

MEDICINA INTERNĂ

COMITETUL REDACȚIONAL

Redactor-șef

Prof. Dr. Leonida Gherasim

Redactor executiv

Prof. Dr. Ion Bruckner

Secretar de redacție

Conf. Dr. Ștefan Blaj

Redactori:

Dr. Cristian Băicuș

Dr. Corina Homentcovschi

Dr. Lucian Ciobîcă

Dr. Silviu Stanciu

Dr. Ciprian Jurcuț

Dr. Dragoș Teodoriu

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. Monica Acalovski

Prof. Dr. Dan Andronescu

Prof. Dr. Eduard Apetrei

Prof. Dr. Aurel Babeș

Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru

Prof. Dr. Miron Bogdan

Prof. Dr. Horațiu Boloșiu

Prof. Dr. Radu Căpâlneanu

Prof. Dr. Dan Cheța

Prof. Dr. Rodica Chiriac

Prof. Dr. Mircea Cintează

Prof. Dr. Tudorel Ciurea

Prof. Dr. Mihai Coculescu

Prof. Dr. Maria Covic

Prof. Dr. Radu Cristodorescu

Prof. Dr. Georgeta Datcu

Prof. Dr. Mihai Deac

Prof. Dr. Mircea Diculescu

Prof. Dr. Maria Dorobanțu

Prof. Dr. Ștefan Drăgulescu

Prof. Dr. D. D. Dumitrașcu

Prof. Dr. George Georgescu

Prof. Dr. Lia Georgescu

Prof. Dr. Dan Georgescu

Conf. Dr. Dan Andrei Gheorghie

Prof. Dr. Carmen Ginghină

Prof. Dr. Mihai Grigorescu

Prof. Dr. Nicolae Hâncu

Conf. Dr. Alexandru Incze

Prof. Dr. Constantin Ionescu-
Târgoviște

Prof. Dr. Cezar Macarie

Conf. Dr. Gabriel Mircescu

Prof. Dr. Delia Mut-Popescu

Prof. Dr. Dan Nemeș

Prof. Dr. Nicolae Olinic

Prof. Dr. Dan Olteanu

Prof. Dr. Oliviu Pascu

Prof. Dr. Constantin Popa

Prof. Dr. Laurențiu M. Popescu

Prof. Dr. Eugen Popescu

Prof. Dr. Maria Rădoi

Prof. Dr. Carol Stanciu

Prof. Dr. Victor Stoica

Prof. Dr. Ioan Paul Stoicescu

Conf. Dr. Adrian Streinu-Cercel

Conf. Dr. Maria Șuță

Conf. Dr. Ștefăniță Tănăseanu

Conf. Dr. Coman Tănăseanu

Prof. Dr. Ioan Țintoiu

Prof. Dr. Gabriel Ungureanu

Prof. Dr. Marius Vintilă

Prof. Dr. Mihai Voiculescu

Prof. Dr. Florea Voinea

Prof. Dr. Radu Voiosu

Prof. Dr. Ioana Zosin

Editor:

BENETT MEDICAL

Publicitate:

Benett Medical - office@benett.ro

Tehnoredactare computerizată:

Ionuț Ceapă

Toate drepturile acestei asupra acestei publicații sunt rezervate Societății Române de Medicină Internă & Benett Medical ©2004

ISSN: SERIE NOUĂ

NIZOTIN[®]

Rezultate **MAXIME**, protecție pe termen lung

Primul medicament generic care conține nizatidină

- Eficacitate dovedită în tratamentul afecțiunilor digestive cauzate de hiperaciditatea gastrică:
 - ulcer duodenal
 - ulcer gastric benign
 - esofagita de reflux
 - dispepsia funcțională
- Profilaxia eficientă a recidivelor bolii ulceroase.
- Tolerabilitate generală și gastrointestinală excelentă, comparabilă cu placebo.
- Răspuns constant la tratament.



MEDICINA INTERNĂ

Volumul I, nr. 1, aprilie 2004

CUPRINS

I. Cuvântul Președintelui	
Prof. Dr. Ion Bruckner	5
II. EDITORIALE	
Noncompactarea miocardică	
Ion Bruckner	7
Dispepsia funcțională și stresul profesional	
Oliviu Pascu	9
III. REFERATE GENERALE	
Sindromul Budd-Chiari: o permanentă provocare pentru clinician	
Mircea Diculescu, Adriana Stoicescu, Tudor Arbănaș, Mirela Ciocîrlan, Adriana Teiușanu	11
Ateroscleroza accelerată în bolile reumatice inflamatoare	
Simon Siao-pin, Laura Damian, H. D. Boloșiu	19
Trombocitopenia indusă de heparină	
Brândușa Străjean, Ana-Maria Vlădăreanu	27
Adipocitul și inflamația subclinică: de la adipocitokineză la sindromul inflamator cronic vascular	
Ștefan Blaj, Silviu Stanciu, Ciprian Jurcuț, Lucian Ciobîcă	35
III. CONTRIBUȚII ORIGINALE	
Explorarea agregării trombocitare în sindroamele mieloproliferative cronice	
Simona Avram, Delia Mut Popescu, Anca Lupu, Ana-Maria Vlădăreanu, Oana Ciocan	41
Creșterea expresiei receptorilor de fibrinogen pe suprafața trombocitelor la bolnavii uremici după administrarea factorului VII recombinat (rFVIIa), determinați prin citometrie de flux	
Bumbea H., Popescu D. M., Bumbea V., Ardelean L., Vlădăreanu A. M., Lupu A., Moiescu E. . .	49
Dispepsia funcțională și stresul profesional: un studiu caz-control	
Dan L. Dumitrașcu, L. Stănculete, S. Albu	57
IV. ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ	
Tratamentul acutizării bronhopneumopatiei obstructive cronice	
D. Isacoff	61
V. PREZENTARE DE CAZ	
Cardiomiopatie cu miocard non-compact asociată cu tulburări de ritm și de conducere	
Attila Frigy, Dan Doboreanu, Sorin Micu, Cristian Podoleanu, Alexandru Inceze, Emilian Carașca . .	67
VI. PUNCTE DE VEDERE	
Medicina bazată pe dovezi și realitatea clinică	
Ion Bruckner	73
VII. IN MEMORIAM	
Remember 120 de ani de la nașterea academicianului Nicolae Gh. Lupu	
Coman Tănăsescu	77
VIII. Recomandări pentru autori	79
Lista reclamelor din acest număr	66

