substanțe toxice, se vor analiza condițiile sanitare de transportare a produselor alimentare, tehnologia preparării și termenele de păstrare și realizare a bucatelor și semifabricatelor, certificatele veterinar-sanitare, eventualitatea infectării produselor de către purtătorii de bacterii, de către bolnavi cu piodermită etc.

În timpul cercetării cazului, medicul igienist ia următoarele măsuri necesare:

1. interzice folosirea produselor alimentare în cauză până la elucidarea cauzelor intoxicației sau determină ordinea realizării lor;
2. înlătură de la lucru sau transferă la alt lucru persoanele care ar fi putut infecta produsele alimentare;
3. propune măsurile sanitare necesare și controlează realizarea lor la unitățile

și întreprinderile alimentare unde s-au fabricat produsele alimentare necalitative (interzicerea exploatării unității – permanentă sau temporară, dezinfectia, reparația, la necesitate).

Concluzii

1. Decurgerea bolii, în special apariția simptomelor bulbare, atestă că în cazul dat este vorba de botulism. Medicul a comis greșeală de diagnosticare, fiindcă a fost afectată numai o singură persoană, ceilalți membri ai familiei rămânând neafecțați.
2. Pentru a preciza diagnosticul, trebuiau efectuate probe biologice cu resturile alimentelor și cu materialele din cadavru pe animale de laborator.
3. Pentru acordarea primului ajutor, trebuia administrat parenteral serul antibotulinic polivalent. Acest ser conține anatoxină botulinică de toate tipurile: A, B, C, și E (doza curativă fiind de 10,000 UI). După ce se identifică tipul de *Clostridium botulinum*, tratamentul se face cu ser monovalent.
4. Peștele, probabil, era infectat cu spori ai *Cl. botulinum*. În timpul fierberii, sporii nu s-au distrus, deoarece sunt rezistenți la temperaturi înalte.
5. Păstrarea îndelungată a peștelui la temperatura camerei (2 zile) a provocat creșterea sporilor, înmulțirea bacteriilor și apoi formarea și localizarea toxinei botulinice într-un loc (formând un focar) al produsului. Deoarece peștele nu a mai fost prelucrat termic, toxina nu a fost distrusă, fapt care a și provocat apariția intoxicației. Celelalte bucăți de pește nu conțineau *Cl. botulinum*, de aceea ceilalți membri ai familiei nu s-au îmbolnăvit.

Bibliografie

<https://www.cdc.gov/foodsafety/education-month.html>

<https://www.foodsafety.gov/>

17. PROFILAXIA INTOXICAȚIILOR LA LOCUL DE MUNCĂ

Elena CIOBANU, Cătălina CROITORU

Introducere

Agenții chimici sunt substanțe foarte periculoase, de aceea trebuie luate permanent măsuri de prevenire a accidentelor și intoxicațiilor. La locurile de muncă există per total peste 50.000 de substanțe și preparate chimice, care pot fi dăunătoare pentru sănătatea lucrătorilor.

În fiecare an sunt introduși în fabricație în jur de 500 de agenți chimici, întrucât pentru a fi competitivă industria are nevoie de noi materiale. Nu toți agenții chimici au aceleași efecte asupra lucrătorilor. Efectele lor asupra sănătății lucrătorilor depind de mai mulți factori:

- nivelul de expunere (concentrația agentului chimic în mediul de muncă, timpul și frecvența expunerii lucrătorului);
- proprietățile intrinseci ale agentului chimic periculos prezent;
- sensibilitatea personală.

Securitatea muncii și sănătatea angajaților sunt extrem de importante, de aceea orice angajator are obligația de a lua toate măsurile necesare prevenirii accidentelor și bolilor profesionale. Pentru a se informa mai bine cu privire la acest aspect sau pentru a evalua în mod corespunzător riscurile la care se expun angajații lor, cel mai bine este să apeleze la un serviciu extern de protecția muncii.

Prezentarea cazului

Au fost analizate rezultatele examenului medical al 50 de muncitoare ocupate la o tehnologie cu lac. Ca solvent al acestui lac muncitoarele foloseau benzenul. În timpul examenului au fost depistate 4 muncitoare cu simptome de intoxicație cu benzen.

Extras din fișele medicale:

1. Muncitoarea A., 36 ani, vechimea în muncă în secția de lăcuire – 6 ani. Acuze: oboseală precoce, cefalee, în ultimele 3 luni menometroragii, frecvente (la fiecare 2 săptămâni). La medic nu s-a adresat, considerând menstruațiile frecvente ca ceva normal. La examenul obiectiv: paloarea

- tegumentelor și mucoaselor, zgomote cardiace asurzite, gingivoragie la iritație ușoară. Analiza sângelui: hematocrit 40%, eritrocite 2,6 milioane/mm³, leucocite – 2 700/mm³, trombocite 70 000/mm³.
2. Muncitoarea I., 18 ani, efectuează lucru auxiliar. Acuze: cefalee frecventă. Analiza sângelui: hematocrit 60%, eritrocite 3,9 milioane/mm³, leucocite 4 000/mm³, trombocite 180 000/mm³.
 3. Muncitoarea C., 26 ani, vechimea în muncă în secție 6 ani. Acuze: cefalee, oboseală vădită, hemoragii nazale, mai frecvente în ultimele 3 luni. Obiectiv: tegumentele și mucoasele palide. Analiza sângelui: hematocrit 45%, eritrocite 3 milioane/mm³, leucocite 3 000/mm³, trombocite 160 000/mm³.
 4. Muncitoarea L., 50 ani, lucrează magazioneră în secția de lăcuit timp de un an, până atunci fiind gospodină (casnică). Acuză oboseală pronunțată, vertijuri. Obiectiv: este slabă (înălțimea de 155 cm, greutatea de 47 kg), paloarea tegumentelor și mucoaselor, emfizem pulmonar, zgomote cardiace asurzite. Analiza sângelui: hematocrit 58%, eritrocite 3,8 milioane/mm³, leucocite 3 900/mm³, trombocite 90 000/mm³.

Comentarii

În timpul inspecției sanitare a locurilor de muncă s-a constatat că primele trei muncitoare nu lucrează în secția generală, care are o ventilație mecanică bună, ci într-o încăpere aparte de 90 m³, neventilată și izolată, cu un paravan ce nu ajunge până la plafon.

Muncitoarele lăcuiesc piese mici cu un pulverizator. Concentrația vaporilor de benzen la locurile de muncă era de 0,35 ml/L (de 17 ori mai mare decât CMA). Muncitoarele lucrează fără mijloace de protecție, la întrerupere nu și spală mâinile, ci numai le șterg.

Locul de muncă al magazionerei se află în magazia în care se păstrează instrumentele, lacul, solvenții pentru toată secția. Încăperea e mică (12 m²), absolut neventilată. Concentrația vaporilor de benzen în aer era de 0,28 mg/L. Magazionera lucrează fără haine de protecție, nu face duș.

Concluzie

La toate cele 4 muncitoare au fost înregistrate intoxicații cronice cu benzen,

cauzate de grave încălcări sanitare la locurile de muncă. În urma analizei cazurilor și inspecției sanitare a locurilor de muncă, medicul a propus măsuri de ameliorare a situației create.

Măsuri de ordin curativ-profilactic

1. Muncitoarele A. și C. (cu intoxicație vădită) să fie internate în spital. După externare să fie angajate la locuri de muncă ce exclud toxicele.
2. Muncitoarea I., prezentând simptome inițiale de intoxicație cu benzen (leucopenie), să fie transferată la un alt lucru, excluzându-se toxicele.
3. Muncitoarea L., având o vârstă înaintată și prezentând intoxicație, să fie transferată la un loc de muncă ce ar exclude completamente contactul cu toxicele. Să i se acorde concediu anual, ea fiind trimisă la tratament în sanatoriu de profil general.

Măsuri de ordin igienic

1. Lucrările cu lac în încăperi izolate să fie interzise, până când în aceste încăperi nu va fi instalat sistem artificial de ventilație.
2. Să fie interzisă păstrarea lacurilor, a solvenților și vopselelor în magazia amintită, pentru aceasta rezervându-se o altă încăpere, bine ventilată. Locul de muncă al magazionerului să nu fie permanent acolo.
3. Muncitoarele din secția de lăcuire să fie asigurate cu haine de protecție, respiratoare, mănuși și acestea să se păstreze la întreprindere, fiind spălate de 2 ori pe lună.
4. În decurs de 3 zile să se facă reparația dușurilor, lavoarele să fie asigurate cu apă fierbinte.
5. Administrația secției și serviciul medical să controleze respectarea igienei individuale de către muncitoare.

Bibliografie

1. <https://euramis.ro/riscurile-chimice-la-locurile-de-munca-si-masuri-de-prevenire-accidente-si-intoxicatii/>
2. https://www.academia.edu/35180795/Bolile_profesionale_No%C5%A3iunea_de_boal%C4%83_profesional%C4%83
3. <https://www.ssmregis.ro/blog/consultanta/clasificarea-accidentelor-de-munca-si-a-bolilor-profesionale.html>

18. PROCHIMENUL INTOXICAȚIEI PROFESIONALE

Elena CIOBANU, Cătălina CROITORU

Prezentarea cazului 1

La punctul medical al uzinei de construcție a utilajelor chimice s-au adresat 3 muncitori cu următoarele plângeri: în ziua precedentă, la 4-5 ore după lucru au apărut dureri de cap, slăbiciune generală, dureri în gât, gust dulceag. Mai târziu au apărut frisoane, vărsături repetate, tuse atroce. Temperatura corpului s-a ridicat până la 39°C. Spre dimineață starea lor s-a ameliorat, temperatura a scăzut brusc, cu transpirație abundentă.

Etapele de diagnostic

Suspectând intoxicație profesională, medicul de întreprindere urmează să procedeze în felul următor:

1. Să acorde primul ajutor medical.
2. Să-i înregistreze pe cei afectați în registrul de intoxicații profesionale.
3. Să ia de la bolnavi probe de sânge și urină pentru analize de laborator.
4. Să expedieze avizul despre intoxicația acută la Centrul de Sănătate Publică, în care se va indica întreprinderea, adresa, secția unde a avut loc accidentul, numele celor accidentați, data expedierii avizului.
5. Concomitent, medicul va telefona la CSP în secția de igienă a muncii și va invita medicul igienist pentru a cerceta condițiile de muncă în care a avut loc accidentul. În timpul inspecției sanitare s-a atras atenția că în secție se topea metal, acesta fiind sursa de poluare a aerului cu substanțe gazoase (în special, cu oxid de zinc). Ventilația generală nu funcționa deja de 3 zile, cea locală nu era instalată. În timpul inspecției au fost selectate probe de aer pentru determinarea oxidului de zinc. Concentrația determinată atingea 15 mg/m³ (CMA fiind de 5 mg/m³). Rezultatul analizelor accidentaților: în sânge leucocitoză, hiperglicemie, în urină – cantități sporite de porfirină și urobilină.
6. Să ia anamneza profesională.

Anamneza profesională

1. Profesiunea: _____
2. Calificarea: _____
3. Vechimea profesională: _____ în profesiunea suspectă de apariția bolii.
4. Vechimea în actualul loc de muncă: _____
5. Ruta profesională: _____
6. Proces tehnologic: _____
7. Operațiuni îndeplinite de pacient în cadrul procesului tehnologic: _____
_____ de la ora intrării în schimb până la sfârșitul schimbului.
8. Alte operațiuni care se mai efectuează în secție: _____

9. Caracteristicile locului de muncă: _____

10. Noxe profesionale prezente la locul de muncă: _____
11. Număr de muncitori în secție: _____
12. Mijloace de protecție colectivă: _____
_____ Ce? Funcționează? Eficiența?
13. Mijloace de protecție individuală: _____

14. Igiena individuală: _____

15. Simptomatologie subiectivă la locul de muncă: _____

16. Tulburări prezente la alți muncitori din secție: _____

17. Controlul medical, la încadrare și examene periodice: _____

18. Antecedente, patologii profesionale: _____

19. Îmbolnăviri profesionale la alți muncitori de la vechile locuri de muncă: _____

20. Schimbarea locului de muncă: _____
_____ (motive medicale)
21. Pensionare: _____ (motive medicale)
22. Obiectivarea experienței profesionale (copia carnetului de muncă): _____

23. Epicriza anamnezei profesionale: _____

Concluzii

În urma anamnezei profesionale, cercetării și constatării încălcărilor sanitare (în secție nu funcționa ventilația) și a concentrației sporite de oxid de zinc s-a stabilit intoxicație profesională cu oxid de zinc (febra turnătorilor).

Recomandări

1. A se schimba tehnologia topirii metalului (cuptoarele-creuzete cu cuptoare electrice), astfel eliminându-se degajarea substanțelor toxice în zona ocupațională.
2. A se pune în funcțiune ventilația generală.
3. A se instala ventilația locală la furnale.

Prezentarea cazului 2

Pe data de 10 august 2014, la o tabără de vară unde se odihneau 450 de copii au fost livrate următoarele produse alimentare:

- 40 de litri de lapte ambalat în pungi de plastic de 0,5 L, data marcată pe ambalaj: valabilă până la 10.08.2014. La examinare s-a constatat că laptele este alb, cu o nuanță gălbuie, consistență omogenă;
- pește congelat (cod atlantic) sub formă de brichete ambalate în cutii de carton, care nu prezentau defecte și deteriorări externe;
- ouă de găină ambalate în cutii de carton și aranjate uniform în straturi. Pe cutie era marcată data colectării ouălor– 01.08.2014;
- carne de vită sub formă de carcasă congelată fără marca de sănătate aplicată pe ea. La examinarea externă, carnea era de culoare roșie, grăsimea era galbenă, fără miros străin.

Efectuați expertiza sanitară a produselor alimentare recepționate, indicați etapele realizării expertizei.

Comentarii asupra cazului

Expertiza sanitară

Laptele este proaspăt. Data expirării se termină în ziua primirii, deci trebuie folosit în aceeași zi. Peștele proaspăt înghețat trebuie așezat într-o cameră de refrigerare, iar înainte de a fi utilizat, va fi decongelat și se va decide

asupra prospețimii acestuia. Timpul de depozitare admis este de până la 5 zile. Ouăle de găină trebuie verificate la ovoscop și păstrate la frigider timp de până la 14 zile. Pe carnea de vită trebuie să fie aplicată marca de sănătate și să fie însoțită de un certificat veterinar. Carnea trebuie verificată pentru prezența helminților. Dacă este imposibilă cercetarea, este indicată returnarea cărnii la furnizor.

Discuții asupra cazului

Răspundeți la următoarele întrebări:

- 1) Ce helmintiaze pot fi transmise prin carne și pește?
- 2) Numiți bolile infecțioase ale omului, sursa cărora poate fi carnea?
- 3) Ce măsuri antiepidemice ar trebui întreprinse în cazul depistării bolilor infecțioase la animale?
- 4) Ce acte ar trebui să trimită medicul curant la Centrul de Sănătate Publică și în cât timp?
- 5) Enumerați principalele măsuri profilactice pentru a preveni intoxicațiile alimentare din tabără.
- 6) Dați definiția alimentației raționale.
- 7) Ce alimente prezente în dietă conțin vitaminele C și A?
- 8) Care sunt principalele manifestări ale hipovitaminozei C și A?

Răspuns la întrebări:

1. Prin carne poate fi transmisă tenioza, trichineloză, prin intermediul peștilor - difilobotrioză și opistorhoza.
2. Carnea poate fi o sursă de antrax, tuberculoză, bruceloză, febră aftoasă.
3. Caracterul măsurilor antiepidemice în cazul bolilor infecțioase depistate la animale depinde de tipul acestor infecții:
 - a) când sunt depistate infecții deosebit de periculoase – se face dezinfectarea, distrugerea carcaselor animalelor, arderea gunoiului de grajd, carantina animalelor;
 - b) în cazul tuberculozei generalizate, carnea și organele interne sunt supuse utilizării tehnice;
 - c) carnea animalelor bolnave de bruceloză și febră aftoasă este acceptată condiționat, cu condiția unei prelucrări termice riguroase.
4. La Centrul de Sănătate Publică se va trimite o fișă de înștiințare urgentă

despre cazul de intoxicație alimentară în termen de 12 ore de la depistarea intoxicației, precum și a unui mesaj telefonic.

5. Măsurile antiepidemice din cadrul unității alimentare includ:
 - a) efectuarea unui examen medical al personalului, instruirea sanitară a acestuia;
 - b) respectarea ordinii și fluxului la spălarea, tăierea produselor alimentare crude și fierte, marcarea instrumentelor și a utilajului tehnic;
 - c) organizarea corespunzătoare a activității lucrătorilor din sectorul alimentar pentru dereticarea generală și curentă a spațiilor;
 - d) asigurarea cu îmbrăcăminte curată, detergenți și dezinfectanți;
 - e) funcționarea neîntreruptă a sistemelor de alimentare cu apă și de canalizare;
 - f) igiena personală.
6. Alimentația rațională este alimentația unei persoane sănătoase, care vizează prevenirea bolilor nutriționale, cardiovasculare, gastrointestinale și a altor boli.
7. Vitamina C se găsește în ceapă, mazăre verde, cartofi; vitamina A: în lapte, unt, pește, smântână, chefir.
8. Hipovitaminoza C se caracterizează prin sângerarea gingiilor și a altor fenomene de diateză hemoragică, susceptibilitate la răceală, gingivită. Hipovitaminoza A se manifestă prin hemeralopie, rinită, laringită, bronșită, conjunctivită, hiperkeratoză.

Prezentarea cazului 3

În timpul examinării medicale a lucrătorilor uzinei de prelucrare a metalelor, efectuată în luna martie, 30% dintre persoanele examinate s-au plâns de sângerări gingivale frecvente. La examinare s-a observat: gingii edemațiate și inflamate. După un mic masaj al gingiilor cu degetul, apare sânge pe mucoasă. La măsurarea presiunii arteriale la locul suprapunerii manșetei, au fost observate peteșii.

Evaluati situația și indicați cauza posibilă a reclamațiilor depuse de angajații acestei unități industriale.

Comentarii asupra cazului

În baza acuzelor și a rezultatelor examenelor medicale, se poate presupune că acești lucrători suferă de hipovitaminoza C (insuficiența vitaminei C în organism). Această ipoteză poate fi verificată utilizând metode directe:

- măsurarea acidului ascorbic în urină;
- determinarea conținutului de acid ascorbic în plasma sanguină;
- determinarea capacității sângelui de a absorbi acidul ascorbic (un test cu o supradozare de acid ascorbic).

Deficitul de vitamina C în acest caz poate fi asociat cu o scădere a consumului de legume, pomușoare și fructe în lunile de primăvară. Micșorarea cantității de vitamine din fructe și legume din cauza depozitării îndelungate și a condițiilor de păstrare. În plus, creșterea intensității radiațiilor ultraviolete la început de primăvară conduce la sporirea consumului de vitamina C de către țesuturile corpului.

Discuții asupra cazului

Răspundeți la următoarele întrebări:

1. Deficitul căror vitamine pot avea astfel de simptome?
2. Care sunt formele hipovitaminozei?
3. Putem considera că acidul ascorbic și vitamina C naturală, ca fiind aceeași substanță?
4. Care este rolul biologic al vitaminei C?
5. Denumiți 3 grupuri de produse alimentare care diferă după cantitatea de vitamina C.
6. Care este necesarul zilnic în vitamina C pentru diferite grupuri de populație?
7. Enumerați factorii care pot influența creșterea necesarului de vitamina C?
8. Ce boli pot duce la dezvoltarea hipovitaminozei C endogenă?
9. Numiți metode de diagnostic de laborator a hipovitaminozei C?
10. Care poate fi impactul asupra organismului a consumului pe termen lung al dozelor mari de acid ascorbic?

11. Numiți condițiile care conduc la distrugerea și stabilizarea vitaminei C din alimente.

Răspuns la întrebări:

1. Simptome caracteristice pot fi depistate în cazul deficitului vitaminelor C, P și K.
2. Există următoarele forme de hipovitaminoză: alimentară, tulburări de absorbție și imposibilitatea transformării provitaminelor în vitamine.
3. Acidul ascorbic și vitamina C nu sunt identice, deoarece vitamina C este un complex natural biologic care include, de rând cu acidul ascorbic, substanțe P active, taninuri, acizi organici și pectine care, pe de o parte, contribuie la conservarea acidului ascorbic și, pe de altă parte, sporesc acțiunea lui biologică.
4. Rolul biologic al vitaminei C este:
 - a) vitamina C este parte componentă constantă a sistemului enzimatic și participă astfel la sinteza părții proteice a tuturor enzimelor, ceea ce explică spectrul larg al acțiunii sale biologice;
 - b) participă în reacțiile de oxidoreducere;
 - c) participă la oxidarea aminoacizilor – tirozină și fenilalanină și stimulează formarea ADN-ului din ARN;
 - d) vitamina C este direct legată de metabolismul proteic;
 - e) participă la formarea țesutului conjunctiv din pereții vaselor sangvine și țesutului conjunctiv dur;
 - f) contribuie la creșterea rezervelor de glicogen în ficat și la sporirea funcției sale antitoxice;
 - g) stabilizează echilibrul fiziologic între biosinteza colesterolului și utilizarea lui în țesuturi;
 - h) participă la sinteza hormonilor steroizi ai cortexului suprarenalelor și la metabolismul tiroxinei, un hormon tiroidian;
 - i) vitamina C afectează metabolismul altor vitamine din organism;
 - j) crește rezistența organismului la acțiunea factorilor nocivi ai mediului extern (infecții, intoxicații, supraîncălzire, răcire etc.);
 - k) are acțiune antiblastomică, legată de proprietatea acidului ascorbic de a bloca în intestin formarea nitrozaminelor.

5. Grupul I al produselor alimentare care conțin mai mult de 100 mg% din vitamina C: măceșul, coacăza neagră, ardei roșu, cătină, varză de Bruxelles.

Grupul II de produse cu conținut de vitamina C de la 50 mg la 100 mg%: varză roșie și conopidă, căpșune, scoruș.

Grupul III de produse cu un conținut de vitamina C de până la 50 mg% și care sunt considerate furnizoare de vitamina C, de activitate medie și slabă. Produsele furnizoare de vitamina C cu activitate medie, care conțin între 50 și 10 mg% de vitamină includ: varză, ceapă verde, toate citricele, mere Antonov, mazăre verde, roșii, zmeură, merișor și, de asemenea, produse de origine animală (kumîs, ficat). Sursele de vitamina C cu activitate slabă (până la 10 mg%) includ: cartofi, ceapă, morcovi, castraveți, sfeclă.

6. Necesarul diurn de vitamina C pentru diferite grupuri de populație variază între 30 și 120 mg/zi.
7. Necesarul de vitamina C este crescut la femeile însărcinate, femeile care alăptează, persoanele care efectuează o muncă fizică și intelectuală grea, la persoanele care trăiesc și lucrează în regiunile nordice, care lucrează cu substanțe toxice, în caz de muncă în mine, la încordări neuropsihice, la bolnavii cu boli infecțioase, dereglări endocrine, afecțiuni ale tubului digestiv după intervenții chirurgicale și în alte boli, în caz de administrare a unor medicamente (sulfanilamide, salicilați, antibiotice).
8. Următoarele boli pot duce la dezvoltarea hipovitaminozelor endogene: boli ale organelor digestive; boli hepatice (hepatită, ciroză); boli infecțioase; intoxicații industriale și medicinale; boală de rinichi (nefrită acută și cronică); boli ale sistemului endocrin (de exemplu, tireotxicoza).
9. Există următoarele metode de diagnosticare de laborator a hipovitalinozelor: a) determinarea rezistenței capilarelor pielii (folosind dispozitivul Nesterov); b) determinarea conținutului de acid ascorbic în lichidul biologic al corpului (determinarea acidului ascorbic în urină și în plasma sanguină); c) proba la supraîncordare.
10. Acțiunea negativă asupra organismului, în cazul consumului pe termen lung în doze mari a acidului ascorbic, se poate solda cu formarea de

produse oxidate care pot provoca iritarea mucoasei tractului urinar și dezvoltarea cistitei.

11. Condiții care conduc la distrugerea vitaminei C în produsele alimentare și bucatele preparate:

- expunerea la oxigen;
- încălzire;
- contactul cu sărurile metalelor grele (cupru, fier);
- mediu alcalin;
- păstrarea îndelungată a produselor;
- lumina soarelui.

Condiții care favorizează stabilizarea vitaminei C în produsele alimentare și bucatele preparate:

- mediu acid;
- condițiile de depozitare anaerobă a produselor ambalate în vid;
- adăugarea de produse alimentare, care stabilizează acidul ascorbic (amidon, făină, ouă, zahăr).

19. STENOZĂ AORTICĂ DE ETIOLOGIE RARĂ: AFECTARE OCRONOTICĂ A VALVEI AORTICE

Snejana VETRILĂ, Aureliu BĂTRÂNAC

Introducere

Ochrozoza este o afecțiune rară a pielii marcată de decolorare albastră sau neagră. Ochrozoza poate fi exogenă sau endogenă, ceea ce înseamnă că se poate dezvolta din factori externi sau interni. Ochrozoza exogenă este cel mai frecvent cauzată de utilizarea prelungită a agenților cutanați topici care conțin hidrochinonă. Ochrozoza endogenă se dezvoltă frecvent în asociere cu alcaptonuria - o tulburare genetică rară cu transmitere autosomal, determinată de mutația genei homotetisate 1.2-dioxygenase a cromozomului 3q, ce cauzează tulburarea metabolismului acidului homogentistic (AHG), în special degradarea acestuia în procesul de catabolism al fenilalaninei și tirozinei (1). Astfel, AHG se acumulează în țesutul conjunctiv, unde este polimerizat într-un pigment albastru-negricios. Depunerile de pigment sunt localizate preferențial în piele, oase, cartilajul articular, membranele sinoviale, plămâni, valvele cardiace, ochi și rinichi. Acumularea AHG în cele din urmă provoacă degenerarea severă a țesuturilor afectate (2).

Manifestările clinice ale alcaptonuriei includ afectarea tegumentelor auriculare, a ochilor, pielii, sistemului osteoarticular, urogenital și cardiovascular. Acumularea acidului homogentistic implică structurile cardiace, în special aorta, arterele coronariene și valvele cardiace. Examinările morfopatologice ale valvei aortice și aortei ascendente au depistat la acești pacienți depuneri intracelulare și extracelulare de pigment ochrotonic, ce înlocuiesc structurile valvulare cu țesut degenerativ.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 58 ani a fost spitalizată la Institutul de Cardiologie, Chișinău, cu acuze de dureri retrosternale de tip anginos, dispnee inspiratorie la efort minim, palpitații, fatigabilitate, vertije. Concomitent, pacienta prezenta dureri articulare în genunchi și coloana vertebrală, din

motivul cărora utilizează cârja.

Istoricul bolii a relevat că pacienta se află în evidența medicului de familie cu hipertensiune arterială grad III și diabet zaharat tip 2. Starea s-a agravat treptat prin apariția simptomelor sus-enumerate. De asemenea ne-a relatat că a suportat artroplastie totală de șold bilateral la vârsta de 51 și respectiv 54 ani.

Examenul obiectiv a constatat tip constituțional normostenic, supraponderală (IMC 32,4 kg/m²). Tegumentele roz-pale, pavilioanele urechilor fiind de o nuanță cenușie (Fig.1), puncte cenușii pe sclere. La auscultația cordului a fost depistat un suflu sistolic aspru în focarul aortic, care a sugerat prezența valvulopatiei și a direcționat vectorul cercetării spre precizarea gradului acesteia. Sistemul respirator, digestiv și urogenital fără modificări semnificative. Examenul aparatului osteoarticular a constatat prezența cracmentului articular, dureri și limitarea mișcărilor în genunchi și coloana vertebrală.

Rezultate paraclinice

ECG: ritm sinusal 76/min, axa deviată spre stânga, semne de hipertrofie a ventriculului stâng.

Ecocardiografie Doppler color: Stenoză aortică critică. Regurgitare aortică gr. III, mitrală gr. II, tricuspida gr. II. Dilatarea moderată a atriului stâng, ventriculului stâng și a atriului drept. Hipertrofia moderată a miocardului ventriculului stâng, cu relaxare întârziată. Hipertensiune pulmonară moderată.

Coronarografie: leziuni stenozante bicoronariene.

Radiografia cutiei toracice: plămâni transparente, diafragma clară. Cord - configurație aortică. Buton aortic proeminent, cu calcificări.

Radiografia bazinului: osteoporoza oaselor bazinului, endoprotezarea articulațiilor coxofemorale bilateral.

Radiografia coloanei vertebrale lombare: osteoporoză exprimată difuză a vertebrelor lombare, diminuarea evidentă a înălțimii discurilor, sclerozarea, osificarea discurilor intervertebrale.

Radiografia articulațiilor genunchilor: gonartroză bilaterală st. III, mai pronunțată pe stânga. Hallux varus exprimat.

Examen ultrasonografic abdominal: ficatul moderat mărit, schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului, semne de colecistită cronică acalculoasă, nefroscleroză pe stânga. Deformarea sistemului caliceal al rinichiului drept, semne de fibroză pe dreapta. Incluziuni hiperecogene pe dreapta. Nefrolitiază stângă.

Diagnosticul clinic: Alcaptonurie. Cardiopatie valvulară degenerativă ocronotică. Stenoză aortică severă. Regurgitare aortică gr. III, mitrală gr. II, tricuspidiană gr. II. Hipertensiune pulmonară moderată. Boală cardiacă ischemică. Leziuni aterosclerotice bicornariene. Angină pectorală de efort. Hipertensiune arterială gr. III, risc adițional foarte înalt. Insuficiență cardiacă cronică clasa III NYHA. Osteoartroză secundară. Stare după atroplastie totală de șold bilateral (2010, 2012). Gonartroză bilaterală st. Ro III. IFA (Insuficiența Funcției Articulare) III.

A fost recomandat tratament chirurgical al valvulopatiei. S-a efectuat protezarea valvei aortice și greșă mamară pe artera anterioară descendentă. Secvențe intraoperatorii (Fig. 2,3). Starea pacientei după intervenție cu ameliorare, a crescut toleranța la efort fizic, durerile anginoase au dispărut.

Discuții

Termenul *alcaptonurie* a fost utilizat pentru prima dată în descrierea sindromului de urină colorată în negru în anul 1859. Datele literaturii plasează alcaptonuria în categoria bolilor rare, cu o prevalență cuprinsă între 1: 250.000 -1 milion de locuitori. În literatură este descrisă triada clinică clasică a bolii, care include: aciduria homogentizică manifestată de la naștere, depozitarea polimerilor AHG oxidat în țesutul conjunctiv, manifestată la vârsta de 20-30 ani prin pigmentarea pielii, sclerei și cartilajului și artropatia ocronotică, care se instalează de obicei în decada a 4-a a vieții. O afectare mai rară a alcaptonuriei este ocronoza cardiovasculară.

Cazul pacientei a prezentat interes prin faptul că boala a fost depistată într-o etapă tardivă, pe când manifestările clinice au fost evidente din copilărie. După ce am depistat culoarea cenușie a pavilioanelor urechii, prin întrebări am precizat că pacienta avea urină ce se colora în negru de la naștere (din spusele mamei) - prima semnalare a patologiei, care însă nu a atras atenția medicilor. Ulterior a neglijat apariția nuanței cenușii a tegumentelor urechilor și sclerelor. Mai târziu, fiind diagnosticată cu osteoartroză

avansată la o vârstă precoce pentru această patologie (51 ani) și operată pe ambele șolduri, nu a fost suspectată o cauză secundară a bolii. Patologia însă a progresat, cu implicarea sistemului cardiovascular, a dictat necesitatea intervenției chirurgicale pe cord. De menționat însă că progresia bolii a fost favorizată și de prezența factorilor de risc, precum hipertensiune arterială, obezitate, diabet zaharat.

De notat că la etapa actuală nu există un tratament eficient al alcaptonuriei. Recomandările actuale includ consilierea genetică, managementul durerii și fizioterapia. S-a raportat despre beneficiul dietei sărace în phenilalanină și tirozină. Câteva studii au sugerat că administrarea de vitamina C reduce oxidarea AHG, astfel se previne depozitarea pigmentului ocroneotic. În literatură se relatează despre efectul nitisinonei, însă rezultate clinice la distanță și siguranța acestui remediu medicamentos nu au fost demonstrate (4). În cazul pacientei prezentate, controlul riguros al factorilor de risc ar fi putut minimaliza și îndepărta efectele nedorite ale bolii.

Concluzie

Situația clinică descrisă confirmă faptul că examenul clinic al pacienților reprezintă un proces minuțios și holistic, ceea ce contribuie la un diagnostic precoce, chiar și în cazul maladiilor rare. În cazul maladiilor degenerative la vârste precoce ale pacienților este recomandat de exclus caracterul genetic al problemei.



Fig.1. Pigmentare ocronotică a pavilionului urechii

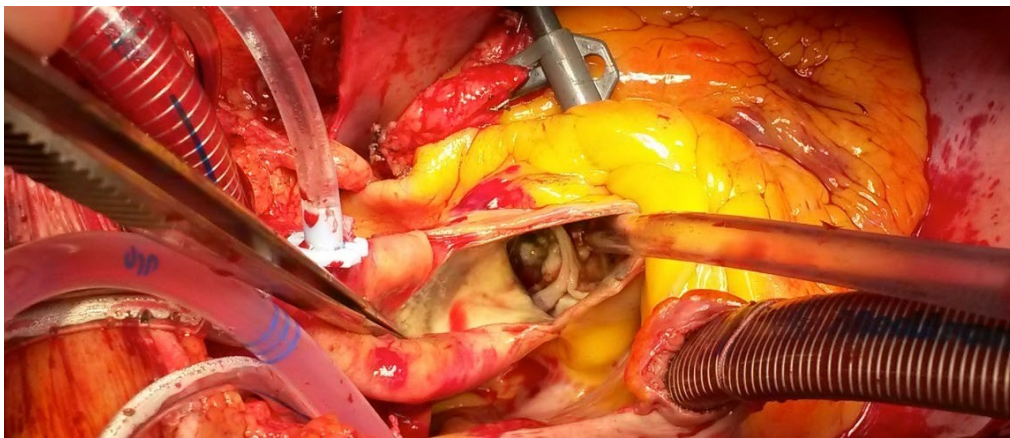


Fig. 2. Imagine intraoperatorie: cuspele aortice de nuanță albastru-cenușiu



Fig. 3. Cuspele aortice excizate nuanța cenușie se intensifică la interacțiunea cu aerul

Bibliografie

1. Atalay A, Gocen U, Basturk Y, et al. Ochronotic involvement of the aortic and mitral valves in a 72-year-old man. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(1):84–86.
2. Groseanu L, Marinescu R, Laptoiu D, et al. A late and difficult diagnosis of ochronosis. *J Med Life.* 2010;3(4):437–443.
3. Introne WJ, Perry MB, Troendle J, et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;103-307.
4. Siavashi B, Zehtab M, Pendar E. Ochronosis of hip joint: a case report. *Cases Journal.* 2009; 2:9337.

20. ANGINĂ PECTORALĂ STABILĂ, COMPLICATĂ CU INFARCT MIOCARDIC VECHI

Lilia PURTEANU, Alexandra GREJDIERU, Silvia FILIMON, Elena SAMOHVALOV, Romeo GRĂJDIERU, Liviu GRIB

Introducere

Angina pectorală (AP) stabilă este cea mai frecventă formă a cardiopatiei ischemice, care se caracterizează prin dureri retrosternale constrictive de scurtă durată, dependente de efort fizic, cu iradiere în mandibulă, umeri, spate sau brațe, apărute tipic la efort sau stres emoțional și ameliorate în repaus sau la administrarea de nitroglicerină. Atipic, disconfortul poate să apară în regiunea epigastrică. Incidența anginei pectorale, în majoritatea țărilor europene, oscilează între 20.000 și 40.000 la 1.000.000 locuitori. Îndeosebi suferă bărbații apti de muncă, iar pacienții cu angină stabilă, care nu respectă tratamentul, pot dezvolta ulterior instabilitatea plăcii aterosclerotice, cu instalarea infarctului miocardic. Prezentăm un caz clinic al unui bărbat de 76 de ani, cu angină pectorală stabilă, care a neglijat tratamentul antihipertensiv și antianginos, a suferit un infarct miocardic cu clinică nemanifestă, ocazional diagnosticat la agravarea anginei pectorale.

Prezentarea cazului

Pacientul, în vârstă de 76 ani, a fost internat urgent pe 22.05.2017, în secția reanimare a IMSP SCM “Sfânta Treime” în stare extrem de gravă, cu diagnosticul: Sindrom coronarian acut cu supradenivelarea segmentului ST. Fibrilație atrială. Infarct miocardic vechi (indefinit în timp). Acuze la internare: durere retrosternală constrictivă intensă cu caracter de strangulare și arsură, fără iradieri, apărută în repaus și însoțită de dispnee mixtă, sincopă.

Anamneza bolii. Se consideră bolnav de 20 de ani – hipertensiv, valorile maxime ale tensiunii arteriale 200/110 mm Hg. Cu 6 ani în urmă s-a instalat angina pectorală, inițial accesele de durere erau generate de un efort mare, ulterior de efort moderat. A consultat cardiologul, i s-a prescris tratament, dar nu respecta dieta și administra neregulat medicamente antihipertensive și antianginoase. În timp de 1 an și 5 luni pacientul a scăzut

în greutate cu 30 kg. Pe 22.05.2017, la ora 22⁰⁰ pacientul a avut o stare sincopală de scurtă durată, durere retrosternală constrictivă, care nu ceda la nitroglicerină. Echipa asistenței medicale de urgență solicitată i-a cupat durerea cu sol. morfină 1% - 1 ml și a internat pacientul în secția de reanimare a SCM “Sfânta Treime” la ora 22⁵⁵ pentru precizarea diagnosticului și alegerea tratamentului adecvat. Dinamică pozitivă după primele ore de medicație. Peste 3 zile, după ameliorarea stării generale și ameliorarea hemodinamicii, pacientul a fost transferat în secția de cardiologie pentru prelungirea tratamentului.

Date obiective. Starea generală inițial gravă, cu dinamică pozitivă din primele ore. Tipul constituțional normostenic. IMC 24,4 Kg/m². Tegumente palide, uscate, calde. Edeme periferice prezente la nivelul gambelor. Forma cutiei toracice obișnuită. La percuție sonoritate pulmonară normală. Auscultator respirație aspră cu raluri uscate de diferit calibru. Respirația ritmică, adâncă, FR 16/min. Regiunea precordială obișnuită. Limitele matității relative a cordului sunt deplasate lateral în stânga cu 2 cm. Zgomotele cardiace aritmice, atenuate, suflu sistolic la apex. Alura ventriculară 74/min, tensiunea arterială 120/70 mmHg. Abdomenul nu este mărit în volum, este moale și indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano este negativă bilateral. Tranzit intestinal absent (constipație de 2 zile). Micțiuni libere, indolare.

Discuții

Conform datelor Societății Europene de Cardiologie, prevalența anginei crește odată cu vârsta atât pentru femei, cât și pentru bărbați: de la 0,1-1% la femeile de 45-54 ani la 10-15% la femeile cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani, și de la 2-5% la bărbații de 45-54 ani la 10-20% la bărbații cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani (1,2). William Heberden în 1772 a introdus, pentru prima dată, termenul de „angină pectorală” pentru a defini sindromul în care există senzația de presiune și anxietate retrosternală, asociată cu efortul fizic. În prezent, termenul este atribuit situațiilor în care sindromul este cauzat de ischemia miocardică, deși simptome similare pot apărea în boli ale esofagului, plămânilor sau ale maladiilor toracelui.

Conform evaluării efectuate de Centrul Științifico-Practic pentru Sănătate Publică și Management Sanitar, prevalența totală a patologiei cardiovasculare în Republica Moldova, în anul 2016, a fost de 986,7 la 10

000 de locuitori. Prevalența generală a populației privind boala ischemică a cordului însoțită de hipertensiunea arterială a fost 732,0 la 10 000 de locuitori. Incidența generală în Republica Moldova, în anul 2006, pentru patologia sistemului circulator a estimat 212,5 la 10 000 de locuitori și pentru boala ischemică a cordului asociată cu hipertensiune arterială a constituit 142,5 la 10 000 locuitori. Mortalitatea generală în Republica Moldova în anul 2018 a fost de 1175 persoane la 100 000 locuitori. Bolile aparatului circulator au fost cauza decesului a 657,4 persoane la 100 000 locuitori, dintre care cardiopatia ischemică deține circa 60% (4).

Etapele diagnosticului:

- ✓ Coronarografia. RCA (artera coronariană dreaptă)- segmentul I (RCA I)- ocluzionat, artera descendentă posterioară – stenozaată 50-75%, LM (trunchiul comun al arterei coronare stângi) – stenozaat până la 25% pe tot traiectul, LAD (a. descendentă anterioară) – segmentul I (LAD I) – stenozaat până la 25%, segmentul II (LAD II) – stenozaat 50 -75%, segmentul III (LAD – stenoze seriate de severitate 30%, artera diagonală I (DIA I) – ocluzionată, artera diagonală II (DIA II) – stenozaată cu 25-50%, CX (artera circumflexă). Concluzii: leziuni aterosclerotice triconariene.
- ✓ Examen ecocardiografic: Indurația pereților aortei ascendente, valvelor aortice și mitrală. Dilatarea considerabilă a ventriculului stâng, atrului stâng și drept, moderată a ventriculului drept. Hipokinezia pronunțată a miocardului peretelui anteroseptal, septului interventricular, peretelui inferior al ventriculului stâng, cu ecogenitate crescută. Funcția de pompă a ventriculului stâng este scăzută, FE 39%. Insuficiența valvei aortice gr. I, insuficiența valvei mitrale gr. III, insuficiența valvei tricuspide gr. III, insuficiența valvei pulmonare gr. I. Hipertensiune pulmonară severă. Presiunea sistolică în artera pulmonară 54 mm Hg.
- ✓ Electrocardiograma. Axa electrică a cordului deviată spre stânga. Alura ventriculară 54/min. Fibrilație atrială. Complex aberant (V4-V6). Extrasistolă ventriculară solitară. Bloc de ram stâng al fasciculului His. Semne de hipertrofie a ventriculului stâng. Tulburări ale proceselor de repolarizare a miocardului.
- ✓ Radiografia cutiei toracice: Emfizem pulmonar. Pneumoscleroză difuză. Hilii fibrozați. Mediastinul nu este lărgit. Cordul este mărit considerabil. Aorta sclerozaată. Spondiloză, osteocondroză difuză.
- ✓ Radioscopia stomacului. Esofagul permeabil. Stomacul deformat, tip

„cascadă” – grad I. Punga de aer liberă. Contururi certe. Peristaltismul prezent pe ambele curburi. Bulbul duodenal intact. Concluzie: fără semne de patologie oncologică.

- ✓ Examen ultrasonografic al organelor interne. Ficatul – lob drept 13,7 cm, lob stâng 6,9 cm, vena cava inferioară dilatăată 3,4 cm. Colecistită cronică acalculoasă. Pancreatită cronică. Splina 8,1x4,4 cm. Ganglionii limfatici retroperitoneali nu sunt măriți. Lichid liber absent. Rinichii – deformarea sistemului de calice și bazinețe al ambilor rinichi. Prostata 3,1x 2,4cm. Mic revărsat lichidian pleural bilateral.
- ✓ Examen sumar al urinei. Cantitatea – 1500 ml, densitatea–1008, glucoza – absentă, reacția – acidă, transparența – tulbure, proteine – pozitive, epiteliile plate – 2-3, leucocite – 6-8, eritrocite modificate – 3-4, cilindri hialinici – în cantități mari.
- ✓ Hemoleucograma: Eritrocite $4,1 \times 10^{12}/L$, Hb 116 g/L, indice de culoare 0,91, leucocite $5,4 \times 10^9/L$, nesegmentate 1%, segmentate 52%, eozinofile 5%, limfocite 28%, monocite 14%, trombocite $278 \times 10^9/L$, VSH 37 mm/oră.
- ✓ Analizele biochimice. Ureea 8,1 mmol/L, bilirubina totală 47,6 mkol/L, bilirubina directă 25,9 mkol/L, bilirubina indirectă 21,7 mkol/L, ALAT 55 U/L, ASAT 149 U/L, proteine totale 71 g/L, K 4,25 mmol/L, Na 138 mmol/L, protrombina 78%, fibrinogen 3,55 g/L, AVR 60 sec, Ht 40%, CK – MB 25,4%, LDH 564 UI/L, a-amilaza 207 U/L.

Diagnosticul clinic. Boală cardiacă ischemică. Angină pectorală stabilă de efort, CF III. Infarct miocardic vechi al peretelui inferior al ventriculului stâng. Leziuni aterosclerotice triconariene. Hipertensiune arterială grad III, evoluție în crize, risc adițional foarte înalt. Insuficiența valvei mitrale grad III, insuficiența valvei tricuspide grad III. Fibrilație atrială cronică. Bloc de ram stâng. Hipertensiune pulmonară severă. Insuficiență cardiacă cronică clasa III NYHA.

Tratamentul. Sol. izosorbid dinitrat 10 ml pe sol. NaCl 0,9%, 20 ml intravenos prin injectomat, sol. Amiodaronă 350 mg intravenos, sol. Omnopon 1% - 1 ml subcutanat, clopidogrel 75 mg per os, atorvastatin 40 mg/zi, Sol. Dexalgin – 2 ml pe Sol. NaCl 0,9% - 20 ml intravenos, Sol. Furosemid 1% - 2 ml intravenos, Sol. Ceftriaxon – 2 gr intravenos, Cardiomagnil 75 mg/zi, Sol. Diazepam – 2 mg intramuscular, Amiodaronă 200 mg per os.

Concluzii

Pacientul, în vârstă de 76 ani, hipertensiv de 20 de ani, dezvoltă o angină pectorală stabilă, neregulat administreză tratamentul antihipertensiv și antianginos și suferă un infarct miocardic cu clinică nemanifestă, care este diagnosticat ocazional pe traseul electrocardiografic, la agravarea anginei pectorale. Bolnavul este investigat prin coronarografie, unde se depistează leziuni aterosclerotice triconariene, care ulterior necesită intervenție chirurgicală.

Ischemia miocardică este produsă printr-un dezechilibru între oferta și consumul miocardic de oxigen. Atât aria de secțiune a vasului, cât și tonusul arteriolar pot fi afectate sever în prezența plăcilor de aterom, conducând la un dezechilibru între ofertă și necesitate, în condițiile în care necesarul miocardic de oxigen este crescut (în timpul efortului, legat de creșterea frecvenței cardiace, a contractilității miocardice și a stresului parietal). Savanții preocupați de problemele AP, la începutul acestui secol, au presupus că durerea cardiacă ischemică ar putea fi legată de distensia peretelui ventricular - "ipoteza mecanică" (2). Trei decenii mai târziu a fost emisă ipoteza că durerea ischemică ar fi provocată de eliberarea intracardiacă de substanțe care produc durerea "ipoteza chimică" (2). Studiile efectuate în ultimii ani pledează pentru ipoteza chimică, deoarece acestea au dovedit că adenzina este un mediator de durere cardiacă ischemică, care stimulează receptorii A1, situați în terminațiile nervoase cardiace și sunt potențate de substanța P. În schimb, amplexarea și rata de dilatare a ventriculului stâng în timpul ischemiei nu prezic gravitatea anginei pectorale. Trebuie de remarcat faptul că distensia arterelor coronariene epicardice poate potența severitatea anginei cauzate de ischemie miocardică. Activitatea nervoasă generată de ischemie miocardică este modulată în ganglionii cardiaci intrinseci, mediastinali și toracici. După cum s-a demonstrat prin tomografie cu emisie de pozitroni, această activitate nervoasă este modulată mai departe în sistemul nervos central și proiectată bilateral în cortexul unde este decodificată ca o senzație dureroasă. Cazurile responsabile pentru lipsa de durere în timpul ischemiei miocardului sunt, probabil, pacienții cu diabet zaharat (2).



Bibliografie

1. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2017; 108: 1263–1277.
2. Crea F, Gaspardone A. New look to an old symptom: angina pectoris. *Circulation* 1997;96: 3766– 3773.
3. Fox K, Angeles M, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *European Heart Journal*. 2006;27(11):1341-1381.
4. Revenco V, Grăjdieru R. Protocol clinic național: Angina pectorală stabilă, Chișinău, 2009, reactualizat în 2011.
5. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2016;35:106–111.

21. SINDROMUL CARDIORENAL TIP 2/4

Lilia PURTEANU, Alexandra GREJDIERU, Liviu GRIB, Silvia FILIMON, Elena SAMOHVALOV, Romeo GRĂJDIERU

Introducere

Fiziopatologia sindromului cardiorenal în insuficiența cardiacă cronică decompensată este un mecanism complex, în care rata filtrării glomerulare și urina eliminată reprezintă aspecte diferite ale funcției renale, rata filtrării glomerulare depinde de structura factorilor (numărul nefronilor funcționali și integritatea membranei glomerulare) versus alterațiile hemodinamice (statusul volumului, perfuzia renală, tensiunea arterială, presiunea centrală venoasă sau presiunea intraabdominală) și activarea neuromorală. În contrast, urina eliminată și volumul hemostatic sunt o funcție principală a tubilor renali. Tratamentul sindromului cardiorenal al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică decompensată ar trebui să fie bazat în primul rând pe procesul fiziopatologic prezent. În cadrul sindromului cardiorenal sunt compromise funcționarea adecvată, atât a sistemului renal, cât și a celui cardiovascular. Pentru ajustarea unei tactici de tratament sunt necesare preparate care ar aborda ambele sisteme.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 57 ani, a fost internată urgent pe 23.07.2018 în secția recuperare cardiacă a IMSP SCM „Sfânta Treime”, în stare extrem de gravă, cu diagnosticul: cardiopatie mixtă (hipertensivă, dismetabolică), hipertensiune arterială grad III risc adițional foarte înalt, insuficiență mitrală gr. II, tricuspidiană gr. II-III, insuficiență cardiacă cronică clasa III (NYHA). Astm cardiac. Nefropatie hipertensivă. Boala cronică renală stadiul 4 K/DOQY. Revărsat pleural bilateral. Diabet zaharat tip 2 subcompensat. Angiopolineuropatie diabetică a membrilor inferioare. Nefropatie stadiul IV Morgensen. Anemie feriprивă. Acuze la internare: dispnee la efort fizic minimal, disconfort abdominal, palpitații, disconfort retrosternal, cefalee.

Anamneza bolii. Se consideră bolnavă de mai mulți ani cu hipertensiune arterială, valorile maxime ale tensiunii arteriale 180/100 mm Hg, insuficiență cardiacă, nefropatie diabetică și boală cronică renală. Cu 5 ani în urmă s-a instalat insuficiența cardiacă, inițial accesele de dispnee erau

generate de un efort moderat, ulterior de efort minimal. A consultat cardiologul, i s-a prescris tratament, tab. Moxogamma, Furosemid, Amlodipin. În urma acestui tratament starea generală a pacientei s-a agravat, cu acuze de dispnee la efort minimal și palpitații. Pe 23.07.2018, la ora 12⁴⁰, echipa asistenței medicale de urgență solicitată a internat pacienta în secția recuperare cardiacă a SCM “Sfânta Treime” la ora 13¹⁵ pentru precizarea diagnosticului și alegerea tratamentului adecvat.

Date obiective. Starea generală este de gravitate medie. Tipul constituțional normostenic. IMC 24,4 Kg/m². Tegumente palide, uscate, calde. Edeme generalizate. Forma cutiei toracice obișnuită. Percuție pulmonară normală. Auscultator respirație aspră, raluri absente. Respirația ritmică, adâncă, FR 16/min. Regiunea precordială obișnuită. Limitele matității relative a cordului sunt deplasate lateral în stânga cu 1,5 cm. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate, alura ventriculară 80/min, tensiunea arterială 140/90 mmHg. Abdomenul este mărit în volum, moale și indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano pozitivă bilateral. Micțiuni libere, indolare.

Discuții. Sindromul cardiorenal (CRS) se referă la afecțiuni în care disfuncția acută sau cronică a inimii sau a rinichilor duce la disfuncția reciprocă. Definiția actuală a CRS cuprinde cinci subtipuri care reflectă patologia primară și secundară, intervalul de timp și codisfuncțiile cardiace și renale simultane secundar la boala sistemică (1-3). Aceste subtipuri nu indică în sine mecanismul patologic, care provoacă interacțiunea inimii și rinichilor, ci reprezintă doar disfuncția primară a organelor care conduce la CRS.

În cazul SCR tip 2 (sindrom cardiorenal cronic), între 45 și 63,8% din pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) cronică congestivă au elemente care definesc prezența bolii renale cronice (BRC). Adesea, disfuncția cardiacă cronică și BRC coexistă, ceea ce face dificilă precizarea afectării inițiale (cardiace sau renale). Disfuncția renală preexistentă internării sau apărută în cursul spitalizării pentru IC este un predictor de prognostic negativ pentru insuficiența cardiacă, dar și pentru mortalitatea cardiovasculară, creșterea reinternărilor sau durata spitalizării. Unii cercetători au semnalat creșterea riscului de deces chiar pentru creșteri mici ale creatininei serice și apreciază că disfuncția renală este un indicator de prognostic pentru IC mai puternic decât clasa funcțională NYHA și fracția de ejeție a ventriculului stâng.

SCR se poate prezenta, pentru cardiolog sau internist, fie ca o disfuncție renală apărută în condițiile unei IC acute – de novo sau IC decompensată

acut -, fie ca o disfuncție renală progresivă (și eventual accelerată) în evoluția unei IC cronice severe. Prima eventualitate – creșterea relativ rapidă a creatininei serice, eventual oligurie și agravarea semnelor de IC, se întâlnește mai frecvent în practică și este mai bine studiată. Grupele de pacienți cu IC la care se dezvoltă mai frecvent agravarea funcției renale în cursul tratamentului sunt numeroase: IC clasele funcționale III-IV NYHA, IC tratate cu doze mari de diuretice, IC prin disfuncție sistolică și, în special, cu sindrom de debit mic, IC tratată cu inhibitor al enzimei de conversie (sau blocant al receptorilor angiotensinei), pacienți cu diabet zaharat sau hipertensiune arterială, disfuncție renală în istoric, pacienți vârstnici (2,6). Severitatea IC este prima remarcă: ea poate fi acută sau poate fi IC cronică avansată, cu sindrom edematos, progresiv nonresponsiv la tratamentul diuretic optim. SCR este mai sever la pacienții cu IC și fracție de ejeție (FE) semnificativ scăzută, unde poate atinge o incidență de peste 50% la pacienții cu sindrom de debit mic. Se poate întâlni însă și în IC cu FE conservată, la aproximativ 1/3 din cazuri (5,7). Scăderea răspunsului la diuretice, până la refractaritate la dozele optime, este un marker de IC severă, dar și un factor de risc de dezvoltare a SCR. În IC cu congestie sistemică, expansiune volemică și hiponatremie sunt întrunite condițiile fiziopatologice ale SCR: scăderea debitului sangvin și a presiunii de perfuzie renală, congestie renală prin creșterea presiunii venoase centrale, activare intensă hormonală. Disfuncția renală preexistentă în cazul SCR este relativ frecventă, ea întâlnindu-se la aproximativ 25-30% din pacienții cu IC cronică (clearance creatinină mai mic de 60 ml/min). Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială (HTA) sunt condiții patologice, care produc limitare funcțională renală și sunt factori potențiali ai SCR.

Diagnosticul SCR se bazează în practică pe monitorizarea nivelului creatininei serice și a ratei filtrării glomerulare (RFG) la pacienții cu IC și risc de apariție (agravare) a unei disfuncții renale. Creșterea creatininei serice cu mai mult de 30% față de nivelul inițial, eventual reducerea diurezei la doze adecvate de diuretice, agravarea semnelor și simptomelor de IC sau absența regresiei tulburărilor hemodinamice, eventual modificări ale constantelor biologice sunt elementele curente de diagnostic.

Etapale diagnosticului:

- i. Analiza generală de sânge: Hb 68 g/L; Eritrocite $2,47 \times 10^{12}$; IC -0,89; Trombocite 209×10^9 ; Leucocite $3,7 \times 10^9$; Formula leucocitară: Nesegmentate 2%; Segmentate 57%; Eozinofile – 3%; Monocite 12%; Limfocite 26%; VSH 30 mm/oră.

- ✓ Analiza generală de urină: Reacția neutră; Proteine 0,63 g/L; Glucoză negativă; Leucocite 2-3 c/v; Eritrocite 0 c/v; Bacterii +++.
- ✓ Examenul biochimic: Proteine totale 57 g/L, Albumina 31 g/L, Uree 28,6 mmol/L, Creatinina 441 μmol/L, Acid uric 727 μmol/L, Glucoza 5,3 mmol/L, Colesterol total 4,3 mmol/L, Trigliceride 1,72 mmol/L, Sodiu 139 mmol/L, Potasiu 5,6 mmol/L, INR 1,3, Protrombina 78%, Fibrinogen 2,4 g/L. Clearance-ul creatininei 17 ml/min, Creatinina în sânge 0,45 mmol/L, Creatinina în urină 1,2 g/24 ore, Ureea în sânge 30,8 mmol/L, Ureea în urină 26 g/24 ore, Clearance-ul ureei 9 ml/min, Cistatina C 4,81 mg/L, Rata estimată a filtrării glomerulare 9,07 ml/min, NT-proBNP 52312 pg/mL.
- ✓ Examen ecocardiografic: Indurația pereților aortei ascendente, a aparatului valvular. Dilatare moderată tetracamerală. Hipertrofie excentrică a pereților ventriculului stâng. Hipertrofia peretelui liber al ventriculului drept. Particularități de mișcare ale septului interventricular prin suprasolicitare a cavităților drepte. Scădere difuză a capacității contractile a miocardului ventriculului stâng preponderent în regiunea septului interventricular, perete inferior ventricul stang. Frația de ejeție a ventriculului stâng 38%. Regurgitare a valvei aortice grad I, valvei mitrale grad II, valvei tricuspide grad III- IV (defect de coaptare 8 mm). Disfuncție diastolică a miocardului ventriculului stâng de tip pseudonormal. Hipertensiune pulmonară moderată. Presiunea în artera pulmonară 55 mm Hg. Lichid neomogen cu elemente flotante în cavitatea pleurală pe dreapta, circa 600 ml, pe stânga – cantități neînsemnate.
- ✓ Holter ECG/24 ore: pe toata durata înregistrării ritmul de bază sinusal, frecvența minimă 48/min la ora 04:26, frecvența maximă 65/min la ora 18:22. Frecvența medie 57/min. Activitatea electrică supraventriculară reprezentată de: 13 extrasistole supraventriculare monomorfe, solitare, aberante, precoce, ceea ce reprezintă 0,1% din totalul QRS. Pe parcursul monitorizării, în derivația V5 au fost înregistrate modificări ischemice ale segmentului ST, cu subdenivelare orizontală până la 0,8-1,0 mm. Pauze cu durata mai mult de 2000 m/sec nu s-au depistat.
- ✓ Electrocardiograma. Ritm sinusal 65/min, axa QRS deviată spre stânga. Hipertrofia miocardului ventriculului stâng.
- ✓ Radiografia cutiei toracice: Desen pulmonar deformat. Hilii pulmonari structurați. Sinusurile pleurale costo-diafragmale: pe dreapta obliterat, pe stânga liber. Cupola diafragmatică netă, clară, situată la coasta VI. Mediastinul nu este deplasat. Cord mărit. Lichid închistat pe dreapta.
- ✓ Examen ultrasonografic al organelor interne: Schimbări difuze moderate ale parenchimului ficatului și ale pancreasului. Colecistita cronică

litiatică cu sludge biliar. Lichid liber in cavitatea abdominală. Deformarea moderată bilaterală a sistemului colector, cu o formațiune lichidiană pe stânga.

Diagnostic clinic. Cardiopatia mixtă (hipertensivă, dismetabolică). Hipertensiune arterială grad III, risc adițional foarte înalt. Insuficiență mitrală grad II, tricuspidiană grad II-III, astm cardiac. Nefropatie hipertensivă. Revărsat pleural neclasificat în alte locuri – hidrotorax supradiafragmatic bilateral. Diabet zaharat tip 2 subcompensat. Angiopolineuropatie diabetică a membrelor inferioare. Nefropatie st. IV Morgensen. Anemie feriprivă. Sindrom cardiorenal tip 2.

Tratamentul. Tab. Aspikor 75 mg, tab. Cinarizin 25 mg, sol. Ciprinol 100 mg, sol. Euphylin 2,4 % - 5 ml, sol. Furosemidum 1% - 2 ml, susp.inj - Humodar R 100R – 100 U/ml, tab. Indapamid 1,5 mg, tab. Moxogamma 0.4 mg, tab. Nebilet 5 mg, tab. Salucan 150 mg.

Sol. Reosorbilact 200 ml + sol. Furosemid 200 mg + sol. Euphylin 2,4% - 5 ml + sol. vit. B6 5% – 2,0 ml (în perfuzie peste o zi cu monitorizarea tensiunii arteriale și potasiului seric).

La domiciliul pacientei se indică tab. Nebilet 5 mg -1/2 tab, tab. Trifas – 200 mg, ¼ tab. la ora 7.00, cu creșterea dozei la necesitate, tab. Cardiomagnil 75 mg, tab. Telmisartan 80 mg, ½ tab, tab. Kardiket 20 mg, tab. Hypotiazid 50 mg 1 tab. la ora 12⁰⁰.