Ortanol®

omeprazol
capsule a 20 mg x 14/flacon

- 🔥 Este tratamentul de elecție:
- al bolii de reflux gastroesofagian
 - al ulcerului peptic
 - al infecției cu *Helicobacter pylori*



- 🔥 Calmează rapid durerile epigastrice și pirozsisul
- 🔥 Reduce recidivele bolii de reflux gastroesofagian, ulcerului și infecțiilor cu *Helicobacter pylori*
- 🔥 Se administrează în doză unică zilnică

Lekoklar®

CLARITROMICINĂ

Comprimate de 250 mg
și 500 mg

O lovitură de maestru



Eficiența
face diferența

Siguranța
crește performanța

- ⚡ Antibioticul tipic pentru infecțiile cu germeni atipici
- ⚡ Terapia antiinfecțioasă cea mai sigură și eficientă pentru pacienții alergici la betalactamine
- ⚡ Standardul de aur al eradicării *Helicobacter pylori*

Cuvântul Președintelui

Este o deosebită onoare și în același timp o mare bucurie prefațarea primului număr al seriei noi a revistei „Medicina Internă”, revistă a Societății noastre. Promisă de multă vreme, realizată cu inerente dificultăți, această reapariție dovedește viabilitatea Societății, dorința noastră de a răspunde unei necesități în publicistica medicală.

Desigur este legitimă întrebarea privind locul și obiectivele acestei reviste într-o lume în care există numeroase alte publicații medicale. Răspunsul este legat de însuși locul medicinei interne ca specialitate în medicina modernă. Dezvoltarea absolut normală a cunoașterii a dus la apariția specialităților și în cadrul lor a subspecialităților cu abilități tehnice și domenii stricte de aplicare. Nimeni nu mai poate acoperi cu deplină competență întregul domeniu medical și fiecare avem preocupări preferențiale într-un anumit domeniu. Aceasta a dus la apariția unor publicații medicale de înaltă specializare și deosebită calitate adresate unui public selectat. Pe de altă parte, însă îngrijirea bolnavilor, mai ales a unei populații vârstnice și în continuă îmbătrânire, presupune acoperirea unei arii vaste de patologii care de obicei depășește granițele unei specialități. Rezolvarea practică a acestei probleme reale este fără îndoială echipa, dar orice echipă trebuie alcătuită în funcție de nevoile fiecărui caz, trebuie coordonată. Acesta este rolul medicului internist. Îndeplinirea acestui rol presupune însă informare din diverse domenii. Pe de altă parte, fiecare specialist trebuie să își creeze un grad de „privire laterală”, să aibă informații din domenii conexe celui propriu. Aceasta este obiectivul revistei „Medicina Internă”.

Dorim ca această revistă să asigure informarea în diferite domenii ale medicinei interne și în același timp să ofere un loc de afirmare cercetării și observațiilor proprii ale colegilor noștri. De aceea revista a fost concepută ca având un număr de rubrici fixe și unele variabile, dependente de interes și posibilități. În fiecare număr al revistei vor exista două sau trei referate generale în care specialiști de prestigiu vor prezenta aspecte actuale din domeniul lor de preocupare. Pe lângă aceasta fiecare număr va cuprinde cel puțin un articol de punere la punct în probleme terapeutice. De asemenea, permanent vor fi publicate între două și patru cercetări proprii și o prezentare de caz clinic, unele completate și comentate de editoriale ale unor specialiști în domeniu. Am dori să putem realiza o rubrică de corespondență privind materialele publicate în care să realizăm dezbateri între dumneavoastră, cititori, și autori. Vor fi publicate puncte de vedere privind diverse aspecte ale vieții profesionale sau extraprofesionale, studii clinice comentate și date din istoria medicinei.

Calitatea revistei va fi asigurată de existența unui larg colectiv științific care va refera materialele originale trimise spre publicare și va comunica observațiile sale autorilor pentru eventuale modificări. Comitetul de redacție reunește conducătorii tuturor Societăților de specialitate medicale și rectorii universităților de medicină în speranța unei cât mai bune cooperări cu specialitățile medicale și învățământul medical cărora paginile revistei le vor fi permanent deschise.

Desigur acest plan editorial poate părea ambițios, dar ceea ce este sigur este că el nu va putea fi îndeplinit fără ajutorul dumneavoastră, a celor cărora se adresează. Fără sprijinul membrilor societății, a tuturor cititorilor, care nu numai să trimită materiale, dar să și comenteze, să ne facă cunoscute părerile și nevoile lor, revista nu poate exista sau nu poate deveni ceea ce ne dorim.

În sprijinul membrilor societății am inclus în cotizația de membru, pe lângă facilitatea participării la congresele și conferințele societății, și abonamentul la revistă, iar pentru nemembri sperăm să asigurăm abonamentul la un preț convenabil.