Discuții

Se cunoaște bine faptul că utilizarea beta-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) din SCR ameliorează rezultatele tratamentului, care pot fi exprimate prin îmbunătățirea funcției sistemului cardiovascular, dar și prin îmbunătățirea circulației sangvine renale, reducerea activității sistemului renină–angiotensină–aldosteron și natriureza crescută ca răspuns la volumul de încărcare. Întreruperea tonusului simpatic prin utilizarea beta-blocantelor este o strategie importantă pentru pacienții cu ICC în SCR. În general, aceste medicamente nu trebuie să afecteze negativ funcția renală. Anumite beta-blocante pot fi relativ contraindicate în BRC/ IRC din cauza modificării farmacocineticii, cum ar fi atenolol, nadolol sau sotalol. Cu toate acestea, doar câteva studii au comparat efectele Nebivololului și Carvedilolului la pacienții cu ICC în SCR. Nebivololul este un beta-blocant din a treia generație, cu proprietăți vasodilatatoare, posedă un efect direct cu efect stimulator asupra sintezei oxidului nitric endotelial

(eNOS), ceea ce duce la creșterea locală a nivelului de oxid nitric. În plus, există dovezi că nebivololul exercită o activitate antioxidantă, care ar putea produce o acțiune vasodilatatoare suplimentară. Generarea oxidului nitric de către endoteliu duce la vasodilatație, reducerea expresiei de proadeziune și a receptorilor inflamației de pe peretele endotelial și suprimarea semnalizării proinflamatorii secundare. Din aceste motive, generarea inadecvată a oxidului nitric prin endoteliu reprezintă cea mai veche formă de disfuncție endotelială, înainte de orice schimbări morfologice în arterele bolnave. Nebivololul încetinește progresia BCR.

Concluzii

Pacienta a fost monitorizată timp de 12 luni, când s-au repetat efectuarea examenului clinic, analizele generale de sânge și urină, analizele biochimice de sânge, inclusiv NT-proBNP, profilul lipidic, glicemia, proteina C reactivă, fibrinogenul, IP, INR, transaminazele, bilirubina, acidul uric, ureea și creatinina serică, cistatina C, clearance-ul creatininei, rata filtrării glomerulare, proteinuria și albuminuria, ECG, ecocardiografia, ecografia abdominală, MAATA- 24h, Holter monitoring ECG-24h, testul de mers 6 minute, în care s-a confirmat diagnosticul de sindrom cardiorenal tip 2, cu o dinamică pozitivă a analizelor: uree 26 mmol/L, creatinina 363 mcmmol/L, Cistatina C - 4,65 mg/L. Rata estimată a filtrării glomerulare 9,53 ml/min/1,73m², NT-proBNP 23 602 pg/mL.

Bibliografie

1. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, et al, on behalf of the SENIORS Investigators. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. 2015;75(12): 1349–1371.
2. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001; 96:132.
3. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:557-73.
4. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:136-141.
5. Gnanaraj J, Radhakrishnan J. Cardio-renal syndrome. Department of Cardiology, Bridgeport Hospital, Bridgeport, CT, USA, Columbia

Presbyterian Medical Center, New York, NY, USA.

6. Metra M, Dei Cas L, Massie BM. The cardiorenal syndrome: clinical presentation, pathophysiology and treatment. In “Cardiology” Third edition, Eds Crawford NH et al, Mosby: pag. 1046-50.
7. Ronco CI, Mc Cullough P, Anker SD, et al, for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-711.
8. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1987-96.
9. Sun WK, Reiser IW, Chon SY. Risk factors for acute renal insufficiency induced by diuretics in patients with congestive heart failure. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:798-808.

22.AORTITA LUETICĂ CU DILATAREA ANEVRIISMALĂ A AORTEI ASCENDENTE ȘI DESCENDENTE

Ana ȘTIRBUL, Aurelia VICOL, Elena PANFILE, Grigore VICOL

Introducere

Anevrismul aortic luetic este o rară manifestare în era antibioticelor, făcând ipoteza diagnosticului și mai rară. În pofida acestora, patologia respectivă poate să apară și necesită a fi suspectată la pacienții cu anevrism aortic. Raportăm un caz al unei paciente în vârstă de 52 de ani, care se prezintă cu sifilis terțiar și, în studiul următor, este indicat un anevrism mare de aortă ascendentă și descendentă. Autorii discută despre provocarea diagnosticului, preocupările epidemiologice, indicația chirurgicală și tratamentul cu evoluția ulterioară. Incidența manifestărilor tardive ale sifilisului a scăzut aproape la nivelul de entitate rar întâlnită în epoca antibioticelor. Până la descoperirea penicinelor, infecția sifilitică terțiară a fost cea mai frecventă cauză a anevrismului aortic toracic, constituind 5-10% din decesele cardiovasculare (1,2).

Leziunea primară a sifilisului cardiovascular este reprezentată de aortită, ceea ce reprezintă un răspuns inflamator prin invazia peretelui aortic de către *Treponema pallidum*, care progresează spre o endarterită obliterantă a vasa vasorum și favorizează necroza fibrelor elastice și a țesutului conjunctiv aortic. Slăbirea peretelui aortic va progresa în manifestările vasculare latente ale sifilisului (3). Aortita sifilitică este raportată în 70-80% din cazurile netratate după infecția primară, iar la 10% dintre acești pacienți se vor depista complicații cardiovasculare semnificative, precum anevrismul aortic, regurgitare aortică și stenoza ostiei coronariene (1). Aorta ascendentă este segmentul cel mai frecvent afectat (50%), urmat de arc (35%) și aorta descendentă (15%)(3). Plexul limfatic bogat al aortei ascendente reprezintă un factor predispozant către o mezoaortită, ceea ce se consideră cauza principală a implicării acestui segment (3).

Sifilisul cardiovascular este o formă tardivă a luesului, ce se manifestă de obicei în decada a 4-a și a 5-a, după 5-40 ani de la infecția primară. Poate surveni simptomatic, manifestat prin dureri toracice sau simptome de compresie a structurilor adiacente, sau poate evolua asimptomatic, diagnosticat la o investigație radiologică de rutină sau în urma rupturii anevrismale catastrofale și adesea fatale (1,2). Fără tratament chirurgical, rata mortalității în primul an este de 80%, datorată riscului major de ruptură a anevrismului (4). În continuare se raportează un caz actual, rar, de anevrism aortic ascendent și descendent sifilitic.

Prezentarea cazului

Pacienta, 52 ani, sex feminin, se adresează la medicul cardiolog în octombrie 2018, pentru dispnee la efort minimal, ortopnee, senzație de sufocare nocturnă, dureri retrosternale cu caracter de constrângere la efort moderat care dispar în repaus, fatigabilitate pronunțată, tuse uscată, preponderent noaptea, dureri în hipocondrul drept, edeme periferice marcate, pierdere ponderală 10kg în ultimele 3 luni.

În anul 1988, după nașterea celui de al doilea copil, a fost depistată infecție venerologică (lues?), pacienta a fost transferată din maternitate în clinica dermatovenerologie, unde a urmat tratament antibacterian timp de 10 zile. Ulterior, pacienta nu s-a aflat la urmărire medicală permanentă. Primele simptome, dispnee la efort fizic moderat, periodic asociată cu episoade de dureri retrosternale, s-au declanșat 4 ani în urmă. În luna octombrie 2018 - prima adresare la cardiolog, din motivul agravării dispneei, cu apariția fatigabilității pronunțate, edemelor periferice marcate. Examenul obiectiv: Starea generală gravă. Cunoștință clară, orientată în timp și spațiu. Răspunde cu întârziere la întrebări, nu-și aduce aminte detalii despre boală. Tegumentele palide, ușor icterice, cu acrocianoză periferică, fără erupții. Edeme periferice marcate. Auscultator. pe toată aria pulmonară, murmur vezicular diminuat bilateral, raluri crepitante unice, preponderent pe dreapta, frecvența respiratorie 24/min. Șocul apexian se determină în spațiul intercostal V, cu 1,5 cm lateral de linia medioclaviculară stângă. Asimetria pulsului: la mâna stângă altus, magnus, celer, la mâna dreaptă diminuat. Zgomotele cardiace ritmice, tahicardice, suflu sistolic și protodiastolic mai pronunțat la aortă, care se propagă în toate focarele de auscultație. Alura ventriculară 94 bătăi/min, tensiunea arterială pe dreapta 60/40 mmHg, pe stânga 110/0 mmHg. Abdomenul moale, sensibil la palpare în hipocondrul drept. Ficatul mărit cu 7 cm sub rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Tranzit intestinal prezent. Oligurie. Semnul Giordano negativ bilateral.

Examene paraclinice:

1. Examenul electrocardiografic: Ritm sinusal 111 bătăi/minut. Semne incerte de hipertrofia ventriculului stâng, suprasolicitare de atriu și ventricul stâng.
2. Examenul ecocardiografic: aorta la inel 19mm, aorta ascendentă 41mm, arcul aortei 22mm, aorta descendentă 46mm, aorta abdominală 17mm, pereti îndurați; atriul stâng 42x57x39mm; diametru telediastolic ventricul stâng 51mm, diametru telesistolic ventricul stâng 37mm, volum telediastolic ventricul stâng 126ml, volum telesistolic ventricul stâng

58ml, sept interventricular 8mm, perete posterior ventricul stâng 9mm, ventricul drept 30mm, atriu drept 41x61mm. Frația de ejecție a ventriculului stâng 49%. Concluzii: Dilatare moderată a aortei ascendente și a aortei descendente. Stenoză largă a orificiului valvei aortice. Insuficiența valvei aortice grad III, hemodinamic semnificativă. Insuficiența valvei mitrale, tricuspide grad II. Dilatare neînsemnată a atriilor. Hipertensiune pulmonara severă (Fig. 1,2).

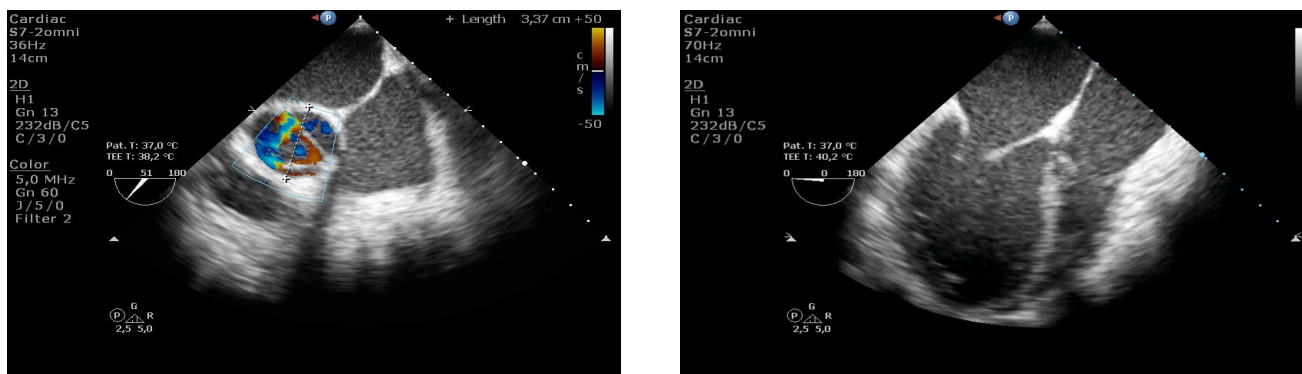


Fig. 1, 2. Ecocardiografie transesofagiană Doppler

3. Tomografie computerizată cu contrast a aortei descendente: Aorta ascendentă dilatată, cu valori cuprinse între 35-38mm, cu mediana de 32mm; arcul aortei inițial 25mm apoi dilatare până la 27mm pe o lungime de 57mm; aorta descendentă 25mm; aorta abdominală 12-15mm. Disecția aortei nu a fost evidențiată. În cavitatea pleurală bilateral se evidențiază nivel de lichid, de 40mm pe partea dreaptă și 15mm pe stânga (Fig. 3,4).
4. Radiografia cutiei toracice: Hipoventilarea lobului inferior drept, cu focare infiltrative subpleurale, cu semne de hipertransparență suspecte la distrucție. Voalare în zona hilobazală a pulmonului stâng. Hilii cu structura păstrată. Diafragma clar. Cord mărit evident în dimensiuni. Se constată lărgirea mediastinului superior.
5. Ultrasonografia organelor interne: Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Deformarea și fibrozarea sistemului caliceal al ambilor rinichi. Chisturi renale bilaterale.
6. Analizele de laborator:
Hemoleucogramă: Hb 117g/L, Eritrocite $3,9 \times 10^{12}$, L- $9,0 \times 10^9$, segmentate 70%, Limfocite 24%, Trombocite 383×10^9 , VSH 45mm/h, PCR 46mg/dL.

Analiza biochimică: Ureea 4,6mM/L, creatinina 75mkM/L, IP 85%, INR 1,19; Bilirubina conjugată 2, iar cea liberă 8mkM/L; ALAT 20U/L; ASAT 21 U/L; Colesterol total 3.17mM/L; Trigliceride 1.09mM/L; HDL

1.05mM/L; LDL 1.62mM/L; Glicemia 4.7mM/L; Potasiu 5.2 mM/L, Sodiu 143mM/L, Clor 104 mM/L.

Sumarul de urină: densitatea 1015; reacția acidă; proteine - urme; glucoza - neg; leucocite 35-40 c/v; eritrocite 1-2, mucozități ++, bacterii +++. MRS pozitiv.

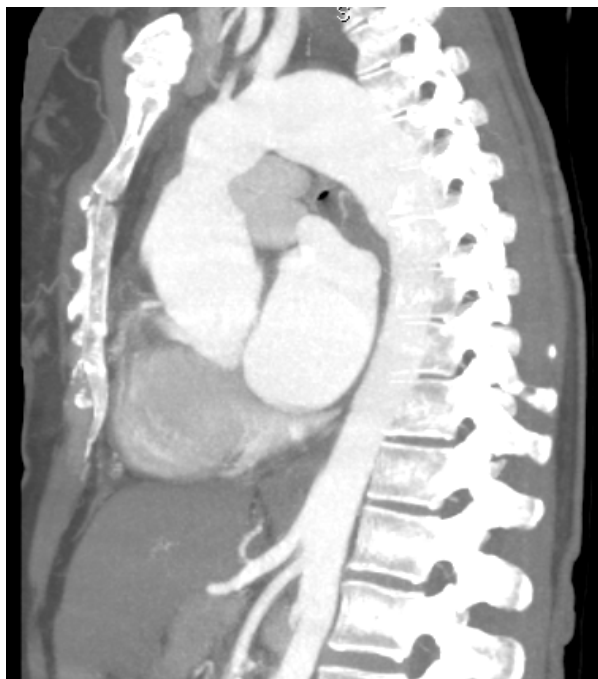


Fig. 3, 4. Angiografie computerizată a aortei și vaselor magistrale. Angio-CT cu reconstrucție 3D

Consultația dermatovenerologică a recomandat efectuarea reacțiilor serologice: MRS, MRP, TPHA, IPA sifilis, Imunoblot sifilis, care s-au dovedit a fi pozitive. HIV, SIDA – negative. S-a stabilit diagnosticul de lues terțiar.

Consultația de chirurgie cardiovasculară: pacienta necesită tratament cardiochirurgical, cu aortoplastie, protezarea valvei aortice, după regresarea semnelor de insuficiență cardiacă și stabilizarea hemodinamicii.

Diagnosticul clinic: Lues terțiar. Aortită luetică cu dilatarea anevrismală a aortei ascendente și descendente. Regurgitare aortică grad III, mitrală și tricuspida grad III. Hipertensiune pulmonară severă. Stenoză coronariană ostială. Angină pectorală CF III. Insuficiență cardiacă clasa III NYHA, st. C (ACC/AHA). Accese de astm cardiac. Pneumonie de stază bazală dreaptă. Tratamentul medicamentos efectuat: diuretice, antagoniști de aldosteron, beta-blocante, inhibitor de enzimă de conversie.

A fost efectuat tratamentul antibacterian antiluetic, conform recomandărilor dermatovenerologului. Starea pacientei în dinamică cu ameliorare, necesitând continuarea tratamentului compensator preoperator și antibacterian antiluetic.

Discuții

Infecția sifilitică cardiovasculară este foarte rar întâlnită în țările înalt dezvoltate, cu toate că încă mai rămâne un diagnostic diferențial în țările în curs de dezvoltare. Studiile epidemiologice recente denotă o creștere a incidenței cazurilor diagnosticate în conformitate cu cazurile de infecție HIV (5,6). Raritatea acestei etiologii face ca diagnosticul să fie dificil, mai ales din cauza lipsei utilizării de rutină a testelor sifilitice. În sifilisul latent, testele nontreponemice, precum testul VDRL și testul rapid cu reagent plasmatic, sunt mai puțin sensibile (71-73%), comparativ cu testele treponemice specifice precum TPHA, testul de microhemaglutinare, testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți (94-96%) (7,8). Conform Kuramochi et al (9), diagnosticarea serologică a sifilisului este necesară pentru a stabili diagnosticul de aortită sifilitică. În prezența anevrismului aortic, în mod special la pacienții tineri, testarea serologică sifilitică este recomandată (8). Angiografia CT este cea mai informativă metodă de studiu imagistic, ce oferă informații despre volumul și anatomia anevrismului, ecocardiografia și angiografia coronariană fiind obligatorii pentru a exclude regurgitarea aortică și afectarea coronariană (1,2). Tratamentul definitiv al anevrismului aortic este chirurgical, ceea ce include rezecția porțiunii dilatate a aortei și înlocuirea cu un graft vascular sintetic.

Concluzii

Prezența simultană a regurgitării aortice și a patologiei coronariene necesită abordare concomitentă. Intervenția chirurgicală și tratamentul cu antibiotice antiluetice nu exclude manifestările în viitor ale patologiei, chiar dacă s-a obținut eradicarea *Treponemei pallidum*, care presupune monitorizarea de durată a pacientei.

Bibliografie

1. Duncan JM, Cooley DA. Surgical considerations in aortitis. Part III: syphilitic and other forms of aortitis. *Tex Heart Inst J.* 1983;10:337–41.
2. Jackman JD, Radolf JD. Cardiovascular syphilis. *Am J Med.* 1989;87:425–33.
3. Heggveit HA. Syphilitic aortitis: a clinicopathologic autopsy study of 100 cases, 1950 to 1960. *Circulation.* 1964;24:346–55.
4. Revest M, Decaux O, Frouget T, et al. Syphilitic aortitis. Experience of an internal medicine unit. *Rev Med Intern.* 2006;27:16–20.
5. Ntsekhe M, Hakim J. Impact of HIV infection in cardio vascular diseases in Africa. *Circulation.* 2005;112:3602–7.
6. Restrepo CS, Diethelm L, Lemos JA, et al. Cardiovascular complications of HIV infection. *Radiographics.* 2006;26:213–31.
7. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:1–21.
8. Tichonova L, Borisenko K, Ward H, Meheus A, Gromyko A, Renton A. Epidemics of syphilis in the Russian Federation: trends, origins and priority of control. *Lancet.* 1997;350:210–3.
9. Kuramochi S, Sugiura H, Kishida Y. Pathology of inflammatory aortic aneurysma: discussion on their diferencial diagnosis. *Myakkan-gaku.* 1996;36:261–5.
10. Salas Millán J, Martínez Calzón JL, González de Vega N, Castillo Castro JL. Cardiovascular syphilis: a case report. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1656–8.

23. MIOCARDITA LA PACIENTĂ CU MALADIE ONCOLOGICĂ

Silvia FILIMON, Liviu GRIB, Eleonora VATAMAN, Alexandra GREJDIERU, Romeo GRĂJDIERU, Elena SAMOHVALOV, Lilia PURTEANU, Anatol CAZACU, Vlad FILIMON

Introducere

Disfuncția miocardului și insuficiența cardiacă, frecvent descrise ca și cardiotoxicitate, sunt cele mai frecvente complicații cardiovasculare ale terapiei antitumorale și cauza creșterii morbidității și mortalității (1). Momentul când cardiotoxicitatea devine clinic manifestă variază substanțial: unele tratamente antitumorale induc efecte secundare care apar precoce după expunere și sunt efecte adverse ale terapiei antitumorale, în timp ce alte tratamente produc leziuni cardiace ce rezultă în probleme clinice ani mai târziu (2). Adițional, unele medicamente antitumorale, de exemplu antraciclinele, pot induce remodelarea cardiacă progresivă tardivă ca o consecință târzie a leziunilor miocitare anterioare, rezultând în cardiomiopatie tardivă, în timp ce alte preparate pot provoca disfuncții cardiace tranzitorii, fără consecințe pe termen lung.

Prezentarea cazului

Pacienta, 40 ani, domiciliată în Chișinău, a fost internată în Clinica Institutului de Cardiologie pe 14.03.2018, cu următoarele acuze: dispnee inspiratorie la efort fizic minimal, dispnee paroxistică nocturnă, palpitații, senzație de greutate în regiunea hipocondrului drept la efort fizic minimal, edeme gambiere, tuse uscată, subfebrilitate (t max. 37,1 °C).

Se consideră bolnavă din luna februarie 2018, când pentru prima dată apare dispnee inspiratorie la efort fizic minimal, tuse uscată, febră (38 °C), fatigabilitate. Este consultată de medicul de familie (09.02.18) și stabilit diagnosticul: Bronșită acută. Bronhopneumonie dreaptă. A administrat tratament cu sol. Ceftriaxone 1 gr. i/m o dată pe zi și tab. Ambroxol 35 mg, 1 tab.x3 ori/zi. La radiografia cutiei toracice din 14.02.18 se determină bronhopneumonie dreaptă. A fost consultată de ftiziopneumolog și s-a inițiat tratamentul cu tab. Azitromicină 500 mg, 1 tab./zi și tab. Eurespal 1 tab./zi. Consultată repetat de medicul ftiziopneumolog pe 01.03.18 și stabilit diagnosticul: pneumonie comunitară lob inferior drept, în rezoluție

incompletă. În dinamică a crescut dispneea inspiratorie la efort fizic minimal, apar dispneea paroxistică nocturnă, palpitațiile, edeme gambiere, senzația de greutate în regiunea hipocondrului drept la efort fizic minimal. Este consultată repetat de ftiziopneumolog pe 05.03.18, care recomandă efectuarea unui CT pulmonar.

Din cauza persistenței semnelor de insuficiență cardiacă congestivă, pacienta a solicitat Asistența Medicală Urgentă pe 14.03.2018 și este internată în Clinica Institutului de Cardiologie pentru investigații și selectarea tratamentului adecvat.

Istoricul vieții: boala Hodgkin - limfogranulomatoză (1998 – tratament cu Ciclofosfan+Vinblastin, timp de 3 ani), carcinom ductal invaziv slab diferențiat al glandei mamare stângi T1N0M0 stadiul I (mastectomie sectorală pe stânga + chimioterapie (Doxorubicină + Ciclofosfan (6 cure)) + radioterapie timp de 21 zile (în 2015).

Analizele de laborator:

1. Analiza generală a sângelui (15.03.2018): Hb 164 g/L, eritrocite $5,5 \times 10^{12}/L$, IC 0,91, Ht 51%, trombocite $263 \times 10^9 /L$, leucocite $9,9 \times 10^9/L$, nesegmentate 9, segmentate 59, limfocite 29, monocite 3, VSH 1 mm/oră.
2. Analiza biochimică a sângelui (15.03.2018): CK 26 U/L, CK-MB 8 U/L, troponina < 0,5 ng/mL, ureea 4,2 mmol/L, creatinina 116,8 mkmol/L, bilirubina totală 24,8 mkmol/L, bilirubina legată 6,2 mkmol/L, ALAT 146,4 U/L, ASAT 97,4 U/L, fosfataza alcalină 246 U/L, GGT 69 U/L, acid uric 7,34 U/L, colesterol total 4,74 mmol/L, trigliceride 0,87 mmol/L, HDL-colesterol 1,25 mmol/L, LDL-colesterol 3,09 mmol/L, K 4,8 mmol/L, Na 141 mmol/L, indice protrombinic 95%, INR 1,05.
3. Probe reumatice (16.03.2018): proteina C reactivă 48 mg/dL, ASLO 200 U/L, factor reumatoid negativ.
4. Markerii hepatitei virale (28.03.18): Atg HBs negativ, atc anti HCV negativi, anti HBc negativi.
5. Analiza generală a urinei (16.03.2018): culoarea-galbenă, densitatea relativă 1013, reacția- acidă, transparența - slab tulbure, epiteliu plate rare, leucocite 6-8 c/v, hematii unice c/v.
6. Analiza biochimică și citologică a lichidului pleural (21.03.2018): culoarea galbenă, transparența – tulbure, reacția Rivalta +++++, proteine

1,9 g/L, densitatea 1011, glucoza 6,5, amilaza 19, leucocite 40–50 c/v, hematii 50–60 c/v, neutrofile 23, limfocite 77. Celule mezoteliale – numeroase. Celule atipice – nu s-au depistat. BAAR – negativ.

Datele investigațiilor instrumentale:

1. Electrocardiograma (14.03.18): ritm sinusal cu frecvența 110/min. Axa cordului deviată spre dreapta. Creșterea lentă a undei „R” în V1-V4. Semne de hipertrofie ventriculară stângă. Modificări difuze ale repolarizării.
2. Ecocardiografie (14.03.18): aorta 30 mm, atriul stâng 49 mm, ventriculul drept 28 mm, atriul drept 41 mm, diametru telediastolic ventricul stâng 58 mm, diametru telesistolic ventricul stâng 50 mm, volum telediastolic ventricul stâng 167 ml, volum telesistolic ventricul stâng 118 ml, septul interventricular 6 mm, perete posterior ventricul stâng 8 mm, fracția de ejeecție 29%. Dilatare moderată a tuturor cavitaților cordului. Funcția de contracție a miocardului ventriculului stâng este difuz și sever redusă (FE 29%). Lichid pericardic minimal (4 mm posterior de ventriculul stâng). Insuficiență mitrală grad III, insuficiență aortică grad II, insuficiență tricuspidiană grad II, insuficiență pulmonară grad I, hipertensiune pulmonară moderată (PSAP 46 mmHg).
3. Ecografia abdominală (21.03.18): Ficat difuz neomogen. Ascită. Nefroptoza dreaptă grad II, nefroptoza stângă grad I. Rinichiul stâng este micșorat în dimensiuni. Chist renal drept (de 0,9 cm). Lichid cu fibrină în cavitatea pleurală dreaptă - 1500 ml, stângă - 200 ml.
4. Ecografia glandei tiroide (21.03.18): lob drept 13,0x26,7x10,0 mm, lob stâng 13,0x27,6x9,5 mm, istm 1,3 mm. Glanda tiroidă de dimensiuni normale, structura neomogenă. În lobul drept - folicul dilatat cu diametrul 4,4 mm.
5. Ecografie cavități pleurale (23.03.18 - după puncție pleurală): lichid cu fibrină în cavitatea pleurală dreaptă - 200 ml.
6. Ecografie cavități pleurale (27.03.18): lichid cu fibrină în cavitatea pleurală dreaptă - 700 ml.
7. Tomografie computerizată pulmonară (15.03.18): Pleurezie bilaterală. Colabarea lobului inferior pe dreapta. Ascită (Fig.1, 2).



Fig. 1

Fig. 2

8. Radiografia toracică (22.03.18): Bronhopatie cronică obstructivă. Stază venoasă. Hipertensiune pulmonară. Hipertransparență lobul superior stâng. Sinusurile costodiafragmatice opace, > dreapta. Infiltrație pulmonară lobul inferior drept. Cord dilatat. Aorta alungită și derulată (Fig. 3, 4).

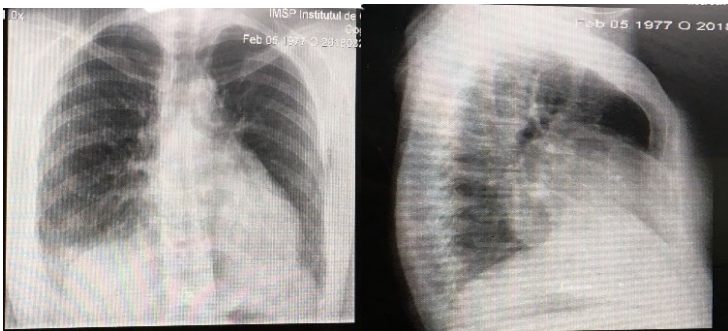


Fig. 3

Fig. 4

Rezonanța magnetică nucleară a cordului (27.03.18): Ventriculul stâng este dilatat moderat. Hipokinezie difuză a miocardului ventriculului stâng (Fig. 5, 6). Leziune liniară fină intramurală a miocardului septului interventricular bazal și mediu (achiziție 10 min. după administrare Gadobutrol 0.15 mmol/kg (Fig.7). Disfuncție sistolică globală moderată spre severă (fracția de ejeție a ventriculului stâng 25%). Ventriculul drept cu volume normale. Hipokinezie difuză a miocardului ventriculului drept. Disfuncție sistolică globală moderată (fracția de ejeție a ventriculului drept 34%). Dimensiunile și volumele atriale se află în limitele normale. Pericardul cu foite subțiri, fără inflamație. Strat de lichid 13-15 mm de-a lungul peretelui inferior. Regurgitare mitrală grad 2/4. Paternul RMN este compatibil cu miocardita.

Diagnosticul: Miopericardită, evoluție subacută de etiologie mixtă (infecțioasă și toxică). Insuficiența valvei mitrale grad III. Insuficiența valvei aortice grad II. Insuficiența valvei tricuspide grad II. Insuficiență cardiacă clasa III NYHA, stadiul C. Astm cardiac. Hidrotorax bilateral. Pneumonie de stază bazal pe dreapta. Ficat de stază.

Tratamentul: 1. regim I; 2. dieta 10; 3. tab. Bisoprolol 5 mg, ½ tab. dimineța; 4. tab. Aspirină 75 mg la 14:00; 5. sol. Furosemid 60 mg i/v la 07:00; 6. tab. Spironolactonă 25 mg, 1 tab. Dim; 7. sol. Dexametazonă 4 mg i/v la 07:00 - N2; 8. sol. Vazonat 10 ml i/v la 10:00; 9. tab. Levofloxacină 500 mg, 1 tab. dim; 10. puncție pleurală (21.03.18) - cu evacuarea a 1200 ml lichid galben, transparent.

În urma tratamentului administrat, starea generală s-a ameliorat, a diminuat dispneea inspiratorie la efort fizic minimal și în repaus, s-au redus evident edemele pe gambe.

Discuții

Disfuncția miocardului și insuficiența cardiacă, frecvent descrisă ca cardiotoxicitate, sunt cele mai frecvente complicații cardiovasculare ale terapiei antitumorale și cauza creșterii morbidității și mortalității (1). Momentul când cardiotoxicitatea devine clinic manifestă variază substanțial: unele tratamente antitumorale induc efecte secundare, care apar precoce după expunere și sunt efecte adverse ale terapiei antitumorale, în timp ce alte tratamente produc leziuni cardiace ce rezultă în probleme clinice ani mai târziu. Adicional, unele medicamente antitumorale, de exemplu antraciclinele, pot induce remodelarea cardiacă progresivă tardivă ca o consecință târzie a leziunilor miocitare anterioare, rezultând în cardiomiopatie tardivă, în timp ce alte preparate pot provoca disfuncții cardiace tranzitorii fără consecințe pe termen lung.

Antraciclinele au o eficacitate ridicată pentru tratamentul tumorilor solide și afecțiunilor maligne hematologice. Evitarea utilizării acestora din motive de îngrijorare despre efectele secundare cardiace poate avea un impact negativ asupra prognosticului. Pe de altă parte, antraciclinele pot provoca leziuni ireversibile cardiace, care, la rândul său, afectează prognosticul. Totuși, există variabilitate considerabilă între pacienți în ceea ce privește susceptibilitatea acestora la antracicline. În timp ce mulți tolerează antraciclinele în doză standard fără complicații pe termen lung, cardiotoxicitatea asociată tratamentului poate să apară încă de la prima doză

la alți pacienți. Cel mai frecvent acceptat mecanism patofiziologic al cardiotoxicității induse de antraciclină este ipoteza stresului oxidativ, ceea ce sugerează generarea de specii reactive de oxigen. Alți agenți chimioterapeutici care pot induce disfuncția miocardică și insuficiența cardiacă sunt ciclofosfamida, cisplatina, ifosfamida și taxanii (paclitaxel și docetaxel).

Miocardita bacteriană este o cauză neobișnuită a miocarditei infecțioase. Numeroase bacterii pot provoca miocardita, inclusiv stafilococul, streptococul, corinebacteria difteriei și bacteria responsabilă de boala Lyme. Miocardita bacteriană este de obicei văzută în contextul septicemiei copleșitoare sau ca parte componentă a unui sindrom bacterian specific. Diagnosticul definitiv al miocarditei bacteriene necesită biopsie sau prezența miocarditei active confirmate morfologic, cu dovezi de invazie bacteriană sau culturi de țesut pozitive.

Concluzie

Este prezentat cazul unei paciente tinere, care a dezvoltat miocardită acută bacteriană (după pneumonie acută) pe fond de afectare miocardică clinic inaparentă după tratament chimioterapeutic și radioterapeutic pentru limfogranulomatoză și carcinom al glandei mamare stângi.

Bibliografie

1. Haddad F1, Berry G, Doyle RL, et al. Active bacterial myocarditis: a case report and review of the literature. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(7):745-9.
2. Klingel K, Sauter M, Bock CT, Szalay G, Schnorr JJ, Kandolf R. Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol.* 2004;193(2-3):101-117.
3. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other nonischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart.* 2006;92(3):316-320.
4. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW, Jr, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J.* 2006;151(2):463-470.

5. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326-1333.
6. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113(6):876-890.
7. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114(15):1581-1590.
8. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118(6):639-648.
9. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/myocarditis/symptoms-causes/syc-20352539>.2018

24.PARTICULARITĂȚILE CARDIOMIOPATIEI HIPERTROFICE LA COPILUL MIC

Adela STAMATI, Natalia UȘURELU

Introducere

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este cea mai frecventă cardiopatie genetică umană, definită prin prezența hipertrofiei ventriculare stângi care nu poate fi explicată doar de anomaliile de umplere ventriculară. Definiția este comună pentru toate vârstele, nu delimitează factorii cauzali sau evolutivi, dar diferențele țin de formularea categoriei de hipertrofie ventriculară stângă (HVS). Impactul clinic major al CMH pediatrice este motivat de heterogenicitatea afecțiunii și diagnosticarea adesea tardivă, soldată cu moarte subită prematură.

Studiile populaționale raportează o incidență a CMH de 0,24-0,47/100 000 în rândul copiilor. Cauzele CMH pot fi de origine genetică și nongenetică. Vârsta pacientului reprezintă elementul-cheie în direcționarea etiologiei. Astfel, la circa 60% dintre adolescenții și adulții afectați, CMH este confirmată ca maladie genetică cu transmitere autosomal dominantă, cauzată de mutațiile genelor proteinelor sarcomerice. Ori, erorile metabolice înnăscute și sindroamele malformative sunt mult mai frecvente la copii. HVS poate fi prezentă și la nou-născuții din mame cu diabet zaharat, chiar cu glicemie controlată în timpul sarcinii. Multe dintre bolile metabolice ereditare asociază HVS, responsabilă de multe ori de prognosticul vital al pacienților. În pofida realizărilor medicinei moderne, o treime dintre cazurile de CMH rămân cu etiologie neidentificată.

Provocările diagnostice în CMH la copii includ perioada asimptomatică în prima decadă a vieții, istoric familial nesugestiv și cunoașterea semnelor și simptomelor precoce sugestive pentru un diagnostic de CMH de etiologie specifică. Abordarea multidisciplinară a copilului cu suspiciune de CMH presupune consultul obligatoriu al geneticianului, cu efectuarea testelor de biologie moleculară în vederea elucidării etiologiei metabolice la orice vârstă pediatrică. Lipsa obstrucției în tractul de ejeție a ventriculului stâng (OTEVS) explică prezentarea asimptomatică (75-80% dintre copii) și examenul cardiovascular normal, dar nu exclude diagnosticul.

Examenle imagistice sunt utile în confirmarea CMH, având sensibilitate și specificitate diferențiate. Electrocardiografia (ECG) este un test diagnostic sensibil, care denotă, de regulă, prezența HVS, dar necesită confirmare prin alte metode imagistice. Spre deosebire de adulți, la copii HVS se definește ecocardiografic prin prezența unei îngroșări ventriculare/septale mai mari cu două deviații standard (2DS) decât valoarea prezisă pentru această categorie de populație. Dilema modificărilor fiziopatologice probate prin

ecocardiografie este confirmarea fenomenului de OTEVS, necesitând efectuarea probelor de provocare (efort), probe care nu pot fi efectuate habitual la copiii mici. Un aport diagnostic suplimentar în cazurile incerte de CMH îl are rezonanța magnetică nucleară (RMN), metodă neinformativă în elucidarea etiologiei afecțiunii. Recomandările experților europeni formulate în Ghidul Societății Europene de Cardiologie 2014 pentru diagnosticul și tratamentul CMH delimitează indicațiile și utilitatea testelor noninvazive și invazive. În același timp, autorii menționează experiența limitată în cazurile pediatrice de CMH. Deciziile terapeutice sunt orientate de etiologie, manifestările clinice predominante și particularitățile evolutive. Obiectivul major în abordarea pacientului este evaluarea riscului de moarte subită cardiacă (MSC). Ținem să menționăm că factorii de risc stabiliți pentru pacienții adulți cu CMH nu au întrunit dovezi suficiente în studiile pediatrice. Ponderea MSC pare a fi mai mare la copii versus adulți, în special la sugari (6-8%). De asemenea și riscul anual de evenimente aritmice fatale este mai mare la copii comparativ cu adulții, 1,2/100 copii versus 0,81/100 adulți, respectiv.

Datele unui studiu multicentric european au demonstrat heterogenitatea etiologică și clinico- evolutivă a CMH la copii. Autorii menționează că deși prognosticul pacienților s-a îmbunătățit grație transplantului de cord (90,6% la 5 ani), copiii cu CMH și erori metabolice înnăscute au un prognostic rezervat, cauzând MSC la vârstă fragedă. Constatarea acestui fapt a permis experților să formuleze necesitatea de a evalua diferențat pacienții pediatrice cu CMH în vederea detectării factorilor de risc ai evenimentelor fatale cardiace și noncardiace specifice acestei categorii de vârstă.

Prezentarea cazului

Pacient cu vârsta de 2 ani și 3 luni, internat în Departamentul de urgență al Institutului Mamei și Copilului, Chișinău, în stare extrem de gravă, febril, cu semne de infecție respiratorie virală, deshidratare, convulsii tonico-clonice. Episoade de mioclonii la nivelul membrelor, cu durată de până la 2 minute, frecvente (cca 70/24 ore, din spusele părinților), care au debutat pe fundalul virozei respiratorii recente. Tegumentele palide, cianotice, uscate. Respirație zgomotoasă, dispnee, frecvență respiratorie 42/min, pulmonar + respirație aspră, raluri sibilante bilateral. Abdomenul mărit în volum, hepatomegalie (+2,5 cm). Sistemul muscular: hipotonie generalizată, status convulsiv.

Datele anamnestice: Născut din I-a sarcină fără particularități și I-a naștere fiziologică, din cuplu nonconsanguin. Născut la termen (36 săptămâni), cu masa corporală 3150 g, talia 50 cm. Se consideră bolnav din a 3-a zi de viață, când a prezentat pentru prima dată crize convulsive (sughit la întoarcerea capului spre dreapta), repetitive (4-5 ori/24 ore), cu durată de 1-2 secunde.

Consultat și supravegheat de pediatru-neurolog, stabilit pe tratament anticonvulsiv cu valproat. Evaluat de medicul genetician la vârsta de 1 lună, care a constatat 2 semne clinice majore (după Walker- Bernier) sugestive pentru afecțiunea ereditară metabolică – dereglarea metabolismului energetic (mitochondrial) cu implicarea afectării multisistemice. Istoricul familial – neagravată. În urma efectuării examenului clinico-paraclinic multidisciplinar la vârsta de 1,5 luni s-au constatat următoarele modificări patologice:

- Sistemul nervos central: convulsii și retard de dezvoltare psihomotorie.
- Electromiografie – reducerea amplitudinii traseului, confirmare pentru suferință musculară primară.
- Electroencefalografia: se înregistrează paroxisme generalizate, cu caracter hipsaritmice, format din unde lente polimorfe hipervoltate, caracteristice pentru sindromul West.
- Biochimia sângelui: creșterea lactatului seric pre- și postprandial (>2,1 mmol/L); hiperaminoacidurie generalizată (Ala/Lys =3, 4).
- Consultul cardiologului pediatru la vârsta de 2 luni: examenul cardiovascular – tahicardie ușoară (140 bpm), suflu sistolic ejecțional prelungit, fără semne de insuficiență cardiacă, tensiunea arterială 90/60 mmHg.
- Electrocardiograma – ritm sinus, tahicardie, 160 bpm. Semne de hipertrofie a ventriculului stâng și drept. Dereglări de repolarizare pronunțate.
- Monitorizarea ECG Holter (Fig. 1): tahicardie sinus, frecvența cardiacă (FC) max. 121 bpm, frecvența cardiacă min. 81 bpm.

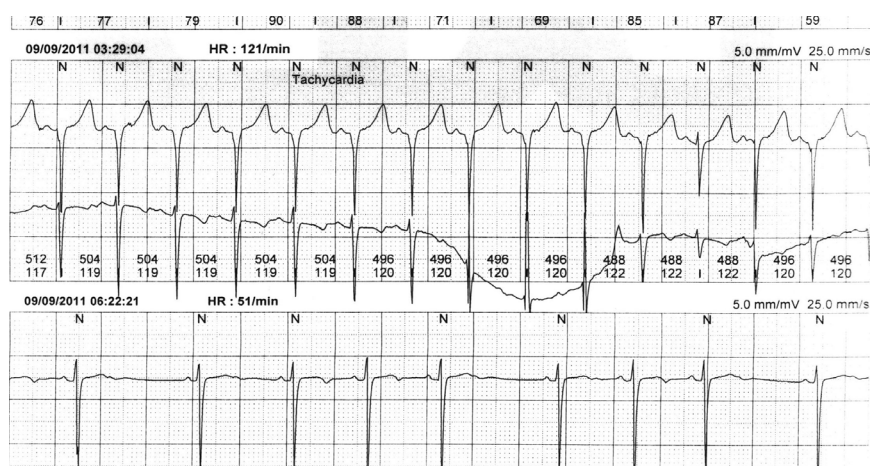


Fig. 1. Electrocardiografia monitorizare Holter, tahicardie sinus și FC max. și FC min.

- Ecocardiografia: CMH asimetrică septală (SIVd > 2 DS) obstructivă (GP 70 mmHg). Hipertensiune pulmonară ușoară (PSVD 35 mmHg).

Insuficiență valvulară mitrală de gradul II-III. Ventricul stâng hipercontractil (fracția de ejeție 81%).

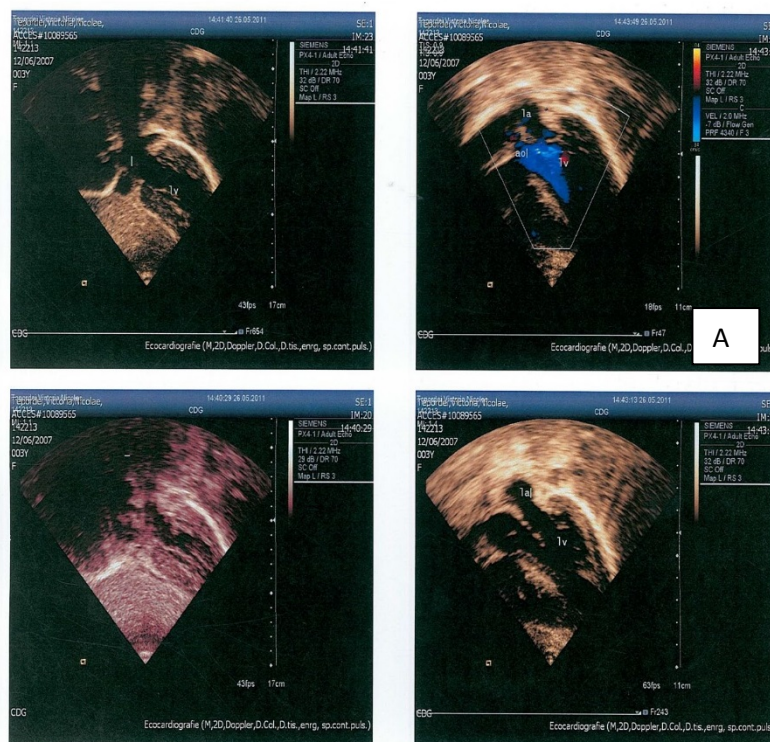


Fig. 2. Ecocardiografie transtoracică secțiunea parasternal ax lung cu OTEVS în sistolă

În urma examenului cardiovascular și depistării CMH, scorul clinic (după Nijmegen, Olanda) sumar al copilului este de 5-7 puncte, scor care corespunde calificativului de *maladie mitocondrială probabilă*, formă de maladie metabolică înăscută, implicată în etiologia CMH. Pe parcursul evaluării pacientului, s-a efectuat diagnosticul diferențiat cu alte sindroame convulsive, s-a constatat responsivitate parțială la piridoxină. Momentul clinic sugestiv pentru ipoteza unei erori metabolice a fost intoleranța la anticonvulsivantul valproat, manifestat prin: intensificarea convulsiilor, progresarea hipotoniei musculare, subfebrilitate intermitentă. Reieșind din efectele adverse constatate, valproatul a fost substituit cu vigabatrin. Studiile clinice au constatat că în maladiile mitocondriale valproatul contribuie la inhibarea lanțului respirator. Confirmarea diagnosticului cardiac de CMH simptomatică a necesitat suplینirea tratamentului cu betablocantul propranolol, cu titrarea dozei de la 0,3-0,5-1 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, cu tolerabilitate bună.

Examinarea clinică multidisciplinară a copilului (pediatru-neurolog, pediatru-cardiolog, genetician clinic) pe o perioadă de 1,5 ani, pe fundalul tratamentului anticonvulsivant, betablocant și „coctailului mitocondrial”

pacientul a avut o evoluție favorabilă, creștere și dezvoltare relativ satisfăcătoare, fără pusee de convulsii, aritmii sau stări sincopale. În pofida tratamentului, la vârsta de 2 ani și 3 luni copilul a asociat o infecție intercurrentă virală, care a adus la decompensare clinică (metabolică, neurologică și cardiacă) a copilului, cu dezvoltarea insuficienței cardiorespiratorii acute, în urma căreia a survenit decesul pacientului.

Discuții

CMH la copii este o cardiopatie rară, dar heterogenicitatea etiologică, clinică și evolutivă motivează diagnosticul întârziat. Erorile metabolice înnăscute și sindroamele malformative sunt responsabile de evoluțiile nefavorabile ale CMH la copiii mici. În evaluarea acestei categorii de pacienți sunt indicate consilierea genetică cu efectuarea testelor specifice de biologie moleculară, bazate pe acumularea criteriilor clinice, imagistice și markerilor biologici sugestivi pentru bolile metabolice specifice. În cazul nostru, manifestările clinice la debut au vizat afectarea sistemului nervos central și inițierea tratamentului anticonvulsivant de la vârsta de 1 lună. Consilierea genetică și examenul cardiovascular imagistic la vârsta de 1,5-2 luni a permis suspectarea afecțiunii genetice în baza punctajului acumulat și depistarea CMH secundară anomaliilor metabolice genetice. Diagnosticul genetic poate fi confirmat doar prin biopsie musculară cu examinarea biopstatului prin microscopie electronică, examen enzimologic al complexelor lanțului respirator și examen ADN nuclear și ADN mitocondrial.

Concluzii

Abordarea multidisciplinară periodică a pacientului și selectarea tratamentului combinat, inclusiv pentru prevenirea evenimentelor aritmice, a permis stabilizarea și chiar ameliorarea simptomatică pe parcurs de 1,5 ani. În pofida tratamentului aplicat, pacientul a decedat în urma asocierii unei infecții intercurrente. Cazul prezentat confirmă datele publicațiilor pediatrice de specialitate, care au constatat impactul nefast al cauzelor nonsarcomerice în evoluția CMH la copii.

Bibliografie

1. Ghidul ESC 2014 pentru diagnosticul și tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice. Romanian Journal of Cardiology. 2015;25(2):205-265.
2. Kampmann C, Wiethoff CM, Vwenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more 2000 healthy infants and children in central europe. Heart. 2000;83:667-672.
3. Norrish G, Field E, Mcleod K, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kindom. European Heart Journal. 2018;9:1-9.
4. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease. European Heart Journal. 2003;24:280-288.
5. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation. 2007;115:773-781.
6. Debray FG, Lambert M, Chevalier I, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. Pediatrics. 2007;119:119-722.
7. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. Fundam Clin Pharmacol 2010;24:637-52.
8. Maron B, Towbin J, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. Circulation. 2006,1;13:1807-16.
9. Alexander PMA, Nugent AVV, Doubeney PEF, et al. Long-term outcomes of hypertrophic cardiomyopathy diagnosed during childhood results from a national population-based study. Circulation. 2018;318(1):29-36.

25. POVARA COLANGITEI BILIARE PRIMARE

Adela ȚURCANU

Introducere

Colangita biliară primitivă (CBP), denumită până recent ciroză biliară primitivă, este o afecțiune de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamație cronică și obliterarea fibroasă a canalelor biliare intrahepatice. De notat că modificarea denumirii se justifică prin stadiile variate de boală în care se prezintă pacienții, aceștia pot avea sau/nu ciroză la momentul diagnosticului. Se presupune că CBP este rezultatul unui mecanism autoimun, presupunere bazată pe numărul mare de afecțiuni autoimune corelate cu această boală: calcinoza, sindromul Raynaud, sclerodactilia, teleangiectazia, acidoză tubulară renală. Un alt argument care susține teoria autoimună este prezența anticorpilor de tip IgG antimitocondriali (AMA) în peste 90% din cazurile de colangită biliară primitivă.

Prezentarea cazului

Pacienta P. A., cu vârsta de 32 ani, se adresează pentru consult medical cu următoarele acuze: astenie fizică, prurit cutanat, periodic discomfort în hipocondrul drept, dureri lombare bilaterale. Istoricul bolii: Se consideră bolnavă de 6-7 ani, când treptat a apărut astenie fizică și periodic prurit cutanat. Biologic se constată creșterea izolată a activității ASAT (>2 valori normale), asociată cu elevarea fosfatazei alcaline – circa 2,5 normalul, profilul virusologic hepatic negativ, pe fundalul unei hepatomegalii minore. Statut social și medical: anamneza heredocolaterală nu este agravată, este alergică la unele medicamente (cefalosporine, soluții alcoolice). Nu fumează, neagă consumul abuziv de alcool. La examenul obiectiv s-au constatat următoarele: tegumentele palide, uscate. În zona interscapulară leziuni de grataj. Turgorul cutanat este păstrat. Constituție normostenică. IMC 20 Kg/m², frecvența respiratorie 18/min, frecvența cardiacă 74 b/min. Tensiunea arterială 110/65 mmHg. Sistemul digestiv: Limba umedă curată. Abdomenul este suplu, indolor la palpate. Percutor ficatul se determină la dimensiunile: 12x10x9 cm, palpator marginea ficatului se identifică la 2-2.5

cm sub rebordul costal drept, consistență moale, indolor. Percutor splina: 10x4 cm. Mictiuni libere, indolare. Paraclinic s-au obținut: anemie (Hb 9,8 mg/mL), citoliză (ALAT 59 U/L, ASAT 89 U/L), colestază (FA 267 U/L, GGT 109 U/L, bilirubina totala 22.4 UI/mL), alte teste, precum: protrombina, proteinele totale, albumina, urea, creatinina, glucoza, colesterol, reticulocite, acid uric – în limitele valorilor normale. Profilul imunologic: autoanticorpii antinucleari (ANA), anticelulă hepatică și renală (LKM) – în limitele valorilor normale de referință, antimitocondriali (AMA-M2) – pozitivi; nivelul IgM - sporit, iar nivelul IgG și IgA – fără modificări. La ecografia organelor interne se detectă hepatomegalie minoră. Rezultatul analizei histologice a țesutului hepatic obținut prin biopsie hepatică ecoghidată: la nivelul unui spațiu portal se prezintă un marcat infiltrat inflamator granulomatous alcătuit din numeroase histiocite epitelioid, cu distribuție densă în jurul ductului biliar, cu arii de distrucție a epiteliului ductal biliar, frecvente limfocite asociate, extinse zonal periportal interlobular cu aspect focal de hepatită de interfață. Concluzie: tabloul histomorfologic sugestiv pentru colangită biliară primitivă stadiul II (inflamație/ hepatită periportală).

Diagnosticul clinic definitiv a fost de colangită biliară primară, varianta seropozitivă (AMA-M2 sporit), stadiul de inflamație periportală (stadiul II/III). Tratamentul recomandat: acidul ursodeoxicolic 15 mg/kg/zi pe o durată indefinită, până la obținerea ameliorării histologice și imunologice. Pacienta se va afla sub monitorizare, evaluându-se la fiecare 3-6 luni prin examen biochimic (transaminaze, fosfatază alcalină și GGT, alfa-fetoproteina), imunologic (nivelul IgM, titrul autoanticorpilor AMA-M2).

Discuții asupra cazului

Analizând acest caz, putem menționa evoluția asimptomatică a maladiei asociată cu profilul biochimic redus, care implică întârzierea stabilirii diagnosticului sau chiar omiterea acestei boli în stadiile inițiale. Diagnosticul de colangită biliară primară trebuie de avut în vedere la femeile din decada a IV-a, cu prurit cutanat, fatigabilitate, icter, scădere ponderală, steatoree și uneori hiperpigmentare. Acesta ar fi tabloul clasic de colangită biliară primară, fiind descrisă de Adisson încă în 1851. Pe perioada evoluției, tabloul clinic al bolilor se modifică, ceea ce s-a înregistrat și în cazul nostru. Astfel, criteriile definitive pentru pacienta noastră au fost: apariția autoanticorpilor AMA-M2 (cei mai specifici autoanticorpi pentru

această maladie) și tabloul histopatologic relevant, pe fondul tabloului clinic sărac. În ghidurile de specialitate este stipulat că diagnosticul de colangită biliară primitivă este suspectat la un pacient adult, prezentând creșterea inexplicabilă a fosfatazei alcaline în prezența AMA în titru mai mare de 1:40 cu/fără AMA-M2 pozitiv. Autoanticorpii AMA pot fi detectați anterior afectării ducturilor biliare, precum și în lipsa colestazei biochimice evidente. Sunt evidențiate 9 subtipuri ale autoanticorpilor antimitocondriali: începând cu AMA - M1 și finalizând cu AMA-M9, iar sensibili în diagnosticul colangitei biliare primare sunt 4 subtipuri: AMA-M2, M4, M8 și M9. AMA-M2 se prezintă ca un test patognomic pentru colangita biliară primară, detectat cel mai frecvent, chiar din stadiile timpurii (asimptomatice) și indică o evoluție progresivă a bolii, cu dezvoltare de consecințe grave în timp.

În ultimii ani se evidențiază o tendință de sporire a frecvenței colangitei biliare primare, fiind înregistrată în mare parte atât la femei, dar și la bărbați. Totodată, vârsta debutului acestei boli este mai mică, adică maladia mai frecvent se înregistrează la tineri. De aceea, fiecare pacient care prezintă coleastă de divers grad: minim sau maxim, este necesar de a fi evaluat pentru colangita biliară primară. Concentrația serică a bilirubinei este cel mai bun indicator pentru prognosticul acestei boli. Când bilirubina serică este de 10 mg/dL sau mai mare, perioada medie de supraviețuire este de 1-2 ani. Odată stabilită boala, a fost clară și abordarea ulterioară a acestei paciente. A fost recomandată evaluarea ulterioară prin biopsie hepatică cu examinarea materialului histopatologic. Biopsia hepatică nu este esențială pentru diagnosticul etiologic la pacienții cu tablou tipic clinic, biochimic și imunologic, dar este utilă în evaluarea severității și gradului de afectare hepatică. Biopsia hepatică poate fi utilă în prezența disproporționalității dintre sporirea transaminazelor serice și/sau nivelului IgG, în identificarea proceselor adiționale ori alternative. Testarea genetică pentru ABCB4 (genă ce codifică pompa de export fosfolipidic canalicular) se recomandă la pacienții cu profil AMA negativ și tablou histologic compatibil cu colangita biliară primară sau colangita sclerozantă primitivă. Definitivarea acestui diagnostic clinic a impus abordarea terapiei cu acid ursodeoxicolic, fiind pe moment unicul preparat recomandat la această categorie de pacienți. Răspunsul biochimic satisfăcător, evaluat peste un an de terapie cu UDCA este definit prin criteriile Paris (bilirubina serică <1 mg/dL (17 mmol/L), fosfataza alcalină <3 valori normale, AST <2 valori normale sau descreșterea lor cu 40%, sau conform criteriilor Barcelona, care prevăd descreșterea fosfatazei alcaline după un an de tratament cu mai mult de 40% de la valoarea

inițială. Studiile recente promovează medicamente noi în terapia acestui tip de pacient, cum ar fi Acidul obeticholic, agonist al receptorilor X farnesoid (a fost aprobat de FDA în 2016) în terapia pacienților cu colangită biliară primară, care nu tolerează (10% dintre pacienți nu tolerează UDCA) sau sunt nonresponsivi (40% dintre pacienți nu răspund la terapia cu UDCA) la terapia cu acid ursodeoxicolic. Acidul obeticholic sporește fluxul biliar hepatic și supresează producerea de acizi biliari hepatici, astfel reducând expunerea către nivelul toxic al acizilor biliari. Dar acest preparat înregistrează unele efecte adverse: pruritul cutanat, astenia, artralgia, constipația ș.a. Cu regret, pacienții cu colangită biliară primară nu au un arsenal bogat de medicamente, care le-ar ameliora calitatea vieții, practic administrând pe parcursul ultimilor ani doar acidul ursodeoxicolic, cu sau fără combinația cu Prednisolon.

Concluzii

Colangita biliară primară este o boală autoimună, fără cauză recunoscută, cu evoluție spre complicații severe: ciroză hepatică, carcinom hepatocelular. Fenotipul colangitei biliare primare, în general, este asociat cu vârsta mai mare de 45 de ani. Există o prevalență puternică de sex feminin (femeie/bărbat este de 9/1). Profilul imunologic este constituit de anticorpii anti-mitochondriali pozitivi la aproximativ 95% dintre pacienți și anticorpii antinucleari nonspecifici la aproximativ 30%-50% dintre pacienți, anticorpii antimusculari netezi sau anticorpii antiactinici pot fi detectați pozitivi. Valorile serice ale imunoglobulinei M sunt în mod obișnuit ridicate. Rolul definitoriu în această boală este examenul histomorfologic al țesutului hepatic: prezența infiltratelor limfocitare, leziunilor floride ale ducturilor biliare intrahepatice (agregate limfocitare în jurul ducturilor biliare), uneori prezente și granuloamele periductale. Tratamentul de primă linie include acidul ursodeoxicolic. Efectul favorabil al UDCA a fost observat la pacienții cu colangită biliară primară în stadiile inițiale, precum și la cei cu răspuns biochimic satisfăcător (evaluat după un an de terapie). Acidul obeticholic poate fi administrat pacienților nonresponsivi la tratamentul cu acid ursodeoxicolic. Terapia simptomatică constituie managementul pruritului cutanat (colesteramina, rifampicina, naltrexona, sertralina); osteoporozei (preparate de Calciu și vitamina D, Alendronat). Pacienții cu colangită biliară primară trebuie să fie supravegheați pentru dezvoltarea complicațiilor (ciroza hepatică sau carcinomul hepatocelular). Astfel, odată la 1-3 ani este recomandabil de efectuat endoscopia digestivă suerioară

pentru detectarea varicelor esofagiene, odată la 6 luni – 1 an de efectuat ecografie abdominală și nivelul alfa-fetoproteinei. Colangita biliară primară se poate asocia cu alte boli autoimune, și anume: colita ulcerativă, sindromul Sicca, artropatii, endocrinopatii.

Bibliografie

- a. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. AASLD Practice Guidelines Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 291-308.
- b. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. AASLD Practice Guidelines Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2010;661-678.
- c. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:646–659.
- d. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. APASL Guidelines for acute-on-chronic liver failure. *Hepato Int*. 2014;8:453-471.
- e. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2009, vol 51, 237-267.
- f. Canacado El, Harriz M. The importance of autoantibody detection in primary biliary cirrhosis. *Front Immunol*. 2015;23(6):309.
- g. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):334-340.
- h. Beuers UM, Gershwin E, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from cirrhosis to cholangitis. *Journal of Hepatology* 2015;63(5):1285-1287.

26. DEFICITUL DE ALFA ANTITRIPSINĂ - CONJUGĂM PUTERILE

Tatiana RABA

Introducere

Alfa-1 antitripsina (AAT) este o proteină sintetizată predominant de hepatocite și eliberată de ficat în fluxul sanguin. Proteina este prezentă în toate țesuturile organismului, dar principalul rol fiziologic se manifestă în plămâni, unde protejează țesutul alveolar sănătos, dar fragil împotriva leziunilor proteolitice cauzate de enzime, cum ar fi elastaza neutrofilică. Prin urmare, valorile circulatorii ale proteinei pot varia în funcție de starea de sănătate a individului. Nivelul seric normal se situează între 90 și 175 mg/dL. Factori genetici ai deficitului de alfa-1 antitripsină? Gena care codifică alfa-1 antitripsina este SERPINA1, fiind cunoscute mai multe variante genetice ale ei, cele mai răspândite sunt Z și S, disfuncționale sau nule. În cazul deficitului de alfa-1 antitripsină, alelele „nule” sunt asociate cu AAT nedetectabilă în ser, în timp ce alelele „deficitare” duc la o scădere a nivelului plasmatic de AAT, ele fiind moștenite ca alele codominante. De altfel, la indivizii heterozigoți cu alela Z (MZ), valoarea AAT este de 50-60% din valoarea normală AAT.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 5 ani, spitalizată pentru hepatomegalie cu 5 cm sub rebordul costal și splenomegalie (+4 cm), citoliză persistentă, hirsutism, diagnosticate primar la vârsta de 6 luni. Este născută din prima sarcină fiziologică, greutatea la naștere de 3400 gr, talia 52 cm, a suportat icter prelungit al nou-născutului. Examenul clinic și paraclinic multilateral a permis excluderea infecțiilor congenitale și a celor dobândite cu CMV, VHB, VHC, a hemocromatozei, maladiilor autoimune și hepatopatiilor metabolice, cauza hepatosplenomegaliei persistente și a citolizei fiind nedeterminată. La vârsta de 3 ani pacienta a prezentat mononucleoză infecțioasă, episoade repetate de infecție cu virusul herpetic tip 1,2, sindrom bronhoobstructiv. Antecedentele heredo-colaterale sunt ne semnificative. Examenul obiectiv a constatat un indice de masă corporală (IMC) de 14,9 kg/m², creșterea ALT de 4 ori valoarea normală (N), AST de 3 ori normalul,

colestază cu GGT majorată de 5 ori, steatoree și absența semnelor paraclinice de insuficiență hepatică. Electroforeza proteinelor serice a determinat valori normale ale albuminei 44% și ale alfa 1 globulinelor de 3,9 g/L (4%), valori serice ale alfa-antitripsinei (AAT) diminuate, de 0,24 g/L. Ecografia abdominală a evidențiat o hiperecogenitate hepatică, creșterea diametrului venei porte 9 mm (normal 5-6 mm), veziculă biliară cu 4 septuri, lipsa ascitei. Biopsia hepatică și examenul morfohistologic au constatat prezența fibrozei difuze porto-portale, a necrozei hepatocitare în punți, arhitectonica lobului hepatic păstrată. La vârsta de 6 ani, familia pacientei a emigrat peste hotarele țării, unde a fost confirmat diagnosticul prin cercetări complexe, genetico-moleculare, cu confirmarea genotipului heterozigot PI*ZZ. Nu a urmat tratament specific de substituție și augmentare cu AAT.

Discuții

Deficitul de alfa-1 antitripsină (DAAT) este o maladie genetică rară cu afectare hepatică, fiind identificabilă în 1-2% din cazurile de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), emfizem sau bronșiectazii. DAAT poate fi responsabil de manifestări hepatice grave, atât la copilul nou-născut (colestază, icter prelungit), ca în cazul prezentat de noi, cât și la adult (ciroză hepatică, tumori hepatice). Sinteza acestei proteine este guvernată de o genă PI (protease inhibitor) sau SERPINA1 localizată pe brațul lung al cromozomului 14 (14q31-32.3). S-au identificat până în prezent peste 120 de variante genetice ale genei PI, însă nu toate au aceeași importanță clinică, a căror transmitere este autosomal dominantă cu penetranță incompletă. Cele mai frecvente sunt genotipurile PI*Z și PI*S.

Prezența genotipului Z se asociază cu cele mai scăzute niveluri plasmaticice ale alfa-1 antitripsinei, cu risc major de dezvoltare a emfizemului pulmonar, precum și cu riscul de ciroză hepatică și neoplasm hepatic asociat. Cirroza hepatică apare în cadrul acestui genotip, și nu în cazul tuturor, ca urmare a unei modificări conformaționale a alfa-1 antitripsinei ce determină acumularea acesteia la nivelul reticulului plasmatic hepatic. Mai mult, la nivel intrahepatic, la temperatura de 37 °C, miezul central al unei molecule de alfa-1 antitripsină interacționează cu structura laterală a alteia, participând astfel la acumularea intracelulară de polimeri de alfa-1 antitripsină. Această polimerizare declanșează două tipuri de efecte: cel acut, răspuns prompt al hepatocitului imediat după naștere, reprezentat de icter prelungit, cu hiperbilirubinemie și alterarea enzimelor hepatice, și cel cronic, reprezentat de o agresiune persistentă asupra hepatocitului, cu răspuns fibrotic, ce are drept consecință

ciroza hepatică. O posibilitate mai rară este apariția carcinomului hepatocelular și colangiocelular. Riscul cel mai mare de afectare hepatică este legat de homozigotismul PI*ZZ, în timp ce pentru heterozigoți acest risc este doar ușor crescut.

Manifestările clinice hepatice și pulmonare evidente nu apar decât atunci când concentrațiile serice de alfa-1 antitripsină sunt scăzute cu 30-40% față de cele normale, ceea ce este asemănător cu etapele de manifestare a maladiei la pacienta prezentată. A fost demonstrat că în timp ce copiii sunt mai predispuși spre boli hepatice, adulții dezvoltă mai frecvent boli pulmonare. În DAAT ereditar cu manifestări hepatice, valorile serice ale alfa-1 antitripsinei uneori au concentrații serice normale, datorită procesului inflamator acut hepatic.

În ciuda faptului că DAAT este una dintre cele mai frecvente patologii genetice descrise, este raportat un număr relativ mic de cazuri în registrele internaționale conform recomandărilor OMS. Aceasta este explicat prin informare slabă și indice scăzut de suspiciune în rândul cadrelor medicale privind această maladie, dar și accesul deficitar în unele țări la metodele contemporane pentru un diagnostic definitiv. Alfa-1 antitripsina este principalul inhibitor al proteazelor serice precum tripsina, elastina ș.a. Dacă inhibitorii nu sunt prezenți, eliberarea enzimelor proteolitice din plasmă către suprafețele organelor și în spațiile celulare determină leziuni tisulare. Alfa-1 antitripsina este o proteină sintetizată în ficat, care inhibă proteaza eliberată de celule în lichidele biologice ale organismului ca urmare a apoptozei și are o valoare de referință de 0,9-2,0 g/L sau 90-200 mg/dL. În ser se găsesc cel puțin 3 tipuri de antiproteaze, dintre care cele mai bine cunoscute sunt alfa-1 antitripsina și alfa-2 macroglobulina. Deficitul de alfa-1 antitripsină se asociază cu emfizemul pulmonar și ciroză hepatică, debutate la vârstă fragedă. Severitatea afecțiunilor este în funcție de statusul homo/heterozigot. Determinarea alfa-1 antitripsinei se recomandă în cazul în care electroforeza proteinelor serice indică un nivel scăzut de alfa 1 globuline sau când există două benzi în regiunea alfa-1. Dozarea plasmatică a AAT este cel mai accesibil test diagnostic, însă și cea mai nespecifică. S-a încercat determinarea unui cut off care să poată prezice existența unei modificări genetice. Multiple valori au fost propuse, de referință însă rămâne valoarea diagnostică de referință nivelul sub 80 mg/dL (corespunzând unei valori de 11 μmol/L), valoare ce prezintă o sensibilitate de 99,5% și o specificitate de 96,5% pentru genotipul PI*ZZ.

Valorile plasmatică ale alfa-1 antitripsinei sunt dependente de statusul imunologic al pacientului. Identificarea unor valori serice normale ale AAT în cursul unei infecții pulmonare poate să însemne valori de bază scăzute în afara infecției și, deci, un risc de dezvoltare a bolii pulmonare. Mai mult

decât atât, există variante ale alfa-1 antitripsinei care se asociază cu valori plasmatică normale, dar cu activitate antiproteazică mult diminuată și cu risc majorat de dezvoltare a emfizemului pulmonar. Din aceste motive, dozarea plasmatică a alfa-1 antitripsinei nu trebuie să fie folosită ca unică modalitate de diagnostic. Următoarea etapă în diagnosticarea DAAT la copii este efectuarea electroforezei proteinelor. Existența unei alele de un anumit tip (exemplu PI*Z) duce la definirea fenotipului aceluși tip, indiferent de varianta homo sau heterozigotă (exemplu PI*ZZ sau PI*MZ). În cazul alelelor Null, nu există proteină care să migreze, iar fenotiparea nu este metoda de confirmare a diagnosticului de DAAT.

Testarea valorilor plasmatică ale alfa-1 antitripsinei, fenotiparea și genotiparea lor se pot face în cazul suspiciunii DAAT; testările genetice familiale în cazul când un membru al familiei a fost identificat cu această maladie; consultanță genetică a soțului/soției cu DAAT pentru estimarea riscului; screening în masă al populației cu risc. În cazul predominării simptomelor extrapulmonare, este recomandată testarea la DAAT a pacienților pediatrici cu boală hepatică de etiologie nedeterminată, precum și a adolescenților cu obstrucție persistentă, bronșiectazii, pacienților asimptomatici cu obstrucție în absența factorilor de risc, precum și adulților cu vasculită cu anticorpi c-ANCA pozitivi, acestea fiind recomandări de clasă B. De asemenea, se recomandă testarea rudelor de gradul I ale pacienților cu DAAT dovedit. Riscul de dezvoltare a cirozei hepatice crește cu vârsta pacientului, astfel încât până la o treime dintre pacienții vârstnici cu fenotip homozigot PI*ZZ ajung să decedeze prin hipertensiune portală sau alte complicații ale insuficienței hepatice cronice.

Screening-ul enzimelor hepatice trebuie făcut periodic la pacienții cu DAAT, indiferent de identificarea sau nu a unei afectări pulmonare sau extrapulmonare, inclusiv a celor hepatice. Asocierea unui virus hepatitic sau a unei infecții respiratorii agravează în plus evoluția maladii spre ciroză la pacientul cu DAAT, pentru care vaccinarea antivirală hepatitică A și B este unica metodă eficientă de profilaxie. Tratamentul contemporan recomandat de către Societatea Europeană de Medicină Respiratorie și Societatea Americană de Medicină Toracică, formulat în Standardul de Diagnostic și Tratament al Indivizilor cu Deficit de Alfa-1 Antitripsină (2012), include inițierea precoce a terapiei de augmentare cu administrarea intravenoasă a AAT în doze de 60 mg/kg corp odată la 2-3 săptămâni sau doză lunară de 250 mg/corp. În caz de progresie a insuficienței hepatice, soluția optimă este transplantul hepatic, care se supune regulilor generale ale transplantului hepatic din insuficiența hepatică cronică.

Concluzii

Deficitul de alfa-1 antitripsină este o maladie ereditară rar întâlnită la copii, puțin cunoscută de medicul practician și frecvent subdiagnosticată. În cazul prezenței sindromului cronic bronhoobstructiv la copiii frecvent bolnavi sau și a manifestărilor hepatice avansate, precum ciroza sau fibroza hepatică de etiologie neidentificată, este necesar să fie presupus deficitul de alfa-1 antitripsină și aplicat algoritmul diagnostic clinico-paraclinic etapizat și complex, inclusiv efectuarea electroforezei proteinelor serice, aprecierea cantitativă a valorii serice a alfa-1 globulinelor, testarea cantitativă a alfa-1 antitripsinei serice, genotiparea și determinarea mutației genice în laboratoare genetice de referință. În cazul persistenței manifestărilor hepatice avansate, cu ciroză și fibroză hepatică, este necesar examenul imagistic (sonografie abdominală, tomografie computerizată) și biopsie hepatică cu cercetare morfohistologică a țesutului hepatic pentru determinarea stadiului procesului inflamator în ficat. Diagnosticarea precoce a DAAT la copii înainte de formarea stadiilor avansate de afecțiuni cronice bronhoobstructive și hepatice, consilierea pacientului și inițierea timpurie a tratamentului nespecific și specific vor reduce din complicațiile posibile ale maladii și vor contribui la un prognostic mai favorabil.

Bibliografie

1. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al. The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Resp Med.* 2011;105:1129-1139.
2. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:16.
3. Luisetti M, Balfour-Lynn IM, Johnson SR. Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir Med.* 2012;106:759-68.
4. Chorostowska-Wynimko J, Nizankowska-Mogilnicka E, on behalf of the Working Group of the Polish Respiratory Society Diagnosis and treatment of patients with alpha-1 antitrypsin (alpha-1 AT) deficiency. *Pneumonol Alergol Pol.* 2010;78:348-355.
5. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12: 561– 569.

27. BOALĂ WILSON CU MANIFESTĂRI PREDOMINANT NEUROLOGICE

Mihaela Adela IANCU, Dumitru MATEI, Camelia DIACONU

Introducere

Boala Wilson este o afecțiune autozomal-recesivă, cauzată de o mutație localizată pe brațul lung al cromozomului 13, care interferă cu metabolismul cuprului în organism, determinând scăderea marcată a excreției biliare urmată de acumularea excesivă la nivel hepatic, sistem nervos, miocard. Vârsta medie de debut a bolii Wilson este de 15-35 de ani, au fost descrise cazuri cu debut și la vârste peste 60 de ani (1). Simptomele neurologice se întâlnesc în 18-74% din cazuri, frecvent asociate cu prezența inelului Kayser Fleischer. Acesta se asociază în 98% din cazuri cu manifestări neurologice, iar la pacienții cu manifestări hepatice apare doar în jumătate din cazuri (1).

Prezentarea cazului

Pacientul TC, în vârstă de 50 de ani, nefumător, salariat, din mediul urban, investigat în clinica de boli infecțioase pentru febra înaltă persistentă, astenie marcată, tremor, pentru excluderea originii infecțioase a febrei, se transferă în cadrul clinicii de medicină internă.

Din antecedentele personale patologice amintim tuberculoză bronșică în adolescență și stenoză de bronhie principală dreaptă diagnosticată prin fibrobronhoscopie în anul 2010, după un episod infecțios respirator, ca urmare a persistenței tusei timp de 2-3 luni, tuse cu caracter iritativ, însoțită de dispnee inspiratorie. După mai multe încercări de dilatare endoscopică, se decide și se practică rezecție segmentară de bronhie primitivă dreaptă cu anastomoză termino-terminală. De asemenea pacientul este cunoscut cu sindrom de intestin iritabil, chiste hepatice lob drept hepatic, chist renal stâng.

Simptomatologia a apărut în urmă cu 4 săptămâni, inițial febră înaltă persistentă, valoarea maximă 39,9°C, ce nu a cedat la tratamentul antitermic la domiciliu. Febra a fost însoțită de frisoane, transpirații, astenie marcată. Investigațiile efectuate în clinica de boli infecțioase au exclus cauza

infecțioasă a febrei (urocultura negativă, exudat faringian negativ, exudat lingual negativ, exudat nazal negativ, hemoculturi repetate negative, coproculturi repetate negative, tampon rectal negativ, aspirat bronșic negativ).

Probele biologice recoltate la internare au arătat leucocitoză cu ușoară neutrofilie și monocitoză (leucocite 12 100, neutrofile 72.7%, monocite 11,9%), VSH 2 mm/h, hiponatremie (Na 114 mg/dL), valoare care s-a menținut până la externare. Probele funcționale respiratorii au arătat valori normale. Examenul CT abdomen și torace a evidențiat bronșiectazii bazale drepte, modificări fibrotice pulmonare drepte, mai accentuate în lobul inferior, leziuni chistice hepatice localizate în lobul drept, chist renal stâng necomplicat.

Tratamentul cu antibiotice, inițial cu ceftriaxonă 2 g/zi, apoi cu doxiciclină 200 mg/zi, la care s-a adăugat antimicotic - fluconazol 150 mg/zi - a fost întrerupt. Febra nu a cedat sub tratament antibiotic și nici după introducerea corticoterapiei. S-a administrat concomitent antitermic (paracetamol alternând cu algocalmin), ca și soluție de echilibrare hidroelectrolitică. De la debut a prezentat asociat tremor postural și intențional. Se transferă în clinica medicală cu diagnosticul „Sindrom febril prelungit neinfecțios în observație etiologică. Hiponatremie severă. Tremor postural și intențional”. Examenul obiectiv la internarea în clinica de medicină internă arată stare generală relativ bună, pacient conștient, cooperant, febril 39,1°C, cu ușoară exoftalmie, facies hipomimic, tegumente și mucoase normal colorate, țesut conjunctivo-adipos bine reprezentat (înălțime 168 cm, greutate 89 kg, IMC 31,5 kg/m²), sistem ganglionar superficial nepalpabil, sistem muscular normoton normokinetice, sistem osteo-articular integru morfo-funcțional, aparat respirator: torace normal conformat, fose supraclaviculare libere, vibrații vocale transmise simetric bilateral, sonoritate pulmonară normală, murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri; aparat cardiovascular: aria matității cardiace în limite normale, șoc apexian în spațiul V ic stâng pe linia medioclaviculară, zgomote cardiace ritmice, fără sufluri, TA braț drept 155/100 mmHg, TA braț stâng 155/90 mmHg, alura ventriculară 120/min, artere periferice cu puls slab perceptibil la palpare; aparat digestiv: abdomen suplu, mobil cu respirația, nedureros spontan și la palpare, tranzit intestinal prezent, marginea inferioară a ficatului la nivelul rebordului costal, splina nepalpabilă; aparat uro-genital: rinichi nepalpabili, loje renale libere, manevra Giordano negativă bilateral, diureză prezentă, urini normocrome, sistem nervos: orientat temporo-spațial, reflexe osteo-tendinoase prezente

simetric bilateral, tremor al extremităților.

Din elementele de anamneză și examenul obiectiv pe aparate și sisteme ne-am orientat către un sindrom febril având etiologie neinfecțioasă însoțit de o suferință de tip neurologic, considerând necesare efectuirea unor investigații și consulturi suplimentare în vederea stabilirii diagnosticului și pentru conturarea stării actuale a pacientului.

S-au efectuat următoarele investigații:

Explorări biologice:

Hemoleucograma arată leucocitoză, neutrofilie (leucocite 13 290/ul, neutrofile 78,8%, monocite 10,9%), fără anemie, indici eritrocitari normali, VSH, PCR, fibrinogen cu valori normale, glicemie 140 mg/dL, ALT 116 U/L, AST 71 U/L, bilirubina directă 0,4 mg/dL, bilirubina totală 1,1 mg/dL, GGT 110 U/L, sodiu 113 mg/dL, potasiu 3,2 mg/dL, clor 77 mmol/L, sideremie 164 mg/dL, ureea și creatinina au avut valori normale, profil lipidic valori normale. Testarea funcției tiroidiene a arătat valori normale. A fost testat pentru tuberculoză, HIV, VDRL, hepatita B, C, toate cu rezultat negativ. Markerii tumorali testați (CA-19-9, CEA, PSA) au fost în limite normale. Examinarea lichidului pleural și cefalorahidian nu a decelat anomalii.

Explorările funcționale

Electrocardiografic s-a obiectivat un ritm sinusal cu frecvență de 88/min, ax QRS normal, fără modificări ST-T (Figura 1).

Explorări imagistice:

Radiografia cord-pulmon a evidențiat hemidiafragmul drept ascensionat cu aproximativ 3,5 cm față de cel contralateral, pleurezie dreaptă în cantitate minimă, fără leziuni pulmonare cu caracter acut vizibile radiografic, cord în limite normale, aortă toracică cu traiect sinuos, discrete modificări degenerative la nivelul coloanei toracale, aerocolie de unghi splenic.

Ecocardiografia transtoracică a arătat funcție sistolică bună, fracția de ejeție 60%, ventricul stâng 40/20 mm, sept interventricular 15 mm, peretele posterior al ventriculului stâng 11,5 mm, atriul stâng 27 mm, ventricul drept 26 mm, vena cavă inferioară 14 mm, aparat valvular normal, fără leziuni sugestive de vegetații, cord hiperkinetic, pericard liber, fără valvulopatii, hipertrofie asimetrică de ventricul stâng.

Ecografia abdominală a pus în evidență prezența a 3-4 chiste hepatice la nivelul lobului drept, ficat cu dimensiuni normale, structură omogenă,

ecogenitate ușor crescută. De asemenea, s-a evidențiat un chist renal cu diametrul de 12 mm în treimea mijlocie a rinichiului stâng, rinichiul stâng cu dimensiuni normale 99/50 mm, indice parenchimos 17 mm, fără imagini de microcalculi și dilatații caliceale. Restul organelor parenchimotoase aparent normale.

La esofagogastroscoapie se evidențiază o gastrită erozivă antrală, hiperemie la nivelul bulbului duodenal, în rest aspect normal. Colonoscopia a arătat prezența bolii hemoroidale, în rest aspectul mucoasei este normal până la cec.

Consultul neurologic arată ușoară exoftalmie, facies hipomimic, tremor al membrelor superioare în repaus și intențional, rare mioclonii la nivelul membrelor superioare și inferioare, Noica +/- bilateral, Babinski pozitiv bilateral. Diagnostic: sindrom extrapiramidal, sindrom de secreție inadecvată de ADH, febră de origine probabil centrală. Se recomandă efectuarea IRM-ului cerebral, consult toxicologic. Recomandările terapeutice sunt metoprolol 50 mg de 2 ori/zi, clonazepam 0,5 mg ½ cp seara.

IRM cerebral arată absența leziunilor acute intracerebrale infra- sau supratentoriale, fără anomalii morfostructurale decelabile la nivel hipotalamic, mici dilatații de spații perivasculare Virchow-Robin la nivel mezencefalic și supratentorial, structurile anatomice ale liniei mediane în poziție normală, sistem ventricular simetric, ușoară atrofie cerebeloasă și cerebrală difuză, spații cisternale bazale păstrate, anomalii de semnal hipointense, localizate simetric la nivelul globus pallidus bilateral.

Probele toxicologice recoltate în urma consultului au fost negative.

Se instituie tratament cu dexametazonă, 8 mg/zi im, timp de 5 zile, urmat de metilprednisolon 16 mg/zi po. Pacientul devine afebril, se menține tremorul. Având în vedere citoliza hepatică, sideremia crescută și manifestările neurologice, se ridică suspiciunea de boală Wilson. Dozarea ceruloplasminei serice arată valori scăzute (10 mg/dL) și creșterea eliminării urinare a cuprului (cupru în urina din 24 h = 61 μg/24 h, valori normale sub 60 μg/24 h).

Concluzia examenului neurologic în urma IRM și consultului toxicologic este: patologie de depozit nucleii bazali, în observație etiologică. Consultul oftalmologic arată absența inelului Kayser Fleischer, VAO=1, fără corecție oculară.

În cele din urmă, datele de anamneză, examenul obiectiv și explorările

paraclinice (Figura 2, algoritm de diagnostic boala Wilson) ne permit conturarea unui *diagnostic pozitiv* de:

1. Boală Wilson, afectare hepato-neurologică.
2. Sindrom extrapiramidal-tremor de repaus și intențional-patologie de depozit nucleii bazali.
3. Cardiomiopatie.
4. Febră de origine centrală.
5. Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic.
6. Diabet zaharat tip II.
7. Chiste hepatice.
8. Chist renal stâng.
9. Rezecție segmentară de bronhie primitivă dreaptă poststenoză.

Aplicând scorul de diagnostic Leipzig în cazul pacientului nostru, obținem un scor de 4 puncte (2 puncte manifestări extrapiramidale, 1 punct scăderea ceruloplasminei, 1 punct creșterea cuprului urinar), ceea ce corespunde diagnosticului de boală Wilson (Tabel 1) (2).

Tabel 1. Scor de diagnostic pentru boala Wilson.

	Element	Punctaj	
1	Inelul Kayser Fleischer	2	
2	Simptome neurologice sugestive	2	
3	Anemie hemolitică, Coombs negativ, cupremie crescută	1	
4	Cupruria	Crescută, sub dublul valorii normale	1
		Crescută peste dublul valorii normale	2
		Normală, dar crește de 5 ori după chelator	2

5	Biopsia hepatică		1-2
5	Ceruloplasmina serică	normală	0
		10-20 mg/dL	1
		Sub 10 mg/dL	2
6	Analiza genetică	Identificarea mutației pe ambii cromozomi	4
		Identificarea mutației pe ambii cromozomi	1
		Neidentificare anomalii	0
<p>Interpretare</p> <p>Scor ≥ 4: Diagnostic pozitiv.</p> <p>Scor 3: Diagnostic probabil, necesită investigații suplimentare. Scor < 3: Diagnostic exclus.</p>			

Diagnosticul diferențial: s-a exclus cauza infecțioasă pentru citoliza hepatică, precum și hepatita autoimună (nu s-au evidențiat autoanticorpi). De asemenea s-au exclus alte cauze ale sindromului extrapiramidal (lipsa rigidității - boala Parkinson, absența traumatismelor, postmedicamentos). Tratamentul recomandat a fost:

- regim hiposodat pe durata corticoterapiei, hipoglicemic;
- hidratare optimă 2 l/zi;
- tratament medicamentos cu:
 - Chelator de cupru: D-penicilamină 1,5 g/zi în 3 prize, timp de 2 săptămâni, apoi 0,75 g/zi. Se impune măsurarea cuprurii/24h, hemoleucogramă, examenul tegumentelor în vederea monitorizării eficienței tratamentului și a reacțiilor adverse (eozinofilie, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, rash).
 - Metoprolol 50 mg de 2 ori/zi.
 - Medrol 8 mg/zi, scăzând treptat în 8 săptămâni.
 - Piridoxină 25 mg/zi.
 - Coenzima Q 100mg/zi.
 - Vitamina E 400mg/zi.

Comentarii la cazul prezentat

Prognosticul bolii este favorabil dacă pacienții beneficiază de tratament și dacă diagnosticul este stabilit precoce. În absența tratamentului evoluția este întotdeauna fatală. Evoluția sub tratament a fost favorabilă. La 4 luni tremorul s-a diminuat, pacientul și-a reluat activitatea. Se impune dispensarizarea în vederea monitorizării apariției tulburărilor de comportament sau al tulburărilor anxios-depresive.

Concluzii

Particularitatea cazului este reprezentată de debutul tardiv al bolii Wilson, la vârsta de 50 de ani, cu simptomatologie predominant neurologică, în absența inelului Kayser Fleischer, cu afectare miocardică. Se impune dispensarizarea multidisciplinară a pacientului (medicină internă, neurologie și medicină de familie).

Bibliografie

1. Ferenci P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. European Association for Study of Liver. J Hepatol 2012; 56(3):671-85.
2. Ferenci P, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int. 2003;23(3):139-42.

28.IMPORTANȚA ECOENDOSCOPIEI ȘI COLANGIOPANCREATOGRAFIEI RETROGRADE ENDOSCOPICE ÎN DIAGNOSTICUL FORMAȚIUNILOR CEFALO-PANCREATICE

Anna BARBU, Mădălina ILIE, Gabriel CONSTANTINESCU, Camelia DIACONU

Introducere

Cancerul pancreatic este o boală letală, rata mortalității fiind foarte apropiată de cea a incidenței. Ratele de supraviețuire la 5 ani sunt de 23% la pacienții cu boală localizată și de 2% pentru cei cu metastaze la momentul diagnosticării. Majoritatea pacienților cu cancer pancreatic sunt asimptomatici până când boala ajunge într-un stadiu avansat. Nu există un program standard de screening al pacienților cu risc crescut de apariție a cancerului pancreatic (de exemplu persoanele cu antecedente familiale de cancer pancreatic, persoanele cu pancreatită cronică). Există patru gene majore asociate cu cancerul pancreatic: KRAS, CDKN2A, TP53 și SMAD4. Mutația KRAS și modificările în CDKN2A sunt evenimente care apar precoce în oncogeneza pancreatică. Ecoendoscopia și aspirația cu ac fin (FNA) oferă metode eficiente de diagnosticare a cancerului pancreatic. Rezeția chirurgicală este considerată unicul tratament curativ, iar adjuvant se administrează chimioterapie cu cisplatin, gemcitabină, 5 fluorouracil (5FU), precum și FOLFIRINOX (5 FU, oxaliplatin, irinotecan, leucovorin) (1).

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 71 de ani, nefumătoare, cunoscută cu diabet zaharat tip 2, în tratament cu antidiabetice orale, cu hipertensiune arterială grad 3, care a prezentat scădere ponderală importantă (17 kg în 2 luni) asociată cu inapetență progresivă, astenie fizică marcată și apariția icterului sclerotegetumentar (în urmă cu 2 săptămâni), diagnosticată imagistic (IRM abdominal), în urmă cu 2 săptămâni, cu o formațiune cefalo-pancreatică, se

internează în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgență București pentru sindrom icteric.

Examenul clinic obiectiv la internare relevă o pacientă cu stare generală satisfăcătoare, normoponderală, tegumente și mucoase icterice, uscate, fără adenopatii palpabile, sistem muscular normoton normokinetic, reflexe osteo-tendinoase prezente bilateral, tensiunea arterială 140/65 mmHg, alură ventriculară 78 bpm, regulat, murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri pulmonare supraadăugate, abdomen suplu, mobil cu respirația, dureros spontan și la palpare în etajul abdominal superior, tranzit intestinal prezent (2 scaune acolice/zi-afirmativ), loje renale nedureroase, micțiuni fiziologice.

Investigațiile biologice au relevat o anemie ușoară normocromă normocitară și hiperbilirubinemie (hemoglobina 11 g/dL, bilirubina totală 4,2 mg/dL, bilirubina directă 3,1 mg/dL, albumina, amilaza, lipaza, sodiul, potasiul, glicemia, trigliceridele, colesterolul, creatinina, transaminazele, gama-glutamiltransferaza (GGT), examenul sumar de urină și urocultura - normale).

Examenul IRM abdominal descrie o formațiune tumorală situată cefalopancreatic, cu dimensiuni de 1,9/2,1 cm, canal Wirsung dilatat pe întreaga lungime, porțiunea preampulară a coledocului are un diametru transvers de 9 mm cu îngustarea calibrului la nivelul ampulei. S-a efectuat ecoendoscopie, care a descris un pancreas neomogen prin prezența la nivel cefalic a unei formațiuni hipoecogene, neomogene, cu dimensiuni de 2,12/2 cm, dură la elastografie, care nu prezintă limită netă de demarcație față de vena portă (Figura 1).

Se efectuează puncție cu ac fin (fine needle aspiration, FNA) și se prelevează biopsii, care sunt trimise către laboratorul de anatomie patologică (Figura 2). Calea biliară principală măsoară 8 mm, este liberă, iar căile biliare intrahepatice sunt minim dilatate. La nivelul lobului stâng hepatic se remarcă o formațiune înlocuitoare de spațiu, cu dimensiuni de 1,4 cm, izoecogenă, cu halou hipoecogen (aspect sugestiv pentru determinare secundară hepatică) (Figura 3). Rezultatul anatomo-patologic a fost de adenocarcinom slab diferențiat, compatibil cu originea ductală pancreatică.

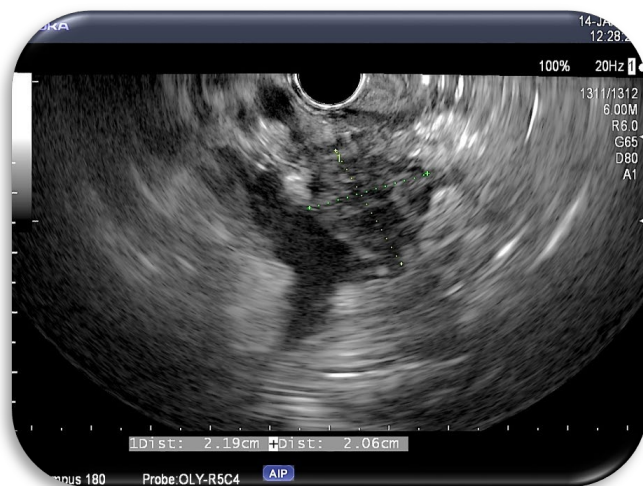


Figura 1. Imagine de ecoendoscopie care evidențiază o formațiune cefalo-pancreatică, hipocogenă, neomogenă, cu dimensiuni de 2,12/2 cm.



Figura 2. Imagine de ecoendoscopie care evidențiază efectuarea FNA și prelevarea de biopsii de la nivelul formațiunii cefalo-pancreatice.

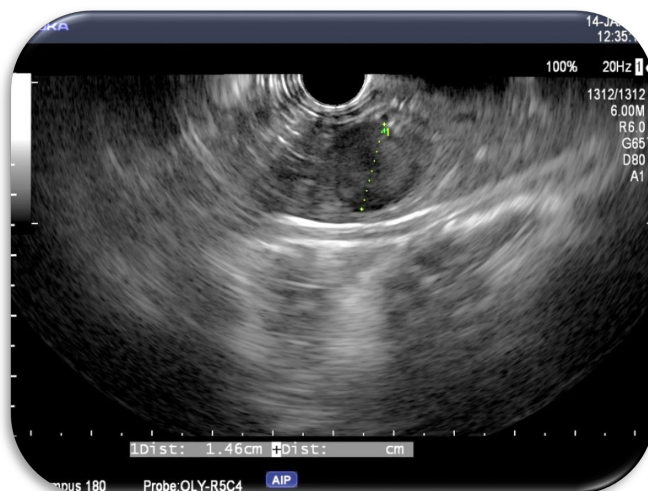


Figura 3. Imagine de ecoendoscopie care evidențiază la nivelul lobului stâng hepatic o formațiune înlocuitoare de spațiu, izoecogenă, cu halou hipocogen.

În scopul ameliorării sindromului icteric s-a efectuat colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), care a evidențiat stenoză coledociană medio-distală (aspect malign) și dilatare în amonte (calea biliară principală 9 mm) (Figura 4). Se montează stent biliar de plastic de 10 fr 9 cm, cu drenaj eficient (Figura 5).



Figura 4. Imagine de ERCP care evidențiază stenoză coledociană medio-distală (aspect malign) și dilatare în amonte.

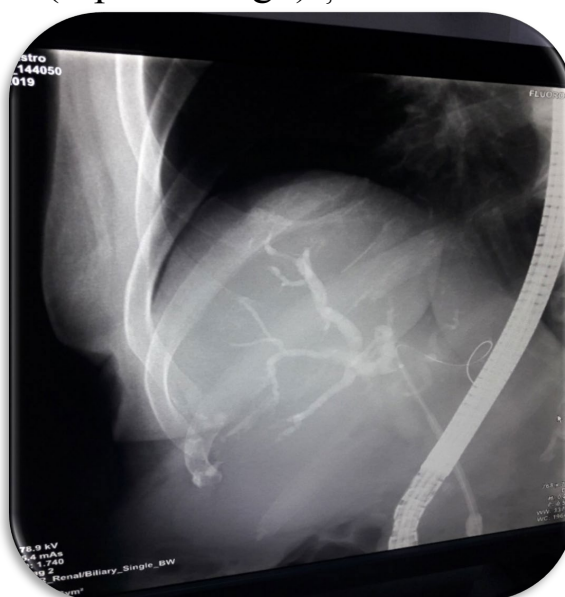


Figura 5. Imagine de ERCP care evidențiază montarea stentului biliar de plastic.

Sub tratament antialgic și antispastic, evoluția pacientei a fost lent progresivă, cu ameliorarea simptomatologiei prezente la internare, scăderea bilirubinei și remiterea sindromului icteric. Pacienta a fost îndrumată către secția de oncologie, pentru stabilirea conduitei terapeutice care trebuie urmată în concordanță cu diagnosticul de adenocarcinom pancreatic ductal slab diferențiat, cu determinări secundare hepatice.

Comentarii la cazul prezentat

De altfel, am prezentat cazul unei paciente în vârstă de 71 de ani, cunoscută cu diabet zaharat tip 2 și hipertensiune arterială grad 3, cu scădere ponderală importantă (17 kg în 2 luni) asociată cu inapetență progresivă, astenie fizică marcată și apariția icterului sclero-tegumentar (în urmă cu 2 săptămâni), diagnosticată imagistic (IRM abdominal) recent cu o formațiune cefalo-pancreatică, care se internează pentru sindrom icteric. Testele paraclinice au arătat o anemie ușoară normocromă normocitară și hiperbilirubinemie, iar ecoendoscopia a descris prezența la nivel cefalo-pancreatic a unei formațiuni hipocogene, neomogene, cu dimensiuni de 2,12/2 cm (din care se efectuează FNA cu prelevarea de biopsii), calea biliară principală de 8 mm, liberă, iar la nivelul lobului stâng hepatic se identifică o formațiune înlocuitoare de spațiu, sugestivă pentru determinare secundară hepatică. Rezultatul anatomo-patologic a fost de adenocarcinom slab diferențiat, compatibil cu originea ductală pancreatică. S-a efectuat colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) care a evidențiat stenoză coledociană medio-distală (aspect malign), pentru care s-a montat un stent biliar de plastic cu drenaj eficient, cu scăderea bilirubinei totale și directe, precum și ameliorarea sindromului icteric. Pacienta cu diagnosticul de adenocarcinom pancreatic ductal slab diferențiat, cu determinări secundare hepatice este îndrumată către secția de oncologie în vederea inițierii chimioradioterapiei.

Există mai multe tipuri de cancer pancreatic, în funcție de componența sa exocrină sau endocrină. Rar, alte tipuri de cancer se dezvoltă în pancreas, cum ar fi limfomul și sarcomul. Tumorile exocrine pancreatice sunt cele mai frecvente tipuri de cancer pancreatic, iar adenocarcinomul ductal este cel mai des întâlnit tip de tumoră exocrină. Neoplasmul mucinar papilar intraductal este o tumoră care se dezvoltă în ductele pancreasului și produce o substanță, numită mucină. Tumorile endocrine ale pancreasului, numite și tumori neuroendocrine pancreatice, sunt mai puțin frecvente decât tumorile exocrine, reprezentând aproximativ 1% din cancerurile pancreatice și pot fi: insulinom, glucagonom, gastrinom, somatostatinom, VIP-om. Din punct de vedere genetic, 95% din pacienții cu neoplasm pancreatic au mutații la nivelul genei KRAS2 (2).

Majoritatea bolnavilor cu cancer pancreatic prezintă dureri abdominale, scădere ponderală, icter sclero-tegumentar. Tumorile cefalo-pancreatice cauzează prin compresie obstrucție la nivelul ampulei Vater și apariția

icterului. Semnul Courvoisier semnifică asocierea icterului cu prezența vezicii biliare palpabile, mărită, nedureroasă și este sugestiv pentru obstrucția malignă a căilor biliare. 75% din tumorile pancreatice de corp și coadă sunt asociate cu durerea epigastrică, iradiată posterior, care poate crește în intensitate după luarea mesei. Scăderea ponderală apare la unele persoane ca o consecință a inapetenței și a senzației de plenitudine după ce ingeră doar o cantitate mică de alimente (3).

Factorii de risc major includ fumatul, consumul de alcool, substanțele cancerigene, pancreatita cronică, indicele de masă corporală crescut, dieta cu carne roșie sau prelucrată, antecedentele familiale de neoplasm pancreatic (4).

Modificările biologice întâlnite sunt anemie normocromă ușoară, trombocitoză, sindrom de coleastăz, CA 19-9 crescut.

Metodele imagistice de diagnostic sunt computer tomografia, rezonanță magnetică nucleară și ecoendoscopia, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP). Ecoendoscopia cu puncție aspirativă (FNA) sau cu puncție biopsie (FNB - fine needle biopsy) este recomandată în locul puncției percutane, având un risc scăzut de însămânțare peritoneală. Prin ERCP se pot preleva biopsii de la nivelul papilei sau se realizează periaj al căilor biliare sau pancreatice pentru obținerea unui material citologic. În cazul pacienților cu icter prin obstrucția căilor biliare se realizează, prin ERCP, montarea de stenturi biliare, cu drenaj eficient.

Majoritatea cancerelor pancreatice ductale prezintă în momentul diagnosticului determinări secundare. Mai puțin de 20% din cazuri au indicație pentru intervenție chirurgicală radicală. Tratamentul chirurgical este potențial curativ, stabilirea rezecabilității (în tumoră rezecabilă, tumoră borderline, tumoră nerezecabilă) stabilindu-se în funcție de rezultatele examenelor imagistice realizate cu maxim 4 săptămâni anterior operației. Procedura chirurgicală este reprezentată de duodeno-pancreatectomia cefalică, pentru tumorile cefalo-pancreatice, respectiv pancreatectomia stângă pentru tumorile corporeo-caudale (4).

Tratamentul chimioterapic neoadjuvant sau adjuvant este stabilit de către medicul oncolog pentru toate stadiile bolii și poate include regimuri bazate pe cisplatin, gemcitabină, 5 fluorouracil (5FU), precum și FOLFIRINOX (5 FU, oxaliplatin, irinotecan, leucovorin). Radioterapia pentru pacienții cu cancer pancreatic este recomandată în cazul tumorilor rezecabile și a tumorilor borderline (radioterapia neoadjuvantă), precum și în cazul

tumorilor rezecabile, avansate local, cu recurență locală. În scop paliativ, radioterapia este recomandată pentru ameliorarea durerii, sângerării, stenozei duodenale la pacienții cu boală progresivă sau recurență locală. Controlul durerii poate necesita doze crescute de antialgice, radioterapie sau infiltrația plexului celiac cu alcool. Îndrumarea către o echipă de îngrijire paliativă este esențială (4).

Concluzii

În concluzie, cancerul pancreatic este o boală cu un prognostic extrem de rezervat. Diagnosticarea și prelevarea de biopsii de la nivelul formațiunii tumorale se poate realiza prin biopsie percutană, laparoscopie exploratorie, prin ecoendoscopie cu puncție aspirativă (FNA-fine needle aspiration), cu puncție biopsie (FNB-fine needle biopsy) sau prin colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) cu periajul căilor biliare sau pancreatice și obținerea de material citologic. Pacienții cu icter prin obstrucția căilor biliare pot beneficia de montarea de stenturi biliare, prin ERCP.

Bibliografie

1. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388(10039):73-85.
2. Cancer. Net Editorial Board; Types of pancreatic cancer; American Society of Clinical Oncology (ASCO) - Cancer.Net; Jun 26, 2012. www.cancer.net (accesat 29 ian 2019).
3. Ryan DP, Section Editor: Kenneth K Tanabe, Deputy Editor: Diane MF Savarese; Patient education: Pancreatic cancer (Beyond the Basics); Pancreatic cancer symptoms. www.uptodate.com (accesat 25 ian 2019).
4. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Carcinoma of the pancreas. Oxford Handbook Of Clinical Medicine Ninth Edition, Oxford Medical Handbooks, pag. 276.

29. COLANGITA BILIARĂ PRIMARĂ SERONEGATIVĂ – DILEMĂ DIAGNOSTICĂ

Elena CHIRVAS, Iulianna LUPAȘCO, Eugen TCACIUC, Adela ȚURCANU, Andrei MUNTEANU

Introducere

Ciroza biliară primitivă (colangita biliară primară) este o afecțiune hepatică cronică, progresivă, autoimună. Factorii posibili asociați cu debutul și perpetuarea injuriei ductelor biliare sunt genetici, de mediu și imunologici. Boala se caracterizează prin leziuni ale ductelor biliare interlobulare și septale, ce duc la acumularea de bilă și toxine (colestază) și în timp la distrugerea țesutului hepatic, fibroză și ciroză. Boala se întâlnește mai frecvent la femei în a 3-a decadă a vieții, de altfel pruritul cutanat este adesea unicul simptom precoce al bolii, precedând cu mult timp restul manifestărilor clinice (icter, xantoame, xantelasme etc.).

Prezentarea cazului

Pacienta B.T., sex feminin, vârsta de 49 ani, cusătoreasă, internată în secția Hepatologie, Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", în perioada 24.10.2018 – 13.11.2019.

Date clinice. La momentul vizitei pacienta prezenta acuze ca prurit cutanat episodic, de intensitate ușor - moderată, preponderent pe torace, abdomen, brațe, uneori dureri în hipocondrul drept cu caracter de înțepături, mai rar cu iradiere sub omoplatul drept (fără legătură cu mesele, efortul fizic, emoțiile), astenie fizică.

Istoricul bolii: Se consideră bolnavă din toamna anului 2017, de când s-au detectat modificări în analiza biochimică serică (s-a adresat la medic în legătură cu durerile în regiunea lombară a coloanei vertebrale; pacienta relatează administrare de antiinflamatoare nonsteroidiene în decurs de o lună). Indicii biochimici (04.10.2017): ALT 159 U/L, AST 127 U/L, GGT 730 U/L, FA 2418 U/L, bilirubina 17,2 umol/L, markerii hepatitici virali: Atg HBs negativ, Atc AntiHBc pozitivi, Atc AntiHBs pozitivi, Atc AntiHDV negativi, Atc AntiHVC negativi, PCR ADN-VHB (cantitativ)-negativ. Markerii autoimuni: AMA-M2 negativ, ANA negativ. Onco-markerii (alfa- fetoproteina, CA19-9, CEA) negativi. Ecografia organelor abdominale: hepatomegalie (LD 16cm, LS 6,1cm, ecogenitate medie a

parenchimului hepatic). Pe fundal de tratament cu acid ursodezoxicolic 600mg/zi, Silimarina 450mg/zi, în decurs de 3 luni, indicatorii biochimici în descreștere: ALT 159→69,7 U/L, AST 127→75,7 U/L, GGTP 730→279 U/L, FA 2418→1035 U/L, trombocitele $147 \times 10^9/L$.

Din februarie până în mai 2018 nu a urmat nici un tratament. În mai 2018 se observă creșterea repetată a transaminazelor: ALT 190 U/L, AST 139 U/L. La ecografia abdominală, în proiecția hilului hepatic, câțiva ganglioni limfatici cu diametrul până la 2,6 cm. Pe fundalul tratamentului cu acid ursodezoxicolic 600mg/zi, indicii biochimici se micșorează (15.06.2018): ALT 116 U/L, AST 90 U/L, GGT 564 U/L, FA 805 U/L. Tomografia computerizată a organelor abdominale: ganglionii limfatici intra/retroperitoneali nu sunt măriți, căile biliare intrahepatice și căile biliare extrahepatice nu sunt dilatate, aspect CT de colecistită cronică. Fibroscan: rigiditatea hepatică - 10.5 kPa (F3 după Metavir), Steatoza - S0. De aproximativ o lună administrează la indicațiile medicului Esentiale 300mg 2cp x 3ori/zi.

Antecedente patologice: neagă hepatită virală acută, TBC. În 2016 - gușă nodulară grad I-II, în 2018 - tiroidită autoimună, forma nodulară cu eutiroidie (administrează Euthyrox 50μg/zi).

Examenul fizic: limba ușor saburală, la palparea superficială abdomenul este sensibil în epigastru și în hipocondrul drept, percutor dimensiunile ficatului după Kurlov: 15x11x10 cm, la palparea profundă - marginea inferioară a ficatului este semielastică, rotunjită, suprafața netedă, splina percutor 10x6cm.

Diagnostic prezumtiv. Hepatită autoimună? Colangită biliară primară? Colangită cronică lentă, bacteriană, în acutizare? Colecistită cronică acalculoasă, în acutizare? Infecție cronică VHB, forma Atg HBs negativă? Tiroidită autoimună, forma nodulară cu eutiroidie.

Investigații de laborator și imagistice:

- Hemoleucograma:

WBC $6,107 \times 10^3/uL$, NEU 2,347 (38,42%), LYM 2,307 (7,78%), MONO-0,7512 (12,30%), EOS 0,5963 (9,764%), BASO 0,1060 (1,735%), RBC $4,637 \times 10^6/uL$, Hb 14,06 g/dL, Ht 45,75%, MCV 98,66fL, MCH 30,32pg, MCHC 30,74g/L, RDW 11.84%, PLT $185.3 \times 10^3/uL$, MPV 12.10fL, VSH 13 mm/h.

- Analiza biochimică (ser):

ALT 149,7 → 41,6 U/L, AST 127 → 25,9 U/L, bilirubina totală 13,9 umol/L, FA 902,4 U/L → 510,1 U/L, GGT 586,2 → 301,1 U/L, albumina 29,7 g/L, proteine totale 63,7 g/L, proteina C reactivă 3,53 mg/L, fier 21,6 mmol/L, feritina 136,5 mol/L.

- Coagulograma:

Fibrinogen 3,2 g/L, indice protrombinic 104 %, INR 0,96, timpul de trombină 28 sec, TTPA 28 sec, CFMS 3,5 mg/100 mL.

- Lipidograma:

Colesterol 4,5 mmol/L, HDL-colesterol 1,85 mmol/L, LDL-colesterol 2,43 mmol/L, trigliceride 1,1 μmol/L.

- Markeri autoimuni (ser) (25.10.2018):

Anti ds-DNA 14,3 UI/mL; Anti LKM 1,9 U/mL; AMA-M2 1,8 U/m
Anti MPO (ANCA) 3,6 U/mL; Anti PR3 (ANCA) 2,0 U/mL; ANA - 0,2 U/mL. (10/11/2018): ASMA (metoda ELISA) 11,9 AU/mL.

Profil extins boli hepatice autoimune (Imunoblot): AMA-M2, M2-3E, Sp100, PML, gp210, LKM-1, LV-1, SLA/LP, SS-A, RO-52, Scl-70, Centromer A, Centromer B, PGDH – negativi.

- Imunograma:

(25/10/2018): IgA 2,61 g/L; IgG 12,75 g/L; IgM 2,53 g/L.

(10/11/2018): Ig G (subclasele 1 - 4) (metoda nefelometrică):

Ig G1 679 mg/dL (N 280-800), Ig G2 502 mg/dL (N 115-570), Ig G3 > 201 mg/dL (N 24-125), Ig G4 24,1 mg/dL (N 5- 130).

- Ultrasonografia abdominală:

Ficatul: lobul drept 13,98 cm, lobul stâng 5,94 cm, lob caudat 2,49 cm, contur regulat, parenchimul omogen; căile biliare intrahepatice - nu sunt dilatate. Vena portă la confluență 0,71 cm, în hil 1,26 cm, vena lienală la confluență 0,48 cm, în hil 0,39 cm. Vezicula biliară în formă de pară, dimensiuni 7,39x2,38 cm, pereții 0,3 cm, fără calculi, cudadă infundibular. Coledocul 0,3 cm. Pancreasul cu dimensiuni: cap 2,19 cm, corp 1,54 cm, coada 1,51 cm, contur regulat, structura neomogenă, hiperecogen. Pneumatoza intestinală. Splina 8,47x5,10 cm. Fără lichid liber în cavitatea abdominală. Concluzie: Ficat și splina de dimensiuni normale. Pancreas neomogen. Pneumatoză.

- Endoscopia digestivă superioară: Esofagul permeabil, distal hiperemie a mucoasei. Stomacul se extinde, cu bilă în lumen, pliurile medii; în bulbul duodenal același conținut, pe peretele medial - o cicatrice liniară albă - postulceroasă. Papila Vater este plasată tipic, treimea medie a DII, peretele medial, cilindrică, orificiul extern bine determinat, pliul longitudinal nu este dilatat. În duoden bilă prezentă. Biopsia mucoasei gastrice la H. pylori – pozitivă.

- Cholangiopancreatografia prin RM (MRCP).
Concluzie: fără semne de distensie biliară sau wirsungiană. Hepatomegalie ușoară. Fără formațiuni tumorale.
- Examenul bilei (sondaj duodenal):
Portia A: culoare - galbenă, transparența - tulbure, leucocite 35 - 45c/v, epiteliu - cilindric +, cristale - colesterol +++. Portia B: culoare - galben închisă, transparența - tulbure, leucocite - cantit. mari, cristale - colesterol +++. Portia C: culoare - galbenă, transparența - tulbure, leucocite 6 - 8 c/v, cristale - colesterol ++, lamblii - absente. Investigarea bacteriologică a bilei (30.10.2018): fără creștere bacteriană →(01.11.2018) s-a depistat germene patogen: Klebsiella pneumoniae; creștere bacteriană grad +++++; sensibilă la: Moxifloxacin, Gatifloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Nitrofurantoin, Fosfomicin, Ciprofloxacin, Gentamicin, Amikacin, Meropenem, Imipenem, Ertapenem, Piperacillin /Tazobactam, Amoxicillin/Clavulanic Acid.
- Radiografia cutiei toracice: Bronșită cronică. Hilurile pulmonare structurale. Sinusurile libere. Diafragma net. Cordul - normal.
- Biopsia hepatică percutanată (închisă).

Tipul biopsiei: puncție cu ac fin.

Descriere macroscopică: număr de fragmente 1, lungimea fragmentelor 1,5*0,1cm.

Descriere microscopică:

Aprecierea arhitecturii lobulare: fragmente de țesut hepatic cu dezorganizare parțială (neseemnificativă) a structurii lobulare, hepatocitele tumefiate, hipertrofiate, trabeculele cu arhitectonica păstrată.

Nr. spații porte: Complete Incomplete

Infiltrat inflamator/Cantitatea infiltratului inflamator/ Localizarea infiltratului inflamator: infiltrate limfocitare/limfoplasmocitare portale și periportale (în jurul ductelor biliare) moderate.

Steatoza Macroveziculară Microveziculară

Colestaza: Dilatarea canaliculilor intralobulari cu stază biliară minimală preponderent intracanaliculară. Prezența incluziunilor biliari intracelulare sporadice.

Fibroza: spațiile perilobulare cu reacție minimală spre moderată la picrofuscină cu formare de septuri fine, fibroza parietală ductală

(pericanaliculară/ductală F1) cu îngustarea lumenului (ductopenie relativă ușoară).

Observații: modificări distrofice (degenerescenta proteică asociată cu hidropică/microvacuolară) moderată, focare de hiperchromie nucleară a hepatocitelor în toate secțiunile examinate. Congestie (dilatate) pronunțată a capilarelor sinusoide cu stază, edem interstițial pronunțat.

Teste imunohistochimice:

- CD 8 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de celule limfocitare T supresori citotoxic (Cytotoxic T cell marker), repartizare sporadică difuză în parenchimul hepatic intralobular și moderată în tracturile portale și periductal.
- CD 34 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de endoteliocitele vaselor sangvine și în spațiile periportale în celulele progenitoare/inflamatorii.
- CD 45 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de celule inflamatorii (bazofile, granulocite, limfocite, macrofage/histiocite, monocite și plasmocite), cu repartizare sporadică difuză în parenchimul hepatic intralobular și moderată în tracturile portale și periportale.
- SMA reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de peretele capilarelor sanguine și canaliculilor/ducturilor biliari (numărul acestora fiind relativ redus).

Concluzie histopatologică/diagnostic:

Secțiunile colorate la H-E, Picrofuschină metoda Van Gieson, 4 markeri IHC:

- 1 fragment (1,5x0,15-0,1 cm pe secțiunile la parafină) constituind piesa prelevată din ficat prin puncție biopsie, prezintă structura histologică ficatului (spații porte 5 complete și 7 incomplete).
- Fragmente de țesut hepatic cu dezorganizare parțială a structurii lobulare, hepatocitele tumefiate, hipertrofiate, trabeculele cu arhitectonica păstrată.
- Reprezintă infiltrate limfocitare/limfoplasmocitare (celularitate mixtă colorație convențională H-E) portale și periportale (în jurul ducturilor biliari) minimale/moderate.
- Steatoza fiind minimal reprezentată (macroveziculară - 1%; microveziculară - 5% în asociere cu degenerescenta hidropică/microvacuolară din suprafața secțiunilor examinate).
- Dilatarea canaliculilor intralobulari cu stază biliară minimală

preponderent intracanaliculară. Prezența incluziunilor biliare intracelulare sporadice.

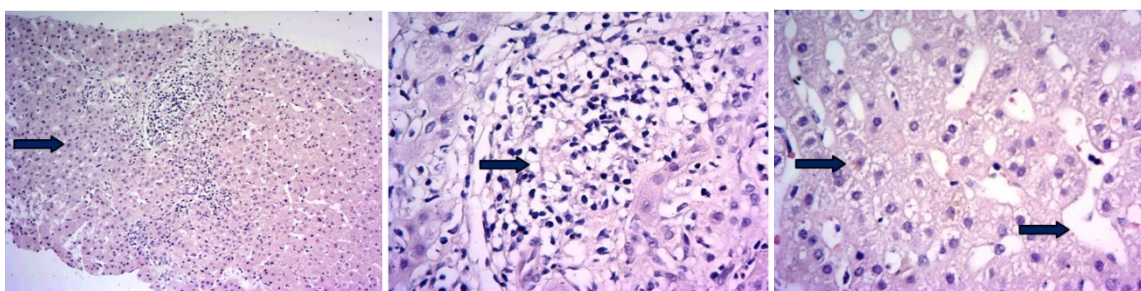
- Fibroza – (spațiile perilobulare cu reacție minimală spre moderată la picrofuscină cu formare de septuri fine, fibroza parietală ductală (pericanaliculară/ductală F1) cu îngustarea lumenului (ductopenie relativă ușoară).
- Modificări distrofice (degenerescența proteică în asocieră cu hidropică/microvacuolară) moderată, focare de hipercromie nucleară a hepatocitelor în toate secțiunile examinate. Congestie (dilatare) pronunțată a capilarelor sinusoide cu stază, edem interstițial pronunțat.

Luând în considerație istoricul bolii, rezultatele analizelor de laborator (biochimice, imunologice etc), tabloul histopatologic și reacțiile IHC pot sugera diagnosticul de inițierea colangitei autoimune (pericanaliculară/ductală F1) și prezența trăsăturilor coexistente ale afectării componentelor biliare mediate imune sau a variantelor acesteia. Componentele lobulare (hepatocitele) prezintă caractere morfologice de hepatită cronică cu activitate minimală.

Recomandări:

1. Integrarea rezultatului histopatologic sugestiv în context clinic.
2. Supraveghere în dinamică.
3. Repetarea probelor hepatice (biochimice, imunologice, serologice etc).
4. Excluderea inducerii/asocierii hepatitei medicamentoase (diverse tratamente ex. AINS) sau infecției virale (ex. CMV, herpes) etc.
5. Supraveghere în dinamică, La necesitate, biopsie repetată 13.05.2019 (Dr. Andrei Munteanu)

Imagini histopatologice



a)

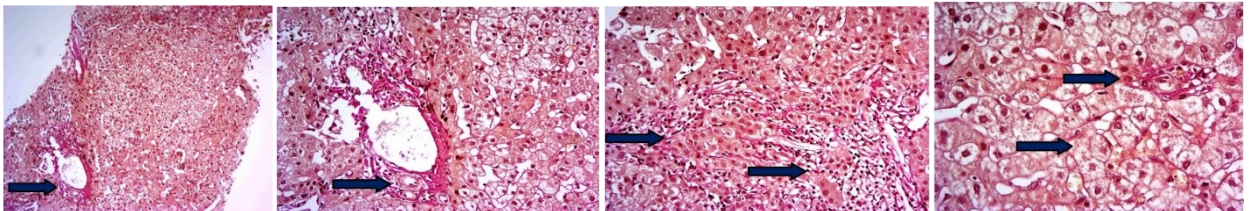
b)

c)

➤ **Colorație uzuală - Hematoxină – Eosină (a – x10; b – x40; c - x40)**

- a) Dezorganizare parțială a structurii lobulare, hepatocitele tumefiate, hipertrofiate, trabeculele cu arhitectonica păstrată.

- b) Infiltrat limfocitar/limfoplasmocitar (celularitate mixtă colorație convențională H-E) portale și periportale (în jurul ducturilor biliari) minimale/moderate.
- c) Modificări distrofice (degenerescenta proteică în asociere cu hidropică/microvacuolară) moderată, focare de hiper Cromie nucleară a hepatocitelor în toate secțiunile examinate. Congestie (dilatate) pronunțată a capilarelor sinusoide cu stază, edem interstițial pronunțat.



a)

b)

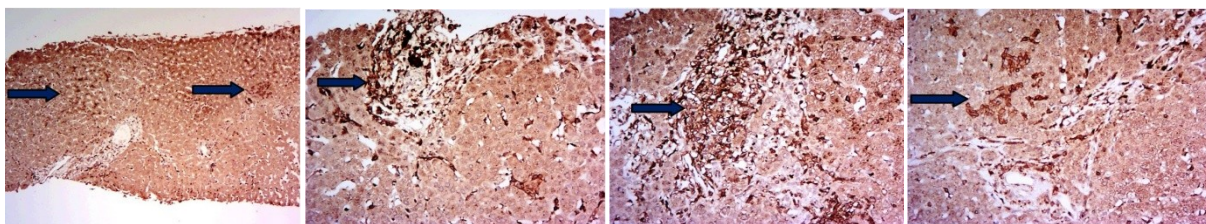
c)

d)

➤ **Colorație histochimică – picrofuchsină van Gieson (a – x10; b - x20; c – x20; d – x40)**

- a) Spațiile, perilobulare cu reacție minimală spre moderată la picrofuchsină cu formare de septuri fine, îngustarea lumenului (ductopenie relativă ușoară).
- b) Fibroza parietală ductală (pericanaliculară/ductală F1).
- c) Infiltrat limfocitar/limfoplasmocitar (celularitate mixtă colorație convențională H-E) portale și periportale (în jurul ductelor biliare) minimale/moderate.
- d) Modificări distrofice (degenerescenta proteică în asociere cu hidropică/microvacuolară) moderată, focare de hiper Cromie nucleară a hepatocitelor în toate secțiunile examinate. Congestie (dilatate) pronunțată a capilarelor sinusoide cu stază, edem interstițial pronunțat. Fibroza parietală ductală (pericanaliculară/ductală F1).