Nu pot încheia fără a aduce mulțumirile cele mai sincere tuturor celor care printr-o muncă fără preget și mult entuziasm au permis reluarea publicării revistei. În primul rând d-lui prof. Leonida Gherasim a cărui competență și putere de muncă au fost un exemplu și un permanent imbold pentru noi toți, d-lui conf. Ștefan Blaj și d-lor doctori care nu au ostenit în a asigura apariția acestui număr și nu în ultimul rând d-rei dr. Alina Cașcaval și editurii care nu a precupețit nimic pentru a produce o revistă de cea mai bună calitate.

La acest început al unui drum dificil, să dorim mult succes revistei noastre și să nu uităm că nu poate exista decât prin noi, prin sprijinul nostru al tuturor.

Prof. Dr. Ion Bruckner

NONCOMPACTAREA MIOCARDICĂ

Ion Bruckner

În procesul de formare a cavităților cardiace, între 20 și 30 de zile de viață fetală, are loc procesul de trabeculare. Tubul cardiac primitiv este format din trei straturi: endocard, matrice extracelulară („gel cardiac”) și miocard. În stratul intermediar necelular, prin diviziune rapidă a miocitelor și rezorbție a matricei se formează punți și trabecule miocardice acoperite de endoteliu. Procesul începe de la curbura externă a tubului (viitorul apex) și se extinde proximal și distal în viitorii ventriculi. Se formează astfel o masă spongioasă trabeculară la limita căreia dinspre exterior (miocard compact) diviziunea celulară este cea mai activă. Concomitent începe și septarea tubului cardiac prin coalescența trabeculelor de la limita între cei doi ventriculi, formarea septului și divizarea cavității ventriculare primitive în două cavități.

Ulterior urmează compactarea structurii parietale cu formarea peretelui de tip adult, care păstrează un grad de trabeculare mai evident în ventriculul drept.

Hipertrofia ventriculară, indiferent de cauza sau de ventriculul afectat, poate duce la o îngroșare a trabeculelor, cu realizarea unor ventriculi aparent „hipertrabeculați”. Masa importantă a peretelui este însă compactă și acest aspect nu reprezintă o anomalie miocardică independentă, ci un aspect asociat hipertrofiei.

Spre deosebire de aceasta, în ultimii ani a fost descrisă o anomalie congenitală (ce poate apărea izolat sau asociată cu alte malformații) – miocardul ventricular necompactat. Această anomalie rară, sub 1‰ din totalul malformațiilor congenitale (trebuie menționate mai multe cazuri prezentate de C. Ginghină și colab. în Revista Română de Cardiologie și la a 7-a conferință Europeană de Ecografie de la Munchen – 2002) este încadrată de OMS între „cardiomiopatii neclasificate”.

Diagnosticul anomaliei este ecocardiografic, după criterii stricte, dintre care cel mai important este un raport între zona necompactată (trabeculară) și cea compactă a miocardului egal cu sau mai mare de 2 (în telesistolă), la care se adaugă localizarea predominant laterală, inferioară și apicală și prezența de flux la Doppler color în recesele intertrabeculare. Pentru forma izolată se adaugă, evident, absența altei malformații.

Din punct de vedere clinic anomalia izolată poate fi asimptomatică sau poate asocia felurite tulburări de ritm și conducere sau deficit de funcție sistolică.

În prezentul număr al revistei, A. Friggy și colaboratorii prezintă un asemenea caz de noncompactare miocardică izolată la un bărbat de 29 ani, cu variate tulburări de ritm care au fost analizate electrofiziologic și rezolvate prin implantare de pace-maker.

Ceea ce este deosebit de interesant este existența unor antecedente familiale care ar sugera o posibilă origine genetică. Cele mai multe cazuri sunt sporadice, dar s-a descris și o formă ereditară recesivă legată de cromozomul X (boala apare la bărbați), de gena G4.5, care este implicată și în alte miocardopatii (sindromul Barth) și care codifică o familie de proteine musculare (tafazzine).

Spitalul Clinic „Colțea” București
Clinica Medicală

Bibliografie

Jenni R, Oechslin E, Schneider J et al. - Echocardiographic and pathoanatomic characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart; 86: 666-671, 2001
 Jenni R, CA Wyss, EN Oechslin, PA Kaufmann si colab.: Isolated ventricular noncompaction is associated with coro-

nary microcirculatory dysfunction. J Am Coll Cardiol. 39(3):450-4; 2002
 Gînghină C., R.Ionascu, B.Popescu, I.Ghiorghiu, M.Serban, I.Arsenescu, E.Apetrei - Isolated noncompaction of ventricular myocardium and hypertrabeculated left ventricle - two different entities. Prezentare la al 7-lea Congres European de Ecocardiografie - poster 176 - Eur J Echo, Suppl, dec 2002.

Ozkutlu S., C.Ayabakan, A.Celiker, H.Elshershari - Noncompaction of Ventricular Myocardium: a Study of Twelve Patients. J. Amer. Soc. Echo; 15, 12, 1523-1528, 2001
 Ichida F., S. Tsubata, K. R. Bowles si colab.: Novel Gene Mutations in Patients With Left Ventricular Noncompaction or Barth Syndrome. Circulation. 103:1256, 2001



EDITURA „**VIAȚA MEDICALĂ ROMÂNEASCĂ**”

București, Intrarea Cristian Popișteanu nr. 1-3, cod 010024, telefon: 315.61.09, fax: 315.69.80

- editează la prețuri ce desfid orice concurență **carte medicală și beletristică**, de preferință având ca autori personal medico-sanitar;
- lucrarea este înaintată beneficiarului sau trimisă în librării la 30 de zile de la predarea manuscrisului în tipografie;
- editura asigură lansarea și promovarea cărților, de a căror apariție s-a ocupat, într-un cadru festiv.