Colorații imunohistochimice



a)

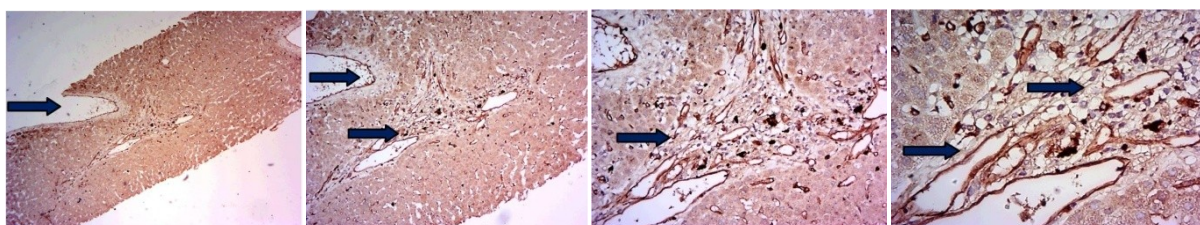
b)

c)

d)

➤ **Reacție imunohistochimică CD 8 (a – x10; b – x40; c – x40; d – x40)**

CD 8 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de celule limfocitare T supresori citotoxic (Cytotoxic T cell marker) repartizare sporadică difuză în parenchimul hepatic intralobular și focală moderată în tracturile portale și periductal.



a)

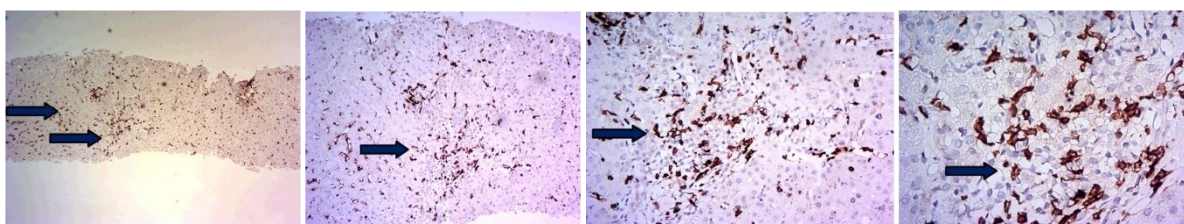
b)

c)

d)

➤ **Reacție imunohistochimică CD 34(a – x5; b – x10; c – x40; d – x40)**

CD 34 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de endoteliocitele vaselor sangvine și în spațiile periportale în celulele progenitoare/inflamatorii.



a)

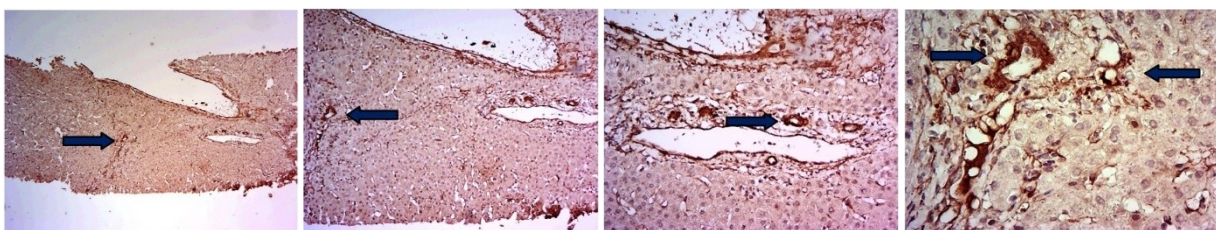
b)

c)

d)

➤ **Reacție imunohistochimică CD 45(a – x5; b – x10; c – x40; d – x40)**

CD 45 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de celule inflamatorii (bazofile, granulocite, limfocite, macrofage/histiocite, monocite și plasmocite) cu repartizare sporadică difuză în parenchimul hepatic intralobular și focală moderată în tracturile portale și periportale.



a)

b)

c)

d)

➤ **Reacție imunohistochimică SMA(a – x5; b – x10; c – x20; d – x40)**

SMA reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de peretele capilarelor sanguine și canaliculilor/ductelor biliare (numărul acestora fiind relativ redus moderat).

Lamele microscopice au fost examinate și analizate cu microscopul Leica DM2000, imaginile au fost efectuate cu ajutorul camerei digitale Motic Smart CAM 5 Mpx.

Diagnostic clinic :

Colangită biliară primară, varianta seronegativă, stadiu de hepatită cronică, activitate moderată → minimal, grad de fibroză Ishac 1. Colangită bacteriană (*K. pneumoniae*) cronică lentă, acutizare. Infecție cronică VHB, forma Atg HBs negativă? Boala de reflux esofagian cu esofagită. Gastrită cronică de tip mixt B și C, în acutizare. Ulcer duodenal cronic, *H. pylori* pozitiv, în remisiune, cicatrice albă. Tiroidită autoimună, forma nodulară cu eutiroidie.

Tratament (în staționar):

- Acid ursodezoxicolic 300 mg 2cp x 2 ori/zi, per os, zilnic.
- Sol. Ciprofloxacina 200mg x 2 ori/zi, i/v, perfuzie, 10 zile.
- Sol. Arginină 250 ml, i/v, perfuzie.

Discuții

Diagnosticul clinic de colangită biliară primară, varianta seronegativă, stadiu de hepatită cronică, a fost stabilit în baza datelor clinico-paraclinice: sexul feminin, vârsta 49 ani, pruritul cutanat, hepatomegalia, prezența sindromului colestatic exprimat, sindromul citolitic moderat, răspunsul pozitiv la tratamentul cu acid ursodezoxicolic (regresia indicilor de

colestază și citoliză), infiltratele limfoplasmocitare portale și periportale (în jurul ducturilor biliare) moderate și reacțiile imunohistochemice (CD8 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de celule limfocitare T supresori citotoxic (Cytotoxic T cell marker) repartizare sporadică difuză în parenchimul hepatic intralobular și focală moderată în tracturile portale și periductal; CD34 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de endoteliocitele vaselor sangvine și în spațiile periportale în celulele progenitoare/inflamatorii; CD 45 reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de celule inflamatorii (bazofile, granulocite, limfocite, macrofage/histiocite, monocite și plasmocite) cu repartizare sporadică difuză în parenchimul hepatic intralobular și focală moderată în tracturile portale și periportale; SMA reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate pronunțată la nivel de peretele capilarelor sanguine și canaliculilor/ducturilor biliare (numărul acestora fiind relativ redus moderat) în speciemenle bioptatului hepatic la examenul histopatologic, fibroza F3 → F1. Sindrom colestatic exprimat, din contul GGT, FA, poate fi însoțit de sindrom citolitic (elevarea ALT, AST). Asocierea sindromului citolitic moderat, prezența manifestărilor extrahepatice autoimune, precum tiroidita autoimună în cazul dat, aprecierea infiltratului limfoplasmocitar periportal în bioptatul hepatic (hepatită de interfață), reacțiile imunohistochemice pozitive la CD8, CD34, CD45, SMA confirmă caracterul autoimun al bolii și ridică suspiciunea prezenței fenomenului Overlap syndrom (asocierea colangitei biliare primare cu hepatita autoimună). Marca histopatologică în colangita biliară primară este ductopenia (dispariția ducturilor biliare, pe fondalul inflamației aseptice cronice a ducturilor biliare), iar pentru hepatita autoimună, infiltratul limfoplasmocitar periportal, cu tendință de a se organiza în foliculi (ceea ce nu s-a observat în cazul dat), este semnul patognomonic al pattern-ului histopatologic. Absența markerilor autoimuni hepatici în ser AMA-M2, ANA, ASMA, Anti-LKM, M2-3E, Sp100, PML, gp210, LKM, LV-1, SLA/LP, ANCA etc., valori normale ale Ig M, Ig G, nu exclud prezența colangitei biliare primare și/sau hepatitei autoimune. Varianta seronegativă (absența markerilor autoimuni hepatici) poate fi întâlnită în fazele precoce ale colangitei biliare primare sau ale hepatitei autoimune, ceea ce este valabil și pentru cazul dat, pozitivarea markerilor fiind posibilă în timp (ceea ce impune monitorizarea lor). Colangiopancreatografia în regim RM exclude colangita sclerozantă primară (pentru care este caracteristică afectarea căilor biliare intra - și extrahepatice, aspectul de "șirag de mărgelă"). Examenul bilei relevă date de colangită cronică bacteriană, care adesea poate însoți bolile colestatice, în cazul dat colangita biliară primară,

fiind necesară asocierea tratamentului antibacterian (reieșind din sensibilitatea la antibiotice), în perioada acutizărilor colangitei bacteriene, la tratamentul de bază de durată cu acid ursodezoxicolic 13-15 mg/kgcorp. Infecția cronică cu VHB, forma Atg HBs negativă (infecția ocultă VHB) poate fi doar presupusă la pacienta din cazul dat (AntiHBc pozitivi, Anti HBs pozitivi, PCR ADN-VHB negativ), deoarece confirmarea acestui statut poate fi doar după aprecierea ADN-VHB în bioptatul hepatic. Detectarea H. pylori în bioptatul mucoasei gastrice (plus datele endoscopiei digestive superioare - cicatrice postulceroasă), servește ca indicație pentru inițierea tratamentului de eradicare a H. pylori.

Concluzii

Stabilirea precoce a diagnosticului, inițierea timpurie a tratamentului, răspunsul pozitiv la administrarea dozelor adecvate de acid ursodezoxicolic presupun un prognostic favorabil al bolii.

Bibliografie

1. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Journal of Hepatology* 2017;66:1265–1281.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017;67:145-172.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015;63:971–1004.
4. European Association for the Study of the Liver. Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2009;51:237–267.
5. Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Annals of Gastroenterology*. 2019;32:1-23.

30. PARTICULARITĂȚILE PANCREATITEI LA COPII

Tatiana RABA

Introducere

Insuficiența pancreatică se instalează când pancreasul nu secretă suficiente enzime digestive pentru a avea loc o digestie normală. Insuficiența pancreatică severă apare în fibroza chistică, pancreatita cronică, precum și în cazul intervențiilor chirurgicale ale tractului gastrointestinal, în care sunt eliminate porțiuni ale stomacului sau pancreasului. La dezvoltarea insuficienței pancreatice pot contribui inclusiv anumite boli gastrointestinale, cum ar fi ulcerul gastric, boala celiacă, boala Crohn și unele boli autoimune (lupusul eritematos sistemic). Formele ușoare de insuficiență pancreatică sunt adesea dificil de diagnosticat și există controverse în rândul specialiștilor privind necesitatea tratamentului.

Prezentarea cazului

Pacient, 15 ani, gen masculin, internat cu dureri abdominale postprandiale tardive, la 1-2 ore după mese, cu durata de 3-4 ore, de tip colicativ în hipocondrul stâng și epigastriu, cedează la administrarea spasmoliticelor, antiacidelor; durerile abdominale iradiază în umărul stâng; grețuri periodice, vărsături repetate, uscăciune în cavitatea bucală, sete, meteorism, diaree cronică 3-4 ori în 24 de ore fără mucus și sânge, scădere ponderală cu 10 kg în ultimele 6 luni. Episoade repetate 1-2 ori/an în ultimii 2 ani. Anamneza bolii: se află în evidența gastroenterologului de la vârsta de 13 ani, de când a fost constatăată gastroduodenită cronică eritematoasă (clinic), hipercogenitate a pancreasului la examenul ecografic abdominal efectuat în ultimii 2 ani în ambulator.

Obiectiv: Dezvoltarea fizică greutate 48 kg (Pc 50), Talia 1,62 m (Pc 25), IMC 18 Kg/m². Stare generală de gravitate medie. Sclere curate, tegumente pale fără erupții, cu ten cenușiu, limba cu depuneri albe. Sistemul respirator și cardiovascular fără patologii, frecvența cardiacă 64/min, frecvența respiratorie 16/min, tensiunea arterială 110/55 mmHg. Sistemul digestiv – abdomenul moale, balonat, sensibil în regiunea epigastrică și subcostală stângă, paraombilical, ficatul este la rebord, indolor, splina normală. Semne de durere abdominale pozitive: Meyo-Robson, Kacia, Keorte, De- Jarden, Mendel, Boassa. Tranzitul intestinal 3-4 scaune/ zi, terciforme, fără

incluziuni patologice. Paraclinic: Hb 126 g/L, hematii $4,1 \times 10^{12}/L$, IC 0,9, leucocite $5,9 \times 10^9/L$, nesegmentate 7%, segmentate 54%, limfocite 31%, eozinofile 4%, VSH 10 mm/h. Analiza biochimică a sângelui: bilirubina totală 17 $\mu\text{mol}/L$, indirectă 13 $\mu\text{mol}/L$, directă 4 $\mu\text{mol}/L$, ALT 25 UI/L, AST 34 UI/L, glucoza 6,2 mmol/L, amilaza în ser 440 U/L (mai mult de $> 3N$), fosfataza alcalină 227 mmoli/L, lipaza serică 120 U/L. Profilul glicemic: ora 7⁰⁰ – 5,1; 10³⁰ – 4,8; 13³⁰ – 7,6; 18⁰⁰ – 4,5; 21³⁰ – 3,8; 03⁰⁰ – 3,8 mmol/L. Examen sumar de urină: densitate - 1015, 1-2 celule epiteliale în câmp, 2-3 leucocite în câmp, eritrocite - absente; cilindri, proteină, glucoză, mucozități – absente. Amilaza urinară 1740 U/L (creștere de 4xN). Coprocitograma - grăsimi neutre +++, creatoree++. Elastaza 1 pancreatică în materiile fecale – 140 $\mu\text{g}/\text{g}$. Ecografie transabdominală – fără modificări hepatice și ale veziculei biliare, pancreasul cu ecogenitate difuză sporită, crescut în volum 27x15x28 mm, ductul pancreatic ușor dilatat, absența calcificărilor și a chisturilor. Endoscopie digestivă superioară: gastroduodenopatie eritematoasă, H. pylori +++, pH = 1,1.

Discuții

Analizând datele anamnestice și clinico-paraclinice expuse mai sus a fost stabilit următorul diagnostic de bază:

1. Pancreatită cronică interstițială, formă ușoară, cu insuficiență exo-și endocrină, evoluție recidivantă.
2. Gastroduodenită cronică eritematoasă, de etiologie Hp (pozitiv), în fază de acutizare, hiperaciditate.

Conform anamnezei, debutul maladiei cronice a pancreasului la pacientul dat a avut loc la vârsta de 13 ani, când a fost diagnosticată gastroduodenită cronică eritematoasă și hiperecogenitatea pancreasului la examenul ecografic abdominal efectuat ambulator. Reieșind din cele expuse, precum și faptul că pacientul prezenta dureri abdominale periodice, localizate în hipocondrul stâng, cupate temporar cu spasmolitice, iar tratamentul antiinflamator empiric efectuat nu a indus o remisie îndelungată, examenul clinico-paraclinic aprofundat cu aprecierea stării funcționale endo și exocrine a pancreasului, efectuarea examenului prin tomografie computerizată abdominală cu contrast pentru precizarea definitivă a diagnosticului era necesar a fi efectuat la apariția primelor acuze și manifestări specifice. Localizarea durerii abdominale în hipocondrul stâng și prezența punctelor dolore specifice de afectare a pancreasului în lipsa semnelor de abdomen acut, precum și cuparea sindromului dolor abdominal

cu spasmolitice sunt semne caracteristice afectării pancreasului și necesită examen complex specializat și diferențiat. Diagnosticul de bază și cel concomitent au fost confirmate definitiv peste 2 ani de la debutul maladiei de bază, fapt ce a diminuat calitatea vieții adolescentului.

Patologia cronică a pancreasului la copii în ultimii ani a devenit tot mai frecventă și poate fi diagnosticată la fiecare al 12-a pacient cu dureri abdominale, maladia având o frecvență de 5-9% în structura afecțiunilor cronice digestive pediatrie. Este cunoscut că pancreasul are două tipuri de secreție: incretorie și excretorie, secretând în intestin între 1,5-2 l de suc, o parte din hormoni ce reglează metabolismul glucidelor, inclusiv somatostatina, care este un inhibitor activ al propriei secreții. În acest “dualism” funcțional și biologic important al pancreasului este regăsită vulnerabilitatea acestui organ.

Multipli factori predispozanți, precum și alte afecțiuni cronice inflamatorii ale tractului digestiv precum gastroduodenita cronică neinfecțioasă și cea indusă de *H. pylori*, afecțiunile cronice ale veziculei biliare, hepatopatiile cronice virale și nevirale duc la alterarea funcțiilor pancreasului. Procesul diagnostic al pancreatitei cronice dobândite la copii este unul dificil, maladia deseori evoluând subclinic sub formă de dereglări funcționale și necesitând o abordare cu mare acuratețe profesională. Actualmente, gastroenterologii pediatri tot mai frecvent utilizează noțiunea de insuficiență exocrină pancreatică, care se caracterizează prin diminuarea sintezei fermenților pancreatici și/sau secreția și realizarea activării lor în intestin, astfel fiind diminuate funcțiile digestive ale pancreasului.

Conform recomandărilor ESPGHN 2014, insuficiența exocrină a pancreasului (IEP) este primară (congenitală) și secundară (dobândită), iar după mecanismul de realizare – absolută și relativă. Insuficiența exocrină primară (congenitală) este formată în perioada intrauterină și indusă de defectele genetice și dereglările din perioada embriogenezei, cea mai expresivă formă fiind mucoviscidoza. Insuficiența exocrină secundară a pancreasului este indusă de maladiile digestive în perioada postnatală. IEP absolută se caracterizează prin eliberarea insuficientă a fermenților pancreatici în duoden din motivul secreției insuficiente și dereglarea evacuării prin ducturile pancreatice. IEP relativă este condiționată de lipsa condițiilor adecvate de activare a fermenților pancreatici în duoden. Acestea pot fi favorizate de multipli factori precum pH în duoden, cantitatea de acizi biliari secretați, hiperaciditatea gastrică etc. IEP dobândită la copii este întâlnită în pancreatitele acute și cronice la copii, în tulburările nutriționale protein-energetice de grad II-III, în celiachie, disfuncții ale sfincterului Oddi, în gastroduodenite cronice, boală ulceroasă, gastroenterocolite

postinfecțioase, sindrom de malabsorbție etc. Insuficiența exocrină secundară dobândită în pancreatita cronică la copii este o stare rar întâlnită. Semnele clinice ale IEP la copii sunt polimorfe și frecvent expresive, iar uneori evoluând subclinic, exprimate prin sindrom dispeptic (meteorism, tranzit terciform și gras, polifecalie), sindrom dolo abdominal și puncte dolo specifice în regiunea proiecției pancreasului (Meyo-Robson, Kacia, Keorte, De-Jarden), dereglări nutriționale. Examenul de laborator al IEP la copii este caracterizat prin steatoree din contul grăsimilor neutre (steatoree tip I) la vizualizare sau în coprocitogramă (sunt necesare 3 examinări consecutive), secreție crescută a lipidelor în materiile fecale, diminuarea elastazei 1 pancreatice în materiile fecale până la 200 $\mu\text{g/gcu}$ diverse grade de activitate: moderată 200-150 mg/g; medie 150-100 $\mu\text{g/g}$; înaltă până la 100 $\mu\text{g/g}$.

Principiile tratamentului etiopatogenetic în IEP la copii includ administrarea fermenților pancreatici activi cu scop de substituție, asigurarea unui aport nutritiv caloric și curativ, tratamentul maladiilor concomitente. Cele mai active sunt remediile medicamentoase ale pancreatinei în formă de minimicrosfere 0,7-1,6 mm, care sunt gastrozistente și asigură digestia sincronă a mucusului în duoden. A fost demonstrat că fermenții pancreatici interacționează cu macroorganismul prin intermediul reacțiilor biologice inverse cu colecistokinin-releasing peptida secretată în duoden. Atunci când fermenții pancreatici sunt activi, colecistokinin-releasing peptida este inactivată și sinteza fermenților pancreatici nu este stimulată – are lor „repausul pancreasului”. În cazul deficitului de fermenți pancreatici în duoden colecistokinin-releasing peptida nu se inactivează, aceasta fiind secretată în sânge, astfel fiind stimulată funcția exocrină a pancreasului. Dozele de pancreatină sunt selectate individual pentru fiecare pacient, reieșind din 1000 U lipază/kg la mesele de bază pentru copiii sub 4 ani și 500 U lipază/kg la cei mai mari de 4 ani și adulți. Eficacitatea terapiei cu pancreatină este monitorizată prin gradul de steatoree. Durata terapiei poate fi de la 2-4 săptămâni până la câteva luni individual, concomitent cu tratamentul etiopatogenetic al maladiilor asociate.

Tratamentul pacientului de 15 ani cu pancreatită cronică interstițială, formă ușoară, cu insuficiență exo-și endocrină, evoluție recidivantă, prezentat mai sus, a inclus: dieta 5p (după Pevzner), schema triplă de eradicare a H. pylori cu IPP+amoxicilină+claritromicină timp de 7 zile, drept IPP a fost indicat omeprazolul 20 mgx2 ori/zi timp de 14 zile; spasmolitice parenteral (sol. Drotaverină) 5 zile cu cuparea durerii abdominale, pancreatină PO 20 000 Ux3 ori/zi la mesele de bază (500 un/lipază/kg/corp/priză) timp de 4 săptămâni, sub controlul dispariției steatoreei, normalizării amilazei urinare.

Eficacitatea eradicării *H. pylori* a fost confirmată prin Ag *H. pylori* negativ peste 4 săptămâni după terminarea tratamentului. Pacientul a fost monitorizat de gastroenterolog pediatru, cu constatarea remisiei clinico-paraclinice.

Concluzii

Insuficiența exocrină a pancreasului la copii frecvent este o manifestare a pancreatitei cronice dobândite, secundare, asociată cu alte afecțiuni cronice ale tractului digestiv și necesită depistare timpurie la gastroenterolog pediatru. Semnele clinice și paraclinice ale pancreatitei cronice dobândite și ale insuficienței exocrine ale pancreasului la copii includ: prezența sindromului dolo abdominal postprandial tardiv, peste 1-2 ore după mese, de tip colicativ în hipocondrul stâng, care cedează la administrarea spasmolitice și antiacidelor; uscăciune în cavitatea bucală, sete, meteorism, diaree cronică 3-4 ori/zi cu scaune terciiforme fără incluziuni patologice, iradierea durerilor abdominale în umărul stâng, prezența punctelor dolo pancreatice la palpare, amilazurie cu 4N, creșterea și steatoree, diminuarea activității elastazei 1 pancreatice în materiile fecale, creșterea dimensiunilor pancreasului la sonografia abdominală, cu hiperecogenitate difuză a organului. Prezența altor semne clinice digestive, precum semnul Mendel pozitiv, necesită diagnostic clinico-paraclinic multilateral, inclusiv prin endoscopie digestivă superioară și depistarea *H. pylori*, tomografie computerizată abdominală cu contrastarea pancreasului, în scop de diagnostic diferențial cu alte maladii cronice ale tractului digestiv. Tratamentul de bază al insuficienței exocrine a pancreasului la copii include terapia individualizată de substituție cu fermenți pancreatici activi și cea etiopatogenetică a maladiilor digestive asociate, sub controlul gastroenterologului pediatru.

Bibliografie

1. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):261–265.
2. Park A, Latif SU, Shah AU, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):316–322.
3. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(5):591–595.

4. Derikx MH, Kovacs P, Scholz M, et al. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2- MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study. *Gut*. 2015;64(9):1426-33.
5. Fjeld K, Weiss FU, Lasher D, et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2015;47(5):518–522.
6. Ragvin A, Fjeld K, Weiss FU, et al. The number of tandem repeats in the carboxyl-ester lipase (CEL) gene as a risk factor in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(1):29–32.
7. Sanchez-Ramirez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martinez S, Sanchez-Corona J, Villa- Gomez A, Macias-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):534–537.
8. Minen F, De Cunto A, Martelossi S, Ventura A. Acute and recurrent pancreatitis in children: exploring etiological factors. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1501–1504.
9. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2192–2199.

31. AGENȚI BIOLOGICI VERSUS IMUNOSUPRESOARE ÎN TRATAMENTUL BOLII CROHN

Denisa BUCUR, Mădălina ILIE, Gabriel CONSTANTINESCU, Camelia DIACONU

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale reprezintă o inflamație cronică a tubului digestiv. În cazul bolii Crohn, inflamația poate afecta orice parte a tubului digestiv, de la nivelul cavității bucale până la nivelul anusului, în timp ce colita ulcerativă produce ulcerații doar la nivelul rectului și colonului. Incidența bolilor inflamatorii intestinale este în continuă creștere în ultimii ani, în special în țările industrializate, iar prevalența este între 0 – 3% (1).

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 50 de ani, fumător 20 pachete-an (PA), cunoscut cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC), hipertensiune arterială, psoriazis, apendicectomizat, în luna noiembrie 2009 a fost diagnosticat cu boală Crohn ileală, formă nestructurizantă nepenetrantă, în tratament la momentul prezentării cu Infliximab 5 mg/kgc la 8 săptămâni. Se internează în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgență București în octombrie 2018 pentru persistența scaunelor diareice (3-4 scaune diareice/zi), însoțite de tenesme rectale și senzație de defecație imperioasă. Reținem din antecedentele pacientului că acesta a urmat tratament în trecut cu Budesonide 9 mg/zi, cu obținerea remisiunii clinice și normalizarea sindromului inflamator biologic, dar cu reapariția simptomatologiei și creșterea nivelului proteinei C reactive (PCR) la tentativa de scădere a dozelor. S-a încercat introducerea Azatioprinei în schema terapeutică, însă pacientul a dezvoltat pancreatită acută în primele săptămâni de administrare a preparatului. S-a inițiat ulterior terapia cu Adalimumab, obținându-se inducția și apoi menținerea remisiunii clinice și paraclinice timp de 5 ani, motiv pentru care s-a decis întreruperea terapiei biologice în martie 2017. În februarie 2018 pacientul s-a prezentat cu scaune diareice multiple (6-7/zi) și durere abdominală, sindrom inflamator prezent.

Colonoscopia efectuată pe 31.01.2018 a decelat ampula rectală cu mucoasă de aspect normal, mucoasa normală pe toată lungimea colonului, valva ileo-

cecală de aspect normal. Examinarea ultimilor 20 cm de ileon terminal a evidențiat mucoasa intens edemațiată, cu multiple ulceratii aftoide (20-30 elemente) și edem, motiv pentru care s-au prelevat biopsii multiple pentru examenul histopatologic. Diagnosticul endoscopic a fost de boala Crohn ileală - recidivă inflamatorie. Rezultatul examenului histopatologic a descris fragmente de mucoasă de tip intestin subțire care prezintă inflamație difuză limfoplasmocitară și granulocitară în lamina propria și musculara mucoasei, applatizarea vililor, glande secretante fără atipii.

S-a dozat titrul anticorpilor anti-Adalimumab, care au fost prezenți peste limita normală (18,5 AU/ml) și s-a decis inițierea terapiei cu Infliximab 5 mg/kgc (5 fl/8 săptămâni). La 6 luni de la inițierea tratamentului cu Infliximab, pacientul acuză dureri abdominale importante, scaune diareice (în special noaptea), însoțite de tenesme rectale și senzația de defecație imperioasă.

La examenul obiectiv pacientul are stare generală mediocră, este normoponderal, cu leziuni eritemo-scuamoase la nivelul palmelor și gambelor, fără edeme gambiere, fără adenopatii palpabile, sistemul muscular este normoton normokinetic, reflexele osteo-tendinoase (ROT) prezente bilateral, murmurul vezicular prezent bilateral, fără raluri, tensiunea arterială (TA) 130/75 mmHg, alura ventriculară (AV) 98 bpm, regulat, abdomen suplu, mobil cu respirația, dureros spontan și la palpare în flancul drept și hipogastru, tranzitul intestinal accelerat (6-7 scaune/zi), micțiuni fiziologice.

Paraclinic, s-a decelat sindrom inflamator important, leucocite $14,100/\text{mm}^3$, hemoglobina 15 g/dL, trombocite $351,000/\text{mm}^3$, PCR 30 mg/dL, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) 80 mm/h, albumină, lipază, potasiu, sodiu, glicemie, trigliceride, colesterol, creatinină, transaminaze, fier, gama-glutamyltransferaza (GGT), sumar de urină, urocultură normale. Examenul coproparazitologic, coprocultura, toxina A și B Clostridium difficile au fost negative.

S-a efectuat colonoscopie, care a decelat mucoasa rectală și colonică de aspect normal, valva ileo-cecală de aspect normal și pe ultimii 20 cm de ileon terminal mucoasa cu hiperemie și edem important – se prelevează biopsii pentru a se trimite spre laboratorul de anatomie patologică (Fig. 1, 2, 3).

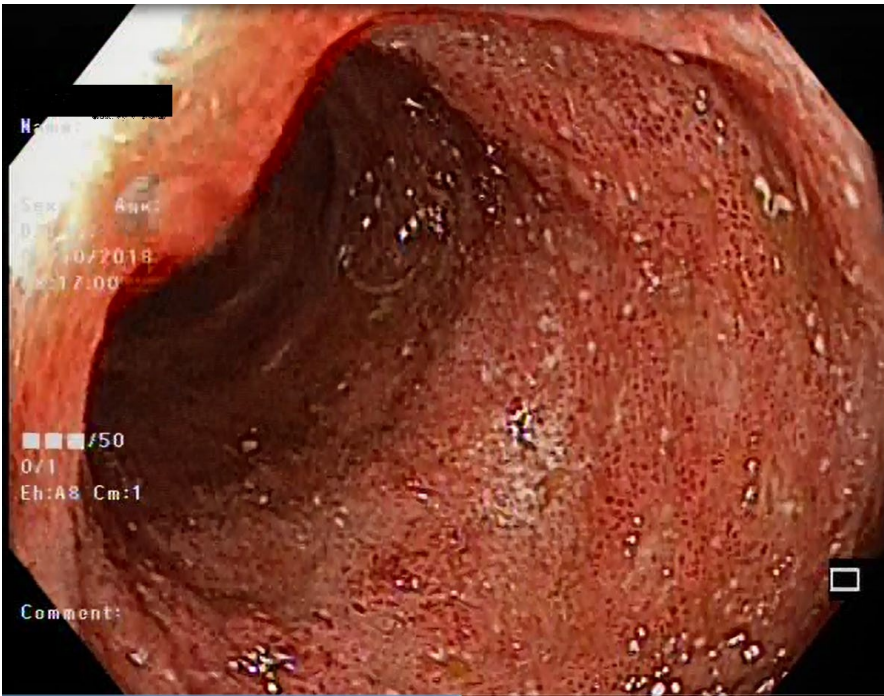


Figura 1. Imagine de colonoscopie care evidențiază mucoasa ileală cu hiperemie.



Figura 2. Imagine de colonoscopie care evidențiază mucoasa ileală cu edem și eroziuni.



Figura 3. Imagine de colonoscopie care evidențiază prelevarea de biopsii din mucoasa ileală afectată.

La examenul endoscopic s-a evidențiat esofagită de reflux Los Angeles grad A, mucoasa gastrică eritematoasă la nivel medio-corporeal și antral – biopsii (Fig. 4) și mucoasa bulbară cu eritem și edem important (Fig. 5). S-a ridicat suspiciunea de boală Crohn gastro-duodenală.



Figura 4. Imagine de endoscopie digestivă superioară care evidențiază mucoasa gastrică antrală cu eritem.

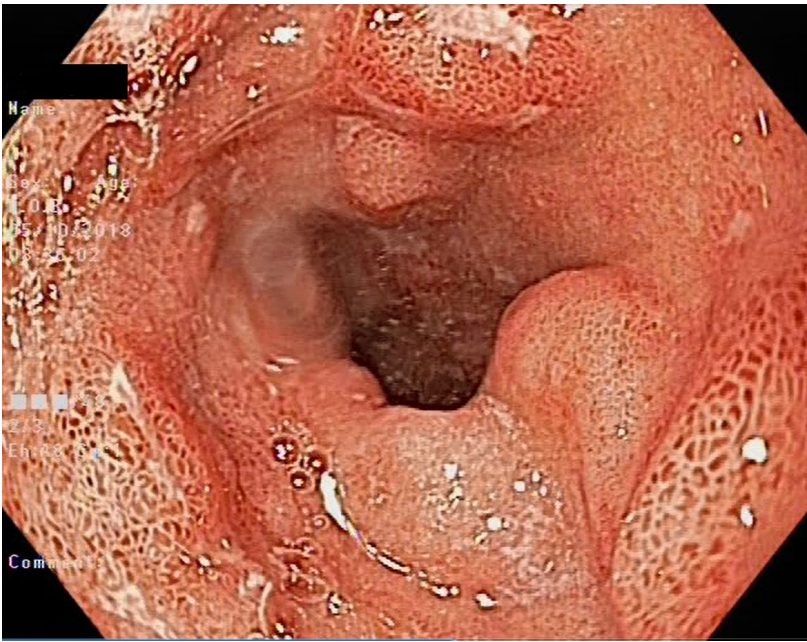


Figura 5. Imagine de endoscopie digestivă superioară care evidențiază mucoasa duodenală cu edem important și eritem.

S-a decis dozarea anticorpilor anti Infliximab care erau prezenți cu titru de 635 AU/mL, concentrația serică a Infliximab scăzută (<0,4 ng/mL) și s-a decis întreruperea tratamentului biologic cu Infliximab și inițierea tratamentului cu Metotrexat 25 mg/săptămână, intramuscular (i.m.) timp de 3 luni, ulterior 15 mg/săptămână i.m. Simptomatologia pacientului s-a ameliorat progresiv, cu reducerea numărului de scaune și dispariția durerilor abdominale, putându-se observa de asemenea și reducerea leziunilor de psoriazis.

Discuții

În concluzie, am prezentat cazul unui pacient în vârstă de 50 de ani, cunoscut cu boală Crohn ileală, cu multiple eșecuri terapeutice în antecedente, în tratament cu Infliximab, sub care a dezvoltat creșterea numărului de scaune/zi însoțite de tenesme rectale, motive ce au ridicat suspiciunea de reactivare a bolii. Testele paraclinice au arătat sindrom inflamator important, iar examenele endoscopice au arătat leziuni atât la nivel ileal, cât și gastro-duodenal. Testele din materiile fecale au infirmat o suprainfecție bacteriană sau parazitară, motiv pentru care s-a decis continuarea investigațiilor și efectuarea anticorpilor anti-Infliximab, ca și concentrația serică a Infliximabului. Rezultatele au arătat un număr crescut de anticorpi anti-Infliximab, ceea ce a determinat modificarea tratamentului, de pe tratamentul biologic cu antiTNF pe terapia cu Metotrexat i.m.

Boala Crohn este o afecțiune apărută în urma interacțiunii atât a factorilor genetici cât și de mediu, întâlnită în special în rândul pacienților tineri și în țările dezvoltate (2). Simptomele diferă de la pacient la pacient, însă cele mai frecvente sunt scaunele diareice cu sau fără sânge sau mucus, durerile abdominale și scăderea ponderală (3). Sunt frecvente situațiile în care diagnosticul este întârziat din cauza simptomelor destul de comun întâlnite în practica medicală și interpretate ca sindrom de intestin iritabil. În ciuda faptului că sindromul de intestin iritabil este mai frecvent întâlnit comparativ cu bolile inflamatorii intestinale, asocierea unor simptome sistemice (anorexie, febră) sau prezența de sânge în materiile fecale trebuie să tragă un semnal de alarmă și să conducă la efectuarea unor investigații suplimentare (4).

Din punct de vedere paraclinic, cele mai întâlnite modificări sunt reprezentate de anemie, trombocitoză, sindrom inflamator (VSH și PCR crescute) (5). Prima linie de diagnostic este reprezentată de efectuarea unei colonoscopii complete, cu intubarea valvei ileo-cecale și prelevarea de biopsii din ileonul terminal și din toate segmentele colonului (6). Colonoscopia cu intubarea valvei ileo-cecale este superioară ca diagnostic tehnicilor imagistice (RMN, CT), mai ales în cazul leziunilor ușoare (7).

În ceea ce privește tratamentul bolii Crohn, în formele ușoare se preferă administrarea de Budesonid pe cale orală. În formele moderate cu localizare ileo-cecală se preferă administrarea de Budesonid sau corticoterapie sistemică, iar în cazurile severe se începe cu administrarea de corticoterapie sistemică și ulterior inițierea terapiei biologice cu anti TNF (8, 9). În cazul pacienților cu boală Crohn cu afectare esofagiană sau gastro-duodenală, se recomandă adăugarea terapiei cu inhibitori de pompă de protoni, însă prognosticul este unul slab. Metotrexatul este un imunosupresor rezervat pacienților cu boală activă, refractară la purine sau la tratamentul cu anti TNF (10).

Concluzie

Boala Crohn este o patologie incurabilă, cu posibilitatea de afectare a întregului tub digestiv, iar tratamentul administrat trebuie individualizat. Metotrexatul este folosit pentru inducerea remisiunii la doza de 25 mg/kgc i.m. și ulterior pentru menținerea remisiunii la doze de 15 mg/kgc i.m.. În primele luni de tratament pacientul trebuie urmărit îndeaproape, pentru a descoperi la timp eventuale reacții adverse, ca de exemplu fibroza hepatică, aplazia medulară sau diverse forme de infecții. De asemenea, este dovedită eficiența Metotrexatului pentru leziunile de psoriazis, ca și în cazul

prezentat, la care tratamentul cu Metotrexat a condus la o ameliorare atât a simptomelor digestive, cât și cutanate.

Bibliografie

1. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 313-321.
2. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, et al. Crohn's disease. *BMJ* 2014;349:g6670.
3. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-1532.
4. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis-how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:614-20.
5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-22.
6. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30:167-72.
7. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging* 2008;33:407-16
8. Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319-30.
9. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD002913.
10. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, et al. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:224-33.

32. ABORDAREA COMPLEXĂ NECHIRURGICALĂ A UNEI COLECȚII PANCREATICE NECROZATE

Oana PLOTOGEA, Mădălina ILIE, Vasile ȘANDRU, Camelia DIACONU

Introducere

Colecția necrotică pancreatică (walled-off pancreatic necrosis, WOPN) este diagnosticată în 15% dintre cazurile de pancreatită acută severă (1). Tratamentul conservator al pancreatitei acute permite întârzierea necesității terapiei intervenționale până la formarea WOPN, aceasta apărând, de obicei, la cel puțin patru săptămâni de la debutul bolii. S-a dovedit o reducere semnificativă a ratei mortalității prin efectuarea unui tratament conservator în fazele inițiale ale pancreatitei acute necrozante, respectiv amânarea necrosectomiei până în fazele tardive ale pancreatitei, cu constituirea colecțiilor (2). Tratamentul intervențional este recomandat pacienților cu simptome clinice (incluzând suprainfecția zonei de necroză), în timp ce managementul pacienților asimptomatici nu este bine definit. Există numeroase opțiuni terapeutice: drenajul percutanat, drenajul endoscopic, drenajul laparoscopic, necrosectomia sau o combinație a acestor terapii (3). În ultimul deceniu, managementul WOPN s-a îndreptat spre abordări mai puțin invazive. Scopul acestor tehnici este de a folosi proceduri minim invazive la fel de eficiente în îndepărtarea țesutului necrotic precum procedura deschisă.

Prezentarea cazului

Prezentăm cazul unui bărbat în vârstă de 57 de ani, cu următoarele antecedente personale patologice: colecistectomie, sindrom metabolic și pancreatită acută necrotică recentă. Acesta a fost tratat conservator în fazele inițiale de evoluție ale pancreatitei acute.

La un interval de 4 săptămâni ulterior episodului acut, pacientul s-a prezentat cu febră și dureri abdominale. Investigațiile de laborator au evidențiat leucocitoză, anemie moderată, sindrom inflamator, nivel seric crescut al lipidelor serice și al enzimelor pancreatice. Imagistic, la tomografia computerizată (CT) s-a decelat o colecție pancreatică cu dimensiuni de aproximativ 7/6 cm, cu margini bine delimitate, septată, cu aer în interior și un aspect lichefiat (necroză). Radiologul a inserat

percutanat, sub ghidaj CT, un tub de dren de 12 Fr în colecția pancreatică (Figura 1). Periprocedural, pacientul a primit antibiotice cu administrare intravenoasă și analgezice.

Drenajul percutanat s-a menținut timp de o săptămână, aspectul lichidului fiind purulent. Pe baza unei culturi microbiologice din conținutul necrotic, pozitivă pentru *Escherichia Coli*, s-a pus diagnosticul de colecție necrotică infectată. Am urmărit pacientul ecografic și, după evaluarea țesutului necrotic restant, masiv cantitativ, am decis abordarea endoscopică a acestei complicații postpancreatită acută. Astfel, am efectuat ecoendoscopie cu un ecoendoscop liniar, cu ajutorul căruia am vizualizat o colecție peripancreatică bine delimitată, situată la o distanță de 3 mm de peretele gastric, comprimând corpul gastric. Aceasta avea o componentă predominant solidă (reziduuri necrotice) și redusă lichidiană și multiple septuri în interior.

Sub ghidaj ecoendoscopic, colecția a fost puncționată folosind un ac de 19 Gauge. După retragerea stiletului, conținutul purulent a fost aspirat pentru a confirma poziția corectă în interiorul colecției. Am decis inserarea unui stent de tip LAMS (lumen-apposing metal stent-lumen cu apoziție de lumen): Hot Axios cu dimensiuni de 15 mm în diametru și 10 mm în lungime. Mecanismul de eliberare al LAMS, îmbunătățit cu un sistem de electrocauterizare, permite puncționarea și eliberarea stentului într-un singur timp. Prin utilizarea acestui sistem, nu a mai fost necesar un timp anterior în care să fie introdus un ac sau ghid, ori o dilatare preliminară. Stentul a fost introdus în siguranță și eficient fără ghidaj fluoroscopic, doar prin tehnici ecoendoscopice și endoscopice (Figurile 2 și 3).

Dupa inserția LAMS, am instilat albastru de metilen prin cateterul percutanat (Figura 4) și l-am urmărit ecografic și endoscopic (Figura 5) cum s-a concentrat la nivelul colecției, și ulterior prin stent s-a eliberat în stomac. Am instilat la nivelul colecției soluție salină sterilă și o soluție conținând peroxid de hidrogen 3% (diluție 1:20) în mod repetat, zilnic, urmând a efectua prima necrozectomie endoscopică la 3 zile după inserția stentului. În total s-au efectuat 3 sesiuni de necrozectomie până la rezoluția completă a necrozei. De fiecare dată am efectuat o lavare intracavitară folosind pompa de apă și am îndepărtat resturile necrotice folosind anse, basket tip Dormia și pensa Alligator. Nu s-au înregistrat complicații majore, ci doar o hemoragie auto-limitată. Am îndepărtat stentul după 3 săptămâni. Rezultatul satisfăcător este dovedit de absența simptomatologiei și regresia completă a colecției la controalele ulterioare.

Legenda figuri (imaginile provin din colecția Laboratorului de Endoscopie

Digestivă, Spitalul Clinic de Urgență București, România):

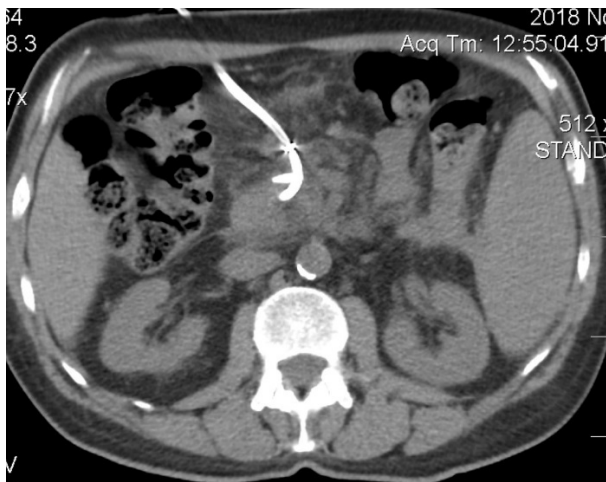


Figura 1. Imagine de tomografie computerizată a unei colecții pancreatice cu tub de dren in situ inserat percutan.

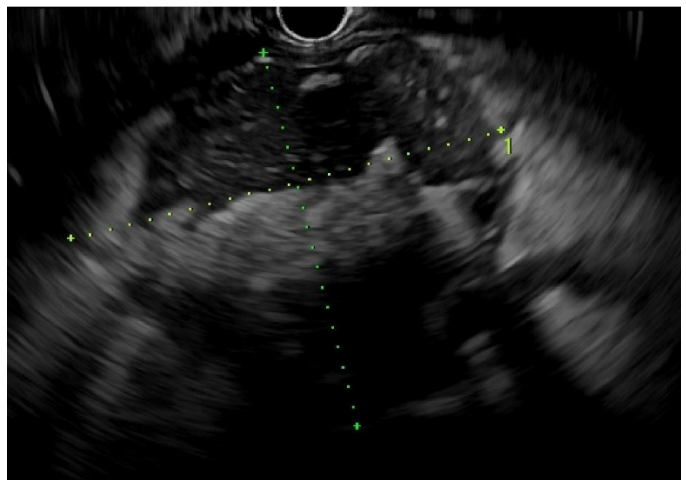


Figura 2. Imagine ecoendoscopică a colecției pancreatice.



Figura 3. Imagine endoscopică a capătului gastric al Hot Axios-ului prin care se exteriorizează lichid purulent din interiorul colecției pancreatice.



Figura 4. Injectarea de albastru de metilen pe tubul de dren percutan.

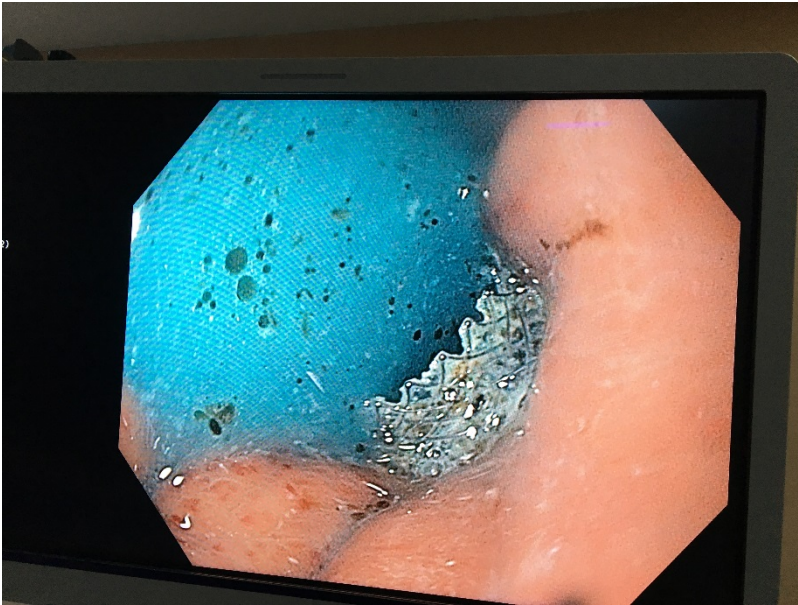


Figura 5. Vizualizarea endoscopică a exteriorizării prin Hot Axios a conținutului colecției cu albastru de metilen injectat percutan.

Discuții

Conform clasificării Atlanta revizuită (4), pancreatita acută este clasificată imagistic în două subcategorii: pancreatită interstițială edematoasă și pancreatită necrozantă. Colecțiile lichidiene peripancreatice acute și pseudochisturile pot complica evoluția pancreatitei edematoase, conținutul acestora fiind strict lichidian. Colecțiile necrotice de tipul WOPN pot complica doar evoluția pacienților cu pancreatită necrotică, conținutul acestora fiind mixt, fluid și cu detritusuri necrotice. Colecțiile acute apar în decursul primelor 4 săptămâni de la debutul bolii. După această perioadă, colecțiile fie se vindecă, fie persistă, dezvoltând un perete bine definit pentru a se transforma în pseudochist sau colecție necrotică (WOPN), după fiecare caz în parte (4).

WOPN se poate vindeca spontan sau poate deveni simptomatică. Apariția simptomatologiei impune efectuarea tratamentului intervențional, în majoritatea cazurilor conținutul necesitând drenaj (5).

Simpla evacuare prin cateter nu este eficientă pentru colecțiile necrotice, întrucât acestea conțin cantități variabile de detritus necrotic solid ce nu poate fi eliminat prin catetere de calibru mic. Evacuarea endoscopică

transmurală este metoda de elecție în această situație (6).

Utilizarea unui LAMS, destinată evacuării transluminale, a fost introdusă în anul 2011, când Shah și Binmoeller (7) efectuează pentru prima dată această procedură. AXIOS SEMS (self-expandable metallic stent – stent metalic expandabil) utilizează un sistem de deploiere a stentului într-un singur timp procedural, pentru a drena eficient colecțiile peripancreatice și pentru a efectua necrosectomie endoscopică prin stent. Pentru evacuarea WOPN, studiile au indicat o eficacitate de 98,9% din punct de vedere tehnic și de 90% din punct de vedere clinic (8). Pentru colecțiile intraabdominale drenate ecoendoscopic, s-a raportat în literatură un succes tehnic de 100%, din care 83% au obținut și rezoluție clinică (9).

În cazul nostru, componenta solidă a colecției necrotice încapsulate a limitat drenajul percutan, fapt dovedit de rezoluția incompletă a acesteia. Terapia percutană s-a dovedit a fi ineficientă în ciuda irigării agresive. În literatura de specialitate (10), terapia percutană, ca unică intervenție terapeutică, a avut o rată de succes mai mică (fiind adesea necesară operația), cu multiple complicații și șanse mai mari de deces, comparativ cu schema terapeutică combinată: drenaj percutan și proceduri endoscopice. Avantajul terapiei endoscopice constă în evitarea necrosectomiei chirurgicale, această procedură asociindu-se cu morbiditate și mortalitate crescute. De asemenea, necrosectomia endoscopică prezintă un risc scăzut de apariție al fistulelor pancreatico-cutanate în comparație cu evacuarea percutană sau procedurile chirurgicale (5).

Concluzii

În concluzie, pe baza datelor prezentate în această lucrare, coroborate cu rezultatele din literatura de specialitate (5,9), concluzionăm că utilizarea accesului percutan în timpul tratamentului endoscopic al WOPN reduce numărul de proceduri radiologice și endoscopice, scade durata internării și crește eficiența tratamentului. Această combinație de proceduri minim invazive, ce permite multiaccesul, se dovedește a fi o cale optimă de tratament al complicațiilor locale de tipul WOPN.

Bibliografie

1. Da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *The British Journal of Surgery* 2014;101(1): e65–e79.
2. Jagielski M, Smoczyński M, Jabłońska A, Adrych K. The development of endoscopic techniques for treatment of walled-off pancreatic necrosis: a single-center experience. *Gastroenterology Research and Practice* 2018; Article ID 8149410.
3. Ramia JM, de la Plaza R, Quiñones-Sampedro JE, Ramiro C, Veguillas P, García-Parreño J. Walled-off pancreatic necrosis. *The Netherlands Journal of Medicine* 2012;70(4):168-71.
4. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, et al. Revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a pictorial essay. *Radiographics*. 2016;36(3):675-87.
5. Rana SS, Ahmed SU. Endoscopic “step-up” treatment approach for walled off pancreatic necrosis. *J Dig Endosc* 2017;8:100-3.
6. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13879–13892.
7. Binmoeller KF, Shah J. A novel lumen-apposing stent for transluminal drainage of non adherent extraintestinal fluid collections. *Endoscopy*. 2011;43:337–342.
8. Mussetto A, Fugazza A, Fuccio L, et al. Current uses and outcomes of lumen-apposing metal stents. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):535–540.
9. Ilie M, Oprea R, Şandru V, Berceanu D, Plotogea O, Constantinescu A, Diaconescu D, Negoii I, Constantinescu G. EUS-guided transgastric drainage of intraabdominal fluid collections. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 Nov-Dec;113(6):799-808.
10. Gluck M, Ross A, Irani S, Lin O, Hauptmann E, Siegal J, Fotoohi M, Crane R, Robinson D, Kozarek RA. Endoscopic and percutaneous drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces hospital stay and radiographic resources. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1083-8.

33.LIMFOMUL NON-HODGKIN TIP 1

Sanda BURUIANĂ

Introducere

Limfomul non-Hodgkin (LNH) este un cancer care începe în celulele albe, numite limfocite, ce fac parte din sistemul imunitar al organismului. LNH mediastinal difuz cu celule B face parte din subgrupul limfoamelor non-Hodgkin agresive, cu evoluție rapidă, având originea în timus sau în ganglionii limfatici mediastinali (1). Afectează preponderent persoanele de vârstă medie, cuprinsă între 30-40 de ani. La femei acest tip de limfom non-Hodgkin agresiv se dezvoltă mai frecvent decât la bărbați (2).

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 28 de ani prezintă următoarele acuze: dispnee la efort fizic mediu, vertij, tuse seacă, dureri în regiunea hemitoracelui drept.

Se consideră bolnavă pe parcursul ultimelor 2 luni cu intensificarea tusei seci, dispneii la efort fizic. La examenul computer tomografic al cutiei toracice, în mediastinul anterior superior se determină tumoră de 110x98x86 mm. Pentru stabilirea diagnosticului se recurge la toracotomie cu biopsia tumorii mediastinale. Aspectele morfologice și imunohistochimice susțin diagnosticul de limfom non-Hodgkin (LNH) primar mediastinal cu celulă mare B.

Examenul obiectiv: Starea generală gravă. Conștiința clară, pacienta este agitată, ortopnee. Tegumentele sunt de nuanță obișnuită, dar se atestă o ușoară acrocianoză a buzelor, turgescența venelor jugulare. Edem al gâtului și brațului drept. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Frecvența respiratorie 20/min, percutor – sonoritate pulmonară normală, auscultator - murmur vezicular atenuat. Alura ventriculară 84/min, suflu sistolic la apex. Tensiunea arterială 110/60 mmHg. Abdomenul suplu, indolor. Ficatul, splina nu se palpează. Actele fiziologice sunt în limitele normale.

Cu scop de apreciere a gradului de răspândire a procesului tumoral s-au efectuat ecografie abdominală, trepanobiopsia medulară, în care datele de afectare specifică nu au fost decelate. PET/CT nu a fost posibil de efectuat pe motivul prezenței sindromului de compresie a venei cave superioare. În investigațiile biochimice s-au constatat valori crescute ale LDH (557,4 U/L).

Hemoleucograma, urograma – în limitele normale. D-dimerii crescuți dublu (1,06 $\mu\text{g/mL}$). La examenul Doppler se constată modificări posttrombotice în sistemul vascular brahiocefalic de dreapta.

Diagnosticul definitiv: Limfom non-Hodgkin mediastinal difuz cu celule B. Stadiul IA. Stare după toracotomie cu biopsie. International Prognostic Index (IPI) risc intermediar-înalt. Tromboza venei brahiocefalice dreaptă.

Tratamentul: 6 cure R-CHOP, profilaxia neuroleucemiei prin administrarea intratecală a sol. Metotrexat, apoi IGRT la DT=36Gy cu constatarea remisiunii complete la PET/CT. Concomitent au fost indicate anticoagulante (Rivaroxaban), iar la monitorizarea în dinamică prin ecografie Doppler a fost constatăată repermeabilizarea sistemului brahiocefalic pe dreapta.

Discuții

Creșterea în dimensiuni a ganglionilor limfatici mediastinali poate provoca tuse, de obicei uscată, și poate conduce la sindromul de compresie a venei cave superioare. Aceste acuze reprezintă motiv de adresare la medic și necesită cercetare imagistică prin examinarea radiologică, CT a cutiei toracice, ce vor constata lărgirea umbrei mediastinului prin creșterea în dimensiuni a ganglionilor limfatici mediastinali (3). Însă diagnosticul definitiv de limfom non-Hodgkin mediastinal difuz cu celule B poate fi stabilit doar în urma biopsiei tumorii și cercetării complexe morfologice, imunohistochimice, citogenetice și biologiei moleculare.

Imunohistochimic s-a determinat: CD20+, CD19+, CD3-, CD5- și Ki67 pozitiv nuclear în aproximativ 60% din celulele tumorale. CD20+ și CD19+ determină substratul B limfocitar, iar Ki67 este un antigen nuclear prezent doar în celulele ce proliferază.

Pentru aprecierea gradului de răspândire a procesului tumoral sunt indicate multiple investigații clinice și paraclinice:

- examenul clinic obiectiv;
- CT torace, abdomen, organe pelviene;
- PET/CT;
- biopsia măduvei osoase;
- hemoleucograma;
- biochimia sângelui.

PET/CT este considerată una din cele mai valoroase investigații aplicate cu scop de studiere a gradului de răspândire a procesului tumoral. Reprezintă suprapunerea rezultatelor obținute prin CT în urma cercetării pe straturi a

organelor cu rezultatele obținute prin PET ce va demonstra prezența focarelor metabolice active intracelulare. În cazul clinic prezentat, PET/CT nu a fost posibil de efectuat din cauza prezenței sindromului de compresie a venei cave superioare – dispnee în poziția orizontală a corpului, tusea.

Biopsia măduvei osoase nu poate fi substituită cu PET/CT, deoarece nu poate fi descris tipul de afectare medulară (nodular, difuz ș.a.). Deși LNH mediastinal difuz cu celule B face parte din subgrupul limfoamelor non-Hodgkin agresive, afectarea măduvei osoase este rară. În 70-80% cazuri se determină valori crescute ale LDH.

Stadiul bolii este esențial în vederea aprecierii terapiilor optime, dar și a prognosticului. La momentul stadializării se apreciază numărul zonelor ganglionare afectate, localizarea acestora, prezența sau absența afectării viscerale sau medulare și nu în ultimul rând, prezența sau absența simptomelor de intoxicație generală B:

- a. febră $>38^{\circ}\text{C}$;
- b. scădere ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni;
- c. transpirații nocturne.

În 80% din cazuri, LNH mediastinal difuz cu celule B este constatat în stadiu local (I sau II), dar masa tumorală este mare ($>10\text{cm}$), ceea ce reprezintă un factor de prognostic negativ. Acest fapt se confirmă și în cazul pacientei date, căreia i-a fost stabilit stadiul IA, dar dimensiunile tumorii mediastinale erau mai mari de 10 cm (110x98x86 mm). Anterior selectării conduitei corecte terapeutice este necesar de apreciat Indexul de Prognostic Internațional (IPI), ce include: vârsta de peste 60 de ani, stadiile generalizate (III sau IV), LDH majorat, statusul de performanță (ECOG) scăzut și afectare extraganglionară prezentă. Calitatea vieții pacienților cu LNH mediastinal ar putea fi alterată de asocierea complicațiilor trombotice ce ar fi condiționate de multipli factori:

- comprimarea vaselor sistemului venei cave superioare de către tumora mediastinală;
- actul chirurgical cu scop de biopsie a tumorii mediastinale;
- tratamentul citostatic.

În cazul clinic dat au fost prezente atât comprimarea vaselor sistemului venei cave superioare, cât și actul chirurgical.

Avansarea LNH mediastinal difuz cu celule B în SNC are o incidență mai mare la pacienții de vârstă tânără și reprezintă un factor de prognostic negativ. Din acest motiv, de la bun început tratamentul de bază al tumorii maligne este necesar să fie completat prin profilaxia dezvoltării neuroleucemiei.

Tratamentul limfomului non-Hodgkin mediastinal difuz cu celule B este combinat prin asocierea curelor de polichimioterapie 6 R-CHOP, radioterapie la focar, profilaxia neuroleucemiei prin administrarea intratecală a soluției de Metotrexat, profilaxia complicațiilor trombotice (4,5).

Concluzii

Limfoamele non-hodgkiniene reprezintă un grup heterogen de afecțiuni neoplazice care rezultă din proliferarea elementelor celulare existente în structura organelor limfoide (ganglioni, splină, timus, inel Waldeyer) sau în formațiuni limfoide din structura altor organe sau țesuturi (tub digestiv, piele etc). Heterogenitatea lor este reflectată și de marea varietate a manifestărilor lor clinice, histologice, imunofenotipice, genetice și moleculare precum și a prognosticului acestor afecțiuni maligne.

LNH mediastinal difuz cu celule B face parte din subgrupul limfoamelor non-Hodgkin agresive, cu evoluție rapid-progresivă, având originea în timus sau în ganglionii limfatici mediastinali. Afectează preponderent persoanele de vârstă medie, cuprinsă între 30-40 de ani. La femei acest tip de limfom non-Hodgkin agresiv se dezvoltă mai frecvent decât la bărbați.

Debutul maladiei este insidios. Istoricul bolii de obicei are o vechime de 2-3 luni de zile cu creșterea în intensitate a manifestărilor clinice, care sunt condiționate de majorarea în dimensiuni a componentului tumoral cu comprimarea țesuturilor și organelor adiacente tumorii din mediastin. Tusea seacă, dispneea sunt cele mai frecvente acuze pe care le prezintă pacientul în momentul adresării primare la medic. Examenul clinic obiectiv și cercetările imagistice (radiografia cutiei toracice, tomografia mediastinului, computer tomografia toracelui) sunt absolut necesare cu scop de diagnostic al genezei acuzelor sus-numite. Însă diagnosticul definitiv de limfom non-Hodgkin mediastinal difuz cu celule B poate fi stabilit doar în urma biopsiei tumorii și cercetării complexe morfologice, imunohistochimice, citogenetice și biologiei moleculare.

În 80% de cazuri aceste tumori sunt diagnosticate în stadii locale (I și II), dar dimensiunile tumorii sunt mari, ceea ce reprezintă un factor de prognostic negativ. Simptomele B de intoxicare generală (febra $> 38^{\circ}\text{C}$, scădere ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni, transpirații nocturne), afectarea măduvei oaselor sunt rar întâlnite.

Calitatea vieții pacienților cu LNH mediastinal ar putea fi alterată de

asocierea complicațiilor trombotice și de diseminarea procesului malign în SNC, ceea ce conferă un prognostic nefavorabil. Tratamentul limfomului non-Hodgkin mediastinal difuz cu celule B este combinat prin asocierea curelor de polichimioterapie R-CHOP, radioterapie la focare, profilaxia neuroleucemiei, profilaxia complicațiilor trombotice.

Bibliografie

1. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: Biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology*. 2017;(1):298-303.
2. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski IA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(3):273-383.
3. Liu PP, Wang KF, Xia Y, et. al. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Medicine*. 2016;95(27):e 4054.
4. Karmali R, Sosman JA, Gordon LI. Scientific rationale for immunotherapy in lymphoma and predictors of response. *Ann Lymphoma*. 2017; 1:10.
5. Marront U, Kalas M, Brody I. An update on the use of immunotherapy in the treatment of lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(4):282-289.

34.LIMFOMUL NON-HODGKIN TIP 2

Sanda BURUIANĂ

Introducere

Anemia hemolitică sferocitară este o afecțiune ereditară, cu transmitere autosomal dominantă (75% cazuri) (1). Este o membranopatie manifestată prin scăderea cantității și dereglarea structurii spectrinei, din care motiv sunt diminuate funcțiile de elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă ale membranei eritrocitare (2). Scade capacitatea eritrocitelor de a se deforma și de a se acomoda diametrului mic al capilarelor, preponderent spațiilor intersinusuale de $0,5\mu$ ale splinei, conducând la traumatizarea lor. Forma sferică este obținută în urma pătrunderii în eritrocitul lezat a mai multor ioni de Na^+ și apă. Drept rezultat, în frotiul sanguin se vor constata: anemie, reticulocitoză, sferocite mai mult de 25% (3, 4).