EDITURA „VIAȚA MEDICALĂ ROMÂNEASCĂ”

editează săptămânalul elitei profesionale:

„**VIAȚA MEDICALĂ**”

un ziar în 12-16 pagini, cuprinzând:

- reportaje din unități sanitare ➤ interviuri cu mari personalități ale lumii medicale ➤ articole științifice, unele necesare pregătirii pentru examene și concursuri ➤ informații diverse ➤ recenzii de carte și revistă medicală ➤ pagini de artă și cultură ➤ dezbateri pe teme socio-profesionale. Cele mai importante case de medicamente și firme de aparatură medicală își promovează produsele prin „**Viața medicală**”.

Abonamentele la „**Viața medicală**” se pot încheia la toate oficiile poștale, între 1 și 15 ale fiecărei luni, sau la sediul redacției din Intrarea Cristian Popișteanu nr. 1-3, cod 010024, București, telefon: 315.61.09, fax: 315.69.80.

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ ȘI STRESUL PROFESIONAL

Oliviu Pascu

Termenul de *dispepsie* vine din limba greacă și semnifică *digestie grea* sau *digestie rea* și este echivalent ca înțeles cu denumirea laică de *indigestie*. Pentru gastroenterolog dispepsia semnifică un simptom sau un grup de simptome care sugerează medicului apartenența la tubul digestiv superior. Cel mai adesea, pacienții acuză dureri sau disconfort epigastric, sațietate precoce, arsuri retrosternale, regurgități, disfagie, grețuri, vărsături, balonări post-prandiale. Simptomele se grupează sugerând apartenența la un grup de afecțiuni sau organ și astfel vorbim de dispepsie ulceroasă, dispepsie biliară, pancreatică sau sindrom dispeptic esofagian.

Digestia poate fi influențată prin factori alimentari (abuzuri, intoleranțe, alergii), infecțioși (paraziți, virusuri, microbi – inclusiv *Helicobacter pylori*), medicamente sau leziuni organice (ulcere, cancere, inflamații). Prevalența dispepsiilor este apreciată între 7 și 40% din populația generală.

Dispepsiile determinate de o cauză decelabilă sunt cunoscute sub denumirea de *dispepsii organice*. O parte însemnată dintre pacienții dispeptici (30-70%) prezintă sindroame dispeptice a căror cauză nu poate fi stabilită în ciuda utilizării unor mijloace de investigație performante (endoscopie, histologie, manometrie). Acestea au fost individualizate ca dispepsii sau sindroame dispeptice *funcționale*, idiopatice sau non-ulceroase. Încercările de individualizare în dispepsii de dismotilitate, reflux-like sau ulcer-like par a nu mai fi de actualitate, diagnosticul de dispepsie funcțională sau dispepsie fără ulcer (*non-ulcer dispepsia-NOD*) fiind cel mai acceptat în prezent. Cauzele care determină apariția dispepsiei funcționale nu sunt în întregime cunoscute, dar se știe că alterările de motilitate și hipersensitivitatea viscerală sunt elementele determinante cele mai probabile. Cum atât motilitatea cât și sensibilitatea viscerală depind de sistemul nervos central, relația SNC – intestin stă la baza explicării apariției simptomelor. Emoțiile puternice, factorii stresanți de mediu influențează motilitatea intestinală, după cum senzațiile vizuale sau olfactive au influențe asupra motilității și secreției digestive. Dar influențele se materializează și prin intermediul unor peptide ca 5-hidroxitriptamină, encefalină, substanța P, colecistokinină, opioizi etc. Astfel, prin influențe nervoase directe sau prin intermediul mediatorilor amintiți, factorii psihosociali intervin în desfășurarea procesului digestiv, îl influențează și determină apariția de simptome atunci când există abateri de la normal. Desigur, susceptibilitatea față de influențele psihosociale țin și de zestre genetică sau educațională din familie (atitudinea față de boală, suportul familial, învățarea sistemului de coping).

Stresul profesional este capabil să influențeze digestia și să determine apariția dispepsiei.

Iată de ce studiul colectivului condus de Dl. Dumitrașcu este valoros. Luând ca model studiile lui T. Theorell care s-a ocupat de relevarea importanței stresului ocupațional în bolile cardiovasculare și în depresiile funcționale, Dl. Dumitrașcu a utilizat pentru prima oară în România o investigație de acest tip la pacienții cu dispepsie funcțională comparativ cu un lot martor constituit din persoane sănătoase (studenți) sau pacienți fără simptome dispeptice.

UMF „Iuliu Hațieganu”, Clinica Medicală III, Cluj Napoca

EDITORIALE

Chestionarul utilizat a urmărit atât ambianța fizică: zgomot, vibrații, temperatură, cât relațiile interpersonale de la locul de muncă sau elementele de organizare a muncii: suprasolicitare, munca în schimburi, automatizarea, responsabilitatea etc. Rezultatele studiului relevă diferențe semnificative față de martori în câteva aspecte chestionate: solicitarea psihică, controlul activității și riscurile de la locul de muncă. Iată deci, o concluzie importantă: ocupația, printr-o serie de factori ținând de mediul profesional sau de organizarea muncii, poate fi incriminată în apariția, exacerbarea sau întreținerea dispepsiilor funcționale.