Prezentarea cazului

Pacienta B., 22 de ani, prezintă acuze ca astenie generală, fatigabilitate, acufene, periodic vertijă, subicter al sclerelor.

Se consideră bolnavă de la vârsta de 10 ani, când după suportarea unei infecții virale respiratorii acute a observat intensificarea icterului sclerelor și pielii. În hemogramă a fost depistată anemie. Semnele clinice enumerate se intensificau după suportarea infecțiilor virale acute. Ultima acutizare a stării o leagă de faptul că a răcit cu o lună în urmă.

Din anamneză merită atenție faptul că la tata și bunica pe linia paternă se menționa icter, dar ei nu au fost investigați și tratați în legătură cu faptul acesta.

Examenul obiectiv: starea generală de gravitate medie. Conștiința clară. Tegumentele sunt de nuanță pală, subicterice. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Edeme periferice absente. Frecvența respiratorie 18/min, percutor – sonoritate pulmonară normală, auscultator - murmur vezicular normal. Alura ventricuară 74/min, suflu sistolic la apex. Tensiunea arterială 110/60 mmHg. Abdomenul suplu, indolor. Ficatul se palpează la nivelul rebordului costal drept, iar splina cu 4 cm mai jos de rebordul costal stâng. Actele fiziologice sunt păstrate.

Etapele de diagnostic:

În tabelul 1 este redat rezultatul hemoleucogramei.

Tabelul 1. Hemoleucograma

Parametrii hematologici	Indicii	Unitatea de măsură	Normal
Număr leucocite	5,1	mii/ μ L	4-10
Număr eritrocite	3,1	mil/ μ L	3,8-5,1
Hemoglobina (Hb)	90	g/L	120-155
Hematocrit	34,3	%	35-45
Volumul eritocitar mediu (VEM)	73	fl	81-100
Hemoglobina eritocitară medie (HEM)	30	pg/cell	27-34
Concentrația medie a Hb/eritrocit	30,8	g/dL	32-38
Reticulocite	30	‰	2-10
Număr trombocite	410	mii/ μ L	150-450
Volumul trombocitar mediu (VTM)	10,8	fl	7,4-13
Neutrofil	60	%	45-80
Limfocit	30	%	20-55
Monocit	10	%	6-11
Eozinofil	2	%	0-5
Bazofil	0	%	0-1
Viteza de sedimentare al hematiilor (VSH)	15	mm/h	5-15

Frotiul sanguin

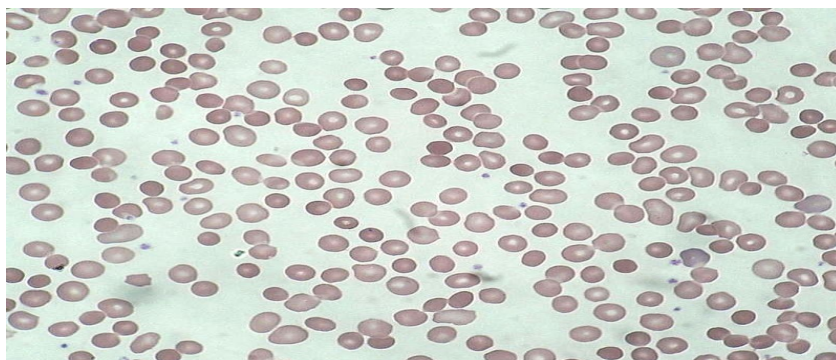


Fig. 1. Frotiul sanguin

Curba Price-Jones – 34% din eritrocite au diametrul mediu de 6μ (Fig.2).

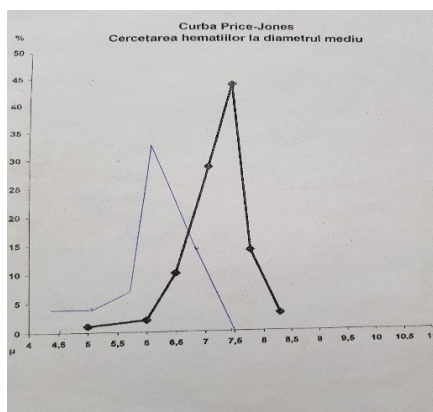


Fig. 2. Curba Price-Jones

Testul Coombs este negativ. Rezistența osmotică a eritrocitelor 0,5% NaCl.

Tabelul 2. Indicii biochimici.

Parametrii biochimici	Indicii	Unitatea de măsură	Normal
Albumina	4	g/dL	3,4-5,6
ALT(aminotransferaza alanină)	35	U/L	8-40
AST(aspartat aminotransferaza)	24	U/L	8-40
Bilirubina totală	30	μmoli/L	2-17
Bilirubina directă	5	μmoli/L	0-5
Bilirubina indirectă	25	μmoli/L	2-12
Ureea	5,3	μmol/L	4,4-8,8
Creatinina	61	μmol/L	53-106
Fier seric	9	μmol/L	9-30
LDH	85	U/L	45-90

Tabelul 3. Examen sumar de urină.

Parametrii urogramei	Indicii	Unitatea de măsură	Normal
Volum	200	mL	100-200
Culoare	galbenă		gălbuie
Transparența	transparentă		transparentă
Densitatea	1,013	g/L	1,012-1,022
pH	6		<7
Proteine	abs	mg/L	<150
glucoza	abs	mmol/L	<0,11
Urobilinogen	8	mg/L	5,1
Număr trombocite	410	mii/μL	150-450
Volumul trombocitar mediu (VTM)	10,8	fL	7,4-13
Eritrocite	0	c/v	0-3
Leucocit	1	c/v	0-6
Celule epiteliale	3	c/v	0-10

Ecografia abdominală: Ficatul lobul drept 115mm, lobul stâng 70mm, vena portă 9mm. Conturul este regulat, parenchimul este omogen, ecogenitatea medie. Vezicula biliară de formă obișnuită, de dimensiuni normale, cu multipli calculi biliari. Pancreasul 30x15x28mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitate medie. Splina 180x105 mm, omogenă, vena lienală 5,8 mm. Concluzii: splenomegalie, colecistită cronică litiazică. Diagnosticul definitiv: Anemie hemolitică ereditară sferocitară. Colecistită cronică litiazică. Tratamentul: Splenectomie și colecistectomie laparoscopică.

Discuții

Anemia hemolitică sferocitară, fiind o boală ereditară, este o membranopatie cu modificarea spectrinei. După câteva circulații prin spațiile intersinusale, eritrocitele vor deveni mai mici, sferice și vor fi fagocitate de macrofagele splenice, cu dezvoltarea ulterioară a splenomegaliei, ce poate fi depistată atât palpator în cadrul examenului obiectiv, cât și în cadrul investigațiilor paraclinice: ultrasonografia abdominală, CT abdominal. Ca rezultat al hemolizei extravasculare a sferocitelor, hemoglobina este transformată în totalitate în bilirubină, care se va produce în cantități prea mari, ce depășesc capacitatea ficatului de a o conjuga și de a o elimina în bilă. Drept rezultat, în investigațiile de laborator se vor constata valori crescute în sânge ale bilirubinei totale din contul fracției libere, lipsa bilirubinei din urină, dar cu urobilinogen intens pozitiv. Excesul de pigmenți biliari în căile biliare favorizează producerea calculilor. Testul Coombs negativ exclude geneza imună a hemolizei. Durata de viață a eritrocitelor crește esențial, cu normalizarea valorilor hemoglobinei și cu dispariția semnelor de hemoliză (5). Icterul este permanent, cu intensificări sub influența infecțiilor intercurrente, stresului, surmenajului.

Concluzii

Splenectomia este unica metodă eficientă de tratament a anemiei hemolitice sferocitare. Sunt înlăturate spațiile intersinusale din circulația eritrocitelor, cu scăderea cantității și dereglarea structurii spectrinei, creându-li-se astfel condiții mai bune de viață.

Bibliografie

1. Da Costa L, Cynober T, Schischmamoff P, et al. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013;27(4):167-178.
2. Koju S, Makaju R. Hereditary spherocytosis: a case report. *Journal of Lumbini Medical College.* 2018;6(1):41-43.
3. Zhong HX, Zhang LJ. Analysis on long term misdiagnosis of hereditary spherocytosis. *Int J Lab Med.* 2015;36:3581-3585.
4. Онекиенко А.Е. Диагностика и лечение наследственного сфероцитоза у новорождённых. *Современные тенденции развития науки и технологий.* 2016; 11(5):86-89.
5. Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary spherocytosis-diagnosis, surgical treatment and outcomes. A literature review. *Chirurgia.* 2017;112:110-116.

35.LIMFOMUL NON-HODGKIN TIP 3

Sanda BURUIANĂ

Introducere

Limfomul non-Hodgkin este un termen folosit pentru multe tipuri diferite de limfom, care au toate aceleași caracteristici.

Prezentarea cazului

Pacienta I., 68 de ani, prezintă acuze ca cefalee permanentă, vertije, scăderea memoriei, prurit cutanat intens în urma contactului cu apa, dureri la nivelul degetelor mâinilor și picioarelor.

Se consideră bolnavă de aproximativ 2 ani, când treptat s-au dezvoltat acuzele sus-numite. În ultimele 3 luni de zile a devenit mai intens pruritul cutanat în urma contactului cu apa. A fost efectuat consultul medicului de familie care a suspectat o alergie. Au fost efectuate testări pentru diferiți alergeni, dar toate probele au fost negative. Administrarea preparatelor antihistaminice doar au atenuat puțin pruritul, dar nu l-au cupat definitiv.

Din anamneză merită atenție faptul că în urmă cu 3 ani a suportat tromboza venei femorale drepte. Examenul obiectiv: starea generală de gravitate medie. Conștiința clară. Tegumentele sunt de nuanță roșie-purpurie, preponderent fața. Vasele retiniene angorjate. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Edeme periferice absente. FR-18, percutor-sunet pulmonar, auscultativ-murmur vezicular. FCC-84. TA-160/80mmHg. Abdomenul suplu, indolor. Ficatul nu se palpează, iar splina-cu 2 cm mai jos de rebordul costal stâng. Actele fiziologice sunt păstrate.

În hemogramă au fost constatate majorarea valorilor Hb-190g/L, eritrocitelor-6,2 mil/ μ L, leucocitoză moderată-12,0 mii/ μ L, trombocitoză-558 mii/ μ L, hematocrit majorat-64% și VSH scăzut-1 mm/h.

În investigațiile biochimice ale sângelui se atestă creșterea acidului uric-7 mg/dL. Urograma –în limitele normei.

La ecografia cavității abdominale-splenomegalie omogenă, moderată (160x105 mm). Cercetarea genetică-prezența mutației JAK2V617F.

Biopsia măduvei oaselor denotă-hiper celularitate (panmieloză) cu proliferarea rîndului eritroid, granulocitic și megacariocitic. Megacariocitele sunt mature.

Diagnosticul definitiv: Policitemia vera stadiul IIA. Hipertensiune arterială

gr. II. Tromboza venei femorale drepte.

Tratamentul aplicat: Flebotomii sub protecția antiagregantelor (acidul acetilsalicilic) și anticoagulantelor (heparină) până la normalizarea hematocritului; Hidroxiuree; Alopurinol și preparatele antihipertensive selectate de medicul cardiolog cu ajustarea dozajului lor.

Discuții

Substratul morfologic al maladiei Policitemiei vera (PV) este polimorf celular. El se caracterizează printr-o creștere absolută a numărului de eritrocite, leucocite preponderent granulocite și trombocite în măduva oaselor, ce se reflectă prin pancitoză în sângele periferic (1).

Tabloul morfologic al măduvei oaselor va fi caracterizat prin hiper celularitate din contul rândului eritroid, granulocitic la toate stadiile de maturație și megacariocitic. Adipocitele în cavitățile medulare în stadiile avansate practic nu se determină. Megacariocitele sunt mature și majorate la număr, ceea ce reprezintă un semn morfologic foarte esențial al PV (2, 3). Hiperproducerea eritrocitelor cu o durată de viață obișnuită va contribui la:

- a. majorarea treptată și considerabilă a numărului de eritrocite și a conținutului de hemoglobină în sânge cu majorarea volumului total al sângelui circulant.
- b. majorarea viscozității sanguine (hematocritului) de câteva ori cu perturbarea circulației sanguine la nivelul capilarelor.

Aceste date sunt constatate și în hemoleucograma pacientei cu valori ale Hb-190g/L, eritrocitelor- 6,2 mil/ μ L, leucocitelor-12,0 mii/ μ L, trombocitelor-558 mii/ μ L, hematocritului majorat-64% și VSH scăzut-1 mm/h. Deși PV este un proces malign VSH este scăzut la fel pe motivul numărului eritrocitar majorat.

Hiperuricemia constatată în cercetarea biochimică al sângelui (7 mg/dL) arată proliferare crescută al celulelor medulare cu eliberarea de metaboliți ai ADN-ului.

Splenomegalia în stadiul IIA constatată la examenul clinic al pacientei, precum și la examenul ultrasonografic al abdomenului este moderată și este condiționată de:

1. hipervâscozitatea sângelui și congestia cu eritrocite mature majorate la număr
2. hemopoeză extramedulară minoră în splină.

Majoritatea acuzelor prezentate de pacient sunt determinate de sindromul de pletoră cauzat de hipervâscozitate și majorarea volumului circulator al

sângelui. Cefaleea permanentă, vertijele, scăderea memoriei au progresat lent și au fost determinate de dereglările lente ale microcirculației cerebrale. Eritromelalgia sau durerile la nivelul degetelor mâinilor și picioarelor la fel prezintă semne clinice ale dereglărilor microcirculației periferice.

Pruritul cutanat, preponderent după contactul cu apa, este cauzat de eliberarea crescută de histamină de către bazofilele și mastocitele majorate. Preparatele medicamentoase antihistaminice nu cupează definitiv pruritul, doar atenuiază puțin.

La examenul obiectiv al pacientului se observă o nuanță roșie-purpurie, uniformă a feții, a părții superioare a toracelui determinată de valori majorate ale numărului de eritrocite și hemoglobină (foto 1).



Foto 1. Nuanța roșie-purpurie, uniformă ale tegumentelor în policitemia vera.

În acest stadiu al maladiei (stadiul IIA) sunt frecvente multiple complicații:

1. valori crescute ale presiunii arteriale
2. tromboze venoase, arteriale
3. hemoragii
4. guta, nefrolitiaza.

Presiunea arterială crescută se dezvoltă pe motivul:

- ✓ creșterii volumului circulator al sângelui
- ✓ sporirii rezistenței periferice a circulației
- ✓ dereglarea microcirculației în rinichi cu ischemia țesutului renal.

Complicațiile vasculare, precum trombozele, sunt frecvente cu manifestări clinice diverse în funcție de localizările anatomice (ictus cerebral, gangrena

degetelor mâinilor sau picioarelor, infarct miocardic, sindromul Budd-Chiari ș.a.) (4). Trombozele sunt cauzate de:

- ✓ hipervâscozitatea sângelui
- ✓ trombocitoză
- ✓ flux încetinit al sângelui vâscos prin capilare
- ✓ expunere crescută de factor tisular pe suprafața leucocitelor și trombocitelor
- ✓ hiperhomocisteinemie dobândită.

Complicațiile hemoragice sunt mai rar întâlnite decât complicațiile trombotice și sunt condiționate de :

- ✓ hipervâscozitatea sângelui
- ✓ ischemia țesuturilor
- ✓ dereglarea funcției trombocitelor.

Guta și nefrolitiaza sunt ca urmare a hiperuricemiei.

Pentru minimalizarea riscului de apariție al complicațiilor vasculare este necesar de a micșora hipervâscozitatea sanguină. În scopul reducerii vâscozității sângelui se efectuează flebotomia și/sau eritrocitaferiza. Flebotomia reprezintă exfuzie de sânge cu înlocuirea depleției de volum cu soluție salină, plasmă. Volumul și frecvența flebotomiilor sunt în funcție de vârstă, comorbidități cardiovasculare. Este utilă pentru a controla eritrocitoza, hematocritul, nu și trombocitoza, leucocitoza. În asociere cu tratamentul de bază exfuzional, sunt indicate remedii cu acțiune antiagregantă (acidul acetilsalicilic ș.a.). Pentru reducerea numărului crescut de trombocite, ce la fel prezintă risc pentru dezvoltarea complicațiilor trombotice, se indică tratament citoreductiv. Persoanelor de vârstă reproductivă se recomandă tratament cu interferonul- α . Pacienților de vârstă înaintată se recomandă monochimioterapie cu Hydroxycarbamidă cu ajustarea dozei în funcție de rezultatele hemoleucogramei. În caz de trombocitoză severă pentru micșorarea rapidă al trombocitelor se poate de administrat preparatul Anagrelid (5).

Pentru profilaxia dezvoltării gutei și a nefrolitiazii cauzate de hiperuricemie se recomandă Allopurinol.

Concluzie

Policitemia vera (eritemia, boala Vaquez) este o boală malignă mieloproliferativă. Se dezvoltă preponderent la persoanele în vârstă de 50-60 de ani, predominant la bărbați. Se înregistrează și la persoanele mai tinere, iar la copii practic nu se întâlnește.

Debutul maladiei este insidios cu cefalee, vertije, tulburări vizuale, amețeli, astenie. Mai rar, debutul poate fi brusc, printr-un episod trombotic acut (tromboflebita membrelor, embolie pulmonară, infarct miocardic) sau o sângerare anormală (1% din cazuri, la o traumă minoră sau postoperator, epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive).

Diagnosticul de policitemia vera este stabilit în urma investigațiilor de laborator complexe:

1. hemoleucogramei cu constatarea de valori crescute ale hemoglobinei, eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor și hematocritului.
2. trepanobiopsiei măduvei oaselor - hiper celularitate din contul rîndului eritroid, granulocitic la toate stadiile de maturare și megacariocitic. Megacariocitele sunt mature și majorate la număr.
3. cercetării genetice - prezența mutației JAK2V617F.

Policitemia vera, deși este un proces malign, are o evoluție favorabilă. Scopul tratamentului va fi orientat spre ameliorarea calității vieții cu profilaxia complicațiilor posibile anterior menționate.

Referințe

1. Yahya BÜYÜKASIK, Ridvan ALI, Cem AR *et. al.* Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2018; 48 : 698-710.
2. Ayalw Tefferi, Alessandro M. Vannucchi, Tiziano Barbui. Polycythemia vera treatment algorithm. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8 (1) : 3.
3. Alghasham N., Alnouri Y., Abalkhail H. *et. al.* Detection of mutation in JAK2 exons 12- 15 by Sanger sequencing. *Int. J. Lab. Hematol.* 2016; 38 : 34-41.
4. Alvarez-larran A. Risk of thrombosis according to need phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica*. 2017; 102 : 103-109.
5. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 up date on diagnosis, risk-stratifications, and management. *Am J Hematol*. 2017; 92 : 94-108.

36. COLICA RENALĂ – O FORMĂ RARĂ DE PREZENTARE A TUMORILOR UROTELIALE

Dragoș MARCU, Dan MISCHIANU, Ovidiu BRATU

Introducere

Tumorile uroteliale înalte reprezintă leziuni maligne ale epiteliului de tranziție, ce pot afecta uroteliul oriunde de la nivelul calicelor (66% din cazuri) și până la nivelul ureterului terminal (34%). Tumorile uroteliale înalte apar cu precădere în decadele 6-7 de viață, fiind mai des întâlnite la bărbați, raportul pe sexe fiind de 3:1. Neoplaziile epiteliului de tranziție reprezintă cel mai frecvent tip de tumoră a tractului urinar superior, fiind întâlnite în aproximativ 90% din cazuri, restul fiind reprezentate de tumori cu celule scuamoase (10%) și adenocarcinoame (sub 1%) (1).

Au fost identificați mai mulți factori implicați în etiopatogenia acestor tumori. Un factor de risc major implicat în dezvoltarea tumorilor uroteliale, dacă nu chiar cel mai important, este fumatul (la fel ca și în cazul tumorilor vezicale). Se apreciază că riscul în cazul fumatului este direct proporțional cu numărul de țigări fumate de-a lungul vieții. Au fost menționate de asemenea cazuri de tumori uroteliale întâlnite și la fumătorii pasivi. Alți factori risc identificați au fost: nefropatia balcanică, terapia cu analgezice (în special fenacetina), ciclofosfamida, consumul de îndulcitori sintetici, ereditatea și anomaliile cromozomiale (deleția parțială sau totală a cromozomului 9, deleția parțială a cromozomilor 10 și 21) (2).

În ceea ce privește tabloul clinic, cele mai frecvente acuze sunt reprezentate de hematurie și nefralgie (secundară obstrucției ureterale), fiind identificate în 56% până la 98% din cazuri, respectiv 10%-40% din pacienți. Uneori, nefralgia poate să îmbrace aspectul unei colici renale, mecanismul responsabil de apariția acesteia fiind obstrucția acută a ureterului prin cheaguri, apărute în urma unei sângerări de la nivelul formațiunii tumorale. O altă posibilă cauză pentru apariția tabloului colicativ o reprezintă obstrucția tumorală. Prezența concomitentă a unor manifestări clinice precum durere lombară, hematurie macroscopică și masă abdominală palpabilă este întâlnită relativ rar, în special în stadiile avansate (1,2).

Tomografia computerizată cu substanță de contrast este un element cheie al protocolului diagnostic în cazul suspiciunii maladii de câmp urotelial înalt. Aceasta este completată de alte investigații precum cistoscopie, ureteroscopie flexibilă sau rigidă (cu sau fără biopsia tumorii), citologie urinară (aceasta fiind adesea folosită în urmărirea pacienților cu tumori vezicale și tumori de câmp urotelial înalt).

Diagnosticul diferențial se va face cu formațiuni tumorale renale parenchimatoase, cu litiaza radiotransparentă, cu hidronefroza congenitală sau datorată unor compresii extrinseci, precum și cu tuberculoza urinară.

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 53 de ani s-a prezentat la camera de gardă pentru dureri lombare drepte cu iradiere anterioară și disconfort inghino-scrotal drept, simptomele datând de aproximativ două săptămâni. Ecografia efectuată la momentul respectiv a relevat prezența unei dilatații pielocaliceale de grad I-II la nivelul rinichiului drept, dilatația ureterului fiind slab perceptibilă până la nivelul intersecției acestuia cu vasele iliace, dar fără a se putea obiectiva obstacolul ureteral (ureterul pelvin nu s-a putut vizualiza ecografic). Nu am vizualizat imagini sugestive pentru litiază ureterală la nivel juxtavezical și nici alte posibile cauze obstructive la nivel vezical (formațiuni proliferative vezicale care să determine obstrucția orificiului ureteral drept și care să explice astfel prezența ureterohidronefrozei și a tabloului colicativ). Parametrii biologici s-au situat în limite normale, cu două mici excepții: hematurie microscopică obiectivată pe sumarul de urină și ușoară creștere a valorii creatininei serice, 1,36 mg/dL, (modificări pe care le-am explicat ca fiind posibile în contextul unui calcul migrat la nivelul ureterului pelvin, acesta neputând fi vizualizat ecografic).

Având diagnosticele de colică renală dreaptă, ureterohidronefroză dreaptă grad I-II posibil prin calcul migrat la nivelul ureterului pelvin (stabilite în urma coroborării datelor anamnestice, clinice, biologice și imagistice) și refuzul pacientului de a se interna în vederea efectuării unor investigații suplimentare, am optat pentru tratament medicamentos cu rol expulziv (antiinflamatoare nesteroidiene, medicație antialgică și antispastică, precum și administrarea unui alfa-blocant). Pacientul a primit indicația de a reveni pentru reevaluare la 48 de ore de la momentul primei prezentări sau mai devreme în cazul agravării simptomatologiei.

În cadrul examinării ulterioare, pacientul a afirmat ameliorarea simptomatologiei de tip algic, dar a acuzat apariția unui episod unic de hematurie macroscopică, ulterior urina limpezindu-se. Ecografic am constatat accentuarea ureterohidronefrozei, motiv pentru care am decis internarea acestuia. În ceea ce privește tabloul biologic, am constatat creșterea valorii creatininei serice la 1,58 mg/dL, precum și prezența unei ușoare leucocitoze (12 800 leucocite). Având în vedere creșterea valorii creatininei, am decis efectuarea unei examinări imagistice de tip uro-RM, care a obiectivat prezența ureterohidronefrozei și stop al substanței de contrast la nivelul ureterului pelvin drept, ridicând suspiciunea unei posibile formațiuni tumorale ureterale (nu s-a vizualizat imagine sugestivă pentru calcul ureteral).

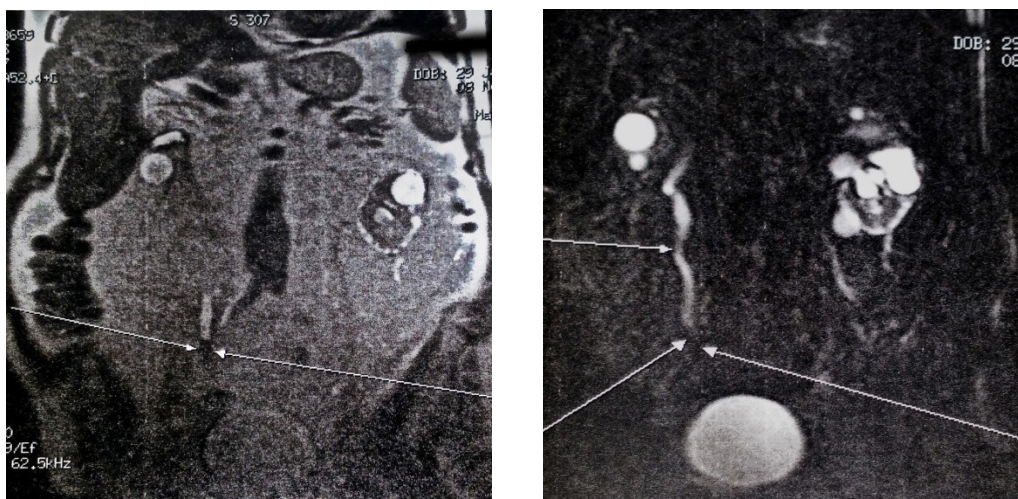


Fig. 1,2. Imagini IRM – stop al substanței de contrast prin tumoră ureterală.

Așadar, am decis efectuarea unei ureteroscopii exploratorii, în vederea confirmării sau infirmării suspiciunii ridicate în urma examinării prin rezonanța magnetică. La nivelul ureterului pelvin, sub intersecția cu vasele iliace, am decelat prezența unei formațiuni tumorale de tip exofitic, aproape complet obstructivă, cu câteva cheaguri de mici dimensiuni în aval de tumoră, dar fără sângerare activă.

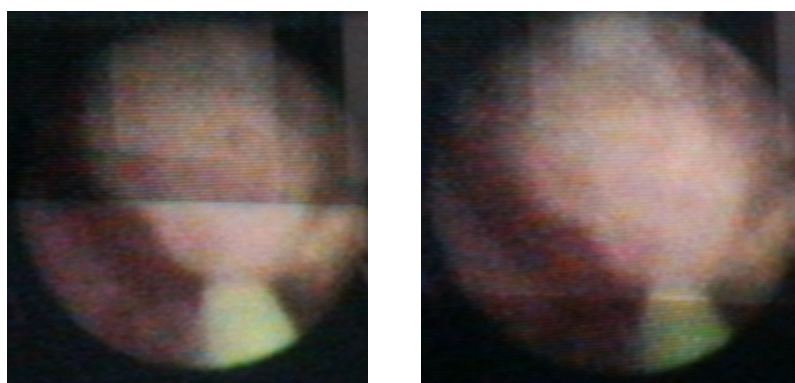


Fig. 3,4. Imagini intraoperatorii – ureteroscopie – tumoră.

Cu ajutorul unei pense de endourologie am prelevat două fragmente de țesut de la nivelul formațiunii respective, rezultatul examenului histopatologic fiind de carcinom urotelial slab diferențiat (G3). Nu au fost identificate fibre musculare pe fragmentele trimise pentru examinare, dar aceste fragmente au fost recoltate superficial, neavând posibilitatea prelevării unor fragmente mai profunde care să intereseze și baza tumorii. De asemenea, precizăm că formațiunea se întindea pe o lungime de 2-3 cm (nu am putut depăși tumora cu ureteroscopul), precum și faptul că nu am decelat modificări patologice la nivel endovezical.

Având diagnosticul de certitudine (carcinom urotelial slab diferențiat cu risc înalt) am stabilit indicația de nefroureterectomie dreaptă cu cistectomie perimeatică și limfodisecție. Intervenția a fost realizată prin abord deschis, transperitoneal și a decurs fără a întâmpina dificultăți tehnice și fără incidente.

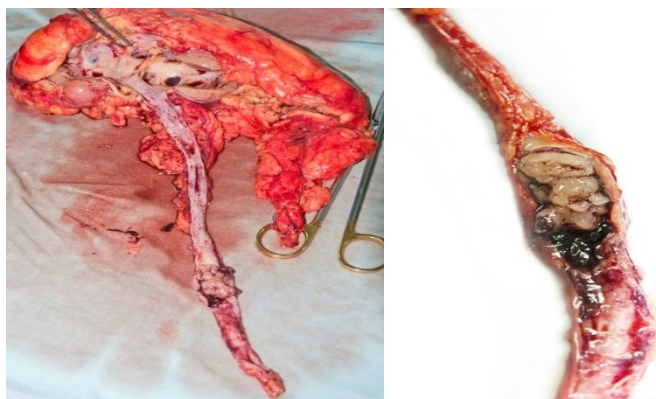


Fig. 5,6. Imagine postoperatorie – piesa de nefroureterectomie și tumora ureterală.



Fig. 7. Imagine postoperatorie – piesa de nefroureterectomie și tumora ureterală.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă și menționăm că am efectuat o instilație intravezicală cu epirubicină la 72 de ore de la momentul intervenției, fiind citat în literatura de specialitate faptul că o instilație cu agent chimioterapic reduce semnificativ riscul de recidivă tumorală la nivelul vezicii urinare. Pacientul a fost externat la 7 zile de la data intervenției, urmând să revină pentru controalele cistoscopice periodice. Examenul histopatologic al piesei de nefroureterectomie a stabilit diagnosticul final de carcinom urotelial slab diferențiat, limitat la țesutul conjunctiv subepitelial, fără invazie limfoganglionară (T1G3N0). Evoluția pacientului din punct de vedere oncologic a fost favorabilă. Nu am decelat recidive tumorale la nivel vezical și nici modificări ale mucoasei

sugestive pentru carcinom in situ în cadrul cistoscopiilor de control. Precizăm faptul că urmărirea pacientului postoperator s-a efectuat conform recomandărilor Ghidului European de Urologie și a presupus cistoscopie și citologie urinară la trei luni în primii doi ani, apoi la șase luni în următorii trei ani, urmând ca după 5 ani de la momentul intervenției aceste investigații să se efectueze anual. Examinarea CT cu substanță de contrast, efectuată la 6 și la 12 luni postoperator, nu a decelat recidive tumorale. Pierderea rinichiului drept nu a avut repercusiuni semnificative asupra funcției renale globale, aceasta fiind asigurată prin mărirea compensatorie a rinichiului contralateral.

Discuții

Caracteristica tumorilor uroteliale este multifocalitatea, adesea fiind folosit termenul de “maladie de câmp urotelial”.

Riscul de a dezvolta tumori vezicale după tumori uroteliale înalte este semnificativ mai mare decât viceversa, incidența fiind de 20-48% în acest caz în comparație cu o incidență de până la 4% în cazul tumorilor vezicale. Astfel, pentru a reduce riscul dezvoltării recidivelor tumorale la nivel endovezical, este recomandată efectuarea unei instilații intravezicale cu chimioterapice în primele 72 de ore postoperator. O altă caracteristică a acestor formațiuni o reprezintă afectarea concomitentă a câmpului urotelial contralateral, cât și la distanță în timp. Conform datelor publicate în literatură se apreciază că incidența tumorilor uroteliale înalte bilaterale sincrone variază între 1,5% și 2%, în timp ce metacronicitatea este întâlnită mai frecvent, într-un procent de 6% până la 8% (1,3).

Deși histologic sunt similare, prognosticul tumorilor situate la nivel ureteral comparativ cu cele dezvoltate la nivelul sistemului pielocaliceal este mult mai nefavorabil, din cauza invaziei transparietale mai rapide, parenchimul renal reprezentând o barieră pe care acest tip de tumori trebuie să o depășească.

Gold-standardul în tratamentul bolii localizate și cu rinichi contralateral indemn este reprezentat de nefroureterectomia radicală cu cistectomie perimeatică. Abordul laparoscopic, transperitoneal sau retroperitoneal, a început treptat să înlocuiască procedeul clasic, prin abord deschis, oferind rezultate oncologice similare (în cazuri atent selecționate) și o recuperare

postoperatorie mai rapidă. Pentru timpul vezical al nefroureterectomiei laparoscopice au fost propuse mai multe tehnici: cistectomie perimeatică printr-o laparotomie minimă, abord laparoscopic transvezical, folosirea unui stapler circular, tehnica "pluck", etc.

Dezvoltarea tehnicilor și a instrumentelor de endourologie a permis introducerea abordului minim invaziv în managementul acestor tumori, cunoscut și sub denumirea de nephron-sparing surgery, numeroase studii clinice raportând rezultate bune (4,5). Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că aceste tehnici nu au aplicabilitate clinică în toate cazurile, fiind menționate în Ghidul European de Urologie o serie de condiții care trebuie îndeplinite. Astfel, utilitatea tehnicilor de nephron-sparing surgery se justifică în cazuri bine selecționate precum cele întâlnite la pacienții cu rinichi unic chirurgical, congenital, funcțional, cu leziuni tumorale bilaterale, cu comorbidități majore ce contraindică intervenția chirurgicală sau la pacienții cu tumori catalogate ca fiind low-risk. Această grupă de risc presupune existența unor formațiuni tumorale unifocale, cu dimensiuni mai mici de 2 cm, cu citologie urinară sau biopsie low-grade, fără imagini sugestive pentru invazie pe secțiunile tomografice. În cadrul tehnicilor de nephron-sparing sunt incluse: nefrectomia parțială, ureterectomia segmentară sau abordul endoscopic anterograd sau retrograd, utilizând rezecția laser, electrorezecția cu ansă sau electrovaporizarea cu bilă (5,6).

Cu toate că studiile axate pe acest subiect raportează riscuri reduse și rezultate bune din punct de vedere oncologic, trebuie să luăm în considerare situații precum posibilitatea subdiagnosticării și a unei rezecții incomplete, fiind destul de greu de apreciat limita oncologică (în special în cazurile în care se dorește evitarea perforării căii urinare sau din lipsă de experiență), acestea putând duce la grave erori terapeutice, cu potențial letal.

Pacienții cu tumori uroteliale apreciate a fi cu risc înalt (tumori cu dimensiuni mai mari de 2 cm, multifocale, slab diferențiate la examenul histopatologic obținut prin biopsie endoscopică sau la citologie urinară, cu ureterohidronefroză asociată, cu alte tipuri histologice sau cu cistectomie în antecedente) au indicație per primam de nefroureterectomie și limfodisecție. Ca și în cazul tumorilor vezicale musculo-invazive, curele de chimioterapie bazate pe săruri de platină au fost folosite în tratamentul tumorilor uroteliale înalte, atât ca și terapie neoadjuvantă, cât și ca tratament adjuvant postnefroureterectomie. În ceea ce privește radioterapia, aceasta s-a dovedit a avea eficiență redusă (6).

Concluzii

Clinica tumorilor ureterale poate crea deseori confuzii diagnostice și erori terapeutice prin manifestări clinice și modificări imagistice similare altor patologii mai frecvente întâlnite, cum ar fi colica renală secundară migrării unui calcul.

Aplicabilitatea tehnicilor de endourologie în managementul acestor tumori rămâne destul de restrânsă, datorită riscului de subdiagnosticare și a lipsei de experiență în ceea ce privește efectuarea acestor intervenții în limite oncologice.

Bibliografie

1. Tratat de urologie. Sub redacția I. Sinescu, G. Glück, Ed. Medicală, 2008.
2. Tratat de chirurgie, Ediția a II-a. Sub redacția I. Popescu, C. Ciuce. Vol. IX Uro-oncologie, Coordonator I. Coman, Ed. Academiei Române, 2016, Secțiunea 2 – Tumorile tractului urinar.
3. Ito A, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1422-7.
4. Vemana G, et al. Survival comparison between endoscopic and surgical management for patients with upper tract urothelial cancer: a matched propensity score analysis using surveillance, epidemiology and end results-medicare data. *Urology.* 2016;95:115-20.
5. Cutress ML, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int.* 2012;110(5):614-28.
6. Ghidul Asociației Europene de Urologie, Ediția 2018.

37. IMPORTANȚA BIOPSIEI RENALE ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI PENTRU ALEGEREA TRATAMENTULUI ADAPTAT SEVERITĂȚII BOLII ȘI VÂRSTEI PACIENTULUI

Andreea ANDRONESI, Gener ISMAIL

Introducere

Boala cronică de rinichi reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, datorită costurilor medicale și sociale crescute. Incidența este în creștere în ultimii ani din cauza datorită îmbătrânirii populației și creșterii prevalenței pacienților cu diabet zaharat și hipertensiune arterială, principalele cauze de boală cronică de rinichi (BCR) progresivă către stadiul final de BCR (BCRT) cu necesitatea de suplere renală prin dializă sau transplant. Cu toate acestea, pe lângă aceste două cauze cele mai frecvente de BCR, un procent destul de important de pacienți pot prezenta alte etiologii ale BCR a căror identificare este esențială pentru oprirea sau întârzierea progresiei către stadii avansate, ameliorând astfel semnificativ prognosticul atât renal, dar și general al pacientului. În aceste situații, o anamneză atentă, modificări discrete ale probelor urinare, sau anumite manifestări clinice deosebite pot orienta investigațiile către identificarea acestor patologii cu puternic impact renal.

Vasculitele reprezintă afecțiuni multisistemice cel mai frecvent cu substrat autoimun caracterizate prin prezența infiltratului inflamator la nivelul pereților vasculari, având drept consecință necroza acestuia și ischemia teritoriului deservit de vasul afectat. Dintre acestea, cele asociate anticorpilor anti citoplasmă de neutrofile (ANCA) sunt vasculite ale vaselor mici cel mai frecvent primitive, rar secundare diverselor infecții (în special endocardita bacteriană subacută), expunerii la siliciu sau la diverse medicamente. Fiind afecțiuni rare în populația generală și având manifestări clinice frecvent înșelătoare, pot fi subdiagnosticate mai ales de clinicianul care nu este familiarizat cu asemenea patologie, ceea ce poate întârzia diagnosticul și astfel tratamentul prompt, cu consecințe uneori dezastruoase asupra pacientului, deoarece au potențial evolutiv grav prin afectarea unor organe vitale, precum plămânul, rinichiul, sistemul nervos central. Fiind afecțiuni mediate imun, terapia se bazează pe imunosupresie, dar aceasta trebuie adaptată atât severității bolii, cât și comorbidităților pacientului, cu atât mai mult cu cât incidența maximă vasculitelor asociate ANCA (AAV) este la populația vârstnică, la care o imunosupresie agresivă poate avea consecințe dezastruoase. Biopsia renală poate ajuta atât la diferențierea diverselor subtipuri de AAV, cât și la evaluarea severității leziunilor active și cronice de la nivel renal, orientând către alegerea imunosupresiei optime, evitându-se expunerea pacientului la doze prea mari de imunosupresoare

care nu aduc niciun beneficiu terapeutic, dar care în schimb pot complica și mai mult evoluția.

Prezentarea cazului

Pacientă de 75 ani, este internată în clinica noastră pentru evaluarea unui sindrom cronic de retenție azotată. Pacienta era diagnosticată cu hipertensiune arterială esențială de peste 15 ani (cea mai mare valoare cunoscută a tensiunii arteriale sistolice fiind de 250 mmHg), cu bun control tensional până în urmă cu aproximativ 1 an, când, în ciuda respectării dietei hiposodate și a medicației antihipertensive, începe să prezinte un control tensional nesatisfăcător, asociat cu apariția unor edeme gambiere minim-moderate. Anterior cu 15 luni internării în clinica noastră începe să acuze mialgii, motiv pentru care este evaluată într-un serviciu de reumatologie și, datorită asocierii unui sindrom inflamator moderat, se consideră că prezintă polimialgie reumatică pentru care primește tratament ocazional simptomatic cu antiinflamatoare nesteroidiene, fără ameliorare semnificativă a simptomatologiei; la acel moment nivelul creatininei serice era 1,1 mg/dl și asocia minimă anemie normocromă normocitară (hemoglobină 11,2 g/dl). În următoarele 6 luni începe să acuze astenie, fatigabilitate, scădere ponderală 6 kg, motiv pentru care se internează într-un serviciu de medicină internă. Cu ocazia acestei internări se evidențiază accentuarea ușoară a anemiei (Hb 10,6 g/dl), persistența sindromului inflamator (fibrinogen 570 mg/dl, viteza de sedimentare a hematiilor VSH 70 mm/1 oră, proteina-C reactivă CRP 4.2 mg/l), minimă hipoalbuminemie (3.2 g/dl), pleurezie stângă în cantitate mică. De notat că la această internare s-a observat accentuarea disfuncției renale (creatinină 1.6 mg/dl) asociată cu modificări ale sumarului de urină (hematurie microscopică și proteinurie non-nefrotică), care nu au fost însă investigate suplimentar.

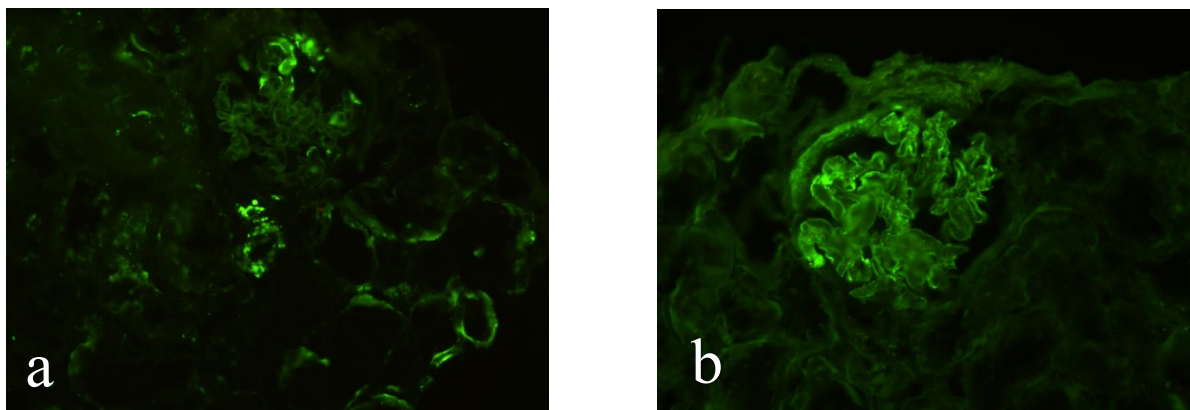


Figura 1. Imunofluorescență. Imunofixare negativă pentru C3 (a) și IgG (b)

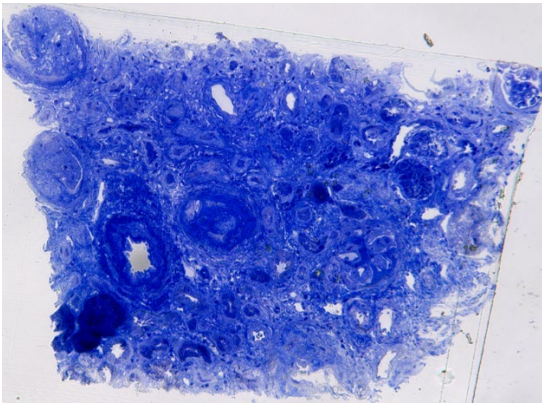


Figura 2. Microscopie optică. Glomeruloscleroză, atrofi tubulară, inflamație interstițială (albastru de toluidină x10)

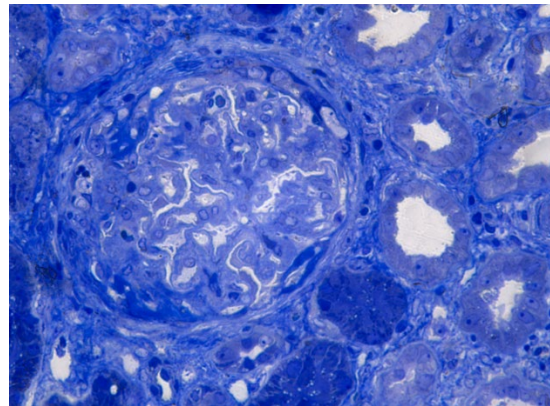


Figura 3. Microscopie optică. Semilună segmentară fibrocelulară (albastru de toluidină x20)

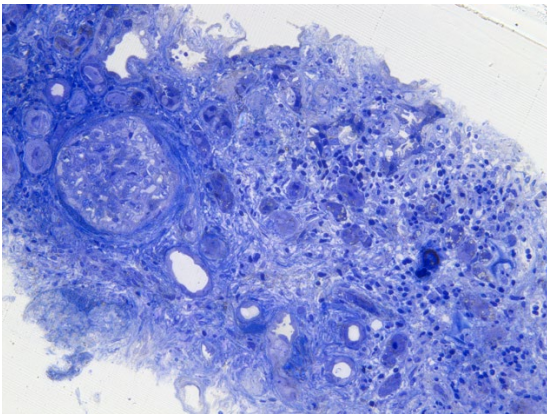


Figura 4. Microscopie optică. Inflamație interstițială abundentă (albastru de toluidină x10)

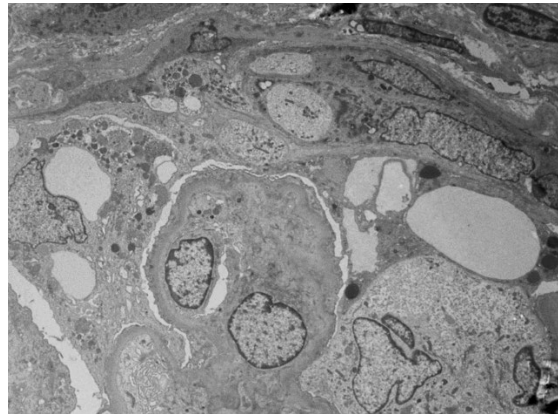


Figura 5. Microscopie electronică. Capilar cu endoteliu continuu și proliferare extracapilară celulară

Datorită tabloului clinico-biologic s-a suspectat o posibilă patologie neoplazică, motiv pentru care pacienta a fost transferată într-un serviciu de oncologie. Patologia malignă a fost infirmată prin investigațiile efectuate (toracocenteză cu citologie malignă negativă, endoscopie și colonoscopie, mamografie, citologie Babeș-Papanicolau, tomografie computerizată cu emisie de pozitroni PET-CT), dar pe perioada spitalizării la oncologie starea neurologică se degradează brusc, devine somnolentă, bradilalică, bradipsihică, cu asimetrie facială stângă, frustă hemipareză stângă, motiv pentru care se transferă într-o clinică de neurologie cu suspiciunea de accident vascular cerebral. Acesta se infirmă imagistic, dar starea pacientei se degradează, fiind admisă la terapie intensivă pentru acidoză mixtă și ventilată mecanic; starea pacientei se ameliorează în 5 zile și este externată, fără ca ulterior să mai fie evaluată în vreun serviciu medical. Cu 3 luni anterior internării în clinica noastră începe să prezinte artralgiile la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor, precum și genunchilor, și căderea părului. La momentul internării în clinica noastră pacienta prezenta

stare generală bună, tegumente discret palide, edeme gambiere moderate, frecătură pleurală stângă, control nesatisfăcător tensional, asocia nicturie. Probele biologice sangvine și urinare au evidențiat anemie moderată normocromă normocitară în agravare față de valorile anterioare (Hb 9,2 g/dl), persistența sindromului inflamator moderat, a hipoalbuminemiei ușoare, progresia disfuncției renale (creatinină serică 2,3 mg/dl cu o rată de filtrare estimată prin formula CKD-EPI de 20 ml/min/1.73 m²), hematurie microscopică de tip glomerular (cu hematii dismorfice și prezența de cilindrii hematici), proteinurie 3,2 g/zi de tip glomerular. Ecografia renală a confirmat o suferință cronică renală, fapt sugerat și de prezența hiperparatiroidismului secundar renal (hormon paratiroidian intact 190 pg/ml). Deoarece investigațiile pledau pentru un sindrom nefritic cronic posibil în contextul unei afecțiuni sistemice (ținând cont de întregul istoric al pacientei din lunile anterioare), s-a efectuat evaluare imunologică extinsă. Anticorpii pANCA au fost pozitivi în titru de 3 ori valoarea normală a laboratorului, în rest investigațiile efectuate au fost negative (markerii virali pentru HIV și virusurile hepatitice B și C, anticorpii anti-nucleari, anti-ADN dublu catenari, anti Sm, anti Ro, anti La, anti C1q, anti membrana bazală glomerulară, c-ANCA, absența crioglobulinelor, complement seric C3 și C4 normal, fără peak monoclonal, raport normal lanțuri ușoare kappa/lambda). Evaluarea histologică renală a evidențiat un aspect pauci-imun în imunofluorescență (figura 1a și 1b), cu prezența în microscopie optică (figurile 2,3 și 4) și electronică (figura 5) atât de leziuni active renale (semilune celulare segmentare, inflamație interstițială focală nodulară, proliferare endotelială, necroză lobulară), dar și leziuni avansate cronice (scleroză globală în o treime dintre glomeruli, scleroză segmentară, fibroză mezangială și interstițială importantă, atrofie tubulară). Microscopia electronică a evidențiat suplimentar celei optice ștergerea extensivă a pedicelelor (în concordanță cu proteinuria pacientei) și absența depozitelor electronodense. Ținând cont de vârsta pacientei și de faptul că diagnosticul impunea posibil corticoterapie pe termen lung s-a efectuat osteodensitometrie DXA de șold și coloană lombară care a evidențiat prezența osteoporozei (scor Z de -2,6 col femural stâng). Diagnosticul final a fost:

1. Vasculită asociată MPO-ANCA (poliangeită microscopică)- forma histologică renală mixtă
2. Boală cronică de rinichi stadiul 4
3. Anemie de cauză mixtă (secundară renală și asociată vasculitei)
4. Hipertensiune secundară renoparenchimatooasă
5. Tulburare metabolică osoasă asociată bolii cronice de rinichi (hiperparatiroidism secundar renal)
6. Osteoporoză de menopauză

7. Dislipidemie mixtă esențială

8. Supraponderalitate

Ca tratament patogenetic de inducție a remisiunii s-a administrat corticoterapie în doze mici (metil-prednisolon oral 8 mg/zi 2 luni, cu scăderea ulterioară progresivă a dozelor) asociat cu pulsuri lunare de ciclofosamidă intravenos (600 mg/puls, total 6 pulsuri), ulterior tratament de menținere a remisiunii cu metil-prednisolon 4 mg/zi și azatioprină 100 mg/zi. Pacienta a primit suplimentar profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* cu trimetoprim-sulfametoxazol (pe perioada terapiei de inducție), s-a ajustat medicația antihipertensivă (asociind și un blocant al receptorilor pentru angiotensină II- candesartan 16 mg/zi oral- pentru efectul nefroprotector și antiproteinuric). Pentru tratamentul anemiei renale s-a administrat agent de stimulare a eritropoezei (inițial metoxipolietilenglicol epoetină beta, înlocuită ulterior cu un inhibitor al factorului 1 indus de hipoxie HIF1- daprodustat- în cadrul unui studiu clinic), iar pentru tratamentul osteoporozei s-a preferat (din cauza riscului nefrototoxic al bifosfonaților și ținând cont și de existența hiperparatiroidismului secundar renal) tratamentul cu anticorp monoclonal anti-RANKL (denosumab 60 mg subcutanat la 6 luni) asociat cu alfa-D3 0,25 mcg/zi oral. Evoluția a fost favorabilă cu obținerea remisiunii clinice și imunologice (fără recăderi până la acest moment, la 2 ani de la luarea în evidență), stabilizarea funcției renale, scăderea proteinuriei, dispariția sindromului inflamator, corecția anemiei și a osteoporozei (în prezent scor Z -1,5), fără complicații ale medicației imunosupresoare cu excepția hirsutismului.

Discuții

Vasculitele asociate ANCA (AAV) sunt boli autoimune rare, cel mai frecvent idiopatice, caracterizate prin inflamația cu caracter necrotizant și uneori granulomatos a vaselor mici, absența depunerii de complexe imune la nivelul vaselor afectate și prin prezența anticorpilor ANCA în serul pacienților. Aceștia au fost descriși pentru prima dată în 1982, la pacienți cu glomerulonefrită pauci-imună (1). Incidența anuală a AAV este de 13-20 cazuri la 1 milion, având un maxim în jurul vârstei de 65 de ani și cu distribuție relativ egală pe sexe (2). Incidența este mai mare la populația de rasă albă și cu descendență europeană, granulomatoza cu poliangeită fiind mai frecventă la populația nordică, în timp ce poliangeita microscopică este mai frecventă în sudul Europei, inclusiv în România (3). Țintele antigenice majore ale acestor autoanticorpi sunt mieloperoxidaza (MPO-ANCA) și proteinaza 3 (PR3-ANCA), enzime situate în granulele azurofile ale polimorfonuclearelor neutrofile și în lizozomii monocitelor.

Identificarea acestor anticorpi se poate realiza prin imunofluorescență (IF) indirectă, metodă cu sensibilitate înaltă, sau prin ELISA, metodă cu specificitate mai mare; din aceste motive se recomandă ca ideal să se combine cele două metode, rezultatul inițial pozitiv din IF urmând să fie confirmat (sau infirmat) prin ELISA (4). În cazul IF se descriu două tipuri majore- IF dispusă difuz în citoplasmă (cANCA) întâlnită în special în cazul PR3-ANCA, sau IF dispusă perinuclear (pANCA) asociată mai ales prezenței MPO-ANCA. IF perinucleară este de fapt un artefact datorat fixării în etanol a leucocitelor, fapt ce determină aglutinarea substatului antigenic încărcat electropozitiv în jurul membranei nucleului, încărcată electronegativ. ANCA sunt asociate cu prezența granulomatozei cu poliangeită (GPA, granulomatoza Wegener), a poliangeitei microscopice (MPA, incluzând vasculita limitată la rinichi) și a granulomatozei eozinofilice cu poliangeită (EGPA, sindrom Churg-Strauss). La pacienții de rasă albă majoritatea cazurilor de GPA se asociază cu pozitivitatea pentru PR3-ANCA, în timp ce celelalte tipuri de AAV, precum și AAV secundare medicamentelor (antitirodine de sinteză, hidralazină, procainamidă, izoniazodă, rifampicină, allopurinol, minociclină, indometacin, fenitoină) sau expunerii la siliciu au pozitivitate mai frecvent pentru MPO-ANCA (5). O excepție o reprezintă AAV secundară levamisolului, întâlnită la consumatorii de cocaină (levamisolul are aspect macroscopic similar drogului, motiv pentru care este folosit ca și contaminant al cocainei de către traficanți) și care de obicei are dublă pozitivitate pentru ANCA (6).

Factorii declanșatori ai procesului vasculitic sunt puțin cunoscuți în prezent, fiind probabil vorba de o combinație de factori genetici, de mediu (expunerea la praful de siliciu, dar și la mercur și plumb) și infecțioși. Acești factori interacționează și determină un răspuns autoimun împotriva unor situsuri criptice de la nivelul țintelor antigenice. În mod fiziologic, atât PR3 cât și MPO sunt situate intracitoplasmatic și destul de inaccesibile legării de anticorpi; cu toate acestea, neutrofilele activate de către factorul de necroză tumorală alfa, precum și cele în proces de apoptoză încep să exprime aceste enzime pe suprafața membranelor (7). Urmează legarea de anticorpii ANCA cu activarea constitutivă subsecventă anormală a neutrofilelor (cu degranulare, eliberare de citokine proinflamatorii, chemoattractanți și specii reactive de oxigen) și cu stimularea interacțiunii endotelium-neutrofile (8), având drept rezultat final injuria vasculară. Activarea datorită ANCA crește rigiditatea neutrofilelor prin polimerizarea actinei din aceste celule, astfel încât ele traversează mult mai greu vasele de mici dimensiuni, fapt ce ar putea explica de ce AAV sunt vasculite de vase mici (9). La pacienții aflați în remisiune clinică, pusee de acutizare pot fi declanșate de infecții bacteriene sau virale care stimulează activarea neutrofilelor. Un rol important în patogenia leziunilor tisulare îl are și cascada complementului,

neutrofilele activate de ANCA eliberând activatori ai căii alterne, în special properdina. Se generează astfel fragmentul C5a, cu important rol chemoatractant asupra neutrofilelor, ceea ce crează un cerc vicios.

MPA se caracterizează prin inflamația necrotizantă a capilarelor, venulelor și arteriolelor, dar uneori și a arterelor mici, având ca ținte predilecte de atac rinichiul și plămânul, dar la care se pot adăuga în proporții variabile pielea, tubul digestiv, sistemul nervos central sau periferic. Diagnosticul prompt este esențial pentru a se iniția terapia imunosupresoare, evitându-se astfel progresia către leziuni cronice avansate, cu șansă redusă de reversibilitate, sau progresia către forme potențial fatale. În unele forme mai atipice acest deziderat este uneori greu de atins, manifestările fiind înșelătoare, pot mima alte afecțiuni, inclusiv neoplazice, și în plus, fiind afecțiuni rare pot scăpa nediate diagnosticate de către clinicianul nefamiliarizat. Nu este astfel rar ca un pacient să fie văzut de medici din mai multe specialități, până când în final se stabilește diagnosticul, așa cum a fost și cazul pacientei.

În MPA granuloamele lipsesc, astfel încât diagnosticul se stabilește numai după excluderea pe baze histologice a GPA și EGPA. Cu toate acestea, se consideră că mai importantă decât diferențierea histologică între cele 3 subtipuri de AAV este diferențierea pe baza specificității ANCA, apreciindu-se că vasculitele asociate PR3-ANCA au în general un risc mai mare de afectare pulmonară severă și o rată mai frecventă a recăderilor, comparativ cu cele asociate MPO-ANCA (10). Afectarea renală tipică în MPA este sub forma glomerulonefritei necrotizante pauci-imune cu apariția de semilune și sindrom nefritic rapid progresiv, dar uneori se poate manifesta și ca sindrom nefritic cronic (ca în cazul pacientei noastre, care însă asociază și existența de semilune celulare segmentare), hematurie macroscopică recidivantă (ca în cazul vasculitei IgA), sau hematurie microscopică și proteinurie asimptomatice. Proteinuria este în general subnefrotică, deși proteinurii mai mari se pot observa fie la pacienți în stadii mai avansate (caz în care se datorează hiperfiltrării pe nefronii rezanți cu glomeruloscleroză focală și segmentară secundară) sau, mai rar, chiar sindrom nefrotic în cazul asocierii rare cu alte boli glomerulare (precum nefropatie membranoasă sau glomerulonefrita mediată prin complexe imune în cadrul lupusului sau infecțiilor bacteriene). Vasculita poate afecta și medulara renală, manifestându-se ca nefrită interstițială cu infiltrat mononuclear, situație ce însoțește frecvent manifestările glomerulare. A fost dezvoltat un sistem de clasificare histologică renală a AAV pe baza aspectului în microscopie optică, cu rol în special prognostic (Tabel 1), forma focală având prognosticul cel mai bun, iar cea sclerotică prognosticul renal cel mai prost. Recăderile se pot manifesta ca și primul atac, sau pot afecta organe diferite.

Tabel 1. Clasificarea histologică a glomerulonefritei din cadrul vasculitelor asociate ANCA (Berden AE, 2010)

Clasa	Definiție
Focală	≥50% glomeruli normali (fără leziuni vasculitice sau scleroză globală; pot avea un minim infiltrat inflamator- sub 4 neutrofile, limfocite au monocite)
Cu semilune	≥50% glomeruli cu semilune celulare
Sclerotică	≥50% glomeruli cu glomeruloscleroză globală (scleroză a mai mult de 80% din glomerul)
Mixtă	<50% din glomeruli sunt sclerotici, <50% din glomeruli sunt normali, <50% din glomeruli sunt cu semilune celulare

Vasculitele asociate ANCA au potențial evolutiv grav și, odată intrat pacientul în remisiune, risc de recădere. Din aceste motive, tratamentul are două faze, de inducere a remisiunii și ulterior de menținere a remisiunii. Imunosupresia este necesară la aproape toți pacienții cu boală activă, dar aceasta trebuie adaptată la severitatea manifestărilor clinico-biologice și, în cazul rinichiului, la cele histologice, dar și la vârsta și comorbiditățile pacientului. În ceea ce privește afectarea renală de tip crescentic celular, este esențială inițierea rapidă a terapiei, în caz contrar leziunile devin în câteva săptămâni ireversibile. Chiar și pacienții care la momentul diagnosticului au afectare renală severă ce impune dializă beneficiază frecvent de imunosupresie dacă predomină leziunile active și nu cele sclerotice, un procent important dintre aceștia putând recupera parțial funcția renală după câteva luni. Situația este complet diferită din acest punct de vedere de boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară la care șansa recuperării parțiale renale este minimă dacă la momentul diagnosticului pacienții necesită dializă și au 100% semilune celulare. Remisiunea completă reprezintă absența oricărui semn clinic de boală activă ce ar putea fi atribuite vasculitei, iar remisiunea renală se definește ca absența hematuriei de tip glomerular (hematii dismorfice, cilindrii hematici). Terapia inițială constă în asocierea dintre glucocorticoizi inițial în doză mare (eventual în pulsuri lunare de metil-prednisolon în mega doze intravenos urmat de administrare orală) și ciclofosfamidă (oral sau intravenos, cu ajustarea dozelor în funcție de gradul disfuncției renale și de nivelul leucitelor) sau rituximab. Dacă afectarea renală este severă, dar mai ales în prezența hemoragiei alveolare, se indică inițial și plasmafereză. Metotrexatul în asociere cu glucocorticoizi se poate utiliza ca terapie inițială la pacienți fără afectare severă de organ vital. Rezistența la tratamentul de inducție este destul de rară (10-40% în diverse studii), fiind vorba mai degrabă de o falsă rezistență datorată unei imunosupresii suboptimale ca doză sau durată. În

acest caz, ciclofosfamida se va înlocui cu rituximab sau invers (în funcție de agentul folosit inițial), se va folosi combinația celor două, sau se va încerca micofenolat mofetil. Remisiunea se obține în general după 3-6 luni de terapie de inducție. Pentru menținerea remisiunii se administrează azatioprină, rituximab sau metotrexat (acesta nu se va folosi la pacienți cu rată de filtrare glomerulară sub 60 ml/min/1.73 m²) timp de 18-24 de luni (indefinit în cazul pacienților cu recăderi). Nu se recomandă terapie de menținere în cazul pacienților care rămân dependenți de dializă după 4-5 luni de terapie de inducție, decât dacă există indicații extrarenale, deoarece la aceștia șansa de a mai recupera din funcția renală este minimă. Nu există o legătură evidentă între titrul inițial al ANCA și severitatea afectării diverselor organe sau răspunsul la tratament, iar creșterea titrului ANCA la un pacient aflat în remisiune clinică nu prezice cu acuratețe recăderea (12). O meta-analiză a 18 studii a arătat de asemenea că un titru persistent crescut al ANCA sau creșterea titrului ANCA nu este un predictor important pentru un puseu evolutiv ulterior (13). În cazul recăderilor ușoare, este suficientă în general creșterea dozelor medicației de întreținere, în schimb recăderile severe necesită reluarea terapiei de inducție, de preferință cu rituximab în loc de ciclofosfamidă pentru a se evita expunererea cumulativă excesivă la ciclofosfamidă, cu risc crescut de neoplazie pe termen lung. Mai mult, negativarea persistentă a ANCA nu se asociază întotdeauna cu menținerea remisiunii clinico-biologice a vasculitei, existând pacienți care prezintă recăderi chiar în cazul în care acest titru este negativ (13). Din aceste motive și pentru a evita imunosupresia agresivă care poate expune inutil pacientul la riscuri potențial grave (infecții, cistită hemoragică, neoplazii solide sau hematologice, diabet zaharat, osteoporoză, hipertensiune, deces) se recomandă monitorizarea periodică a titrului ANCA cu urmărirea mai atentă a pacienților în cazul în care titrul tinde să crească, urmând însă ca intensificarea imunosupresiei să se realizeze doar dacă apar ulterior și semne de recădere clinică.