Studiile vor trebui continuate pentru a stabili în ce măsură influențele profesionale sunt validate de susceptibilitatea individuală, frecvența cu care dispepsia funcțională apare într-o anumită profesie sau într-un context ocupațional dat, dacă acești factori determină dispepsia sau numai favorizează perpetuarea acesteia. Contribuția și eventuala coexistență și a altor factori stresanți: familiali, sociali în general, sunt de asemenea de luat în considerare.

Oricum, cercetarea efectuată de Dl. Dumitrașcu este meritorie, rezultatele elocvente, iar incitarea la cercetări noi într-un domeniu vast și puțin explorat este de subliniat.

Bibliografie

1. Dumitrașcu Dl., Stănculete L., Albu S. Dispepsia funcțională și stresul profesional: un studiu caz-control.
2. Pascu O. Sindroamele dispeptice. În: Pascu O (ed.). Esențialul în gastroenterologie și hepatologie. București, Ed. Național, 2003, 13-19.
3. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut 1999, 45 (Suppl. 2), 111-115.
4. Theorell T., Karasek RA. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. Journal of Occupational Health Psychology, 1996: 1: 9-26.
5. Westerberg L., Theorell T. Working condition and family situation in relation to functional gastrointestinal disorders. The swedish dyspepsia project. Scand J Pri Health care, 1997: 15: 76-81.

SINDROMUL BUDD-CHIARI: O PERMANENTĂ PROVOCARE PENTRU CLINICIAN

Mircea Diculescu¹, Adriana Stoicescu², Tudor Arbănaș², Mirela Ciocîrlan², Adriana Teiușanu²

REZUMAT

Afecțiune vasculară hepatică definită prin obstrucția fluxului venos eferent hepatic, sindromul Budd-Chiari se caracterizează printr-o incidență scăzută, o mare variabilitate etiologică și o mare diversitate a manifestărilor clinice și a opțiunilor terapeutice. La ora actuală există trei clasificări ale sindromului Budd-Chiari, în funcție de diferite criterii: etiologie, sediul obstrucției, manifestările clinice și durata bolii.

Suspiciunea de sindrom Budd-Chiari se ridică atunci când apar manifestări sugestive pentru o afecțiune hepatică cronică într-un context etiologic specific, după ce s-au exclus celelalte cauze de ciroză (infecții virale, consum de etanol, boli autoimune, boală Wilson, hemocromatoză, deficit de α 1-antitripsină). Confirmarea diagnosticului este dată de evidențierea obstrucției fluxului venos eferent hepatic prin metode imagistice, iar când acestea nu sunt relevante se apelează la cateterismul venelor suprahepatice și venografie și, uneori, chiar la puncția biopsie hepatică.

Tratamentul este variat în funcție de prezența sau absența simptomatologiei și de severitatea bolii și cuprinde măsuri farmacologice, proceduri intervenționale și metode chirurgicale, ultima opțiune fiind transplantul hepatic ortotopic. Alegerea metodei de tratament variază de la caz la caz, neexistând la ora actuală o standardizare în acest sens. În ciuda aplicării unui tratament adecvat, evoluția sindromului Budd-Chiari este imprevizibilă și, din păcate, în majoritatea cazurilor, nefavorabilă.

Cuvinte cheie: Sindrom Budd-Chiari, afecțiune vasculară hepatică, obstrucția fluxului venos eferent hepatic, obstrucție membranoasă a venei cave inferioare, șunt portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS), șunt portosistemic chirurgical, transplant hepatic ortotopic.

¹Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni

²Baza Clinică de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Spitalul Universitar de Urgență Elias

Adresa pentru corespondență:

Dr. Adriana Stoicescu
Baza Clinică de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă
Spitalul Universitar de Urgență Elias
B-dul Mărăști nr. 17, sector 1 București,
cod 0011461
Tel/fax: 021/2240475
E-mail: stoima@hotmail.com

REFERATE GENERALE

Afecțiune vasculară hepatică, *sindromul Budd-Chiari* se definește prin obstrucția fluxului venos eferent hepatic, care poate surveni la orice nivel începând cu venele mici hepatice și terminând cu locul de vărsare a venei cave în atriu drept și care poate avea cauze foarte diverse¹. Definiția exclude obstrucția fluxului hepatic determinată de diversele afecțiuni cardiace și de boala veno-ocluzivă, aceasta din urmă reprezentând o obstrucție non-trombotică a sinusoidelor sau a venulelor centrolobulare secundară unei injurii a peretelui sinusoidal.

Rar ca incidență, extrem de heterogen din punct de vedere al etiologiei, având forme variate de manifestare clinică și o evoluție imprevizibilă, de multe ori nefavorabilă, sindromul Budd-Chiari continuă să prezinte o provocare atât din punct de vedere al necesității stabilirii unei definiții cât mai omogene și a unei clasificări standardizate, cât mai ales din perspectiva alegerii modalităților terapeutice cele mai eficiente.

Clasificarea sindromului Budd-Chiari, conform datelor recente din literatură, se poate realiza în concordanță cu trei aspecte: etiologia, sediul obstrucției, manifestările clinice și durata bolii².