Întrebarea dacă evaluarea histologică este absolut necesară înaintea inițierii terapiei este controversată. Cu toate acestea, ținând cont de riscurile asociate cu o imunosupresie agresivă și de lungă durată, cu atât mai mult la pacienții vârstnici, se consideră că această evaluare este oportună nu numai pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru aprecierea severității leziunilor active (care răspund la imunosupresie) și cronice. Valoarea predictivă pozitivă pentru un aspect histologic la biopsia renală de glomerulonefrită pauci-imună cu semilune în cazul pozitivității pentru ANCA la pacienți cu sindrom nefritic rapid progresiv este de 98%, în schimb aceeași valoare predictivă scade la sub 50% la pacienții ce prezintă sindrom nefritic cronic (cum a fost și cazul pacientei noastre) (14,15). Deoarece examinarea histologică a arătat prezența atât de leziuni active (semilune celulare), dar și leziuni avansate tubulo-interstițiale, în contextul evoluției cronice și nu

rapid progresive a sindromului nefritic am decis adaptarea imunosupresiei prin ajustarea dozelor de ciclofosfamidă la gradul disfuncției renale și folosirea de doze reduse de corticoterapie, tratament sub care evoluția vasculitei a fost favorabilă, iar tratamentul a fost bine tolerat clinic și biologic.

Concluzii

Vaculitele ANCA pozitive reprezintă afecțiuni autoimune rare, cu incidență maximă la populația peste 65 de ani, cu simptomatologie polimorfă, fapt ce poate determina întâzieri în stabilirea diagnosticului, cu consecințe funcționale sau chiar vitale grave asupra pacientului. Este necesară adaptarea imunosupresiei atât la severitatea afectării organelor țintă, dar și ținând cont de vârsta și comorbiditățile pacienților. În acest sens, biopsia renală are un rol important în aprecierea extensiei și a șanselor de reversibilitate a afectării renale, evitându-se expunerea inutilă a pacientului la doze prea mari de imunosupresie.

Bibliografie

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982, 285(6342):606.
2. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015, 30(Suppl 1):i14-22.
3. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001, 60(12):1156-1157.
4. Sinico RA, Radice A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol*. 2014, 32(3 Suppl 82):S112-7.
5. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012, 64(10):3452-62.
6. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic

- antibody-associated disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011, 6(12):2799-805.
7. Schreiber A, Otto B, Ju X, Zenke M, Goebel U, Luft FC, et al. Membrane proteinase 3 expression in patients with Wegener's granulomatosis and in human hematopoietic stem cell-derived neutrophils. *J Am Soc Nephrol*. 2005, 16(7):2216-24.
 8. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood*. 2005, 106(6):2050-8.
 9. Tse WY, Nash GB, Hewins P, Savage CO, Adu D. ANCA-induced neutrophil F-actin polymerization: implications for microvascular inflammation. *Kidney Int*. 2005, 67(1):130-9.
 10. Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *J Am Soc Nephrol*. 2010, 21(5): 745-52.
 11. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010, 21(10):1628-36.
 12. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2003, 63(3):1079-85.
 13. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012, 51(1):100-9.
 14. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998, 53(3):743-53.
 15. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int*. 1998, 53(3):796-8.
 16. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int*. 2004, 65(6):2145-52.

38. TUMORĂ VEZICALĂ INFILTRATIVĂ – NEOVEZICĂ ILEALĂ ORTOTOPICĂ CONTINENTĂ

Dragoș MARCU, Dan MISCHIANU, Ovidiu BRATU

Introducere

Hematuria macroscopică este una dintre cele mai frecvente urgențe urologice. Există numeroase cauze responsabile pentru apariția hematuriei: patologie tumorală (tumori ale aparatului urinar, tumori de vecinătate care invadează aparatul urinar), patologie litiazică, infecții ale tractului urinar, traumatisme, afecțiuni nefrologice, supradozaj de anticoagulante, hematurie secundară unor intervenții chirurgicale (1,2).

Patologia tumorală vezicală este poate cea mai frecventă cauză de prezentare la camera de gardă pentru hematurie, fiind urmată de hematuria prin supradozajul de anticoagulante. Neoplasmul vezical ocupă locul al 11-lea la nivel mondial în rândul cancerelor cel mai frecvent diagnosticate și locul al 14-lea în ceea ce privește mortalitatea prin cancer (3, 4).

Cel mai important factor de risc implicat în apariția tumorilor vezicale este fumatul, fiind prezent în peste 50% din cazuri. Alți factori de risc pentru dezvoltarea acestei patologii sunt: factori ocupaționali (expunerea la amine aromatice, hidrocarburile chlorinate, hidrocarburile policiclice aromatice – industria chimică- expunerea la vopseluri, solvenți, industria metalurgică, industria petrolieră), dieta (aportul scăzut de lichide care favorizează contactul prelungit al carcinogenilor cu uroteliul, prezența nitraților în apă în concentrații crescute, dieta bogată în grăsimi animale și carne roșie), expunerea la radiații ionizante, anumite medicamente (ciclofosamidă, fenacetin), retenția cronică de urină, inflamația cronică la nivelul aparatului urinar, infecția cu *Schistosoma haematobium* (carcinom scuamos) (4,5).

Peste 90% din neoplaziile vezicale sunt reprezentate de carcinoame uroteliale. În funcție de raportul tumorii cu stratul fibrelor musculare ale peretelui vezical, aceste tumori sunt împărțite în tumori musculo-invazive și non-musculo invazive, prognosticul și protocolul terapeutic fiind diferit. Astfel, aproximativ 75% dintre formațiunile tumorale vezicale nu interesează stratul muscular al peretelui vezical, fiind caracterizate printr-un prognostic favorabil, dar cu posibile recidive și progresie către invazia fibrelor musculare vezicale în cadrul evoluției bolii. Protocolul terapeutic în cazul unor astfel de tumori presupune tratament chirurgical endoscopic (rezeția formațiunii tumorale și control cistoscopic periodic pentru a decela

eventualele recidive) la care se poate asocia tratament instilațional intravezical cu chimioterapice sau imunoterapie (în funcție de riscul de progresie către infiltrarea stratului muscular pe care îl prezintă tumora). Restul de 25% din cazuri sunt descoperite în stadiul musculo-invaziv, caracterizat printr-un prognostic nefavorabil datorită riscului de evoluție sistemică cu determinări secundare limfoganglionare și viscerale, precum și datorită riscului invaziei organelor și structurilor învecinate. Atitudinea terapeutică în fața unor astfel de cazuri presupune cistectomie radicală și realizarea unui tip de derivație urinară, la care se poate asocia chimioterapia atât preoperator (crește supraviețuirea la 5 ani cu aproximativ 5-8% - conform Ghidului European de Urologie), cât și postoperator la cei la care nu s-a practicat chimioterapie neoadjuvantă, dar mai ales la cei aflați în stadiul metastatic (3-5).



Prezentarea cazului

Pacient de sex masculin, în vârstă de 54 de ani, fumător (în medie 20 țigarete/zi de peste 30 de ani), s-a prezentat în regim de urgență pentru hematurie macroscopică cu emisie de cheaguri. Din anamneză am aflat că simptomatologia debutase de o lună, având caracter intermitent.

Examinarea ecografică efectuată la camera de gardă a relevat prezența unor formațiuni proliferative la nivel endovezical situate atât la nivelul basfondului, cât și la nivelul colului și a trigonului vezical. În ceea ce privește vascularizația formațiunilor anterior descrise, cea situată la nivelul basfondului prezenta semnal vascular de tip Doppler, în timp ce în cazul formațiunii situate la nivelul colului vezical semnalul vascular lipsea, putând fi vorba mai degrabă de un cheag vezical. Nu s-a constatat dilatația căilor renale.

Analizele de laborator au relevat prezența unei anemii importante (Hb 6,9 g/dL), aceasta fiind bine tolerată de către pacient, datorită faptului că a fost lent instalată. Având în vedere toate aceste date s-au stabilit următoarele diagnostice: hematurie macroscopică, retenție incompletă de urină prin cheaguri, suspiciune imagistică de tumoră vezicală și anemie severă. Indicația chirurgicală în fața unui astfel de caz este absolută. Astfel, s-a intervenit în regim de urgență (sub rahianestezie) practicându-se explorarea endoscopică a vezicii urinare (cistoscopie) și s-a constatat: mediu vezical tulbure, hematuric, cu multiple cheaguri de dimensiuni variabile, cu aspect de cheaguri noi, proaspete, dar și vechi; la nivelul basfondului s-a obiectivat prezența unei formațiuni tumorale, cu extensie către zona trigonului vezical,

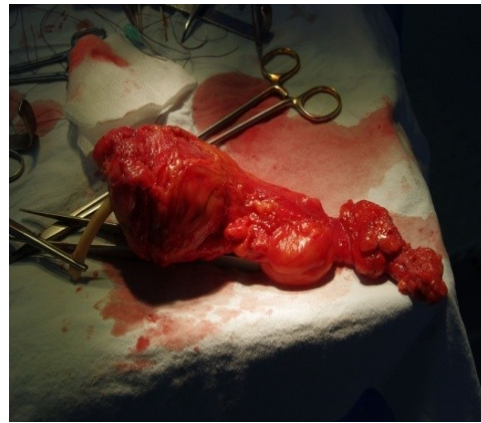
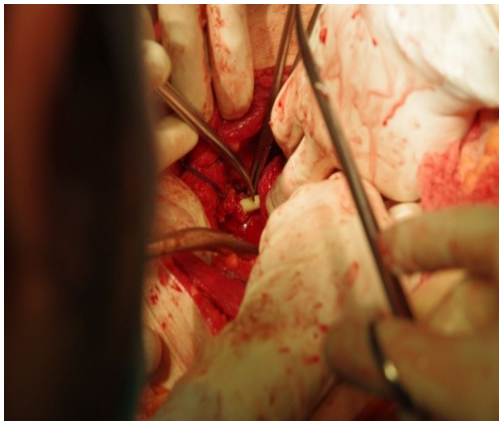
cu baza largă de implantare, cu zone solide, dar și ușor friabile, sângerânde la atingerea cu cistoscopul, situate la distanță de colul vezical, formațiunea având aspect sugestiv pentru o tumoră de tip musculo-infiltrativ. Nu s-au identificat alte formațiuni tumorale și nici zone suspecte pentru carcinom in situ. S-a practicat decaiotare endoscopică, hemostază și recoltarea de fragmente tumorale în scop diagnostic. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacientul fiind stabilizat din punct de vedere bioumoral. Rezultatul examenului histopatologic a stabilit diagnosticul de carcinom urotelial invadant în stratul fibrelor musculare vezicale, tumora fiind slab diferențiată (carcinom urotelial T2G3). Postoperator pacientul a efectuat examinare CT abdomen și pelvis, care nu a decelat extensia bolii la organele învecinate, tumora fiind limitată la peretele vezical, și nici adenopatii pelvine.

Având în vedere diagnosticul histopatologic, stadiul bolii (limitat la vezică, dar cu invazia fibrelor musculare) și absența adenopatiilor, precum și a metastazelor viscerale atitudinea terapeutică corectă a constat în cistectomie radicală cu derivație urinară ortotopică, utilizând segment digestiv – neovezică ileală (tehnica Studer modificat). Operația s-a realizat la aproximativ 40 de zile de la momentul primei intervenții și a presupus mai mulți timpi operatori:

a. realizarea cistectomiei radicale, care a constat în excluderea în bloc a vezicii urinare, a prostatei și a veziculelor seminale, precum și limfodisecție ilio-obturatorie;

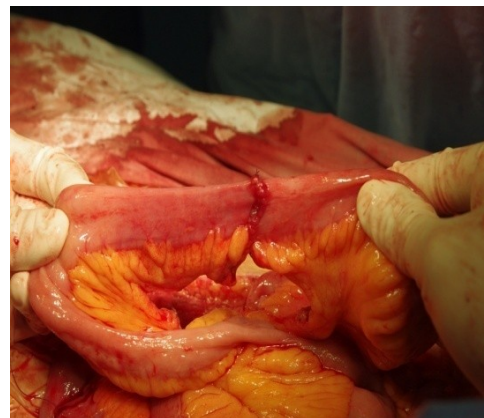
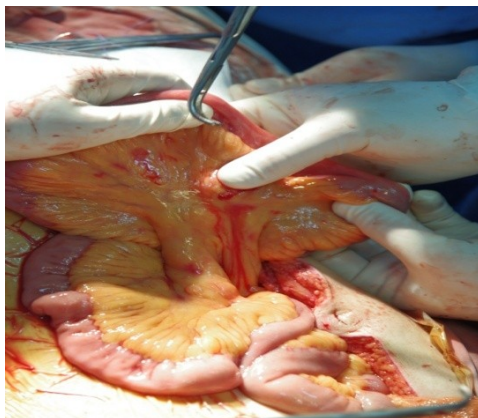


Imagini intraoperatorii: Poza 1 – izolarea ureterului; Poza 2 – limfodisecție.



Imagini intraoperatorii: Poza 3 – incizia uretrei sub apexul prostatic; Poza 4 – piesa de cistoprostatoveziculectomie.

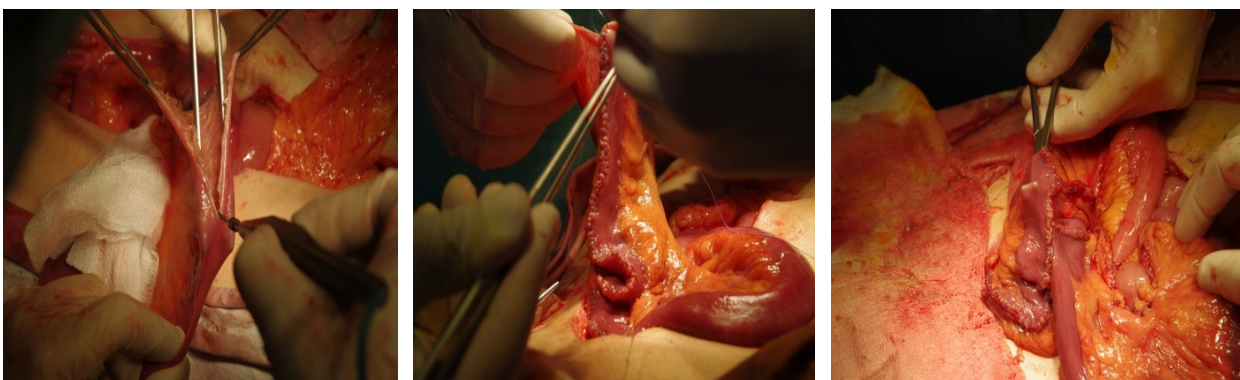
b. izolarea segmentului digestiv necesar realizării neorezervorului urinar (60 de cm de ileon la distanță de 25 de cm față de valva ileocecală cu păstrarea mezoului în vederea prezervării vascularizației acestui segment) și restabilirea continuității digestive;



Imagini intraoperatorii: Poza 4 – selectarea ansei ileale pentru neorezervor; Poza 5 –restabilirea continuității digestive (sutură termino-terminală)

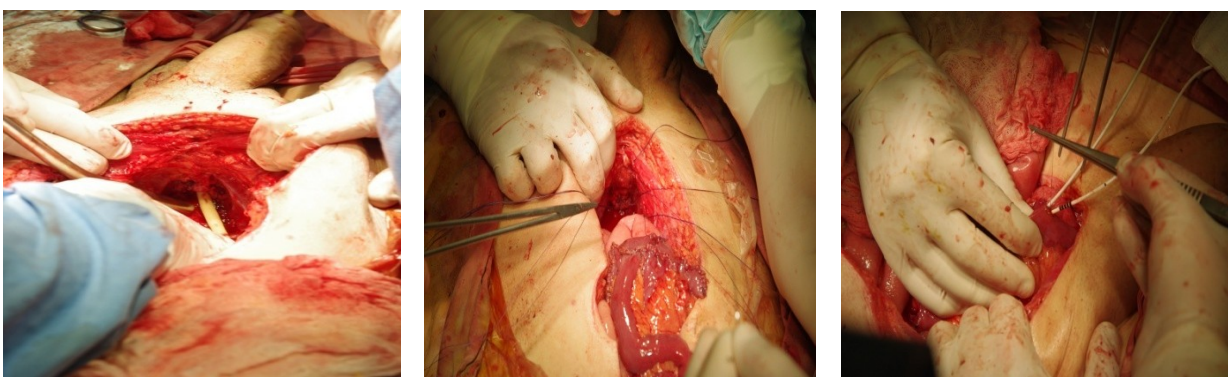
c. croirea neovezicii utilizând tehnica Studer modificat care a constat în: detubularizarea porțiunii distale (dinspre valvă ileocecală) a segmentului ileal izolat, prin incizia acestuia pe marginea antimezenterică, pe aproximativ 40 de cm, lăsând porțiunea proximală nedetubularizată pe aproximativ 20 de cm; plicatura segmentului distal (detubularizat) în formă de U și sutura marginilor ileale care vin în contact (sutura surjet); am realizat o a doua plicatură (perpendicular pe prima plicatură) între punctul cel mai decliv al “U-ului” (rezultat de la prima plicatură) și partea sa superioară și am suturat marginile care au venit în contact, rezultând astfel un rezervor cu formă sferică. De menționat este faptul că înainte de a realiza sutura marginilor celei de-a doua plicaturi am efectuat anastomoza dintre uretră și viitorul neorezervor, utilizând punctul cel mai

decliv al acestuia pentru a nu tensiona anastomoza și nici suturile neovezicii. S-a utilizat o sondă uretro-vezicală tip Foley cu dimensiunea 20 CH și 15 ml de ser fiziologic în balonetul sondei.



Imagini intraoperatorii: Poză 6 – detubularizarea capătului proximal al segmentului ileal izolat; Poze 7, 8 – realizarea neovezicii (sutura marginilor ileale).

d. anastomoza dintre uretere și neovezică: ureterele sunt introduse în segmentul ileal proximal (nedetubularizat) pe aproximativ 4 cm, se spatulează și se fixează la mucoasa ileală; ureterele se fixează și la exteriorul neovezicii (sătură între adventicea ureterală și seroasa ileală), se cateterizează cu sonde ureterale mono-J care scot prin peretele anterior al neovezicii și prin peretele abdominal fiind conectate la pungă colectoare de urină; aceste sonde sunt menținute timp de 12 zile, în timp ce sonda urinară 21 de zile, urmând a se realiza lavajul neorezervorului cu ser fiziologic din 6 în 6 ore pe SUV pentru a se evacua secrețiile mucoasei ileale și pentru a preveni astfel colmatarea sondei.



Imagini intraoperatorii: Poza 9 – individualizarea uretrei; Poza 10 – plasarea firelor de anastomoză prin uretră; Poza 11 – cateterizarea ureterelor cu sonde monoJ.

Evoluția pacientului a fost favorabilă, nefiind marcată de complicații.

Gestionarea postoperatorie a unui astfel de caz impune un grad de atenție sporită din partea personalului medical, fiind necesar lavajul vezicii urinare din 6 în 6 ore pentru a evacua secrețiile mucoasei ileale de la nivelul neorezervorului, prevenind astfel colmatarea sondei uretro-vezicale și punerea în tensiune a suturilor realizate la nivelul neorezervorului în cazul în care o parte din urină nu ar fi preluată de sondețele ureterale și ar ajunge la nivelul neovezicii. Sondele mono-j au fost suprimate la 12 zile de la momentul operației, iar sonda uretro-vezicală la 21 zile. Pacientul a fost externat la 28 de zile de la momentul intervenției, cu micțiuni fiziologice, reziduul vezical postmicțional fiind neglijabil. De menționat este faptul că pacientul nu necesită autosondaj.

Discuții

De-a lungul timpului au fost descrise numeroase tipuri de derivații urinare (primele menționări datând din secolul XIX), fiecare cu avantajele și dezavantajele sale: derivații urinare cutanate non-continate (ureterostomia cutanată, derivație urinară tip Bricker care presupune interpunerea unui segment de ileon între uretere și tegumentul abdominal), derivații urinare cutanate continate cu stoma abdominală, derivații continate care utilizează sfincterul anal (implantarea ureterelor la nivelul colonului – ureterosigmoidostomia, dubla derivație cu separarea fluxului urinar de cel digestiv – implantarea ureterelor la nivel rectal și devierea fluxului digestiv prin colostomie), derivații de tip neovezică ortotopică utilizând fie segment ileal, fie ileo-colonic sau doar colonic (5).

Cistectomia radicală cu derivație urinară de tip neovezică ortotopică poate fi considerată “Sfântul Graal” al intervențiilor chirurgicale urologice, datorită numeroșilor timpi chirurgicali pe care îi presupune și a complexității actului chirurgical. Această intervenție impune urologului o bună cunoaștere a anatomiei abdomino-pelvine, fiind necesare, de asemenea, nu doar cunoștințe de chirurgie urologică, ci și de chirurgie digestivă și vasculară.

Există o serie de condiții precise care trebuie îndeplinite pentru a putea stabili indicația de neovezică ortotopică. Astfel, formațiunea tumorală nu trebuie să fie situată la nivelul colului vezical, nu trebuie să existe interesare tumorală la nivelul uretrei, examenul histopatologic extemporanu nu trebuie să deceleze invazie sau restanță tumorală pe recupele uretrale trimise intraoperator, de preferat este să nu existe metastaze limfoganglionare pelvine, dar conform Ghidului European de Urologie este acceptată și

prezența unei singure metastaze ganglionare pelvine, stadiile N2-N3 (multiple metastaze limfoganglionare pelvine) fiind contraindicații absolute pentru această intervenție. Alte contraindicații care depind de statusul pacientului sunt speranța scăzută de viață, vârsta înaintată (>80 de ani), prezența stricturilor uretrale, incontinența sfincteriană, comorbidități asociate precum insuficiența hepatică, boala cronică renală, patologii cardiovasculare importante care cresc riscul operator, obezitatea (este o contraindicație relativă datorită faptului că sporește gradul de dificultate tehnică) (3).

O etapă foarte importantă pentru succesul acestei intervenții îl presupune alegerea segmentului digestiv necesar croirii neorezervorului, astfel încât să nu fie periclitată vascularizația acestui segment și nici a capetelor ileale restante care vor fi anastomozate pentru a se restabili continuitatea digestivă. Ischemia capetelor ileale anastomozate și/sau a neorezervorului și ulterior necroza acestora pot duce la apariția de complicații redutabile care vor impune reintervenția chirurgicală: fistulă digestivă, fistulă urinară, fistulă entero-neovezicală, peritonită fecaloidă, uroperitonită, abcese. Crearea unui neorezervor de mare capacitate, care de cele mai multe ori este rezultatul izolării unui segment prea lung de ileon, datorită particularităților anatomice (din necesitatea prezervării vascularizației segmentelor ileale), poate duce la stază urinară și la complicații precum infecții recurente ale tractului urinar, litiază, ureterohidronefroză, pielonefrită. De cele mai multe ori, astfel de pacienți (cu neovezică de mare capacitate) sunt nevoiți să se autosondeze, expunându-se astfel unor altor complicații (leziuni uretrale, infecții, periureterite, uretroragii, hematurii, stricturi uretrale, gangrenă Fournier) (4,5). Cu toate că acest tip de intervenție este foarte solicitantă, atât pentru chirurg (datorită complexității actului chirurgical), cât și pentru organismul pacientului, beneficiile sale sunt incontestabile, în special dacă luăm în calcul confortul psihologic, dar și fizic, adus pacientului.



Concluzii

Tumorile vezicale reprezintă un capitol important în patologia urologică, datorită numărului ridicat de cazuri întâlnite în practica curentă. Derivațiile urinare de tip neovezică ortotopică și-au demonstrat avantajele și eficiența de-a lungul timpului, numeroase studii clinice reliefând acest lucru. Cu toate acestea, acest tip de intervenție nu se pretează pentru toate cazurile de tumori vezicale musculo-invazive, fiind precizate în literatura de specialitate anumite condiții stricte care trebuiesc îndeplinite pentru a stabili indicația

de derivație urinară de nevezică ortotopică. De asemenea, trebuie subliniat faptul că această intervenție nu poate fi efectuată de orice chirurg urolog, datorită complexității actului chirurgical, fiind necesare noțiuni de chirurgie urologică, digestivă și vasculară, dar și experiență pentru a putea gestiona eventualele complicații postoperatorii.

Bibliografie

1. Urgențe urologice. Sub redacția: Mischianu D, Cumpănaș A, Pricop C, Bratu O, Editura Academiei Române, 2016, Capitolul 2.
2. Urologie – Curs pentru studenți. Sub redacția G. Glück, Ed. Universitară “Carol Davila”, 2013, Capitolele 1 și 7.
3. Ghidul Asociației Europene de Urologie, Ediția 2018.
4. Tratat de chirurgie, Ediția a II-a. Sub redacția I. Popescu, C. Ciuce. Vol. IX Uro-oncologie, Coordonator I. Coman, Ed. Academiei Române, 2016, Secțiunea 2 – Tumorile tractului urinar.
5. Tratat de urologie. Sub redacția I. Sinescu, G. Glück, Ed. Medicală, 2008, capitolele 25 și 26.

39. PROLAPSUL GENITAL – O CAUZĂ RARĂ A UROSEPSISULUI

Dragoș MARCU, Dan MISCHIANU, Ovidiu BRATU

Introducere

Prolapsul genital este una dintre cele mai frecvente patologii întâlnite în rândul populației feminine, cu o incidență estimată conform literaturii de specialitate la aproximativ 70% pentru femeile cu vârstă înaintată. Această afecțiune poate fi decelată și la paciente tinere, astfel că incidența în cadrul populației feminine generale este de peste 40% (1,2).

A fost demonstrat faptul că apariția prolapsului este corelată cu înaintarea în vârstă și cu numărul de nașteri, cel din urmă împreună cu greutatea mare a fătului la naștere fiind poate cei mai importanți factori implicați în patogeniza prolapsului, din cauza leziunilor care apar la nivelul structurilor de rezistență, cu rol în susținerea organelor pelvine în timpul nașterii. Alți factori responsabili de apariția prolapsului sunt reprezentați de înaintarea în vârstă (din cauza modificărilor hormonale asociate menopauzei care vor duce la scăderea rezistenței și a elasticității fasciilor, mușchilor, ligamentelor), istoricul de intervenții chirurgicale în sfera abdomino-pelvină, și aici ne referim în special la histerectomii sau la alte intervenții din sfera digestivă, care pot determina în timp tulburări de statică pelvină prin perturbarea anatomiei loco-regionale și prin procesele inflamatorii apărute postoperator și ulterior prin fibroză, istoric de radioterapie pelvină, antecedente de intervenții chirurgicale eșuate pentru prolaps genital, precum și o serie de alți factori care determină o creștere constantă a presiunii intraabdominale (constipația, tusea cronică, obezitatea, activități fizice care presupun efort fizic intens zilnic, tulburări ale colagenului). Toți acești factori de risc și modificările structurale apărute ulterior, secundar prezenței lor, vor duce în timp la prolabarea organelor pelvine (uter, vezică urinară, rect) prin fanta vaginală (3,4).

În ceea ce privește simptomatologia, aceste paciente pot prezenta o multitudine de acuze (ținând cont de gradul prolapsului): simptome urinare, precum senzație de golire incompletă a vezicii, imperiozitate micțională, disurie, incontinență urinară de efort, constipație, incontinență pentru materii fecale, senzație de disconfort la nivel pelvin (deseori descrisă sub forma unei greutate), sindrom dureros pelvin cronic, disconfort sau chiar durere în timpul contactului sexual, senzație de corp străin la nivel vaginal. Aceste manifestări pot influența în mod negativ calitatea vieții acestor

paciente prin impactul pe care îl pot avea asupra psihicului lor, nu de puține ori acestea preferând să se izoleze și să-și limiteze activitățile zilnice, interacțiunea cu alte persoane, în special de sex opus, dezvoltând anxietate și depresie (5,6).

O bună parte din pacientele cu prolaps genital nu prezintă manifestări clinice și se estimează că procentul celor care se prezintă la medic pentru a găsi o rezolvare pentru problema lor este de aproximativ 50%. Astfel, aceste paciente prezintă riscuri suplimentare de a dezvolta complicații, precum infecții recurente ale tractului urinar, secundar retenției cronice incomplete de urină (cistite, pielonefrite), ureterohidronefroză cu perturbarea funcției renale și boală renală cronică (în special în cazul pacientelor care își neglijează boala).

Pacientele care asociază diabet zaharat, precum și cele cu un sistem imunitar slăbit (de regulă, pacientele oncologice care urmează chimioterapie sau imunoterapie, pacientele care prezintă în antecedente transplant de organe, prezența leucemiei, SIDA și a altor afecțiuni sau tratamente care induc imunodeficiență) sunt predispuse dezvoltării unor complicații mai severe față de populația generală: cistită emfizematoasă, pielonefrită emfizematoasă, sepsis urinar, abcese renale. Mecanismul responsabil de apariția acestor complicații redutabile este reprezentat de golirea incompletă a vezicii urinare, cu prezența rezidului vezical postmictional, care favorizează suprainfectarea urinei stagnante.

Prezentarea cazului

Vă prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 76 de ani, care a fost adusă la camera de gardă pentru febră, frisoane, cu stare generală alterată, oligoanurică, confuză. Din anamneză am aflat că pacienta era cunoscută ca fiind hipertensivă și cu diabet zaharat tip II de peste 20 de ani (în tratament cu antidiabetice orale), în rest fără alte antecedente medico-chirurgicale.

Analizele de laborator au relevat prezența unei leucocitoze marcate (28 000 leucocite), trombocitopenie (83 000 trombocite), hiperglicemie (glicemie 180 mg/dL), precum și afectarea funcției renale, valoarea creatininei fiind de 2,60 mg/dL. Sumarul de urină a obiectivat prezența leucocitelor, a corpiilor cetonici și a nitriților, fiind astfel sugestiv pentru o infecție de tract urinar.

Ecografia de aparat urinar a decelat prezența unei ureterohidronefroze marcate pe partea stângă (grad I) și minimă dilatație pielocaliceală pe partea dreaptă. Nu s-au vizualizat imagini sugestive pentru litiază urinară și nici formațiuni proliferative la nivel endovezical care să justifice obstrucția. Documentele medicale mai vechi ale pacientei (în dinamică) au arătat o

funcție renală cvasinormală. Astfel, am putut concluziona că motivul disfuncției renale era reprezentat de o obstrucție recent instalată, motiv pentru care am efectuat examinare CT abdomen și pelvis fără substanță de contrast, dar care nu a identificat obstacolul.

Având în vedere starea generală a pacientei și tabloul bioumoral, am stabilit diagnosticul de sepsis urinar prin obstrucția aparatului urinar, fără a avea o cauză evidentă. Atitudinea terapeutică abordată în acest caz a constat în asigurarea drenajului urinar prin montarea unui stent ureteral. Intraoperator, am constatat că pacienta prezenta un prolaps genital avansat (prolaps anterior – cistocel și prolaps de boltă vaginală) și am putut stabili astfel cauza obstrucției.

Intraoperator, am putut vizualiza faptul că zona trigonului vezical era mult tracionată, prolabând în vagin. Am decis să montăm stenturi Cook bilateral, intervenția decurgând fără incidente (nu am decelat obstacole ureterale și nici rezistență în timpul manevrelor de cateterizare ureterală).



Imagini intraoperatorii – cateterizarea orificiului ureteral cu sondiță ureterală și ghid

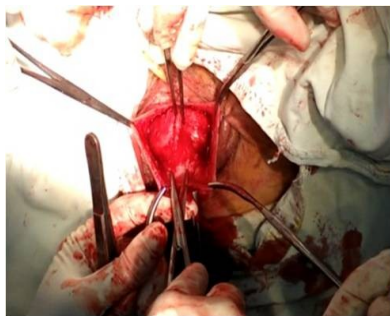


Ecografie preoperator – UHN grad II-III Ecografie postoperator- stent Cook vizibil

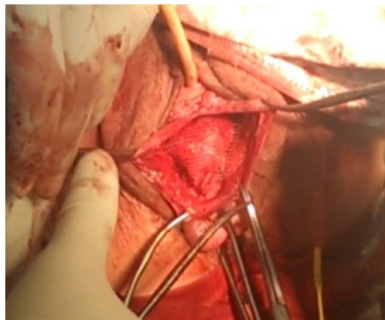
Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu ameliorarea semnificativă a stării generale, precum și a tabloului bioumoral (normalizarea valorii leucocitelor și a trombocitelor, scăderea semnificativă a valorii creatininei serice de la 2,60 mg/dL la 1,40 mg/dL). Pacienta a fost externată la cinci zile de la momentul intervenției chirurgicale cu sondă uretrovezicală (pentru a preveni refluxul urinei pe stenturile ureterale secundar prolapsului), cu indicația de a reveni pentru cura chirurgicală a prolapsului genital.

Astfel, la aproximativ o lună de la momentul primei intervenții, pacienta a fost reinternată în vederea continuării conduitei terapeutice. Am optat pentru

cura chirurgicală prin abord transvaginal, utilizând meșă de polipropilenă cu 4 brațe pentru gestionarea prolapsului și am montat, de asemenea, o a doua meșă de polipropilenă cu două brațe trecute retropubic – procedeu tension free vaginal tape (TVT) pentru a evita apariția incontinenței urinare oculte care ar fi putut apărea postoperator. După montarea brațelor mesei pentru incontinență, am efectuat cistoscopie pentru a decela posibilele leziuni vezicale care ar fi putut apărea în timpul manevrei de trecere a tunelizatorului retropubic. Am continuat apoi cu montarea meșei cu patru brațe. Astfel, brațele superioare ale meșei pentru prolaps au fost trecute transobturator, în timp ce brațele inferioare au fost trecute prin ligamentele sacrospinoase. Intervenția s-a desfășurat sub rahianestezie și a decurs fără incidente. Pacienta a avut postoperator sonda-uretrovezicală care a fost menținută timp de 24 de ore și un tampon vaginal compresiv, în scop hemostatic, care a fost suprimat la 48 de ore de la momentul intervenției, acesta fiind schimbat zilnic.



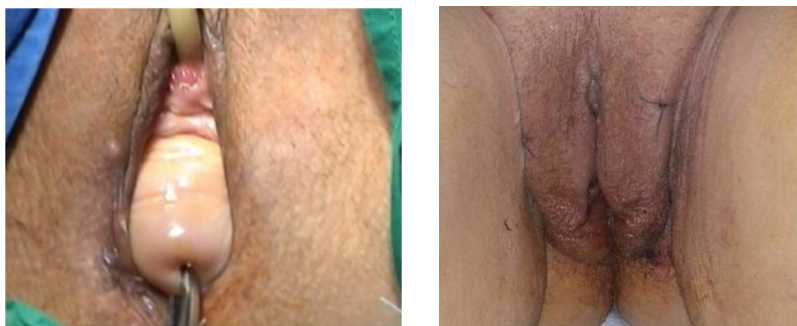
Imagini intraoperatorii: disecția peretelui vaginal anterior; trecerea tunelizatorului retropubic urmată de introducerea meșei de polipropilenă pentru incontinență



Imagini intraoperatorii: introducerea tunelizatoarelor helicoidal transobturator pentru în vederea montării brațelor superioare ale meșei pentru prolaps; poziționarea meșei.

Ecografiile efectuate după suprimarea sondei uretro-vezicale au relevat prezența unui reziduu vezical cu valori scăzute, care s-a redus progresiv în perioada următoare, nefiind necesar sondajul intermitent. Pacienta a fost externată a treia zi postoperator, iar stenturile ureterale au fost suprimate la aproximativ trei luni de la momentul primei intervenții, pentru a preveni

perturbarea poziției meșei în timpul manevrelor endoscopice de suprimare a stenturilor (în cazul în care această procedură ar fi fost efectuată mai devreme). Controalele ulterioare au relevat dispariția completă a ureterohidronefrozei, semn că intervenția chirurgicală și-a atins scopul.



Imagini pre- și postoperatorii

Discuții

Ureterohidronefroza și disfuncția renală secundară acesteia sunt complicații rare ale prolapsului genital, fiind întâlnite de regulă la paciente cu prolaps genital de grad înalt, care fie nu prezintă manifestări clinice (care să tragă un semnal de alarmă), fie își neglijează boala din diferite motive. O altă categorie de paciente predispusă pentru a dezvolta astfel de complicații este reprezentată de cele pentru care intervenția chirurgicală este contraindicată din cauza riscului chirurgical și anestezic ridicat (paciente cu afecțiuni cronice severe, precum insuficiența cardiacă severă, insuficiența respiratorie).

De foarte multe ori, examenul clinic al pacientului este neglijat, trecându-se astfel cu destul de mare ușurință pe lângă elemente importante care pot tranșa mult mai repede diagnosticul. Așadar, considerăm că examenul ginecologic este obligatoriu în cazul pacientelor în vârstă (și nu numai în cazul acestora), cu istoric repetat de infecții de tract urinar, care se prezintă pentru sindrom febril, simptome urinare persistente. Rolul examenului este acela de a decela prezența unui prolaps genital care să justifice apariția febrei și a altor simptome, precum și de a identifica posibila prezență a unor patologii abdomino-pelvine care să determine retenție incompletă de urină și infecții ale tractului urinar.

Eficiența tehnicilor chirurgicale minim invazive cu meșă de polipropilenă în gestionarea pacientelor cu prolaps genital a fost demonstrată de numeroase studii. În ciuda avertismentelor emise de Food and Drug

Administration privind siguranța acestor meșe și a faptului că, începând cu anul 2014, aceste dispozitive medicale au fost reclasificate drept dispozitive cu risc înalt, utilizarea lor s-a menținut crescută. Reclasificarea lor se datorează, în bună parte, posibilelor incidente intraoperatorii, dar și numeroaselor plângeri privind complicațiile apărute postoperator (eroziune vaginală, expunerea meșei, rețracția meșei, dispareunie, sindrom dureros pelvin cronic) (8). Considerăm, astfel, că acest tip de intervenție trebuie efectuată de un chirurg experimentat în patologia uroginecologică, care să fie capabil să gestioneze atât incidentele intraoperatorii, cât și aceste complicații redutabile. Alte proceduri aplicabile, în special pentru pacientele cu vârstă înaintată, inactive sexual, sunt reprezentate de colpocleisis și colpectomie.

În ceea ce privește posibilele incidente intraoperatorii, menționăm lezarea peretelui vaginal și/sau a celui vezical, precum și a ureterelor în timpul manevrelor de disecție și de introducere a tunelizatoarelor helicoidale. Cateterizarea preoperatorie a ureterelor cu stenturi ureterale facilitează recunoașterea lor intraoperator (în timpul manevrelor de disecție), reducând astfel riscul de interceptare și de lezare accidentală a acestora. Subliniem, de asemenea, faptul că trebuie acordată o atenție sporită momentului introducerii tunelizatoarelor prin ligamentul sacrospinos, datorită riscului de sângerare secundar interceptării vaselor rușinoase interne care se află în imediata vecinătate a ligamentului sacrospinos.

Concluzii

Prolapsul genital avansat este o patologie frecvent întâlnită în rândul populației de sex feminin cu vârste înaintate, în special la pacientele care își neglijează boala sau la cele la care riscurile operatorii și anestezice contraindică intervenția chirurgicală. Deseori, această patologie poate fi însoțită de o multitudine de complicații, la baza cărora se află retenția cronică incompletă de urină. Ureterohidronefroza, disfuncția renală și infecțiile tractului urinar se numără printre aceste complicații, riscul apariției lor crescând cu gradul prolapsului. Severitatea disfuncției renale depinde în bună parte de durata obstrucției, fiind cunoscut faptul că prezența unei obstrucții vechi se asociază de regulă cu modificări ireversibile la nivel renal (atât morfologice, cât și funcționale). Tehnicile de chirurgie minim invazivă prin abord transvaginal și-au demonstrat în timp eficiența privind abilitatea lor de a restabili integritatea anatomiei pelvine, cu rate acceptabile ale complicațiilor postoperatorii.

Bibliografie

1. Gerten KA, Markland AD, Lloyd LK, Richter HE. Prolapse and incontinence surgery in older women. *J Urol*. 2008;179(6):2111–8.
2. Kurt S, Guleri T, Canda MT, Demirtas O, Tasyurt A. Treatment of uterine prolapse with bilateral hydronephrosis in a young nulliparous woman; a new minimally invasive extraperitoneal technique. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 2014;18:1657-1660.
3. Kyung Hwa Choi, Jae Yup Hong (2014). Management of Pelvic Organ Prolapse. *Korean J Urol*;55:693-702.
4. Bohâlțea R, Cârstoiu M, Turcan N., Bohâlțea L., Munteanu O., Bodean O., Voicu D., Baroș A., Brătilă E. Mechanism and risk factors for pelvic organ prolapsed-review. *Proceedings of Urogyn*, 2016. ISBN 978-88-95922-78-2.
5. Leanza V, Ciotta L, Vecchio R, Zanghì G, Maiorana A, Leanza G. Hydronephrosis and utero-vaginal prolapse in postmenopausal women: management and treatment. *G Chir*. 2015;36(6):251–6.
6. Birge O, Ozbey EG, Adiyeye M, Kayar I, Akgor U, Erkan MM Renal failure secondary to uterine prolapse. *Proc Obstet Gynecol*. 2016;6(1): Article 4.
7. Bae EU, Kang Y, Seo JW, Hwang K, et al. Obstructive Uropathy by Total Uterine Prolapse Leading to End-Stage Renal Disease. *Renal Failure*. 2012; 34(6): 807–809.
8. FDA issues proposals to address risks associated with surgical mesh for transvaginal repair of pelvic organ prolapse, April 29, 2014. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm395192.htm>

40. PLEUREZIE TUBERCULOASĂ LA UN BOLNAV CU DIABET ZAHARAT

Crista LASLO, Bianca PARASCHIV, Camelia DIACONU

Introducere

Tuberculoza este o boală multisistemică, infecto-contagioasă, cu o mortalitate semnificativă. Deși la nivel mondial are o prevalență în scădere, dezideratul fiind eradicarea acestei boli, România rămâne în continuare una din țările endemice de tuberculoză, cu o incidență a cazurilor de tuberculoză de 4 ori mai mare decât media europeană (1). Agentul infecțios cel mai frecvent întâlnit la om este *Mycobacterium tuberculosis*, ce face parte din clasa cu același nume, calea de transmitere fiind aeriană, prin inhalarea particulelor ce conțin agentul patogen și ajung la nivel alveolar (2). În cele mai multe cazuri, tabloul clinic al tuberculozei pulmonare cuprinde tuse, uneori cu spută hemoptoică, febră, transpirații nocturne și scădere ponderală. În vederea stabilirii diagnosticului, se recoltează minimum 3 eșantioane de spută, care se examinează în microscopie directă cu colorația Ziehl-Neelsen, din care se pun în lucru culturi pe mediul special Lowenstein-Jensen și din care se pot realiza noi teste diagnostice rapide (3). Unul dintre aceste teste rapide se numește GeneXpert, prin care se detectează fragmente de ADN specifice pentru *Mycobacterium tuberculosis* și care oferă un rezultat în aproximativ 2 ore, având o bună specificitate și sensibilitate (4). Tratamentul se bazează pe diferite combinații de tuberculostatice și este de lungă durată. Acesta necesită monitorizare și modificarea în dinamică a schemei terapeutice în cazul apariției efectelor adverse (2).

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 51 de ani, fumător (cu un quantum de 60 PA) și cu expunere profesională la pulberi metalice timp de 35 de ani, se prezintă la camera de gardă pentru dispnee la efort agravată progresiv, asociată cu o scădere ponderală semnificativă, de 10 kg în 3 luni de zile. La prezentare, pacientul este afebril și neagă tuse, frison sau transpirații nocturne. În urma evaluării clinice se remarcă doar murmur vezicular diminuat în 2/3 inferioare ale câmpului pulmonar stâng, ce asociază submatitate la percuție, restul examinării fiind în limite normale.

Din punct de vedere paraclinic, pacientul este stabil hemodinamic, are o saturație în oxigen normală, de 97% în aerul ambiant în repaus, iar analizele de laborator sunt în parametri normali, cu absența unui sindrom inflamator sau anemic.

Radiografia pulmonară realizată la prezentare (Fig. 1) descrie o opacitate de intensitate costală, omogenă, cu concavitatea superior, ce ocupă 2/3 inferioare ale hemitoracelui stâng și realizează efect de masă asupra mediastinului, sugerând astfel prezența unui revărsat lichidian masiv stâng.

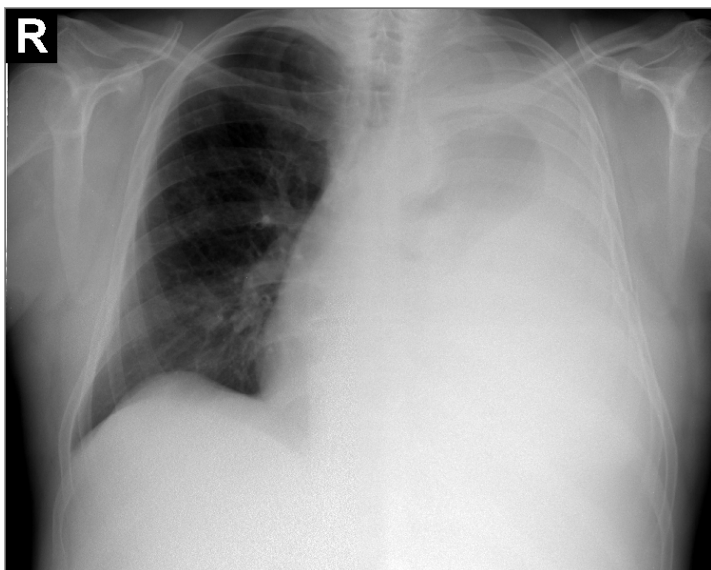


Fig. 1. Radiografia pulmonară la prezentare.

Pacientului i se efectuează toracocenteză diagnostică și evacuatorie, în urma căreia se obțin 1600 mL de lichid serocitrin cu caracteristici biochimice de exsudat (proteine >3g/L) (Fig. 2). Se remarcă predominența limfocitelor, diagnosticul anatomopatologic fiind de pleurezie sero-fibrino- limfocitară.

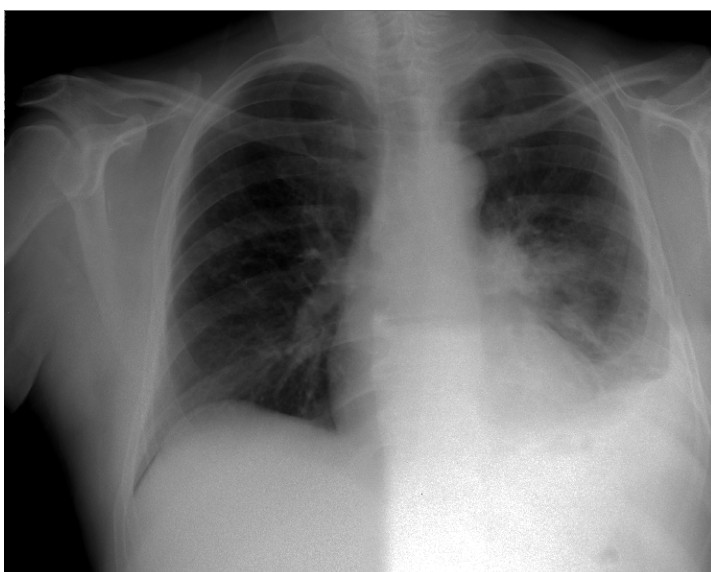


Fig. 2. Radiografia pulmonară post-toracocenteză.

În continuare se practică spirometrie, ce decelează o ușoară disfuncție obstructivă (cu un VEMS de 76% și un indice Tiffneau de 84%) și bronhoscopie cu aspirat bronșic. Analiza microscopică a aspiratului bronșic evidențiază un număr de 3 bacili/100 celule analizate, rezultat neconcludent. Examenele de spută pentru bacilul Koch în microscopie directă sunt negative, iar culturile din spută și din aspirat sunt puse în lucru. Pacientul efectuează în continuare un examen computer tomografic toraco-abdominal, care descrie o zonă de consolidare pulmonară cu bronhogramă aerică la nivelul lobului superior stâng și pleurezie restantă închistată postero-antero-toracic (Fig. 3, 4).

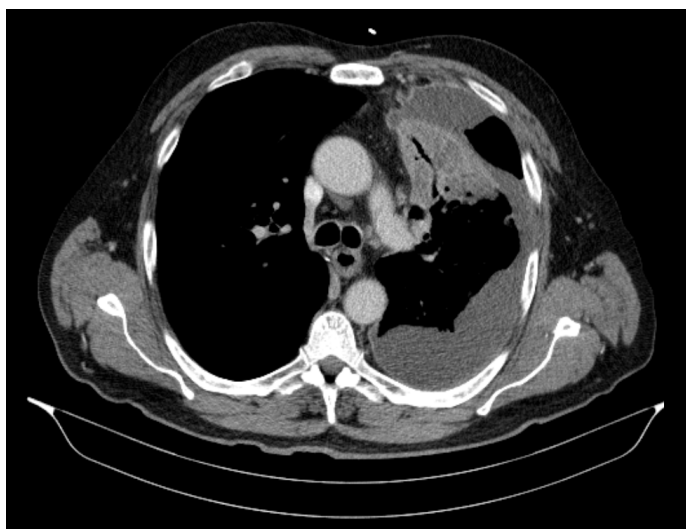


Fig. 3. Tomografie computerizată toracică. Zonă de consolidare cu bronhogramă aerică.

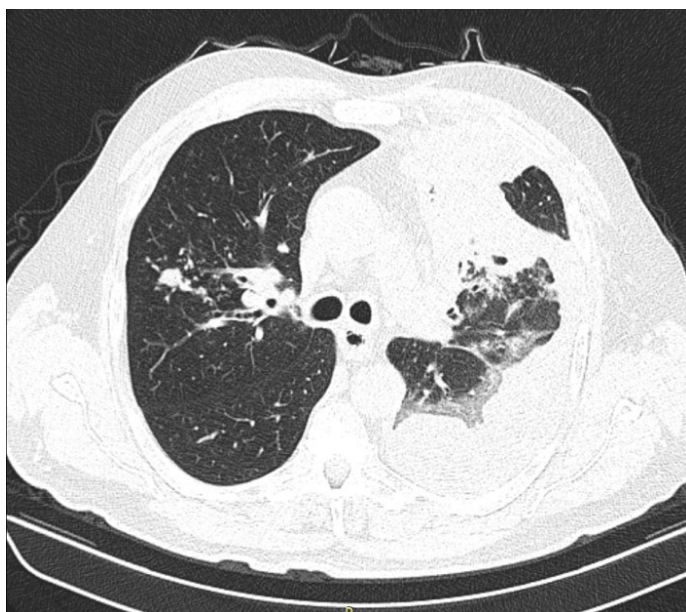


Fig. 4. Tomografie computerizată toracică. Pleurezie închistată postero-antero-toracic.

În plus, la nivelul parenchimului pulmonar drept, se remarcă opacități micronodulare cu aspect de “tree in bud” (Fig. 5).

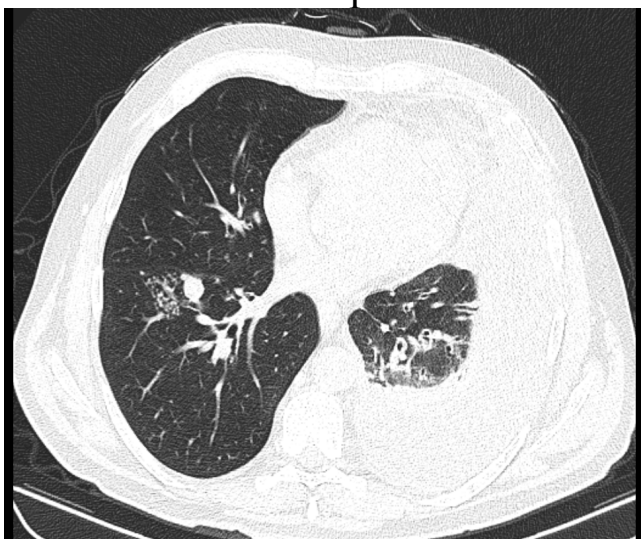


Fig. 5. Tomografie computerizată toracică. Aspect de “tree in bud” la nivelul parenchimului pulmonar drept.

Datele clinice și praclinice adunate până în momentul de față nu pot tranșa diagnosticul diferențial dintre un proces infecțios și unul neoplazic, motiv pentru care pacientul este îndreptat spre un serviciu de chirurgie toracică în vederea obținerii de material bioptic. Se practică toracoscopie stângă, cu evacuarea lichidului pleural restant, recoltarea de biopsii pleurale parietale și pleurodeză cu betadină. Rezultatul anatomopatologic al biopsiilor pleurale descrie fragmente pleurale cu infiltrat cronic interstițial și rari foliculi giganto-epitelioizi, din care unii prezintă necroză de cazeificare, aspecte sugestive de tuberculoză. Testarea GeneXpert RIF/TB detectează complexe de *Mycobacterium tuberculosis* în cantitate ridicată, cu sensibilitate la rifampicină. Rezultatele culturilor din spută și din aspiratul bronșic la 60 zile sunt pozitive, susținând diagnosticul de tuberculoză pulmonară.

Pacientul este reinternat pe secția de pneumologie cu următoarele diagnostice: tuberculoză pulmonară secundară infiltrativ nodulară bilaterală (BAAR negativ, culturi pozitive și HIV negativ) caz nou, prim tratament, pleurezie secundară închistată bazal stâng și diabet zaharat de tip 2 în tratament cu antidiabetice orale. Se inițiază tratament antituberculos strict supravegheat cu izoniazidă 300mg, rifampicină 600mg, pirazinamidă 2000mg și etambutol 1600mg, în regim 7/7, pentru o durată de 6 luni de zile. Pe parcursul tratamentului antibiotic antituberculos, medicația antidiabetică orală este sistată și înlocuită cu insulină, pentru a fi evitate interacțiunile medicamentoase. Sub tratament, evoluția pacientului este favorabilă, cu toleranță bună și cu absența efectelor adverse.

Discuții

Tabloul clinic al tuberculozei pulmonare conține elemente comune tabloului clinic de neoplasm pulmonar: scăderea ponderală, inapetența sau tusea persistentă ce poate asocia spută hemoptoică (2). În cazul de față, prezentarea clinică a pacientului este atipică, paucisimptomatică și pledează pentru un diagnostic de neoplasm pulmonar în defavoarea celui de tuberculoză. Pacientul prezintă doar scădere ponderală și dispnee agravată progresiv (simptom determinat de pleurezie), fără alte elementele clinice sugestive de tuberculoză pulmonară: tuse persistentă, transpirații nocturne sau sindrom febril. De asemenea, anamneza pacientului identifică doi factori de risc importanți pentru dezvoltarea unui neoplasm pulmonar: tabagism cronic cu un quantum de 60PA și expunerea profesională la noxe respiratorii (5).

Deși modificările hemoleucogramei în contextul tuberculozei pulmonare sunt nespecifice, studiile arată totuși o asociere a tuberculozei pulmonare cu anemia normocromă normocitară, cu modificări ale formulei leucocitare, cu trombocitopenia sau cu trombocitoza. De asemenea, s-a remarcat o asociere a tuberculozei cu valori crescute ale VSH (6,7). Bilanțul biologic al pacientului la internare nu prezintă niciuna din modificările menționate mai sus, hemoleucograma și valoarea VSH-ului fiind în limite normale.

Din punct de vedere imagistic, radiografia pulmonară poate conține diferite tipuri de modificări, sau poate avea chiar aspect normal (8). Imaginea radiologică în acest caz a evidențiat un revărsat lichidian masiv unilateral, pe partea stângă, plămânul contralateral fiind aparent neafectat. Radiografia pulmonară efectuată după evacuarea a 1600 mL de lichid pleural a evidențiat o opacitate de intensitate subcostală parahilară stângă, 1/3 superioară a câmpului pulmonar stâng având de asemenea un aspect radiologic normal. Computerul tomograf relevă însă afectare pulmonară bilaterală și descrie zone de condensare alveolară cu bronhogramă aerică și zone cu aspect de "geam mat" fără a evidenția caverne. La nivelul câmpului pulmonar drept sunt descrise imagini micronodulare, centrolobulare cu aspect de "tree in bud". Această imagine, deși nespecifică, a fost pentru prima oară descrisă în tuberculoza pulmonară cu extindere endobronhială (9).

Gold-standardul pentru diagnosticul tuberculozei este în continuare reprezentat de creșterea de colonii microbiene în medii de cultură specifice (3). Acest proces are însă o durată îndelungată, între 2 și 6 săptămâni, ceea ce poate întârzia foarte mult inițierea terapiei antibiotice, cu posibile consecințe negative asupra pacientului. În ultimul timp s-au dezvoltat tehnici moleculare de diagnostic, ce oferă un rezultat în câteva ore (4). În cazul acestui pacient terapia antituberculoasă s-a putut începe înainte de rezultatul culturilor, deoarece s-a realizat testarea GeneXpert care a avut un rezultat intens pozitiv.

Concluzii

Acesta este un caz de tuberculoză pulmonară secundară cu o prezentare clinică și paraclinică atipică, din care lipsesc elementele înalt sugestive pentru tuberculoză. Acest caz demonstrează importanța includerii tuberculozei pulmonare în diagnosticul diferențial al afectării pulmonare, în special în cazul pacienților din România.

Bibliografie

1. Analiza de situatie TBC 2017 [Internet]. Insp.gov.ro. 2019 [cited 8 February 2019]. Available from: <http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2017/03/analiza-de-situatie-tbc-2017-modificata-2.pdf>
2. Herchline TE, Amorosa JK. Tuberculosis (TB) [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2019 [cited 8 February 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/230802-overview>
3. Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults [Internet]. Uptodate.com. 2019 [cited 8 February 2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults?source=history_widget#H2520645600
4. Saeed M, Ahmad M, Iram S, Riaz S, Akhtar M, Aslam M. GeneXpert technology. A breakthrough for the diagnosis of tuberculous pericarditis and pleuritis in less than 2 hours. Saudi Medical Journal. 2017;38(7):699-705.
5. What Are the Risk Factors for Lung Cancer? | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2018 [cited 8 February 2019]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
6. Singh KJ, Ahluwalia G, Sharma SK, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. J Assoc Physicians India. 2001;49(788):790-4.
7. 2001;49(788):790-4.
8. Shafee M, Abbas F, Ashraf M, Mengal M, Kakar N, Ahmad Z et al. Hematological profile and risk factors associated with pulmonary tuberculosis patients in Quetta, Pakistan. Pakistan Journal of Medical Sciences 2014;30(1):36-40.
9. Burrill J, Williams C, Bain G, Conder G, Hine A, Misra R. Tuberculosis: A Radiologic Review. RadioGraphics 2007;27(5):1255-1273.
10. Kim J, Lee I, Kim J. CT findings of pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy in diabetes mellitus patients. Diagnostic and Interventional Radiology 2017;23(2):112-117.

41.ADENOCARCINOMUL BRONHO-PULMONAR

Gina GHEORGHE, Liviu VERINCEANU, Camelia DIACONU

Introducere

La nivel european, cancerul bronho-pulmonar reprezintă 12,2% din totalitatea cancerelor, ocupând unul dintre primele trei locuri ca incidență, alături de cancerul de sân și cancerul colo-rectal. Din punct de vedere al mortalității prin cancer, acesta ocupă prima poziție, cu un număr de 368.000 de decese pe an, reprezentând 19,8% din totalitatea deceselor (1,2). În ceea ce privește distribuția pe sexe, raportul bărbați/femei este mai mare decât 2. Acest lucru este explicat prin prevalența mai mare a fumatului la bărbați, fumatul reprezentând principalul factor de risc pentru apariția cancerului bronho-pulmonar. În țările în care prevalența fumatului la femei este mai mare (de exemplu în SUA) acest raport este însă aproape unitar. Mai mult, cancerul bronho-pulmonar reprezintă singura neoplazie malignă a cărei incidență este în creștere, în special în țările industrializate, fapt explicat prin creșterea incidenței fumatului.