Tabelul 1: Etiologia sindromului Budd-Chiari	
Status hipercoagulant	<ul style="list-style-type: none"> - sindromul antifosfolipidic - bolile mieloproliferative - policitemia vera - trombocitoza esențială - deficitul de AT III, proteină C sau S - mutația genei G 202 10A a protrombinei - bolile țesutului conjunctiv: LES, PR, sclerodermie, sindrom Sjögren - hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Infecții	<ul style="list-style-type: none"> - schistosomiaza - sifilisul - tuberculoza - aspergiloza - filarioza - chistul hidatic
Neoplazii	<ul style="list-style-type: none"> - carcinomul hepatocelular, renal, bronho-pulmonar, suprarenalian - leiomiiosarcomul - rabdomiosarcomul - leucemia
Cauze diverse	<ul style="list-style-type: none"> - sindromul Behçet - sarcoidoza - sarcina - contraceptivele orale - bolile inflamatorii intestinale - boala polichistică hepato-renală - traumatismele - obstrucția membranoasă a VCI

A. Din punct de vedere **etiologic**, sindromul Budd-Chiari poate fi considerat:

- *primar* – atunci când obstrucția fluxului hepatic se datorează unei leziuni venoase endoluminale: tromboză, flebită, membrane;

- *secundar* – atunci când cauza obstrucției fluxului hepatic este o leziune din afara sistemului venos: compresia extrinsecă prin tumori benigne sau maligne, abcese, chiste sau invazia lumenului de către o tumoră malignă sau o masă tumorală parazitată.

De multe ori, cele două cauze se pot asocia: compresia venoasă se poate complica cu tromboză atunci când există factori protrombotici sau când apare un răspuns inflamator intens secundar unui abces de vecinătate. În aceste condiții, clasificarea în sindrom primar sau secundar poate deveni dificilă. De altfel, în practica curentă sindromul Budd-Chiari este privit ca „primar” atunci când nu se decelează cauze de obstrucție secundară.

Etiologia sindromului Budd-Chiari este extrem de variată și cuprinde afecțiuni încadrate în categorii diverse³⁻⁷, de multe ori constatându-se asocierea factorilor etiologici. Cele mai frecvente cauze sunt sistematizate în **Tabelul 1**.

O mențiune aparte o necesită obstrucția membranoasă a VCI, considerată inițial o afecțiune distinctă, dar care a fost inclusă recent în etiologia sindromului Budd-Chiari. Nu se cunoaște cu exactitate dacă este o afecțiune congenitală sau dobândită, pentru a doua ipoteză pledând unele studii histologice care au arătat că aceste membrane ale VCI par să se dezvolte dintr-un tromb⁸.

Un alt element etiologic controversat este carcinomul hepatocelular, despre care nu se poate stabili dacă este o cauză sau o complicație a sindromului Budd-Chiari. Așa cum susțin însă datele din literatură, hepatocarcinomul este o complicație rară a sindromului Budd-Chiari, apărând după zeci de ani de evoluție și fiind mai probabil o complicație a cirozei decât a bolii de bază. În ceea ce privește asocierea obstrucției membranoase a VCI cu hepatocarcinomul, aceasta s-a dovedit a fi relativ frecventă^{1,9}.

B. Din punct de vedere al **sediului obstrucției**, sindromul Budd-Chiari se poate clasifica în:

- *sindrom Budd-Chiari cu afectarea venelor hepatice mici* – acestea includ venele centrolobulare, venele intercalate și venele interlobulare; sunt dificil de identificat prin ecografie sau venografie;

- *sindrom Budd-Chiari cu afectarea venelor hepatice mari/suprahepatice* – sunt incluse ramurile segmentare ale venelor suprahepatice, ce pot fi vizualizate ecografic sau prin venografie;

- *sindrom Budd-Chiari cu afectarea venei cave inferioare* – este afectat un segment al VCI cuprins între orificiile de vărsare ale celor trei vene suprahepatice și pătrunderea VCI în atriu drept;

SINDROMUL BUDD-CHIARI: O PERMANENTĂ PROVOCARE PENTRU CLINICIAN

- *sindrom Budd-Chiari cu obstrucție combinată* – obstrucției asociate ale venelor suprahepatice și VCI.

În general, sediul obstrucției se poate determina cu ușurință prin metode neinvazive: ecografie Doppler, CT, RMN sau prin venografie. Trebuie subliniat că această clasificare utilizează termenul de „obstrucție” și nu pe cel de „tromboză”, care ar presupune o noțiune anatomo-patologică.

C. Din punct de vedere al **manifestărilor clinice și duratei bolii** s-a dovedit că sindromul Budd-Chiari se caracterizează printr-o mare variabilitate.

Astfel, el poate fi complet asimptomatic sau se poate manifesta prin: dureri abdominale, hepatomegalie, icter, ascită, edeme, hemoragie digestivă sau encefalopatie hepatică, semne și simptome ce pot fi prezente în momentul diagnosticului sau se pot regăsi în antecedente. Cursul bolii poate fi lung, insidios sau scurt, cu deteriorare bruscă și rapidă a stării generale. Nu există o corelație între durata prezenței simptomatologiei și vârsta leziunilor hepatice macro- sau microscopice. Astfel, s-au descris cazuri cu debut clinic recent, dar la care se asocia fibroză hepatică marcată, sugerând o lungă perioadă de evoluție a bolii în stadiul subclinic, explicația în aceste cazuri constând probabil în supraadăugarea unei tromboze recente pe o boală preexistentă, veche².

La ora actuală există o clasificare a sindromului Budd-Chiari în:

- *fulminant*
- *acut*
- *subacut*
- *cronic*

În această clasificare se iau în considerare durata simptomelor, vârsta leziunilor histologice, severitatea manifestărilor clinice și rata de progresie a bolii, dar nu există un consens internațional în ceea ce privește aprecierea severității (fulminant versus non-fulminant) sau a duratei (acut, subacut, cronic)².

În general se vorbește despre sindrom Budd-Chiari *fulminant* atunci când apar manifestări de encefalopatie hepatică și supraviețuirea este de câteva zile în absența intervenției terapeutice prompte. Cel mai frecvent, evoluția fulminantă a fost descrisă la sindromul Budd-Chiari legat de sarcină.

Sindromul *acut* și cel *subacut* se caracterizează prin absența encefalopatiei hepatice, având o durată de săptămâni și, respectiv, luni și o evoluție spre remisiune în condițiile îndepărtării trombului prin trombectomie sau tromboliză.

Cea mai frecventă formă, sindromul Budd-Chiari *cronic*, are manifestări clasice de ciroză decompensată, cu hepatomegalie fermă, ascită și circulație colaterală evidentă și o evoluție lungă, de luni sau ani. Instalarea poate fi lent progresivă sau consecutivă unui debut brutal, fiind o prelungire a formei acute.

Aceste clasificări ale sindromului Budd-Chiari sunt utile, dar nu sunt suficiente, ele neavând o valoare

prognostică și necontribuind la alegerea standardizată a unei modalități terapeutice. Prin analiza unor studii largi prospective și retrospective se vor identifica cu precizie asemenea factori, în viitor dorindu-se obținerea unei astfel de clasificări prognostice, care să înlocuiască cu succes clasificările actuale.

Cele trei clasificări ale sindromului Budd-Chiari sunt cuprinse în **Tabelul 2**.

Diagnosticul sindromului Budd-Chiari se stabilește cu dificultate în majoritatea cazurilor. Suspiciunea acestui diagnostic se ridică atunci când simptomatologia descrisă sugerează o afecțiune hepatică cronică aparent neexplicată, după ce s-au exclus ca etiologii ale cirozei: alcoolismul, infecțiile cu virusuri hepatice B și C, bolile autoimune (ciroza autoimună, ciroza biliară primitivă), boala Wilson, hemocromatoza sau deficitul de α 1-antitripsină. Existența unui status protrombotic, a unui sindrom mieloproliferativ, a unui neoplasm în vecinătatea venelor suprahepatice sau a unui tratament anticongestional în antecedente reprezintă argumente în plus în favoarea diagnosticului.

Nu sunt descrise elemente clinice particulare sindromului Budd-Chiari, dar s-a observat că există de obicei o circulație colaterală abdominală evidentă și că lichidul de ascită este mai bogat în proteine decât în alte cazuri de HTP, uneori apropiindu-se de valori ce definesc exudatul, aceasta probabil datorită instalării mai tardive a sindromului hepatopriv în evoluția cronică a bolii.

Testele funcționale hepatice sunt moderat alterate în forma cronică, dar sindromul hepatopriv și hepatocitoliza pot fi marcate în forma fulminantă și în cea acută. Uneori pot fi detectate anomalii hematologice – modificări ale coagulogramei sau elemente sugestive pentru existența unui sindrom mieloproliferativ.

Confirmarea diagnosticului se face prin metode imagistice care evidențiază obstrucția fluxului venos eferent hepatic. Prima investigație recomandată este ecografia abdominală standard asociată cu examinarea

Tabelul 2: Clasificările sindromului Budd-Chiari

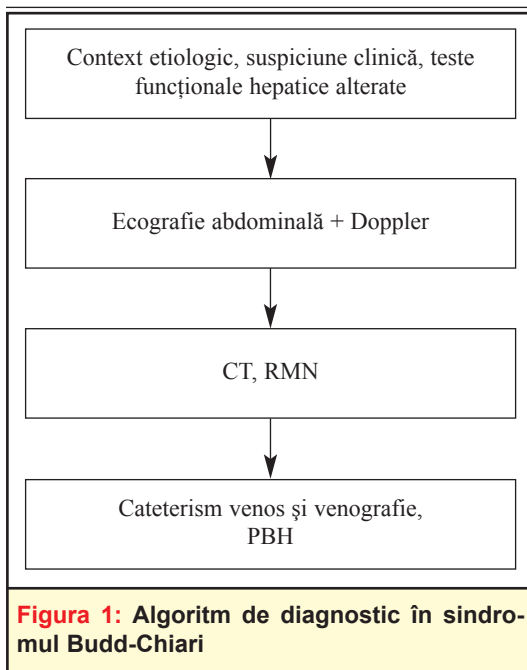
Criteriile de clasificare	Clasificarea
Etiologia	- primar - secundar
Sediul obstrucției	- cu afectarea venelor mici hepatice - cu afectarea venelor mari hepatice/suprahepatice - cu afectare VCI - cu obstrucție combinată
Clinica și durata bolii	- fulminant - acut - subacut - cronic

REFERATE GENERALE

Doppler, metoda având o sensibilitate de peste 75%. Elementele caracteristice sunt: absența semnalului vascular în venele suprahepatice cu imposibilitatea vizualizării locului de vărsare a acestora în VCI, prezența de material ecogen intraluminal, circulație colaterală venoasă hepatică evidentă, flux turbulent sau inversat în venele suprahepatice sau VCI, hipertrofia lobului caudat². În cazurile în care ecografia nu poate fi realizată sau este neconcludentă, se apelează la tomografie abdominală computerizată sau la RMN.

Frecvent, aspectul ecografic al ficatului în sindromul Budd-Chiari este macronodular, cu noduli de regenerare cuprinși între 0,5 și 4 cm, semănând cu aspectul din adenoamele hepatice sau din hiperplazia nodulară focală. Deseori acești noduli de regenerare pot fi interpretați eronat ca și hepatocarcinom multicentric, diagnosticul diferențial prin CT și RMN impunându-se în aceste cazuri¹⁰.