În România, incidența cancerului bronho-pulmonar este de aproximativ 30 de cazuri la 100.000 de locuitori, iar mortalitatea reprezintă 20,4% din mortalitatea prin cancer.

Din cauza evoluției paucisimptomatice, majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în stadii avansate, metastatice. În aceste condiții, la nivel mondial, supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 15%, supraviețuirea medie, sub chimioterapie, fiind de aproximativ 12 luni (1,2).

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 62 de ani este internată pe data de 8.11.2018 în Clinica de medicină internă a Spitalului Clinic de Urgență București pentru dispnee severă de repaus, tuse seacă și scădere ponderală.

Simptomele au debutat cu aproximativ 2 luni anterior internării, fiind reprezentate de astenie, scădere ponderală progresivă (aproximativ 5 kilograme în 2 luni), dispnee progresivă până la dispnee de repaus și tuse seacă persistentă, neameliorată de codeină. De asemenea, pacienta relatează

prezența unor infecții respiratorii repetate (5 episoade în ultimul an). Bolnava neagă antecedente personale patologice sau antecedente heredocolaterale semnificative. Din punct de vedere al condițiilor de viață și de muncă, pacienta afirmă că este fumătoare (15 pachete-an), neagă consumul de alcool și lucrul în mediu toxic. De asemenea, neagă alergii.

La examenul obiectiv, pacienta este orientată temporo-spațial, are o stare generală influențată, este normoponderală (indicele de masă corporală 18,75 Kg/m²), cu tegumente normal colorate, fără edeme, buze cianotice; țesutul conjunctivo-adipos este normal reprezentat, sistemul muscular hipoton, hipokinetic; sistemul osteo-articular este integru morfo-funcțional; aparatul respirator: torace normal conformat, vibrații vocale transmise la nivelul hemitoracelui stâng, dar absente la nivelul hemitoracelui drept, matitate la nivelul întregului hemitorace drept, murmur vezicular prezent la nivelul hemitoracelui stâng, fără raluri, dar absent la nivelul hemitoracelui drept; aparat cardio-vascular: zgomote cardiace ritmice, fără sufluri, tensiune arterială normală, artere periferice pulsatile; aparat digestiv: abdomen suplu, mobil cu respirația, ușor dureros la nivelul etajului abdominal superior, tranzit intestinal normal, fără hepato-splenomegalie; aparat renal: rinichi nepalpabili, manevra Giordano negativă bilateral, micțiuni fiziologice.

Coroborând datele anamnestice cu cele clinice, se ridică suspiciunea unui neoplasm bronho-pulmonar. În continuare se efectuează investigații paraclinice pentru un diagnostic de certitudine.

Din punct de vedere biologic, se evidențiază trombocitoză (450.000 trombocite/ μ L), markeri inflamatori crescuți (VSH 54 mm/h), glicemia și INR spontan ușor crescute (glicemie 117 mg/dL și INR 1,29).

Radiografia toraco-pulmonară decelează atelectazia totală a plămânului drept (Figura 1). Se decide efectuarea unui examen computer-tomografic toracic, ce identifică o formațiune cu contur neregulat la nivelul lobului superior drept (LSD), segmentul apico-dorsal, cu înglobarea pachetului bronho-vascular al hilului drept, cu benzi de atelectazie. Pentru obținerea unei probe bioptice în vederea unui diagnostic de certitudine prin examen anatomo-patologic se efectuează fibrobronhoscopie. Aceasta evidențiază burjoni tumorali traheali la nivelul ultimelor 5 cartilaje traheale (Figura 2), obstrucție totală a primitivei drepte (Figurile 3, 4) și stenoză semnificativă a primitivei stângi prin burjoni tumorali la nivelul peretelui anterior al primitivei stângi, pe o porțiune de 4 cartilaje bronșice (Figura 5). S-a practicat biopsie din masa tumorală, diagnosticul anatomo-patologic fiind de ADENOCARCINOM PULMONAR SLAB DIFERENȚIAT, EGFR, ALK, PDL1 negative.

Pentru rezolvarea patologiei ce amenință rapid supraviețirea pacientei (insuficiență respiratorie hipoxemică, SaO₂ 89 % sub oxigenoterapie), în timpul examenului bronhoscopic se practică dilatația bronhiei primitive drepte cu bujie ghidată de ghid Savary; se normalizează astfel lumenul primitivei drepte și se reușește permeabilizarea periferică. Pe data de 14.11.2018 se repetă examenul bronhoscopic și se montează un stent acoperit în Y de tip FLEXTENT CARINA, după dilatarea traheală și a bronhiei primitive stângi cu bronhoscop rigid și sub control radiologic (Figurile 6, 7, 8).

Evoluția clinică și radiologică poststentare a fost favorabilă, iar pacienta este externată cu recomandarea de a fi preluată de rețeaua oncologică pentru inițierea tratamentului de specialitate.

Pentru o stadializare corectă, pe data de 21.11.2018 se efectuează tomografie computerizată cerebrală, toracică, abdominală și pelvină cu substanță de contrast. Aceasta decelează priză de contrast cu aspect pseudonodular la nivelul plexurilor coroide ale cornului ventricular stâng, masă tumorală mediastino-pulmonară dreaptă, cu determinări secundare pleurale, ganglionare și osoase, atelectazie dreaptă completă, pleurezie masivă dreaptă și micronoduli pulmonari stângi. Diagnosticul pozitiv este de adenocarcinom bronho-pulmonar stadiul IV B (metastaze la distanță în alte organe – ganglionare și osoase). Se recomandă evacuarea lichidului pleural și inițierea chimio-radioterapiei.

Astfel, pacienta revine la Spitalul Clinic de Urgență București și este internată în serviciul de chirurgie toracică, în vederea evacuării lichidului pleural și tentarea reexpansiunii pulmonare, urmată de pleurodeză. Se decide și se practică în data de 05.12.2018 pleurostomie minimă dreaptă (spațiul intercostal VIII posterior, montaj kit Reddax pentru drenaj pleural CH12, racord la pungă de drenaj cu valvă și robinet sub control manual). Evoluția postoperatorie este favorabilă, dar fără îmbunătățirea statusului respirator. Radiografia toraco-pulmonară indică evacuarea lichidului pleural (lent, în reprize), dar fără reexpansiune pulmonară. Se decide repetarea bronhoscopiei în vederea dezobstrucției, însă nu se obține reexpansiune pulmonară.

Pacienta revine în clinica de oncologie, unde se efectuează chimio-radioterapie: iradiere externă paleativă folosind tehnica IMRT-VMAT (arctherapie cu modulare în volum a intensității) la nivelul următoarelor volume țintă: metastază osoasă claviculară dreaptă până la o doză totală de 30 Gy (10 fracțiuni x 3 Gy, 5 zile pe săptămână). Concomitent, se administrează cură de chimioterapie tip Carboplatin + Paclitaxel care, din cauza stării generale a pacientei, se administrează săptămânal. Pacienta a

tolerat bine tratamentul, prezentând la externare semne minime de toxicitate acută și ameliorată clinic local, obținându-se re-permeabilizarea plămânului drept (Figura 9).

În continuare, i se recomandă IRM cerebral și scintigrafie osoasă la 6 săptămâni de la terminarea radioterapiei, cu reevaluare periodică la 6-8 săptămâni.

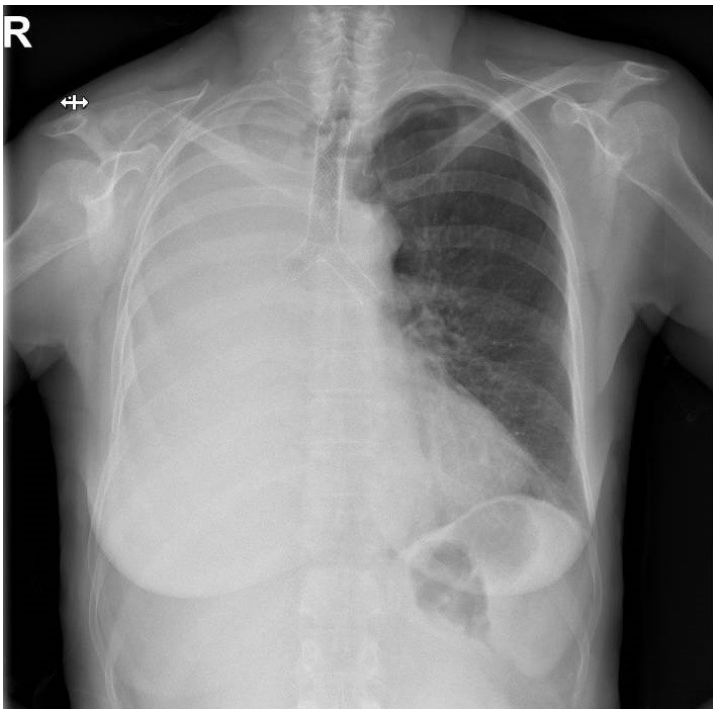


Figura 1. Radiografie toraco-pulmonară după montarea stentului în Y, anterior radio-chimioterapiei.

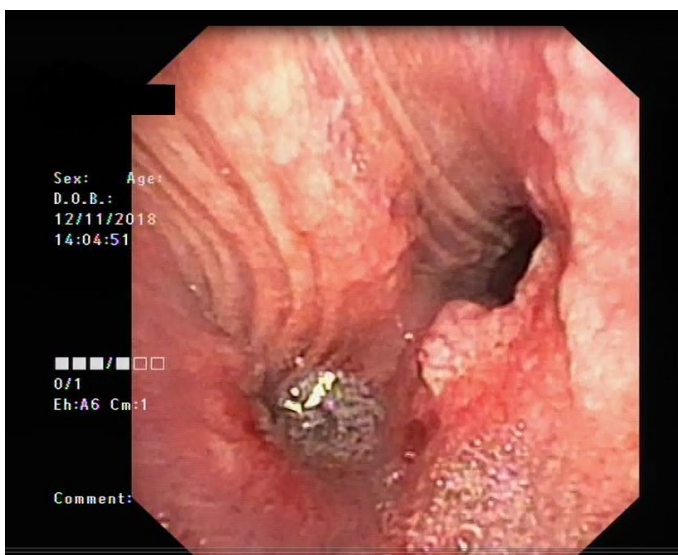


Figura 2. Burjoni tumorali la nivelul bifurcației traheale (înainte de stentare)

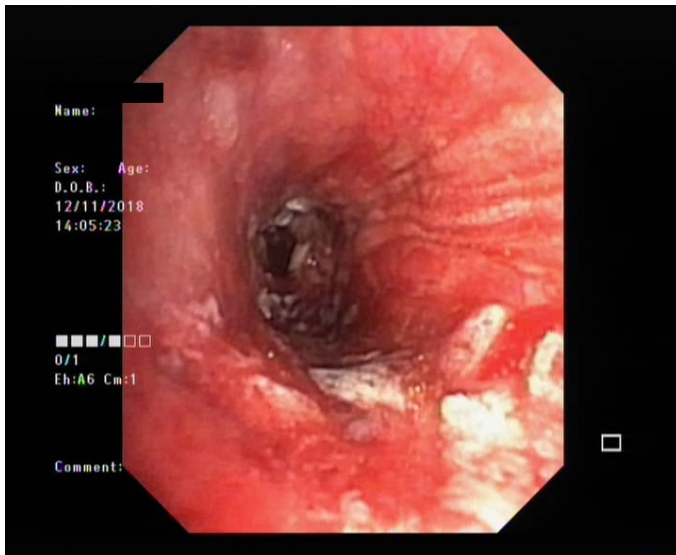


Figura 3: Bronhia intermediară cu burjoni tumorali si hemoragie (înainte de stentare)

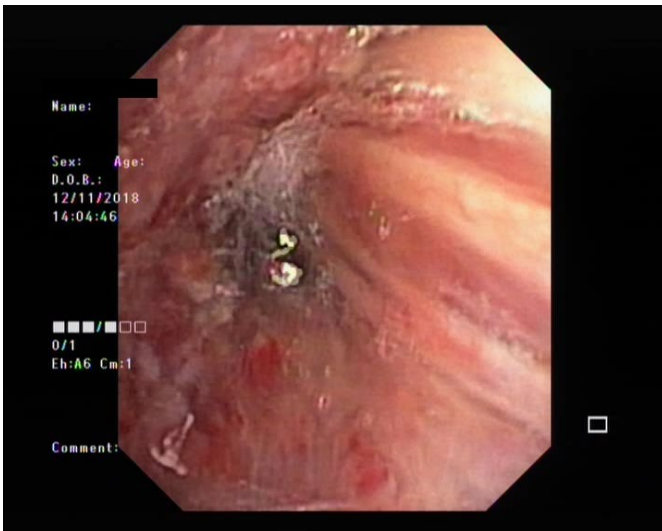


Figura 4: Obstrucția completă a bronhiei primitive drepte (înainte de stentare)

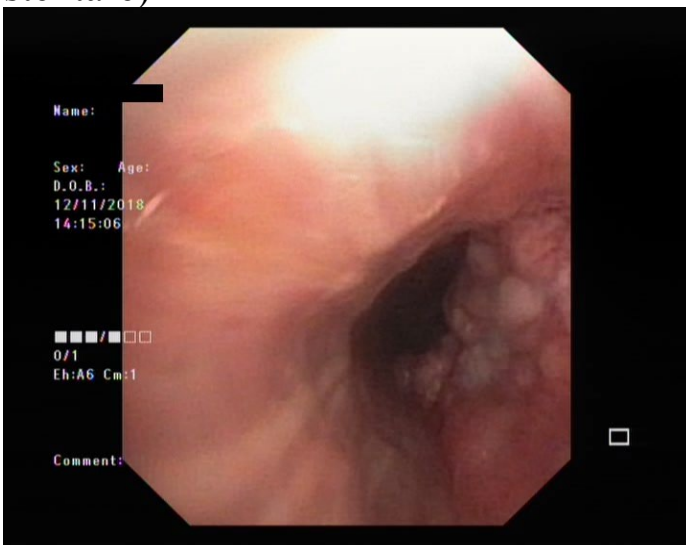


Figura 5: Obstrucția semnificativă a bronhiei primitive stângi (înainte de stentare)

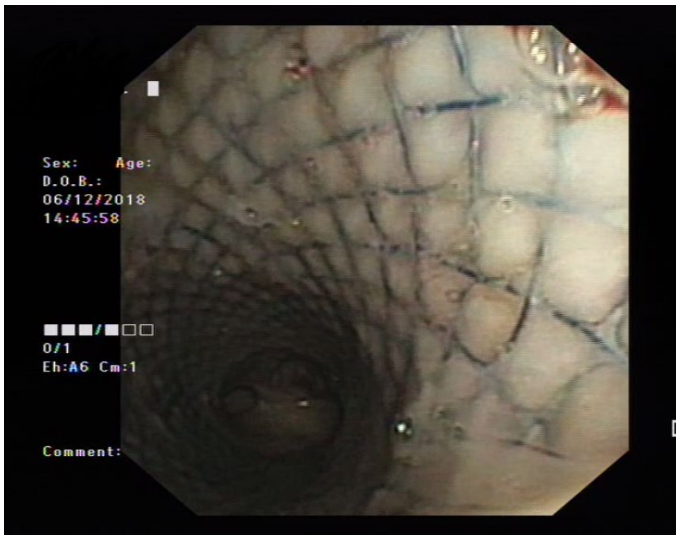


Figura 6: Stent acoperit în Y de tip FLEXTENT CARINA, vizualizat bronhoscopic

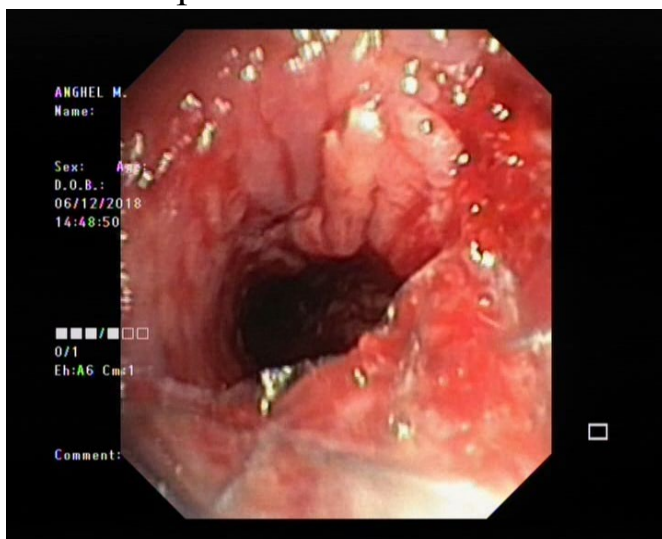


Figura 7: Bronhia primitivă dreaptă dezobstruată parțial după dilatare și montarea stentului acoperit în Y

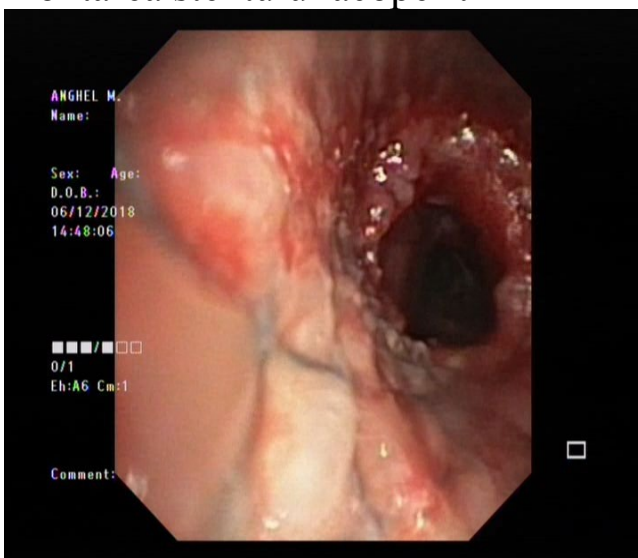


Figura 8: Bronhia primitivă stângă dezobstruată parțial după dilatare și montarea stentului acoperit în Y

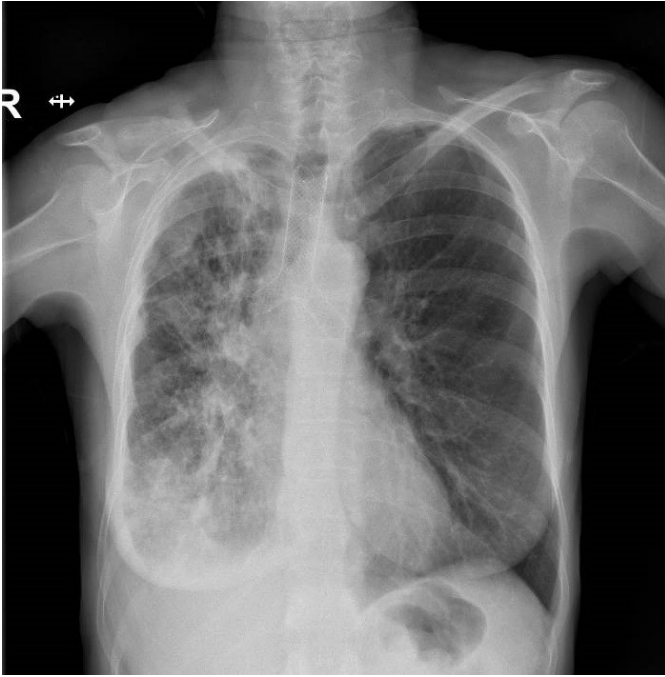


Figura 9. Radiografie toraco-pulmonară după montarea stentului în Y, pleurostomie minimă dreaptă și radio- chimioterapie.

Discuții

Am prezentat cazul unei paciente în vârstă de 62 de ani, cu adenocarcinom bronhopulmonar slab diferențiat stadiul IV B (metastaze la distanță în alte organe – ganglionare și osoase), cu afectare funcțională ECOG/OMS/ZUBROD grad 2. Aceasta se prezintă la Spitalul Clinic de Urgență București cu insuficiență respiratorie hipoxemică (SaO₂ 89%), iar radiologic se evidențiază atelectazia completă a plămânului drept. Aflându-se în stadiul IV B, cu un status de performanță bun, acest caz nu se mai pretează pentru intervenție chirurgicală curativă, singura posibilitate terapeutică rămânând chimio-radioterapia paliativă, cu scopul de a prelungi supraviețuirea, de a ameliora calitatea vieții și a controla simptomele. Astfel, în faza acută se încearcă repermeabilizarea plămânului drept prin montarea unui stent în Y de tip FLEXTENT CARINA. Deși nu se atinge obiectivul, starea pacientei se ameliorează, SaO₂ crescând semnificativ (SaO₂ 96%). În continuare, se evacuează lichidul pleural printr-o pleurostomie minimă dreaptă și pacienta este preluată într-un serviciu de oncologie unde este supusă chimio-radioterapiei. La finalul primei cure, se obține repermeabilizarea plămânului drept iar starea pacientei de ameliorează, aceasta prezentând semne minime de toxicitate acută.

Factorii de risc pentru cancerul pulmonar sunt reprezentați de fumat,

expunerea la factori din mediu/profesionali, alimentația și factorii genetici. Fumatul reprezintă cel mai important factor de risc în apariția cancerului bronho-pulmonar. Numărul de pachete-an considerat semnificativ pentru creșterea riscului de cancer este de 20. De asemenea, riscul este semnificativ și pentru fumătorii pasivi, deși este mai mic comparativ cu fumătorii activi (3). Anomaliile genetice implicate în apariția cancerului bronho-pulmonar nu sunt clar elucidate. Există însă unele anomalii care trebuie căutate, în special în cazul adenocarcinoamelor, deoarece pot beneficia de terapii țintite (mutațiile activatoare de EGFR, translocațiile EML4-ALK, ROS1, RET) (4, 5). De asemenea s-a demonstrat că incidența acestor anomalii este mai mare la nefumători (6).

Clasificarea actuală a cancerelor bronho-pulmonare se realizează conform celei de a 8-a ediții a clasificării AJCC/UICC (American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control) revizuită ultima dată în 2017 (7). Astfel, 95% sunt tumori maligne de tip epitelial, cu 5 forme histologice majore. Dintre acestea, 80-85% sunt carcinoame nonmicrocelulare, respectiv: carcinoame scuamoase, adenocarcinoame, carcinoame cu celule mari, adenocarcinoame, iar restul de 15-20% sunt carcinoame microcelulare. Într-un procent de 5% cancerelor bronho-pulmonare pot fi: tumori maligne rare de origine epitelială (carcinoame similare glandelor salivare, carcinoame sarcomatoide, tumori carcinoide), tumori ale seriei limfoide, tumori mezenchimale sau alte tumori diverse (8).

Adenocarcinoamele reprezintă cea mai frecventă formă histologică (40%). Acestea sunt mai frecvente la nefumători, în special la femei. Diseminarea extratoracică este rapidă (ficat, os, creier, suprarenale), iar uneori sunt dificil de diferențiat de diseminările secundare pulmonare ale altor adenocarcinoame. Conform cu aceste date, în cazul nostru vorbim despre o femeie cu adenocarcinom bronho-pulmonar, fumătoare și cu absența mutațiilor genetice somatice care ar fi putut beneficia de un tratament țintit.

Concluzii

Cancerul bronho-pulmonar este o neoplazie rapid progresivă, inițial pauci sau chiar asimptomatică, motiv pentru care în peste jumătate din cazuri este diagnosticat tardiv, atunci când posibilitățile terapeutice sunt limitate. În aceste condiții, un rol foarte important în reducerea incidenței și mortalității prin cancer bronho-pulmonar îl are profilaxia primară, suprimarea fumatului

determinând o reducere a mortalității cu 70%. Pe de altă parte, tratamentul pacienților cu cancer trebuie să țină cont și de păstrarea calității vieții la un nivel cât mai înalt, nu doar de posibilitățile de vindecare. Măsurile privind ameliorarea stării generale ar trebui să facă parte din toate protocoalele de tratament, indiferent de stadiul bolii. În cazul nostru, deși pacienta se afla în cel mai avansat stadiu de evoluție a bolii, aceasta a răspuns favorabil la tratamentul bronhoscopic și oncologic paleativ, starea ei generală fiind net ameliorată.

Din punct de vedere bronhoscopic, apelarea la montarea unui stent în Y, în condiția unei obstrucții totale a uneia dintre primitive și parțială a celei de-a doua, prezintă avantajul stabilității protezei comparativ cu montarea unui stent drept de tip traheal, iar în perspectiva unei chimioterapii/radioterapii eficiente poate da șansa repermeabilizării căilor respiratorii cu reluarea activității plămânului atelectatic. Supraviețuirea pacienților astfel tratați a variat între câteva zile și câțiva ani, numărul cazurilor fiind insuficient pentru a putea trage concluzii. Totuși, putem afirma că îngrijirile oncologice și paleative de înaltă calitate, după practicarea în urgență a protezării traheobronșice, pot influența semnificativ supraviețuirea pacienților stentați. Dezavantajul metodei constă atât în prețul relativ ridicat al protezei cât și în tehnica de montare, cu un grad mai înalt de dificultate.

Bibliografie

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS et al. Global Surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972): 977-1010.
2. The World Cancer Report – the major findings. *Central European Journal of Public Health*. 2003;11(3):177-9.
3. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative metaanalysis. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2001;25(3): 203-11.
4. Grigoriu B, Berghmans T, Meert AP. Management of EGFR mutated nonsmall cell lung carcinoma patients. *The European Respiratory Journal*. 2015;45(4):1132-41.
5. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et

al.RET, ROS1 and ALKfusions in lung cancer. *Nature Medicine*. 2012;18(3):378-81.

6. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, Hu Y, Kelly ME, Gu TL, et al. Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(16):4449-57.
7. Detterbeck F. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2018;155:356-9.
8. Travis WD, World Health Organization., International Agency for Research on cancer. International Association for the study of Lung Cancer, International Academy of Pathology. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon Oxford: Iarc Press Oxford University Press (distributor) 2004; 10:344.

42. METOTREXAT CA ALTERNATIVĂ LA CORTICOTERAPIE ÎN TRATAMENTUL SARCOIDOZEI

Diana BELCIU și Samuel BODOARCĂ

Introducere

Sarcoidoza este o boală granulomatoasă multi-sistemică, interesând cu precădere aparatul respirator. La majoritatea pacienților cu sarcoidoză pulmonară remisia este spontană. Un număr mic de pacienți prezintă evoluție cronică spre fibroză pulmonară. În cazurile necesitând tratament, corticoterapia este de obicei suficientă pentru controlul bolii, însă există situații în care este necesară discutarea unor terapii alternative, așa cum se întâmplă la cei cu progresia bolii în ciuda administrării de corticosteroizi, respectiv la cei care nu tolerează corticoterapia. Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 28 ani cu sarcoidoză pulmonară, cu evoluție cronică de aproximativ 2 ani, cu simptome persistente și agravate progresiv, la care se instituie corticoterapie. Tratamentul instituit se asociază cu numeroase reacții adverse, însă fără vreo ameliorare clinică și funcțională la reevaluarea pneumologică. Se decide astfel discutarea opțiunilor terapeutice alternative corticoterapiei, Metotrexatul fiind primul medicament la care se apelează. Cazul de față este sugestiv pentru validitatea utilizării Metotrexatului ca alternativă la corticoterapie la pacienții cu sarcoidoză pulmonară.

Prezentarea cazului

Pacientul SS în vârstă de 28 de ani, fost fumător 30PA, sevrat de aproximativ un an la momentul examinării, cu expunere profesională la împrăfuire nespecifică, fiind lucrător în construcții, fără antecedente heredo-colaterale semnificative, este internat în cadrul Institutului Național de Pneumoftiziologie (INP) „Marius Nasta”, București, în ianuarie 2018, acuzând dispnee la eforturi mici-medii și tuse seacă cronică, fără scădere ponderală, simptomatologie veche de aproximativ 2 ani, dar agravată în ultimele 6 luni.

La momentul internării, pacientul se află în tratament pentru tuberculoză pulmonară (TSS-„terapie sub supraveghere specială”, regim I, luna a patra de tratament, 3/7 zile: HIN 600+RMP 600), inițiat în cadrul dispensarului de tuberculoză din INP „Marius Nasta”, suspiciunea de tuberculoză pulmonară fiind ridicată ca urmare a modificărilor radiografice sugestive, în contextul simptomatologiei cronice a pacientului. Deși pacientul prezintă anergie tuberculinică, iar diagnosticul nu este confirmat bacteriologic, examenele de spută repetate, respectiv lavajul brohoalveolar și aspiratul bronșic obținute prin bronhoscopie fiind negative pentru BK, se decide totuși instituirea TSS, urmărindu-se evoluția clinică și radiologică a pacientului. Din antecedentele personale patologice ale pacientului reținem totodată hipertensiunea arterială grad II, tratată cu Enalapril 10 mg/zi.

La patru luni de tratament anti-tuberculos nu se constată nicio ameliorare a stării clinice, respectiv a imaginii radiologice a pacientului, moment în care se decide reevaluare pneumologică, principala suspiciune diagnostică fiind sarcoidoza.

Examenul clinic la internare evidențiază pacient cu stare generală bună, afebril, conștient, cooperant, cu obezitate de grad II (IMC 34.4 kg/m²), vergeturi sifidei la nivelul flancurilor abdominale, mucoase normal colorate, fanere trofice, țesut adipos bine reprezentat la nivel abdominal, fără adenopatii superficiale decelabile, sistem muscular normoton-normokinetic, sistem osteo-articular integru morfo-funcțional, torace normal conformat, murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri supraadăugate, SaO₂ 95% în aerul ambient și în repaus, zgomote cardiace ritmice, fără sufluri, tensiunea arterială 130/100 mmHg, alura ventriculară 80 bpm, abdomen destins de volum prin panicul adipos, mobil cu respirația, nedureros spontan sau la palpare, tranzit intestinal afirmativ prezent, manevra Giordano negativă, micțiuni fiziologice.

Din punct de vedere biologic nu sunt decelate modificări la analizele uzuale efectuate la internare (Tabel 1).

Tabel 1. Date de laborator în limite normale.

Variabilă	Valoare la internare
Leucocite	7000/mmc
Neutrofile	5700/mmc
Limfocite	800/mmc
Monocite	300/mmc
Eozinofile	200/mmc
Bazofile	100/mmc
Formula leucocitară: Neutrofile 80.8%, Limfocite 11.8%, Monocite 4.80 %, Eozinofile 2.40 %, Bazofile 0.20 %	
Eritrocite	5.29x10 ⁶ /mcl
Hgb	15.40 g/dl
Hct	48.30 %
MCV	91.30 fl
MCH	29.10 pg
MCHC	31.90 g/dl
RDW	11.90 %
PLT	270000/mmc
PDW	16.40 %
MPV	5.40 fl
VSH	15mm/h
Glucosa serică	95.00 mg/dl
Uree serică	45.00 mg/dl
Creatinina serica	1.10 mg/dl
TGO(AST)	27.00 U/L
TGP(ALT)	33.00 U/L
Calciu total seric	10.00 mg/dl
Sodiu seric	145.00 mmol/l
Potasiu seric	4.70 mmol/l
Clor seric	103.00 mmol/l

Se măsoară, de asemenea, nivelul angiotensin-convertazei serice (ACS), obținându-se o valoare de 18 U/mL, considerată în limite normale, însă în absența întreruperii medicației antihipertensive. Radiografia toracică efectuată în dispensarul TB al Institutului Marius Nasta la 4 luni de la inițierea tratamentului anti-tuberculos demonstrează opacități de tip alveolar și interstițial bilateral, mediastin lărgit și hiluri cu arie de proiecție

și intensitate crescută (adenopatii), imagine similară cu alte radiografii anterioare (Figura 1).

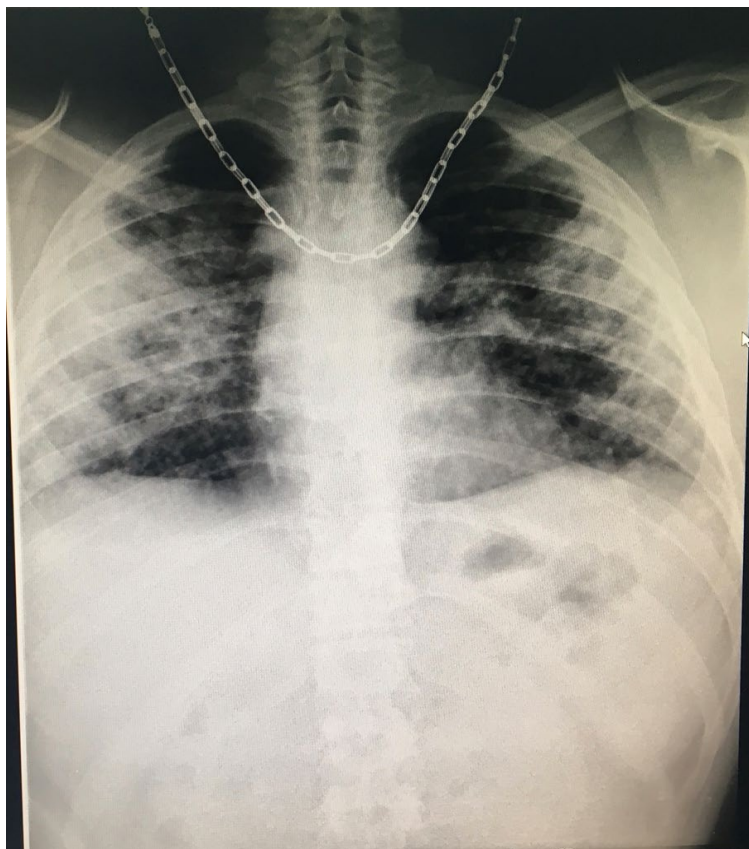


Figura 1. Radiografie cord pulmon - opacități de tip alveolar și interstițial bilateral, adenopatii.

Se efectuează probe funcționale respiratorii complexe, determinându-se următoarele valori: FVC=2.14L (46%), VEMS=1,56L (40%), MEF50=1,46L/s (28%), IT=73%, TLC 4,23L (67%), RV 2,02 L (130%), DLCOc 5,32 mmol/min/kPA (50%), KCOc 1,77 1.46 mmol/min/kPA/l (103%), ceea ce reprezintă o disfuncție ventilatorie restrictivă severă, cu rezistență centrală la flux crescută și difuziune alveolo-capilară moderat scăzută. La testul de mers 6 minute (TM6M) pacientul parcurge 325 m, respectiv 49% din prezis (675 m), cu desaturare de la 95% (la începutul testului) la 88% (la sfârșitul testului).

Se decide repetarea bronhoscopiei cu lavaj bronho-alveolar, notându-se următoarele: laringe cu dinamică prezentă, aspect bronșitic difuz bilateral, fără leziuni active ale mucoasei în zonele explorabile. S-a efectuat lavaj bronho-alveolar (LBA) în teritoriul lobului mediu (instilat 120 ml, recuperare moderată). Examenul microscopic al lavajului bronho-alveolar demonstrează frecvente hematii, mucus, floră microbiană, fără elemente fungice, prezența de celule multinucleate și frecvente macrofage

vacuolizate-lipofage SUDAN pozitive. Citologia LBA evidențiază alveolită limfocitară. Colorația Ziehl-Nielsen este negativă pentru BAAR (bacili acid-alcool rezistenți).

Pentru completarea tabloului investigațiilor paraclinice se efectuează examen computer tomografic (CT) toracic cu substanță de contrast, care evidențiază opacități de tip alveolar cu bronhogramă aerică, multiple leziuni micronodulare și nodulare, leziuni de tip „tree in bud”, prezente în ambii plămâni, asociind adenopatii mediastinale, în general necalcificate, însă unele cu microcalcificări (Figura 2,3,4).



Figura 2. Opacități pulmonare micronodulare și nodulare dispuse bilateral

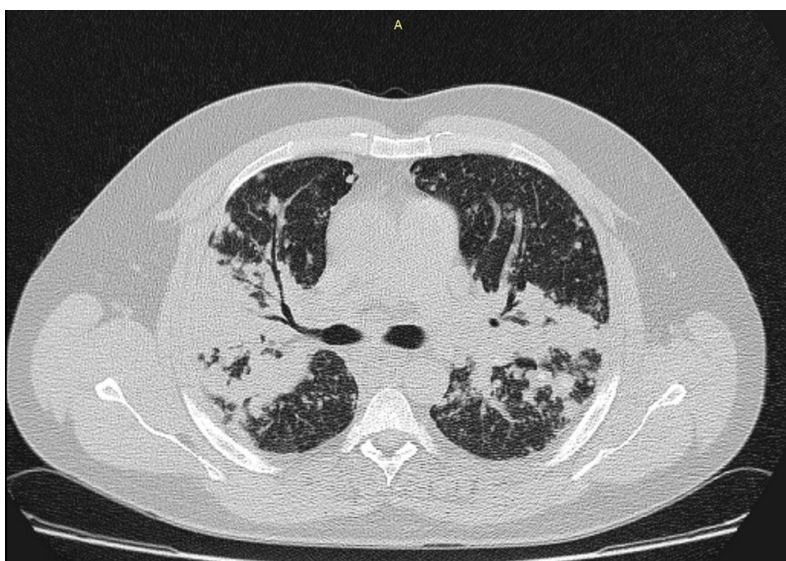


Figura 3. Infiltrate alveolare cu bronhogramă aerică bilaterale

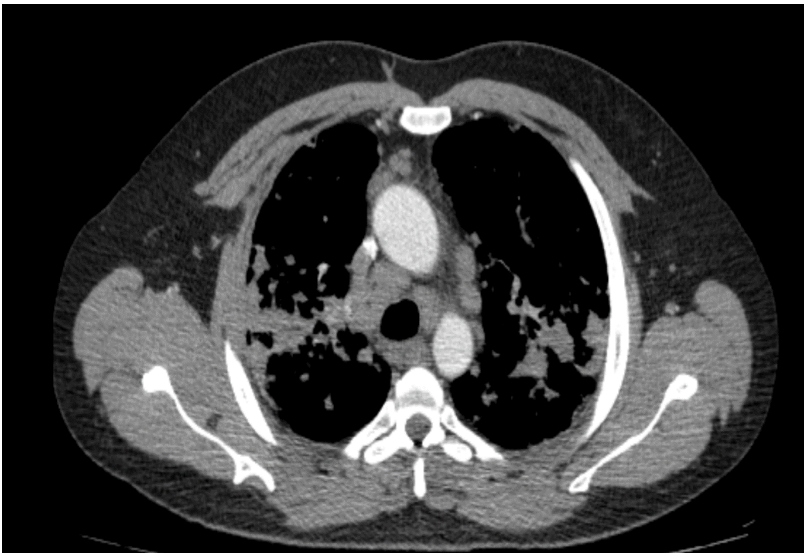


Figura 4. Adenopatii mediastinale multiple

Diagnosticul de etapă stabilit pe baza datelor clinice și paraclinice este sarcoidoză mediastino- pulmonară.

Diagnosticul diferențial al sarcoidozei mediastino-pulmonare se face în primul rând cu tuberculoza pulmonară. În cazul de față, diagnosticul de tuberculoză pulmonară a fost susținut de elemente clinice (tuse cronică veche de aproximativ 2 ani și dispnee la eforturi mici-medii), în condițiile modificărilor radiografice înalt sugestive (infiltrate pulmonare alveolare bilaterale). Anergia tuberculinică, examenele bacteriologice repetat negative efectuate din spută și LBA și absența ameliorărilor de orice fel sub TSS fac diagnosticul de tuberculoză pulmonară foarte puțin probabil. În schimb, acestea împreună cu citologia LBA (alveolită limfocitară) reprezintă argumente în favoarea diagnosticului de sarcoidoză.

Diagnosticul diferențial include de asemenea limfomul Hodgkin, modificările notate la examinarea CT cu substanță de contrast a toracelui (anume infiltratele pulmonare alveolare bilaterale și multiplele adenopatii mediastinale) susținând acest diagnostic. Din punct de vedere clinic pacientul nu a prezentat simptome B (febra, frison, scădere ponderală), aceasta reprezentând un argument contra diagnosticului de limfom Hodgkin.

Pneumonita de hipersensibilitate poate fi luată în discuție date fiind modificările imagistice de tip infiltrate pulmonare alveolare bilaterale, respectiv citologia LBA (alveolită limfocitară).

Pentru confirmarea ipotezei diagnostice se decide efectuarea biopsiei ganglionare excizionale prin mediastinoscopie. Aceasta demonstrează prezența granulomului epitelioid necazeificat, stabilind astfel diagnosticul pozitiv de sarcoidoză mediastino-pulmonară. Se decide inițierea

tratamentului cu Medrol 48 mg/zi, doza scăzându-se progresiv.

Evoluția pacientului este inițial favorabilă, însă simptomele reapar ulterior. Astfel, în mai 2018 este reinternat pentru dispnee la eforturi mici și tuse seacă. Asociază, de asemenea, un număr mare de reacții adverse la corticoterapia orală (la momentul respectiv aflându-se în tratament cu Medrol 32 mg): creștere ponderală, facies în lună plină, mialgii, artralгии, acnee, candidoză orală, insomnie, valori mari ale TA necontrolate terapeutic. Se efectuează probele funcționale respiratorii care demonstrează următoarele valori FVC: 1.97 L (43%), VEMS: 1.54 L(39%), IT: 72% , MEF50: 1.411/s (27%), MEF50/FVC=72%, CPT=4.08 L (65%), VR=2.03L(129%), DLCO= 4.11 mmol/min/kPA (38%), KCOc=1.46 mmol/min/kPA/l (86%), notându-se, pe lângă disfuncția ventilatorie restrictivă severă, o scădere importantă a difuziunii alveolo-capilare comparativ cu evaluarea precedentă. La TM6M distanța parcursă este de 300 m (mai mică decât inițial), iar desaturarea mai importantă (de la 96% inițial la 80% final). Radiografia toracică nu demonstrează o ameliorare semnificativă a leziunilor. În schimb, examinarea CT cu substanță de contrast a toracelui evidențiază adenopatii mediastinale de mai mici dimensiuni (cu menținerea leziunilor pulmonare). Dată fiind absența ameliorării clinice, respectiv o ameliorare foarte redusă radiologică, la care se adaugă o scădere a difuziunii alveolo-capilare evaluată la pletismografie (sugestivă pentru evoluția bolii înspre fibroză pulmonară) și numărul mare de reacții adverse la corticoterapie se decide scăderea dozei de Medrol până la 24 mg pe zi și administrarea concomitentă de Metotrexat.

În iulie 2018, pacientul se prezintă pentru o nouă evaluare clinică și funcțională. Probele funcționale respiratorii se mențin aproximativ staționare comparativ cu mai 2018 (FVC=2.25L (49%), VEMS = 1.69L (43.5%), IT = 71%, MEF50 = 1.5L/s (29%) , MEF50/CV=68%, CPT=4.07L (65%), VR= 1.73L (110%), DLCO= 4 mmol/min/kPa (37%), KCO=1,39 mmol/min/kPa/ L (81%)). În schimb, se notează o ameliorare semnificativă la TM6M (distanța parcursă fiind de 600m (94% din prezis) cu desaturare de la 97% la 88%), ceea ce demonstrează o creștere a toleranței la efort.

Discuții

Sarcoidoza este o boală multi-sistemică de etiologie necunoscută, rezultată probabil din interacțiunea factorilor genetici și de mediu, caracterizată din

punct de vedere anatomo-patologic prin inflamație granulomatoasă necazeficată, iar din punct de vedere imunologic printr-un răspuns imun mediat predominant de LTh1 CD4+ la nivelul organelor interesate (1). Cel mai adesea implică aparatul respirator, dar poate afecta aproape toate organele și sistemele de organe. Peste 90% dintre pacienții cu sarcoidoză prezintă afectare pulmonară cu radiografie toracică anormală. Sarcoidoza pulmonară poate fi o descoperire incidentală la aproximativ 30% dintre pacienți. Remisia spontană se înregistrează în 2/3 din cazuri. În schimb, 10-30% dintre pacienți prezintă o evoluție cronică a bolii (2).

În cazul de față, pacientul s-a prezentat cu o simptomatologie veche de aproximativ 2 ani, agravată progresiv în cursul celor 6 luni anterioare internării din ianuarie 2018. Modificările radiografice și simptomele cronice au ridicat suspiciunea de tuberculoză, inițiindu-se tratamentul anti-tuberculos în ciuda absenței confirmării bacteriologice a bolii. Această atitudine terapeutică ar putea fi explicată prin faptul că, în România, tuberculoza pulmonară este boală endemică (3). Absența răspunsului la terapie face necesară reconsiderarea diagnosticului și se decide reevaluare pneumologică. În urma examinării imagistice, a bronhoscopiei cu LBA și a biopsiei ganglionare excizionale se stabilește diagnosticul de sarcoidoză mediastino-pulmonară.

Se inițiază tratament cu Medrol 48mg/zi, răspunsul clinic, imagistic și funcțional fiind însă minim. În mai 2018, pacientul este reinternat pentru dispnee la eforturi mici și tuse cronică. Probele funcționale respiratorii efectuate demonstrează o scădere importantă a difuziunii alveolo-capilare (DLCOc) de la 5,32 mmol/min/kPA (50%) la 4.11 mmol/min/kPA (38%), ceea ce sugerează evoluție nefavorabilă înspre fibroză pulmonară. Se notează, de asemenea, o scădere a distanței parcurse la TM6M (de la 325 m la 300 m). În ceea ce privește toleranța la corticoterapie, pacientul a prezentat foarte multe reacții adverse. Astfel, se decide reconsiderarea tratamentului.

Deși corticosteroizii reprezintă prima linie de tratament în sarcoidoză, la pacienții cu boală refractară sau progresivă, la cei cu complicații amenințătoare de viață, respectiv la cei care nu tolerează corticoterapia de lungă durată se iau în discuție terapiile de linia a IIa, respectiv a IIIa, reprezentate, printre altele, de metotrexat și azatioprină, respectiv de agenții anti-TNFalpha (4).

Metotrexatul reprezintă, de obicei, prima opțiune de tratament atunci când

se iau în discuție alternativele terapeutice ale corticosteroizilor la pacienții cu sarcoidoză (5). Baughman et al notează într-un studiu o rată de răspuns a pacienților cu sarcoidoză cronică/progresivă la metotrexat de 66% (6). Într-un alt studiu se compară efectele prednisonului cu cele ale metotrexatului la pacienții cu sarcoidoză pulmonară, notându-se rezultate similare în ceea ce privește ameliorarea capacității vitale, respectiv a compoziției lichidului de lavaj bronhoalveolar (7). Astfel, la cei care nu tolerează corticoterapia, metotrexatul reprezintă o opțiune cu rezultate similare cuantificabile. Combinația prednison-metotrexat aduce ameliorări asemănătoare respectivelor parametri evaluați, atunci când este comparată cu administrarea de Prednison sau Metotrexat separat (7).

În cazul de față s-a luat în discuție așadar administrarea de Metotrexat. S-a decis reducerea dozei de corticosteroid la 24 mg/zi și administrarea de Metotrexat 10 mg pe săptămână. Astfel, în iunie 2018 se notează o ameliorare clinică semnificativă, obiectivată printr-o îmbunătățire marcată a distanței parcurse la TM6M (600m, reprezentând 94% din prezis, comparativ cu mai 2018 când distanța parcursă a fost de doar 300m), respectiv reducerea numărului de reacții adverse la corticoterapie. Probele funcționale din iunie 2018 se mențin aproximativ staționare comparativ cu cele din mai 2018 (se notează o ușoară ameliorare a FVC de la 43% în mai 2018 la 49% în iunie 2018, însă aceasta se poate încadra în limitele de variabilitate a probelor funcționale respiratorii, evaluări ulterioare fiind necesare pentru stabilirea eventualelor posibile efecte pozitive ale Metotrexatului asupra parametrilor funcționali respiratori).

Pentru consolidarea efectelor pozitive ale Metotrexatului la pacienții cu sarcoidoză este necesară administrarea pentru o durată de cel puțin 6 luni, terapia fiind continuată ulterior până la 2 ani (5), când se poate tenta întreruperea (5). La pacientul în discuție s-a luat în calcul, astfel, tratamentul de lungă durată cu reducerea progresivă a corticoterapiei și evaluare clinică și funcțională periodică.

Concluzii

Sarcoidoză pulmonară tratată inițial ca tuberculoză pulmonară (cu care poate fi confundată clinic și imagistic), cu evoluție cronică de aproximativ 2 ani și agravare progresivă, fără răspuns la corticoterapie (aceasta reprezentând prima linie terapeutică), însă cu acumularea unui număr foarte

mare de reacții adverse, ceea ce face necesară introducerea de metotrexat (care face parte din categoria medicamentelor modificatoare de boală (4)) pentru încetinirea progresiei nefavorabile și aparent accelerate spre fibroză pulmonară.

Prognosticul pacientului este aparent nefavorabil, acesta nerăspunzând la corticoterapie, iar probele funcționale demonstrând evoluție spre fibroză pulmonară. Introducerea terapiei cu metotrexat se face dorindu-se atât controlul clinic al bolii, cât și încetinirea progresiei, eventual stabilizarea bolii și îmbunătățirea parametrilor obținuți la probe funcționale respiratorii repetate.

Bibliografie

1. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573–581.
2. Chapman S, Robinson G, Stradling J, West S, Wrightson J. Oxford Handbook of Respiratory Medicine. 3rd edition. Oxford University Press, 2014, pp 550-562.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed on October 01, 2018).
4. Korstena P, Mirsaeidib M, Sweissa NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):516–523.
5. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999;54:742–746.
6. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995;155:846–51.
7. Baughman RP, Lower EE. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1268–71.

43. PRINCIPII DE REABILITARE MEDICO-SOCIALĂ DUPĂ ARTROPLASTIA TOTALĂ DE ȘOLD

Alisa TĂBÎRȚĂ, Oleg PASCAL

Introducere

Dizabilitatea determinată de patologia articulației coxofemorale este influențată de limitările funcționale instalate și creșterea riscului de dezvoltare a complicațiilor ca urmare a imobilizării, iar în cazurile decompensate (osteoartroză avansată, fracturi, necroza avasculară, tumori ș.a.) endoprotezarea articulară devine o indicație obligatorie (1,2). Artroplastia totală de șold reprezintă o abordare revoluționară în conduita persoanelor cu patologii articulare severe, prin diminuarea sindromului dolor, ameliorarea capacităților funcționale și îmbunătățirea calității vieții (2).

În contextul dezvoltării diverselor modificări ale țesuturilor periarticulare, cauzate de patologii preexistente artroplastiei, cât și a caracterului traumatizant al intervenției, rolul reabilitării medicale devine incontestabil. Chen et al au demonstrat beneficiile reabilitării medicale prin corelația dintre perioada precoce de inițiere a programelor și riscul de dezvoltare a complicațiilor postoperatorii majore, cum ar fi tromboza venoasă periferică sau infecții locale (3).

Stabilirea obiectivelor de recuperare trebuie să fie axată pe o evaluare clinico-funcțională multidimensională, complexă, cu respectarea principiilor fundamentale ale reabilitării medicale: „precocitatea și complexitatea tratamentului”, „conștientizarea și participarea activă pacient/specialist – complianță”, „individualizarea, continuitatea și succesivitatea tratamentului”, „cooperarea interdisciplinară” și „evaluarea eficacității programului de recuperare” (4). Chiar dacă dizabilitatea după artroplastii deseori are o evoluție reversibilă, măsurile de reabilitare indicate acestor persoane trebuie să fie concentrate pe deteriorare, cu extindere pe activitate individuală și participare socială.

Prezentarea cazului

Pacienta C.E., în vârstă de 52 ani, de profesie vânzător, cu mediul de proveniență urban, s-a adresat la data de 14 decembrie 2018 în secția reabilitare cu următoarele acuze: dureri moderate (6-7 puncte după VAS) în

regiunea lombară a coloanei vertebrale, regiunea laterală, 1/3 inferioară anterioară coapsa dreaptă, cu intensificare la mers îndelungat și suprasolicitări (urcat, coborât scări, mers pe distanțe lungi și ortostatism îndelungat), cu ameliorare în repaus.

Istoricul actualei boli: se consideră bolnavă de la vârsta de 30 ani de când au apărut dureri la nivelul șoldului drept - fără schimbări radiologice, peste 5 ani s-a stabilit diagnosticul de necroză aseptică de cap femural drept. Peste 16 ani (aprilie 2018) a suportat o intervenție chirurgicală de endoprotezare totală de șold drept, cu perioada postoperatorie fără complicații. În condiții de staționar specializat de profil chirurgical a efectuat 7 ședințe de LASER-terapie la nivelul suturilor și reeducarea mersului cu sprijin în cârje axilare, apoi în baston.

După externare din staționar se adresează de nenumărate ori la traumatolog, neurolog cu dureri în regiunea lombară, coapsa dreaptă și claudicație, cu stabilirea diagnosticului clinic: *Discartroză lombară polisegmentară. Lombosacralgii vertebrogene moderate cronice*. A efectuat tratament medicamentos antiinflamator și miorelaxant, cu ameliorarea simptomelor pe parcursul tratamentului. Din cauza durerilor în ortostatism îndelungat, pacienta s-a pensionat pe caz de boală, cu atribuirea gradului mediu de dizabilitate.

Examenul obiectiv (indici somatoscopici, somatometrici relevanți) a scos în evidență: mers liber dureros, cu cruțarea membrului inferior drept și deviație în valgus genunchi drept; hipertonus muscular paravertebral lombar, pastozitate gambiană inferioară ușoară pe dreapta (diferența de perimetru 1,5 cm); dureri la palparea musculară paravertebrală și regiunea laterală-anterioară coapsa dreaptă; forța musculară manuală pentru abductori pe dreapta - 4 puncte; bilanț articular pentru articulația coxofemurală dreaptă: extensia/flexia = $22^0/0^0/92^0$, adducție/abducție (activă) = $0^0/0^0/12^0$, adducție/abducție (pasivă) = $0^0/0^0/20^0$; șoc patelar pozitiv pe stânga; scor WOMAC (Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index) = 26/96; IMC= 35 Kg/m².

Diagnostic clinico-funcțional stabilit: Stare după artroplastie totală de șold drept (04. 2018). Redoare mixtă articulația coxofemurală dreaptă. Genu valgus cu insuficiență abductorie dreaptă. Lombosacralgii vertebrogene moderate cronice. Gonartroză stângă grad I. Dereglări de statică și mers. Obezitate grad I-II.

Discuții

Reabilitarea medicală după artroplastii trebuie să fie un proces complex, ce are drept scop major ameliorarea manifestărilor clinice determinate de patologiile preexistente și recuperarea abilităților funcționale, cu integrarea optimală socială (2).

Conform recomandărilor ghidurilor internaționale, reabilitarea medicală după artroplastii trebuie să fie continuă și etapizată prin următoarele faze: preoperatorie, postoperatorie imediată (intraspitalicească), postoperatorie precoce (până la 3 luni) și tardivă (până la 6 luni) (5-7). Preoperator, pacienților li se acordă susținere psihologică, cu discutarea tipului de intervenție, iar din punct de vedere clinico-funcțional sunt învățate transferurile, fortificarea musculaturii periarticulare pentru asigurarea stabilității protezei, reeducarea mersului cu sprijin și nu în ultimul rând corecția greutății corporale (6,7). În perioada postoperatorie se corectează și restabilește starea generală prin asigurarea funcțiilor vitale, diminuarea durerilor restante, prevenirea complicațiilor vasculare, fortificarea musculară periarticulară, creșterea mobilității articulare cu mobilizarea precoce prin transferuri și inițierea mersului cu încărcare parțială (2,7).

Protezarea asigură mobilitatea articulară cu rezolvarea sindromului algic, corecția vectorului de forță, deficitul de vascularizare, dar abilitatea și stabilitatea articulară sunt factori dobândiți care se recuperează și se perfectează prin multiple repetări (7,8). Pe de altă parte, orice intervenție pentru endoprotezare fără complicații va fi însoțită de următoarele sechele postoperatorii: articulare (redoarea articulațiilor imobilizate), musculare (hipotrofii, atrofii sau retracții), osoase (osteoporoză de imobilizare), sechele generale (scăderea capacității cardiopulmonare, rezistenței generale) (9).

2-10% din totalul pacienților vor dezvolta complicații intra sau postoperatorii (fracturi, subluxații, infecții, tromboză, leziuni de nervi) cu care pacienții pot ajunge la reabilitare sau acestea pot apărea în urma diferitor mijloace aplicate (9).

Insuficiența abductorie diagnosticată în cazul nostru a fost determinată atât de deficitul funcțional muscular instalat preoperator, cât și de conduita recuperatorie postoperatorie în perioada precoce, prin axarea pe reeducarea mersului cu sprijin, fără evaluarea analitică articulară și musculară, cu stabilirea unui program țintit.

Examenul radiologic confirmă poziționarea corectă a protezei, care permite mobilitatea articulară, atestată prin indici goniometrici suficienți pentru

activității cotidiene (Foto 1). Impedimentul major pentru stabilitatea articulară și deviația genunchiului în valgus este reprezentat atât de forța musculară insuficientă a abductorilor ($F_m = 4$ puncte), cât și de diferențele dintre indicii goniometrici pentru abducție evaluați activ/pasiv (Foto 2).

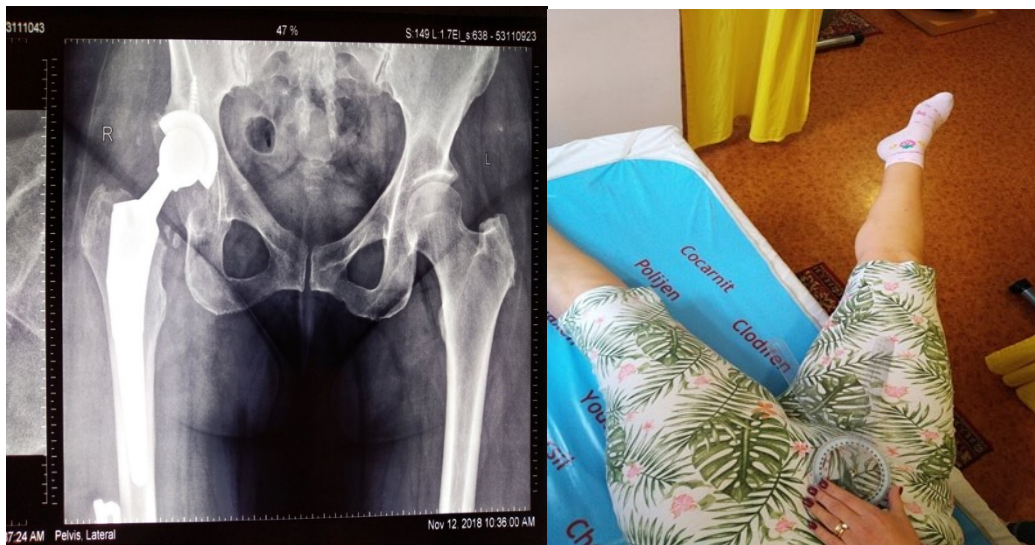


Foto 1. Poziționarea corectă a endoprotezei Foto 2. Abducția activă compensată prin rotație

În cazul situației clinice puse în discuție sunt prezente minimum două stări clinico-funcționale precare, care au fost un impediment pentru intervenția chirurgicală și recuperarea optimală ulterioară – necroza aseptică de cap femural și obezitatea. Patologia articulară trenantă a favorizat modificări ireversibile articulare și periarticulare (retracție capsulară, hipotrofie musculară, modificări biomecanice). S-a demonstrat că obezitatea poate influența calitatea funcțională segmentară și integră a organismului, iar pentru articulațiile portante reprezintă și o suprasolicitare mecanică (10). Indicele de masă corporală crescut și complicațiile postoperatorii au fost asociate cu un nivel crescut al sindromului algic (11). Perioada preoperatorie omisă în cazul nostru ar fi diminuat decompensările funcționale, prin pregătirea fizică, funcțională și psihoemoțională pentru intervenție și situație postoperatorie.

După evaluarea analitică s-a stabilit că sindromul algic prezentat este cauzat de deficit funcțional local și nu poartă un caracter inflamator. Durerile tendinomusculare la nivelul regiunii lombare și coapsa dreaptă au avut un caracter mecanic, justificat prin acutizări la încărcare axială articulară (ortostatism îndelungat, mers). De aceea, obiectivele tratamentului au fost axate pe ameliorarea stabilității articulare și reechilibrare musculară care, prin asigurarea suportului biomecanic, vor diminua în timp durerile.

Principiul fundamental al reabilitării medicale, „evaluare continuă” la debut, pe parcursul și la finele fiecărei etape de tratament, rămâne a fi util și indicat

și pentru pacienții după artroplastii, cu respectarea regulilor generale de examinare la nivel de segment, funcție integră, activități și participare. Pentru aprecierea gradului de implicare a persoanelor după artroplastii de șold în activitățile zilnice cotidiene - ADL (activity of daily living) și a calității vieții, studiile din domeniu recomandă aplicarea scalelor atât specifice cât și a celor generice. Cele mai des utilizate și indicate pentru evaluarea eficienței tratamentului de reabilitare sunt: Harris Hip Score, Oxford Hip Score (OHS), 6 Minute Walking Test, Timed Get Up & Go Test, Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index (WOMAC), SF-36, Fear Avoidance Belief Score, Hip Disability & Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), International Hip Outcome Tool, Ibadan Knee/Hip Osteoarthritis Outcome Measure (12,13).

Sindromul doli, în asociere cu deficitul funcțional segmentar, au influențat capacitățile integrale ale organismului prin limitarea activităților cotidiene. Deși pacienta a acumulat nivel de dependență după WOMAC 25%, punctajul maxim a fost atribuit enunțurilor: „Urcat/coborât scări”, „Ortostatism”; „Activități gospodărești grele/solicitante”. Dinamica ireversibilă a dizabilității se datorează procesului de reabilitare limitat și redus în timp. Evaluarea funcțională precară sau absentă nu a fost corelată cu metodele de tratament fiziofuncționale adecvate. În cazul discutat, includerea în programele de reabilitare a kinetoterapiei analitice, prin exerciții active cu rezistență, contracții izometrice, este o soluție optimală pentru ameliorarea stabilității articulare, mers indoli și diminuarea nivelului de dizabilitate.

Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), dizabilitatea necesită o abordare nu doar în sensul deteriorărilor segmentare, ci una mult mai largă, prin prisma tuturor aspectelor vieții umane: capacitățile de integrare familială, socială, educațională și profesională (14). Procesul de reabilitare medicală a persoanelor cu dizabilități trebuie să fie complex, interdisciplinar, dinamic și multidimensional, bazat pe modelul de reabilitare propus de Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF), aprobată de OMS în anul 2001 (14).

Un studiu de analiză retrospectivă a două loturi de bolnavi după endoprotezare de șold (cu reabilitare precoce postoperatorie și fără), pe parcursul a 12 ani, a concluzionat că în grupul cu reabilitare precoce s-au diminuat semnificativ complicațiile infecțioase locale, s-au micșorat cheltuielile directe de asistență medicală generală și de reabilitare, prin scăderea numărului de vizite postoperator (1). În acest context, cazul clinic pus în discuție și datele prezentate din literatură aduc argumente clare pentru necesitatea programelor de reabilitare individualizate, bazate pe evaluare clinică și funcțională, care au un impact favorabil de ordin personal și social.

Concluzii

Particularitatea cazului analizat este marcată de managementul incorect și nerespectarea principiilor generale de reabilitare medicală, care au agravat statusul clinico-funcțional, cu prelungirea perioadei de recuperare postoperatorie și persistența nivelului de dizabilitate.

Etapizarea tratamentului de reabilitare medicală (preoperator, postoperator) ar fi diminuat deficitele clinico-funcționale, cu creșterea gradului de activitate și participare.

Evaluarea analitică adecvată ar fi putut stabili obiective-țintă pentru refacerea mobilității și stabilității articulare, cu diminuarea riscului de dezvoltare a complicației postoperatorii: „insuficiență abductorie” și deficitul biomecanic dezvoltat ulterior.

Respectarea principiilor fundamentale: „Inițierea tratamentului precoce”, „Complexitatea tratamentului”, „Cooperare interdisciplinară”, „Continuitatea și succesivitatea tratamentului” ar fi putut micșora cheltuielile directe (asistența medicală) și indirecte (abandonarea serviciului), cu ameliorarea calității vieții pacientei.

Reabilitarea complexă a persoanelor după endoprotezare de șold trebuie să fie axată atât pe compensare clinică, dar și funcțională, iar aspectul medical al recuperării funcționale trebuie să aibă un caracter continuu până la integrarea/reintegrarea socială.

Bibliografie

1. Chiung-Jui Su D, Yuan K-Sh, Weng Sh-F, et al. Can early rehabilitation after total hip arthroplasty reduce its major complications and medical expenses? Report from a Nationally Representative Cohort. *BioMed Res Int.* 2015;2015:641958.
2. Di Monaco M, Vallero F, Tappero R, Cavanna A. Rehabilitation after total hip arthroplasty: a systematic review of controlled trials on physical exercise programs. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009, 45: 303-17.
3. Chen H-W, Chen H-M, Wang Y-C, Chen P-Y, Chien C-W. Association between rehabilitation timing and major complications of total knee arthroplasty. *J Rehabil Med.* 2012;44(7):588–592.
4. Stucki G, Cieza A, Melvin J. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): a unifying model for the

- conceptual description of the rehabilitation strategy. *J Rehabil Med*. 2007;39:279-285.
5. Royal Australasian College of Surgeons. Rehabilitation Pathways Following Hip and Knee Arthroplasty, Royal Australasian College of Surgeons. North Adelaide, 2018, 91 p.
https://www.surgeons.org/media/25621953/2018-01-29_mbp_arthroplasty_final.pdf (accesat 29.03.2019).
 6. University of Stellenbosch, Advanced orthopaedic training center. Orthopaedic referral guidelines, Tygerberg Hospital 2013 – Arthroplasty unit.
<http://www0.sun.ac.za/aotc/referrals/guidelines/Arthroplasty.pdf> (accesat 29.03.2019).
 7. Agrillo J, Barrera S, Dynan M. Department of Orthopaedic Surgery Rehabilitation Service - Rehabilitation Protocol: Total Hip Arthroplasty, Lahey Hospital and Medical Center. 2014. 10 p.
<https://www.lahey.org/lhmc/wpcontent/uploads/sites/2/2019/01/Total-Hip-Arthroplasty1.pdf> (accesat 29.03.2019).
 8. Plas F, Hagron E. Kinetoterapia activă. Exerciții terapeutice. POLIROM, Iași, 2001, 384 p, ISBN 973-683-811-0.
 9. https://www.physio-pedia.com/Total_Hip_Replacement (accesat 29.03.2019).
 10. Dargel J, Oppermann J, Brüggemann G, Eisel P. Dislocation following total hip replacement. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(51-52):884-90.
 11. Lozano LM, López V, Ríos J, et al. Better outcomes in severe and morbid obese patients (BMI>35 kg/m²) in primary Endo-Model rotating-hinge total knee arthroplasty. *Scientific World Journal*. 2012. 2012:249391.
 12. Mariconda M, Galasso O, Costa GG, Recano P, Cerbasi S. Quality of life and functionality after total hip arthroplasty: a long-term follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:222.
 13. Ahmad MA, Xypnitos FN, Giannoudis PV. Measuring hip outcomes: common scales and checklists. *Injury*. 2011;42(3):259-64.
 14. Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății: CIF. Organizația Mondială a Sănătății, Geneva. București: MarLink, 2004, 302 p, ISBN 973-8411-17-3.

44. TROMBOZĂ DEZINVOLTĂ, TROMBOEMBOLIE FUNESTĂ

Minodora MAZUR, Gheorghe CIOBANU, Lucia MAZUR-NICORICI

Introducere

Tromboembolismul venos (TEV) include tromboză venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP). Tromboembolismul venos poate fi letal în faza acută sau poate conduce la boli cronice, dar poate fi de asemenea prevenit. Tromboza venoasă profundă este reprezentată de formarea trombilor în venele profunde, de obicei afectând venele tibiale, poplitee sau femurale, iar în unele cazuri, venele profunde ale pelvisului (1).

Epidemiologie. Tromboembolismul venos pe plan mondial afectează anual circa 0,1% din populație. Embolia pulmonară acută este prezentarea clinică cea mai gravă de tromboembolism venos, cu o incidență anuală totală de 100-200 la 100 000 de locuitori. De notat că R. Virchow a fost primul care a descris mecanismele care stau la baza apariției trombului intraluminal, publicând prima dată în 1856 o teorie care a fost numită ulterior ca fiind „triada lui Virchow” (2). Aceste mecanisme sunt: staza sau turbulența fluxului sangvin, afectarea/lezarea endoteliului vascular și hipercoagulabilitatea sanguină. Aceste mecanisme stau la baza cercetărilor ulterioare legate de patologia coagulării și de complicațiile aferente. Factorii de risc care întrețin cele 3 mecanisme de apariție sunt: imobilizarea prelungită, zboruri lungi cu avionul, intervenții chirurgicale recente, obezitate, insuficiența cardiacă, vârsta peste 50 ani, antecedente personale sau familiale de trombofilii, deficit de antitrombină, deficit de factor V Leiden, deficit de proteina C și proteina S (2). Riscul de recurență după un prim episod trombotic este de aproximativ 33% în următorii 10 ani.

Estimările pe baza unui model epidemiologic au arătat că în 2004, în șase țări ale Uniunii Europene (cu o populație totală de 454 400 000 locuitori), peste 317 000 de decese au fost legate de tromboembolismul venos. Dintre aceste cazuri, 34% s-au prezentat cu EP bruscă și fatală și 59% au fost decese care au rezultat din PE care au rămas nediagnosticsate în timpul vieții; doar 7% dintre pacienții care au decedat au fost diagnosticați corect cu EP, înainte de deces (3).

Prezentarea cazului

Pacient în vârstă de 67 de ani, nefumător, cunoscut cu tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare, repetată (2017, 2018), a fost internat cu tromboză venoasă profundă a membrului inferior drept cu simptomatologia de edem, creșterea temperaturii locale a piciorului drept, asociat cu durere, eritem tegumentar pe aria venos trombozată.

Reținem din antecedentele pacientului că acesta a urmat tratament în 2017 cu cardiomagnil 75 mg/zi, cu obținerea remisiunii clinice și normalizarea sindromului inflamator biologic, dar cu reapariția simptomatologiei și creșterea nivelului proteinei C reactive (PCR), indexului protrombinic și diminuarea INR, în 2018. La internarea repetată, rezultatele cercetărilor au elucidat: IP 102%, INR 0,9 și s-a inițiat tratamentul cu warfarină 5 mg, suplimentat la cardiomagnil; s-a stabilit agenda de monitorizare la externare, însă a fost respectată parțial. La internare: examenul obiectiv - pacientul are stare generală mediocră, este normoponderal, cu edeme gambiere ne semnificative și edem femural dur pe dreapta, fără adenopatii palpabile, sistemul muscular este normoton normokinetic, reflexele osteo-tendinoase prezente pe stânga, iar pe dreapta – diminuate, murmurul vezicular prezent bilateral, fără raluri, tensiunea arterială 130/75 mmHg, alura ventriculară 98 bpm, regulat, abdomen suplu, mobil cu respirația, nedureros la palpare, micțiuni fiziologice. Paraclinic, s-a decelat sindrom inflamator important, leucocite $12,300/\text{mm}^3$, hemoglobina 15 g/dL, trombocite $351,000/\text{mm}^3$, PCR 48 mg/dL, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) 48 mm/h, albumină, lipază, potasiu, sodiu, glicemie, trigliceride, colesterol, creatinină, transaminaze, fier, gama-glutamyltransferaza (GGT), sumar de urină, urocultură considerate normale. Indexul protrombinic 88%, fibrinogenul 420 mg/dL, INR 1,15. Ultrasonografia Doppler efectuată pe 10.01.2019 a decelat tromboză a venei femurale (fig. 1).

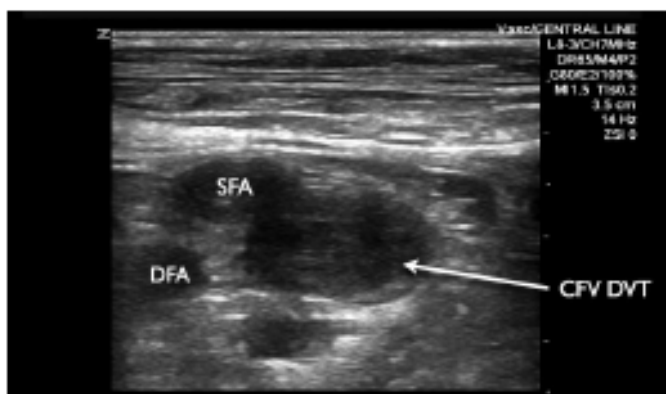


Fig. 1. Tromboza venei femurale.

Diagnosticul ultrasonografic: tromboza venelor femurale profunde recidivă inflamatorie.

A fost indicată heparina nefracționată. La 11.01.2019 pacientul sesizează durere toracică, polipnee și o stare presincopală. La tomografia computerizată – tromboembolism pulmonar (Fig. 2).

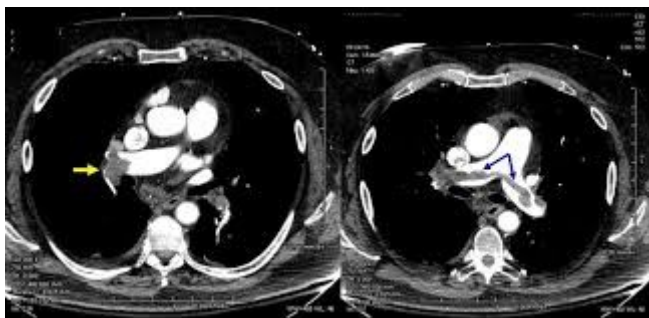


Fig. 2. CT toracic cu substanță de contrast. Tromboembolism pulmonar bilateral.

Continuă tratamentul anticoagulant, peste 2 ore apare tusea cu hemoptizie, dispnee severă și sincopă. Echipa de reanimare intenționează tromboliza.

Discuții

Embolismul pulmonar (EP) reprezintă obstrucția uneia sau mai multor artere pulmonare. Emboliile pulmonare apar de obicei din trombi care provin din sistemul venos profund al extremităților inferioare (1). După călătoria către plămân, trombii mari se pot opri la bifurcația arterei pulmonare principale sau a ramurilor lobare și pot compromite hemodinamica. Odata ce artera este obstruată, de obicei de unul sau mai mulți emboli, nivelul de oxigen din sânge scade, iar presiunea pulmonară crește. Embolismul pulmonar cauzat de trombii mari poate determina moarte subită, de obicei în 30 de minute de la apariția simptomelor (2). Trombii de dimensiuni mai mici pot determina leziuni ireversibile la nivelul inimii și plămânilor. Prognosticul EP se bazează pe riscul estimat de mortalitate precoce corelată cu EP, risc definit, mortalitatea intraspitalicească sau mortalitatea la 30 de zile. Această stratificare, care are implicații importante pentru strategiile de diagnostic și tratament, se bazează pe statusul clinic al pacientului la prezentare, EP cu risc înalt fiind suspectată sau confirmată în prezența șocului sau a hipotensiunii arteriale persistente, iar EP fără risc înalt în absența acestora. EP poate fi declanșată de mai mulți factori, cum ar fi: obezitatea, traumatismele sau afecțiunile venoase, varicele hidrostatice, fumatul, contraceptivele orale,

sarcina, tratamentele hormonale – estrogeni, zboruri lungi cu avionul, călătorii (3).

În ciuda sensibilității și a specificității limitate a simptomelor, semnelor și testelor uzuale considerate în mod individual, combinarea acestor elemente, evaluată pe baza flerului clinic sau folosind scoruri de predicție, permite clasificarea pacienților suspecți de EP în categorii de probabilitate clinică sau pretest care corespund unei prevalențe crescânde a EP confirmate. Având în vedere că probabilitatea posttest de EP (de ex. după tomografia computerizată) depinde nu doar de caracteristicile proprii ale testului diagnostic, ci și de probabilitatea pretest, acest lucru a devenit o etapă-cheie în algoritmul diagnostic al EP. Valoarea judecății clinice a fost confirmată în mai multe serii largi, incluzând Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) (4). Nivelul D-dimerilor plasmatici este crescut în prezența trombozei acute, din cauza activării simultane a coagulării și a fibrinolizei. Testarea D-dimerilor, cu valoare predictivă negativă înaltă, și o valoare normală a D-dimerilor fac improbabil embolismul pulmonar acut sau tromboza venoasă profundă (11). Odată cu introducerea angiografiei pulmonare prin tomografie computerizată cu rezoluție spațială și temporală înaltă și cu o opacifiere arterială de calitate, angiografia computer tomografică a devenit metoda imagistică preferată pentru analiza vascularizației pulmonare la pacienții suspecți de EP, ce permite vizualizarea adecvată a arterelor pulmonare până la nivel segmentar. Ecografia de compresie venoasă are o sensibilitate > 90% și o specificitate de aproximativ 95% pentru TVP simptomatică. Pentru predicția evoluției precoce (intraspitalicești sau la 30 de zile) a pacienților cu EP acută, trebuie luate în considerare atât riscul asociat EP, cât și statutul clinic al pacienților și comorbiditățile acestora. Scopul tratamentului anticoagulant la pacienții cu EP este de a preveni recurența TEV. În majoritatea cazurilor sunt utilizate AVK, în timp ce HGMM sunt preferate la pacienții cu TEV și cancer (4,5). Trei noi agenți anticoagulanți orali au fost evaluați în tratamentul pe termen lung al TEV. Noile anticoagulante orale au fost evaluate pentru tratamentul extins al pacienților cu TVP: dabigatran, rivaroxaban și apixaban. Durata standard a anticoagulării ar trebui să fie de cel puțin 3 luni. În cursul acestei perioade, tratamentul fazei acute constă în administrarea anticoagulantelor parenterale: heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau fondaparinux timp de 5-10 zile (6,7). Administrarea parenterală a heparinei ar trebui suprapusă cu administrarea antagoniștilor vitaminei K. Pacienții cu EP cu stare de șoc sau hipotensiune prezintă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească, mai ales în primele ore de la internare. În afara suportului

hemodinamic și respirator, heparina nefracționată i.v. reprezintă preparatul cu care trebuie începută anticoagularea. Tromboza venelor profunde presupune tratament anticoagulant și monitorizarea permanentă. La pacienții cu tromboembolism pulmonar acut, anticoagularea este recomandată cu scopul de a preveni atât decesul prematur, cât și tromboembolismul venos recurent sau fatal. Tratamentul de reperfuzie primară, în special tromboliza sistemică, reprezintă tratamentul de primă intenție la pacienții cu embolism pulmonar. Simptomele imediate ale TVP se rezolvă adesea doar cu anticoagularea, iar raționamentul pentru intervenție este deseori reducerea riscului de sindrom posttrombotic pe termen lung până la 75% cazuri. Tromboliza sistemică a îmbunătățit rata de recanalizare a venei trombozate; totuși, este recomandată cu precauție din cauza incidenței crescute a complicațiilor hemoragice, a riscului de deces ușor crescut și a îmbunătățirii nesemnificative a sindromului posttrombotic (12). Lipsa unei incidențe semnificativ reduse a sindromului posttrombotic după tromboliza sistemică (40-60%) reflectă, probabil, inadecvat volumul relativ scăzut al pragului de eliminare a trombilor considerat de succes. Se recomandă terapie trombolitică la pacienții hipotensivi cu PE acută. Când tromboliza este contraindicată din cauza unui risc crescut de sângerare, de luat în considerare trombectomia chirurgicală sau tromboliza directă prin cateter. Adăugarea trombectomiei mecanice percutanate la opțiunile intervenționale poate facilita luarea deciziilor, deoarece recanalizarea poate fi efectuată mai repede decât înainte și cu o doză redusă de trombolitice; prin urmare, riscul de sângerare poate fi scăzut (13).

Prevenția embolismului pulmonar: pentru a preveni formarea trombilor venoși care pot ajunge la nivelul vaselor pulmonare, se recomandă următoarele:

- mișcare în fiecare zi, cel puțin 30 de minute, evitarea repausului într-o poziție fixă un timp îndelungat.
- aport hidric minimum 2 litri de apă pe zi, evitarea alcoolului și cafelei în exces.
- renunțarea la fumat.
- menținerea unei greutate corporale în limitele normale.
- haine comode, care nu strâng.
- respectarea tratamentului recomandat de medic.

Concluzii

Obiectivele primare pentru tratamentul trombozei venoase profunde sunt prevenirea emboliei pulmonare, reducerea morbidității și prevenirea sau reducerea riscului de apariție a sindromului posttrombotic. Tromboliza mecanică a devenit mai folosită, prin creșterea terapiilor endovasculare. Simptomele imediate ale trombozei venoase profunde se rezolvă adesea doar cu anticoagularea, iar raționamentul pentru intervenție este deseori reducerea riscului sindromului posttrombotic. Trombectomia mecanică percutanată poate recanaliza vasul. Tromboza venelor profunde presupune tratamentul anticoagulant și monitorizarea permanentă. La pacienții cu tromboembolism pulmonar acut, anticoagularea este recomandată, cu scopul de a preveni atât decesul prematur, cât și tromboembolismul venos recurent sau fatal. Tratamentul de reperfuzie primară, în special tromboliza sistemică, este de prima intenție la pacienții cu embolism pulmonar.

Bibliografie

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. Ghidul european de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute (versiunea 2014), *Romanian Journal of Cardiology* 2015;25(1).
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
3. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost.* 2011;106(5):978–984.
4. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, et al. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicenter registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(1):64–67.
5. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010;44(6):994–1002.

6. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001100.
7. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794–1801.
8. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376(9757):2032–2039.
9. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S63–S67.
10. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813.
11. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115(3):481–488.
12. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124(24):2716–2724.
13. http://scr.md/upload/files/148.Tromboembolismul_pulmonar_2_.pdf

45.ACROMEGALIE: RECIDIVA TARDIVĂ

Mara CARSOTE, Ana VALEA, Camelia DIACONU

Introducere

Acromegalia este o boală rară, datorată în 95% din cazuri unui adenom pituitar secretant de hormon de creștere (GH), care în 80% din cazuri are dimensiuni de peste 1 centimetru (cm) unul din diametre (1-3). Tumora este benignă uzual, dar complicațiile bolii vin de la masa tumorală hipofizară însăși sau de la complicațiile cardio-metabolice ale încărcării excesive cu somatotropinom (1-3). Mortalitatea este mai mare de 2 – 3 ori față de populația generală, în 80% din cazuri fiind de cauză cardiovasculară, precum hipertensiune arterială, cardiomiopatie acromegalică, boală ischemică cardiacă, aritmii etc (1-3). Există un risc oncologic asociat, în special pentru adenocarcinomul colonic, iar 3% dintre pacienții acromegalici dezvoltă cancer tiroidian (4-6) (Figura 1). Boala afectează în egală măsură femeile și bărbații, mediana de diagnostic fiind de 44 ani iar timpul până la diagnosticul clinic evident (când se exprimă trăsăturile clasice acromegaloide) este de 6-10 ani (1-3).

Prima linie de terapie este hipofizectomia transfenoidală, urmată de tratamentul cu analogi de somatostatin, eventual iradiere hipofizară (1-3). Pentru cazuri selecționate, terapia medicamentoasă specifică înainte de neurochirurgie este necesară, cu date controversate dacă prognosticul postoperator este realmente îmbunătățit comparativ cu subiecții fără premedicație (7-9). Riscul de persistență postoperatorie a bolii active depinde de dimensiunea și caracteristicile anatomice ale leziunii tumorale (ca de exemplu invazia în sinusul cavernos), ca și de experiența neurochirurgului (7-9). Recidiva la distanță este posibilă, deși rară (7-9).

Prezentarea cazului

Pacientă de 43 ani, nefumătoare, din zonă nonendemică, este cunoscută cu acromegalie cauzată de un mezoadenom hipofizar pentru a cărui evaluare este internată periodic la Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București, România.

Din istoricul medical personal reținem: tiroidectomie totală pentru boală Basedow în urmă cu 8 ani, cu hipotiroidism iatrogen, în prezent sub substituție zilnică cu levotiroxină, sinuzită maxilară cronică, hipercolesterolemie familială, maladie Fahr (calcificări epifizare). Antecedentele personale fiziologice arată menarhă la 13 ani, o naștere, menstrre regulate până în urmă cu 6 luni de prezentarea actuală. Din antecedentele heredo-colaterale reținem sora cu mielom multiplu. La internare examenul clinic este normal, cu excepția cicatricii post-tiroidectomie și a amenoreei secundare.

Istoricul acromegaliei este următorul: la vârsta de 30 de ani pacienta a prezentat sindrom de cefalee difuză nespecifică, persistentă de aproximativ 2 ani, motiv pentru care a efectuat mai multe consulturi. Consultul neurologic a recomandat un examen de imagistică cerebrală, respectiv pituitară, nivel la care s-a decelat un mezoadenom hipofizar de 1/0,6 cm. Evaluarea endocrină inițială nu a decelat clinic fenotipul specific acromegaliei sau alte anomalii (inclusiv menstrre regulate). Dozările hormonale au confirmat diagnosticul de acromegalie pe baza testului de toleranță la glucoză orală (TTOG) la care s-a identificat valoarea minimă de GH de 13 ng/mL (normal, supresia GH-lui la 75 de grame de glucoză orală este sub 1 ng/mL) (Tabelul 1A). De asemenea, valorile IGF1 (Insulin-like Growth Factor) au fost crescute, 1036 ng/mL (interval normal 83-242 ng/mL). Alte teste endocrine privind funcția hipofizară au indicat integritatea acesteia. Complicații de tip oftalmologic, cardiologic sau anomalii colonoscopice nu au fost identificate.

Pacienta a fost supusă hipofizectomiei selective transsfenoidale, fără complicații peri-operatorii. Postoperator, la 3 luni, primul bilanț a identificat remisia bolii printr-un GH în TTOG de sub 1 ng/mL (minimum de 0,3 ng/mL și media de GH pe 24 de ore sub 2,5 ng/mL) asociat cu valori normale ale IGF1. Ulterior bilanțul a fost efectuat anual, menținându-se acești parametri (o singură testare de IGF1 a fost consemnată ca anormală, de 305 ng/mL, valorile normale fiind între 116-207 ng/mL). Aspectul imagistic postoperator a reliefat la 6 ani de la operație un microadenom pituitar de 0,7/0,3 cm, neevolutiv față de primul examen computer tomografic efectuat post- neurochirurgie și fără echivalent endocrin funcțional (Figura 2A+B).

Aspectul remisiv al bolii a fost confirmat anual, timp de 12 ani. La acel moment pacienta acuza cefalee nespecifică, fără trăsături faciale sau corporale sugestive pentru acromegalie activă. Testul de GH în TTOG a arătat o valoare minimă sub 1 ng/mL (Tabelul 1B). Totuși, profilul de GH

pe 24 ore a fost discordant, cu o medie de peste 2,5 ng/mL (inclusiv repetat la 2 luni) (Tabelul 2A+B). Valorile IGF1 au variat între 257 și 290 ng/mL (normal între 73-263 ng/mL). Computer tomografia hipofizară a confirmat un micronodul cu diametru maxim de 0,7 cm (Figura 3). S-a confirmat recidiva bolii, fără anomalii pe alte linii hipofizare sau pe profilul glicemic legate de acromegalie, cu ecocardiografie și colonoscopie de control normale. S-a inițiat terapie cu analog de somatostatin octreotid LAR 20 mg injectabil la 28 de zile. Valorile IGF1-ului și ale GH-ului au fost normale la 3 luni de terapie, IGF1 fiind de 185 ng/mL (normal între 73-263 ng/mL). Acestea s-au menținut, ca și cele de GH în TTOG și profilul de GH pe 24 de ore, pe perioada unui an de medicație cu aceeași doză (Tabel 1C+2C). Nu s-au înregistrat complicații la nivelul colecistului sau al hemoglobinei glicozilate A1c pe perioada tratamentului. Computer tomografia pituitară a fost status quo (Figura 4).

Pacienta a fost investigată și pentru amenoreea secundară recent instalată, decelându-se un nivel crescut de FSH (75 mUI/mL), ceea ce a confirmat menopauza precoce, cu recomandare de substituție estro-progestativă.

Discuții

Acest caz introduce câteva aspecte demne de a fi menționate. Primul dintre acestea ar fi că protocolul din România pentru analogii de somatostatin presupune accesul gratuit la aceștia pe baza unor criterii stricte care au fost modificate de-a lungul anilor (10). Actual, un pacient poate fi tratat cu analogi de somatostatin dacă există 2 valori anormale ale IGF1 în asociere cu dovada evolutivității clinice a acromegaliei, ceea ce pe parcursul anilor de monitorizare pentru acest caz nu a fost posibil (10).

Un alt aspect este managementul pe termen lung al bolii, actual controlată medicamentos. O alternativă ar fi menținerea acestuia, eventual cu ajustare de doze sau schimbare cu alt analog de somastatin, precum lanreotid PR sau Autogel (de generația I) sau pasireotid LAR (de generația a II-a), dacă nu se obține controlul adecvat cu doza actuală (1-3). Se poate tenta re-intervenție chirurgicală (dar se consideră că aproape 45% din subiecții supuși hipofizectomiei au nivele post-operatorii ale IGF1 inadecvate controlului bolii) sau iradiere hipofizară cu riscul potențial al insuficienței pituitare pe liniile de non-GH la o pacientă tânără (1-3). La oricare din schemele de terapie medicamentoasă se poate adăuga un agonist dopaminergic, precum cabergolina, pentru controlul suplimentar (deși modest) al activității

secretorii a somatotropinomului (11). La analogii de somatostatin de generația I, care oferă un control insuficient al bolii sau dezvoltă reacții adverse (precum cele asupra profilului glicemic, deși rare), se poate adăuga blocant de receptor de GH (1,12).

Interesant este în acest caz și faptul că a existat o discordanță între profilul de GH pe 24 de ore și valorile hormonului de creștere în testul de toleranță la glucoză orală, ceea ce a fost descris în literatură la aproximativ 12% dintre pacienții acromegali (13-15). Mai mult, valoarea IGF1 la recidiva bolii a fost moderat crescută în asocieră cu anomaliile de GH menționate (13-15).

Concluzii

Particularitățile cazului sunt reprezentate de vârsta tânără la momentul diagnosticului acromegaliei la o pacientă fără antecedente familiale ale bolii; asocierea dintre boala Basedow și acromegalie, respectiv cu insuficiența ovariană prematură; teste de GH ce confirmă boala activă la recidivă discordante între TTOG și profilul pe 24 de ore și, de asemenea, recidiva lentă a bolii, la distanță de obținerea controlului neurochirurgical.

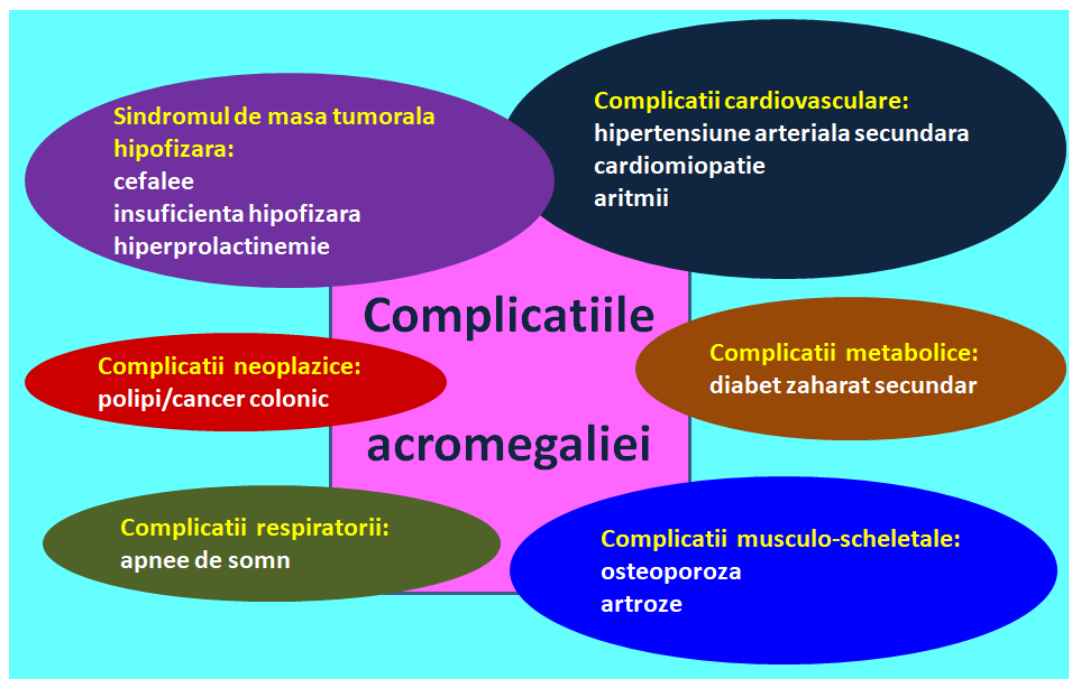


Figura 1. Schematizarea complicațiilor acromegaliei.

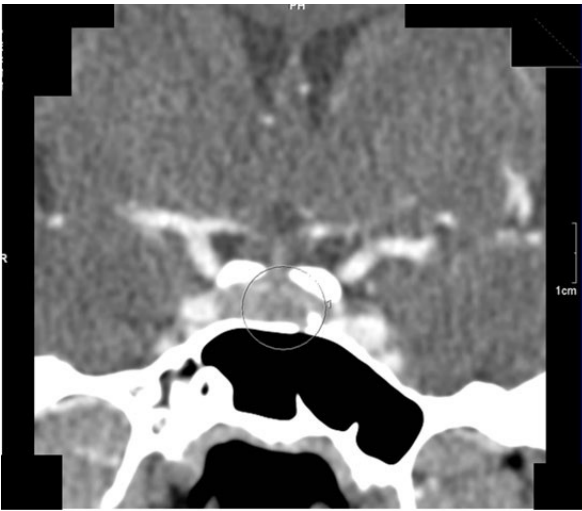


Figura 2A. Computer tomografie la 6 ani de la hipofizectomia transfrontală selectivă a mezo- somatotropinomului. Reconstrucție.

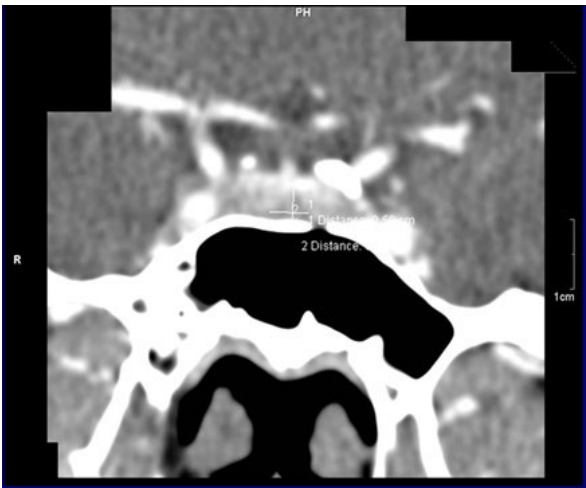


Figura 2B. Computer tomografie la 6 ani de la hipofizectomia transfrontală selectivă a mezo- somatotropinomului. Marcaj diametre de 0,7/0,3 cm.

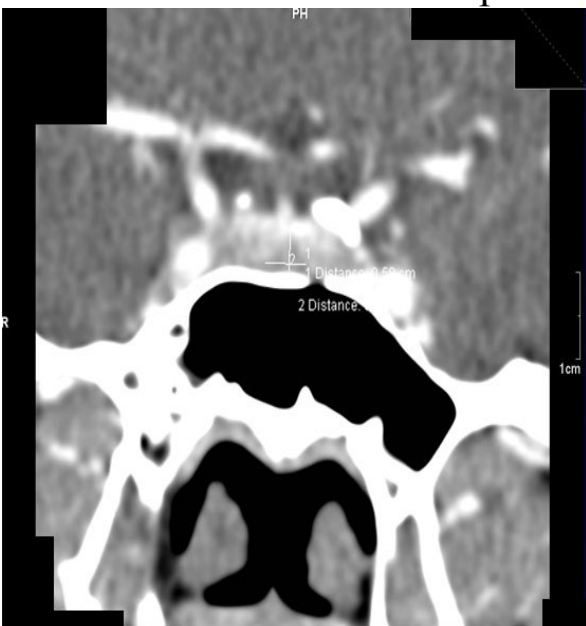


Figura 3. Computer tomografie la 12 ani de la hipofizectomia transfrontală selectivă a mezo- somatotropinomului.

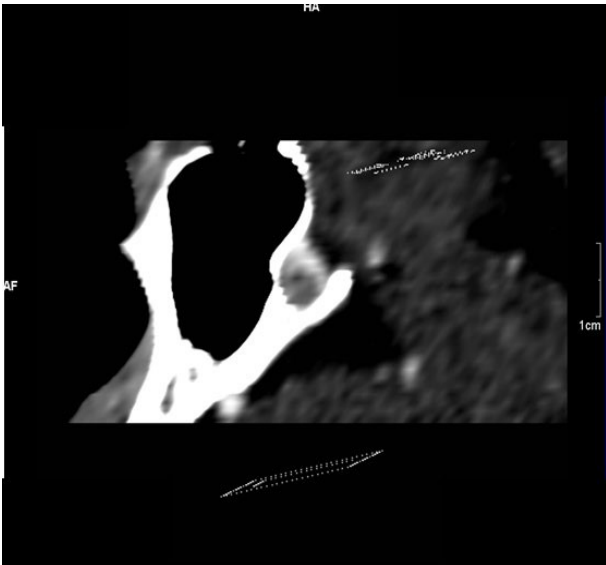


Figura 4. Computer tomografia la 1 an de la inițierea terapiei cu octreotid LAR 20 mg la 28 de zile.

Tabelul 1A. Test de toleranță la glucoză orală cu 75 g; la diagnosticul de acromegalie al pacientei în vârstă de 30 de ani.

TTOG (75 g gluc p.o.)	0'	30'	60'	120'
GH (ng/mL)	19.7	16.4	■13	15.2
Glicemia (mg/dL)	89	144	141	74

Tabelul 1B. Test de toleranță la glucoză orală cu 75 g la 12 ani post-hipofizectomie transfenoidală.

TTOG (75 g gluc p.o.)	0'	30'	60'	90'	120'
GH (ng/mL)	3.4	1.3	■0.6	0.6	0.8
Glicemia (mg/dL)	81	126	113	105	87

Tabelul 1C. Test de toleranță la glucoză orală cu 75 g la 1 an de octreotid LAR 20 mg/28 zile.

TTOG (75 g gluc p.o.)	0'	30'	60'	90'	120'
GH (ng/mL)	4.06	1.28	0.8	0.5	■0.4
Glicemia (mg/dL)	89	176	191	134	105

Tabel 2A. Profil de GH pe 24 ore la 12 ani de la rezecția somatotropinomului.

Profil GH/24 ore	Proba 1	Proba 2	Proba 3
GH (ng/mL)	3.4	9.3	0.8
Media GH/24 ore	4.5 ng/mL (normal: <2.5 ng/mL)		

Tabel 2B. Profil de GH la 24 ore – repetat la 2 luni față de Tabelul 2A

Profil GH/24 ore	Proba 1	Proba 2	Proba 3	Proba 4
GH (ng/mL)	0.931	2.6	6.08	4.1
Media GH/24 ore	3.42 ng/mL (normal: <2.5 ng/mL)			

Tabel 2C. Profil de GH pe 24 ore la 1 an de octreotid LAR 20 mg/28 zile

Profil GH/24 ore	Proba 1	Proba 2	Proba 3	Proba 4	Proba 5
GH (ng/mL)	4.19	1.28	0.809	0.565	0.421
Media GH/24 ore	2.3 ng/mL (normal: <2.5 ng/mL)				

Mulțumiri

Mulțumim pacientei pentru colaborare. Mulțumim doamnei doctor Anda Dumitrașcu de la Departamentul de Imagistică și Radiologie din Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București, România pentru furnizarea imaginilor de computer tomografie pituitară.

Bibliografie

1. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-3951.
2. Apaydin T, Ozkaya HM, Keskin FE, Haliloglu OA, Karababa K, Erdem S, Kadioglu P. Daily life reflections of acromegaly guidelines. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(3):323-330.
3. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-248.
4. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary.* 2017;20(1):70-75.
5. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):R147-56.
6. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, Nielsen EH, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2182-2188.
7. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017;8(3):33-48.
8. Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K. Clinical features and natural course of acromegaly in patients with discordance in the nadir GH level on the oral glucose test and the IGF-1 value at 3 months after adenomectomy. *Neurosurg Rev.* 2016;39(2):313-318.
9. Van Rompaey K, Unuane D, Moens M, Duerinck J, Poppe K, Velkeniers B, D'Haens J. Long-term follow-up results of multimodal treatment with initial surgical approach for acromegaly in a single center. *Acta Neurol Belg.* 2013;113(1):49-54.
10. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliuDocument/204532>
11. Valea A, Ghervan C, Carsote M, Morar A, Iacob I, Tomesc F, Pop DD,

- Georgescu C. Effects of combination therapy: somatostatin analogues and dopamine agonists on GH and IGF1 levels in acromegaly. *Clujul Med.* 2015;88(3):310-3.
12. Valea A, Carsote M, Ghervan C, Georgescu C. Glycemic profile in patients with acromegaly treated with somatostatin analogue. *J Med Life.* 2015;8 Spec Issue:82-6.
 13. Minuto FM, Resmini E, Boschetti M, Reborra A, Fazzuoli L, Arvigo M, Giusti M, Ferone D. Biochemical diagnosis and assessment of disease activity in acromegaly: a two-decade experience. *Pituitary.* 2012;15(2):215-21.
 14. Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):33-45.

46. IMUNOTERAPIA – MIT SAU REALITATE ÎN LIMFOMUL NON-HODGKIN

Aliona NICORICI, Valentina STRATAN

Introducere

Limfomul Non-Hodgkin (LNH) reprezintă o serie de proliferări clonale necontrolate ale precursorilor limfoizi imaturi cu dificultăți în diagnostic și eventual în tratament (1).

În concepția clasică, s-a dovedit că activarea funcției imunitare are un efect exclusiv benefic, protector pentru organism. În concepția modernă, funcția imunitară se definește ca o proprietate biologică esențială a organismului uman și animal, care constă în capacitatea de a diferenția rapid și specific, substanțele proprii de cele străine (2, 3).

Imunoterapia reprezintă o nouă armă puternică în arsenalul tratamentelor anticanceroase (4). Imunoterapia constă fie în stimularea răspunsului imun atunci când el este insuficient (imunostimulare), fie în a-l jugula, atunci când produce efecte excesive sau nedorite (imunosupresie). Conceptul de imunoterapie se bazează pe sistemul de apărare al organismului care ne protejează împotriva unei varietăți enorme de boli (4-6).

Anticorpii monoclonali (AcMo) - eficienți în tratamentul unora dintre cele mai frecvente tipuri de LNH și sunt administrați, de obicei în combinație cu chimioterapia, deși, în unele circumstanțe, pot fi administrați în monoterapie (7).

Prezentarea cazului

Pacientul C., 26 de ani, s-a adresat la medic cu următoarele acuze: grețuri, dureri în epigastru, pierderea poftei de mâncare.

Se consideră bolnav pe parcursul ultimelor 6 luni și după efectuarea examinării gastroscopice cu prelevarea fragmentului bioptic a fost determinat diagnosticul de LNH cu afectarea mucoase gastrice – limfom gastric MALT și inițiat tratamentul specific. Conform aspectului morfologic, imunohistochimic și modificării Lugano a sistemului Ann Arbor Staging s-a stabilit următorul diagnostic clinic definitiv de limfom non-Hodgkin (LNH) gastric MALT primar. Stadiul IE1. IPI risc intermediar-înalt.

Tratamentul inițiat: Din considerente că limfomul gastric MALT este o formă de limfom cu creștere lentă (indolentă) și pentru că unii indivizi rămân liberi de simptome sau progresia bolii de mai mulți ani, medicii pot recomanda o strategie de “urmărire și așteptare”. Acest lucru permite anumitor persoane să evite tratamentul de mai mulți ani în unele cazuri, întârziind astfel nevoia de a experimenta efectele secundare asociate tratamentului. S-a inițiat tratamentul conform protocolului standard – CHOP: Cyclofosfan, Doxorubicină, Oncocin (vincristin), Prednisolon, cu repetare la 21 zile.

Urmărirea statutului imun: Determinarea și analiza indicilor imunității celulare și umorale în etape: primar, după 3 cure de PCHT și după 4 cicluri de PCHT prin studierea apariției remisiilor imunologice și imunofenotipic.

Conform metodologiei de cercetare dovezile imunologice au fost investigate la pacient în funcție de regimul terapeutic aplicat conform tipului morfologic determinat, atât pe linia celulară B, cât și pe linia celulară T. (Tabelul 1).

Tabelul 1 Regimul terapeutic administrat

LNH subtype	PCHT treatment schedules	Name of the administered preparations
Limfom non-Hodgkin (LNH) gastric MALT primar	CHOP	Cyclofosfan Doxorubicină Oncocin(vincristin) Prednisolon

Investigarea imunofenotipică indirectă a fost efectuată în mai multe etape: colectarea specimentului pentru cercetare, etapa de separare a inelului limfocitar, etapa de diluție a limfocitelor, etapa de dizolvare aproximativă, etapa de marcarea a limfocitelor AcMo (CD19, CD20, CD3, CD5), etapa de diluție a limfocitelor marcate cu AcMo, etichetarea cu fluorescență a limfocitelor, vizualizarea limfocitelor maligne într-un câmp întunecat și interpretarea rezultatelor. (Figura 1).

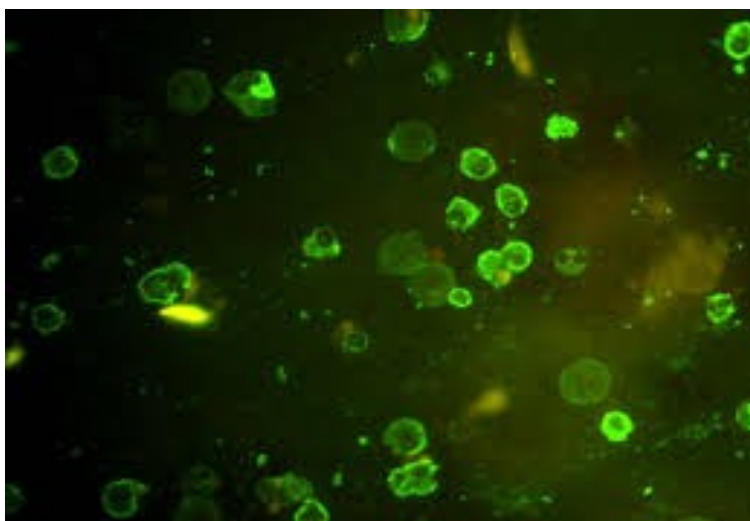


Figura 1. Limfocitele marcate cu AcMo în câmpul întunecat
(40 x/ 0.65)

În rezultatul cercetării sângelui periferic al pacientului dat, în trei etape, prin marcarea limfocitelor cu AcMo în scopul determinării procentuale a celulelor maligne prezente s-a stabilit afinitate crescută pentru antigenul CD19, mai puțin pentru CD20 și în limitele normei CD3, CD5. exprimând fenotipul liniei celulare B. Pentru valorile concentrației totale a claselor de imunoglobuline (Ig A, M, G) în perioade ciclice de cercetare am obținut următoarele rezultate.

Tabelul 2 Concentrația totală a Ig A, M, G: primar, după 3 și 4 cicluri de polichimioterapie (PCHT) (tratament specific)

Limfom non-Hodgkin (LNH) gastric MALT primar			
	Primar M ±	M ± după 3 cicluri de PCHT	M ± 4 cicluri de PCHT
IgA	1,4±0,1	1,1±0,02	1,0±0,01
IgM	1,6±0,05	1,4±0,08	1,2±0,06
IgG	17,5±0,2	16,8±0,1	16,2±0,1
p	<0,05	<0,05	<0,01
t	2,84	0,98	1,82

Discuții

Indicii concentrației totale a IgA, IgM, IgG a bolnavului conform regimului terapeutic CHOP indică o tendință de descreștere, atât după 3 cât și după 4 cicluri de PCHT. Dacă IgA primar indică o valoare de 1,4±0,1mg/ml,

atunci după 63 zile s-a atestat $1,1 \pm 0,02$ mg/ml, după 84 zile – $1,0 \pm 0,01$ mg/ml ($p < 0,05$). IgM cu indicele primar de $1,6 \pm 0,05$ mg/ml, după 63 zile de PCHT - $1,4 \pm 0,08$ mg/ml, iar după 84 zile de PCHT relevă o scădere până la $1,2 \pm 0,06$ mg/ml ($p < 0,05$). IgG cu indicele primar de $17,5 \pm 0,2$ mg/ml, după 63 zile de tratament $16,8 \pm 0,1$ mg/ml, iar după 84 zile de PCHT este de $15,2 \pm 0,1$ mg/ml ($p < 0,05$). Aceasta arată o inhibiție semnificativă a răspunsului imun și diminuarea indicilor imunoglobulinici cu 16,3% în $45,1 \pm 0,8$ mg/ml.

Datele imunologice obținute au arătat că și după încetarea tratamentului PCHT nealiator schemei terapeutice aplicate bolnavului cu LNH gastric MALT primar, continuă scăderea statusului imun a organismului, ceea ce ne va conduce la concluzionarea că din punct de vedere imunologic comparativ cu datele clinico-biologice existente și determinate, nu apare o remisie imunologică.

Astfel, terapia aplicată nu vizează sistemul imun al organismului, ci doar mai mult tumora în sine, precum și recunoașterea acesteia în atacarea selectivă a celulelor tumorale, la fel nu va rezulta stimularea răspunsului imun al gazdei cu formarea memoriei de lungă durată, ceea ce nu va da posibilitatea adaptării continue și furnizarea unui răspuns durabil pe termen lung cu instalarea și consolidarea unei remisii complete sau parțiale mai rapide.

Concluzie

Indicii imunofenotipici CD19 și CD20 au exprimat o reducere și au continuat să manifeste o micșorare și după a 3-a și a 4-a cură de tratament polichimioterapeutic, astfel CD19 cu $11,6 \pm 0,7$ (îi $74 \pm 0,5\%$), CD20 cu $9,3 \pm 0,2$ (îi $7,4 \pm 0,5\%$), norma fiind de 9 ± 6 , ceea ce relevă o remisie imunofenotipică parțială stabilită cu un prognostic favorabil în creșterea ratei de remisiune, scăderea ratei de recăderi, timp de progresie mai lung și creșterea supraviețuirii totale.

La bolnav indicii imunologici au fost diminuați atât inițial, cât și după 63 zile și în special după 84 zile postratament, astfel IgA - $0,98$ mg/ml (N $2,15 \pm 0,85$ mg/ml, ($p < 0,05$)), IgM- $1,0$ mg/ml (N $1,63 \pm 0,46$ mg/ml, ($p < 0,05$)), IgG - $14,1$ mg/ml (N $12,3 \pm 2,97$ mg/ml, ($p < 0,01$)), ceea ce relevă că răspunsul imun este incomplet și nu a fost atestată remisie imunologică completă.

În mod practic am demonstrat importanța și necesitatea efectuării examenelor imunologice, care ne vor permite stabilirea la bolnavii cu LNH a remisiilor imunologice vs remisie clinică și ne vor oferi informații cu o

valoare prognostică suplimentară în justificarea identificării alegerii unui tratament țintă. Acest rezultat poate fi identificat ca factor de prognostic ce se va corela puternic cu evoluția favorabilă a bolii.

Bibliografie

1. Corcimaru I. Limfoamele nehodgkiniene. *Hematologie*. 2007, 252-279.
2. Rosenwald A., Wright G., Chan W. C. et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma // *New. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1937-1947
3. Kovalchuk LV, Gankovskaya LV, Meshkova R Ya. Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology: A textbook for universities. M. GEOTAR-Media, 2012. pg. 639.
4. Reem Karmali, Jeffrey A. Sosman, Leo I. Gordon. Scientific rationale for immunotherapy in lymphoma and predictors of response. *Ann Lymphoma*. 2017; 1:10.
5. Marront U., Kalas M., Brody I.. An Update on the Use of Immunotherapy in the Treatment of Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017; 12 (4) : 282-289.
6. Link B.K., Maurer M.J., Nowakowski G.S., et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy Era: a report from the University of Iowa/Mayo Clinic specialized Program of research excellence molecular epidemiology resource. *J.Clin.Oncol*. 2013; 31(26): 3272-8.
7. Moura IC, Lepelletier Y, Arnulf B, et al. A neutralizing monoclonal antibody (mAb A24) directed against the transferrin receptor induces apoptosis of tumor T lymphocytes from ATL patients. *Blood*. 2004; 103(5); 1038-1845.

47. HEMOGLOBINOPATIA D – CAZ RAR DE ANEMIE HEMOLITICĂ EREDITARĂ

Maria MIHALACHI-ANGHEL

Introducere

Hemoglobinopatia este una dintre cele mai comune maladii congenitale din lume, incluzând toate bolile genetice ale hemoglobinei. Acestea se încadrează în două grupuri principale: sindroame talasemice și variante structurale ale hemoglobinei (hemoglobine anormale). α - și β -talasemia sunt principalele tipuri de talasemie, iar principalele variante structurale de hemoglobină sunt HbS, HbD, HbE și HbC (4). Conform bazei de date Globin Gene Server (<http://globin.cse.psu.edu/>) s-au descris circa 1198 variante de hemoglobin până în septembrie 2014 (5,6). Hemoglobinopatia D (Hb D) este o variantă a lanțului hemoglobinic β . A fost descris inițial de Itano în 1951 (1). Aceasta diferă în structură de Hb A la poziția 121 pe lanțul β unde glutamina înlocuiește acidul glutamic (2). Hb D este cunoscută în mod diferit ca Hb D Punjab, Hb D Los Angeles. Este a patra variantă cea mai frecvent întâlnită Hb (3). Hb D Punjab apare cu cea mai mare prevalență (2%) în Sikhs din Punjab și în Gujarat (1%). Acesta este, de asemenea, găsită sporadic la rasa negroidă și europoidă, aceasta din urmă fiind de obicei văzută în țări care au avut o asociere strânsă cu India în trecut (3).

Prezentarea cazului

Pacient: R. H, vârsta: 5 ani și 4 luni, sex: feminin. Acuze: paliditatea pronunțată a tegumentelor, scăderea poftei de mâncare, slăbiciuni generale, splenomegalie. Debut lent, insidios, de câteva luni (aproximativ 4 luni), când treptat s-a instalat sindromul anemic (Tabel 1).

Tabelul 1. Hemoleucograma inițială (înainte de tratament)

Parametru	Rezultat	Valori de referință
Hemoglobina, g/l	84	110 – 130
Eritrocite, x 10 ¹² /l	2.9	4.0 – 5.0
Reticulocite, ‰	10	2 – 10
Trombocite, x10 ⁹ /l	435	180.0 – 320.0
Leucocite, x10 ⁹ /l	9.5	4.0 – 9.0
Nesegmentate, ‰	8	1 – 6
Segmentate, ‰	35	47 – 72
Eozinofile, ‰	7	0.5 – 5
Limfocite, ‰	34	19 – 37
Monocite, ‰	16	3 – 11
VSH, mm/h	5	2 – 10
Comentarii	Anizocitoză ++, Poikilocitoză +, hipocromie +++	

S-a inițiat tratament cu preparate de fier, doza fiind ajustată conform masei corporale. În dinamică peste 2 luni de tratament rezultatele prezentate (Tabelul 2)

Tab. 2. Hemoleucograma peste 2 luni de tratament cu preparate de fier.

Parametru	Rezultat	Valori de referință
Hemoglobina, g/l	89	110 – 130
Eritrocite, x 10 ¹² /l	5.08	4.0 – 5.0
Hematocrit, ‰	29.8	32 – 41
Volum mediu eritrocitar, MCV, fl	59	70 – 85
Hemoglobina eritrocitară medie, MCH, pg	17.4	27 – 32
Conc. Medie de hemoglobină eritrocitară, MCHC, g/l	297	320 – 380
Indice de distribuție a eritrocitelor, RDW, ‰	12.6	11 – 16
Trombocite, x10 ⁹ /l	560	150.0 – 500.0
Leucocite, x10 ⁹ /l	9.5	5.0 – 15.0
Neutrofile, ‰	45.5	30 – 60
Bazofile, ‰	0.7	0 – 2
Eozinofile, ‰	2.5	0 – 5
Limfocite, ‰	47.5	25 – 50
Monocite, ‰	3.8	0 – 11

Istoricul vieții: Copil – sarcina II, nașterea II. Sarcina a decurs fiziologic, nașterea la termen, naturală, fără particularități. Masa la naștere – 3350 gr. Icter neonatal fiziologic, fără alte particularități. Vaccinată conform Calendarului Național de Vaccinări. Anamneza heredo – colaterală: tatăl de origine tadjică.

Obiectiv: Tegumentele – palide, uscate, curate. Ficatul la rebordul costal drept. Splina + 1.5 + 2.0 cm de la rebordul costal stâng. Curba Price – Jones – în limitele normei (fig. 1). Diametrul mediu al eritrocitului a constituit 7.35 μ și alte date ale cercetărilor de laborator sunt afișate în Tabelul 3.

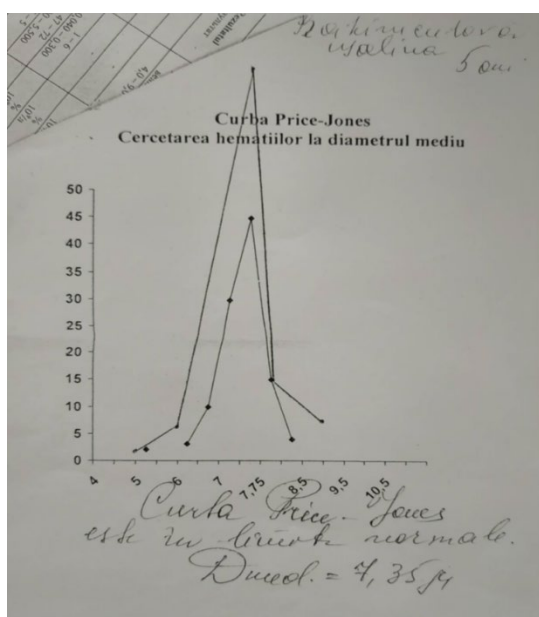


Fig. 1. Curba Price – Jones.

Tabelul 3. Electroforeza hemoglobinei:

Parametru	Rezultate	Interval biologic de referință/UM
HbA	61.2%	> 1 an – 06.7 – 97.8 %
HbA2	2.2%	> 1 an – 2.2 – 3.2 %
Comentariu	HbD = 36.6%	

Discuții

Dat fiind zonalitatea acestei hemoglobinopatii, uneori diagnosticul pozitiv reprezintă o adevărată provocare pentru practica medicală. Deseori, acești pacienți prezintă un sindrom anemic moderat însoțit de sindrom hemolitic ușor, morfologia eritocitară – anizo și poikilocitoză pronunțată, analiza biochimică a sângelui – bilirubina și fracțiile ei – valori normale – toate acestea pledează pentru o anemie cu caracter carențial. Iar administrarea preparatelor de fier pentru restabilirea depozitelor de fier rămâne a fi

ineficientă, ceea ce reprezintă indicația principală de cercetare mai amănunțită și de efectuare a probelor specifice pentru determinarea tipului de anemie. Depistarea acestor pacienți este dificilă din cauza simptomatologiei modeste, principala acuză fiind sindromul anemic moderat, simptome cu care pacientul poate conviețui fără a simți necesitatea adresării la medic pentru investigații și tratament. De notat că Hb D pe plan mondial este o patologie rară, însă prezintă zonalitate – regiuni geografice în care este destul de frecventă. Datorită migrației populației importanța cazurilor noi, rare de hemoglobinopatii devine globală. În literatura de specialitate, nu sunt suficiente informații despre acest subiect, ceea ce face absolut necesară raportarea, publicarea acestor cazuri rare de hemoglobinopatie.

Concluzie

În Republica Moldova este primul caz de Hb D descris până acum, maladia respectivă nefiind caracteristică pentru populația originară din Republica Moldova. Originea tadjică a tatălui reprezintă, în acest caz, substratul genetic favorabil apariției acestui tip de hemoglobinopatie.

Bibliografie:

1. Itano H. A third abnormal haemoglobin associated with hereditary haemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1951;37:775–777.
2. Baglioni C. Abnormal human haemoglobin VII. Chemical studies on hemoglobin D. *Biochem Biophys Acta*. 1962;59:437–449.
3. Lukens JN. The abnormal hemoglobins: general principles. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1998. pp. 1329–1345.
4. Kohne Elisabeth. Hemoglobinopathies. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(31-32): 532–540.
5. Thom C.S., Dickson C.F., Gell D.A., Weiss M.J. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):a011858.
6. Frenette P.S., Atweh G.F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*. 2007;117(4):850–858.

Dialog cu Lucia Mazur-Nicorici

ÎR - Care este semnificația titlului cărții?

Vine de la Confucius precum că nu poți deschide o carte și să nu înveți ceva. Traseul deseori lung și dificil care îl comportă un clinician cu echipa despre acuzele pacientului, senzațiile lui, argumentate paraclinic (cercetări imunologice, imagistice) pentru a stabili diagnosticul clinic, confirmat de practica lor, semnifică această dificultate/vicisitudine din titlul cărții care cred cănd va fi deschisă din ea ceva se va învăța. Cărțile rămân purtători ai civilizației. Fără cărți, istoria este tăcută, literatura toantă/săracă, știința schiloadă, gândurile și imaginația în repaus (Barbara Wertheim Tuchman 1912 –1989, istoric și autoare americană).

Î/R - Care a fost prima lucrare scrisă de Dra și ce impresie v-a lăsat?

În studenție, un abstract, nici nu am înțeles profund ce am făcut, dar mi-a lăsat o impresie dulce-amăruie, ulterior mi-a plăcut și am prezentat un raport de care eram mândră.

Î/R – De la ce ipoteză ați pornit structurarea cărții?

După apelul către colegi din Republica Moldova și România am primit cazurile clinice și am găsit materiale din diverse domenii și prin prisma vorbei lui M. Sadoveanu ”cărțile nu ne contrazic” am structurat materialul pe discipline (cardiologie, reumatologie, gastrologie).

Î/R – Aveți în palmare altele cărți și capitole scrise, prin ce este dragă sufletului Dră ”Vicisitudini de la anamneștic la diagnostic”?

Prin conlucrarea plăcută cu autorii colaboratori pentru a face ca această carte să devină prietena cea mai liniștită și constantă, consilierul cel mai accesibil și înțelept.

Î/R – Când scrieți la dispoziție sau la lipsa ei, seara ori dimineața?

Scriu la necesitate, mai cu seamă seara în singurătate, însă împotriva ei.

Î/R – Cine dintre autorii de monografii este preferatul Dră?

Depinde din ce țară este, în America doar autorii de succes sunt importanți; în Franța toți scriitorii sunt importanți; în Anglia niciun scriitor nu este important, iar în Australia trebuie să explici ce este un scriitor (Geoffrey Cottrell).

Î/R - Puteți vorbi despre cartea următoare sau proiectele de viitor?

Viitorul nu este un dar, este o realizare. Mi-aș dori o lucrare care să aibă pe Internet mii de vizualizări.