Atunci când metodele menționate nu sunt concludente se poate apela la venografie sau la puncția biopsie hepatică. Cateterizarea venoasă și venografia permit măsurarea presiunilor din VCI și a presiunii hepatice blocate și, de asemenea, aprecierea extensiei obstrucției, fiind preferate atunci când se are în vedere realizarea unui șunt percutanat sau chirurgical. Puncția biopsie hepatică – imposibil de efectuat în aproximativ 50% din cazuri datorită tulburărilor severe de coagulare este necesară rareori, dar ea poate confirma diagnosticul de sindrom Budd-Chiari, excluzând în același timp existența unei boli veno-ocluzive sau a unei ciroze de altă etiologie.



Algoritmul de diagnostic al sindromului Budd-Chiari este prezentat în **Figura 1**.

Anatomo-patologic se descriu dilatații vasculare, hemoragii și necroze centrolobulare. Ulterior apare fibroza centrolobulară și, în cazurile cronice, ciroza. Ocazional, pot exista cazuri cronice fără aspect de ciroză. Datorită neomogenității distribuției leziunilor în ficat, rezultatele histopatologice în stabilirea diagnosticului și aprecierea severității bolii au o valoare limitată¹¹.

Tratamentul sindromului Budd-Chiari cuprinde mijloacele terapeutice variate și adaptate severității bolii, dar din păcate cu rezultate nu foarte încurajatoare.

La pacienții *asimptomatici* se indică tratamentul specific al condiției etiologice: flebotomii repetate în sindromul mieloproliferativ cu policitemie vera, dilatație endoluminală în obstrucția membranoasă a VCI, polichimioterapie paleativă sau rezecție chirurgicală în neoplazii. Tratamentul anticoagulant, inițial efectuat doar la cei cu tromboză dovedită, este indicat la ora actuală la majoritatea pacienților cu sindrom Budd-Chiari², având rezultate favorabile.

La pacienții *simptomatici* anticoagularea trebuie asociată cu tratamentul cirozei și al manifestărilor de HTP: diuretice și/sau paracenteze în cazul ascitei, terapie farmacologică sau endoscopică în cazul hemoragiilor digestive superioare. De asemenea, se recomandă supravegherea periodică, la intervale scurte de timp, a acestor pacienți. La cei la care nu se observă nici o ameliorare sub tratament medical sau care dezvoltă complicații trebuie să se ia în considerare angioplastia transluminală percutanată cu/fără aplicare de stenturi, șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS) sau șuntul portosistemic chirurgical. Ultima opțiune de tratament, rezervată cazurilor foarte severe, cu o progresie accelerată a disfuncției hepatice este reprezentată de transplantul hepatic ortotopic¹².

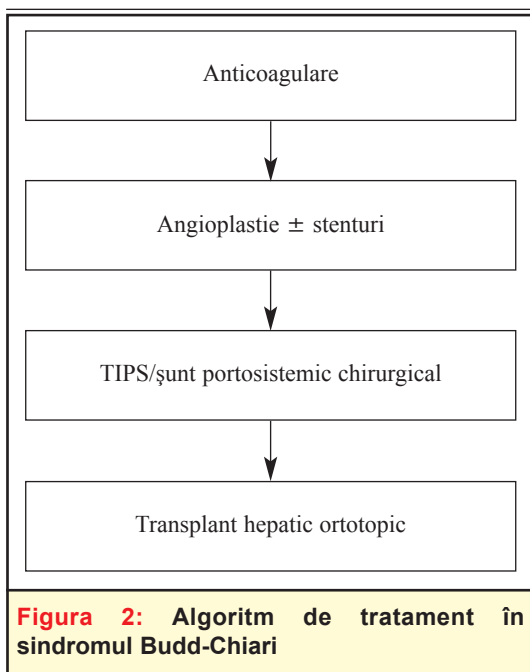
În **Figura 2** este reprezentat algoritmul de tratament în sindromul Budd-Chiari.

1) *Angioplastia cu balon cu/fără aplicare de stenturi* este recomandată în stenozele scurte, în cazul ocluziei venelor suprahepatice cu păstrarea permeabilității unor segmente semnificative și în obstrucția VCI^{12,13}. Asocierea trombolizei poate crește rata de succes a procedurii. În cazul în care abordul transjugular nu este posibil se poate încerca realizarea angioplastiei prin puncție hepatică.

2) *Șuntul portosistemic chirurgical* este o metodă de decompresie a ficatului bazată pe transformarea fluxului portal într-un flux eferent. Există două tehnici prin care poate fi efectuat:

- *șuntul portocav latero-lateral* = anastomoză latero-laterală între vena portă și VCI intrahepatică; pare să fie șuntul cu cea mai mare permeabilitate, deși există controverse în ceea ce privește superioritatea lui;

SINDROMUL BUDD-CHIARI: O PERMANENTĂ PROVOCARE PENTRU CLINICIAN



- *șuntul mezocav* = plasarea unui graft mezocav endo/exogen (Dacron); este o operație mai simplă și crește fezabilitatea unui eventual transplant hepatic prin faptul că este efectuat la distanță de vena portă².

Recent s-au mai descris ca alternative chirurgicale șuntul mezoatrial și operația Senning, care constă în rezecția venelor suprahepatice și a porțiunii VCI afectate cu anastomoza directă a ficatului la atriu drept.

Dezavantajele șuntului chirurgical sunt riscul operator și rata mare de restenozare (25-50%), dar, cu toate acestea, în unele cazuri, el rămâne singura opțiune terapeutică.

3) *TIPS* este o alternativă din ce în ce mai utilizată în tratamentul complicațiilor HTP și al sindromului Budd-Chiari. Spre deosebire de șuntul chirurgical, el are avantajul de a nu constitui un impediment în realizarea ulterioară a transplantului hepatic^{14,15}. Încă nu există rezultate ale unor studii pe termen lung în ceea ce privește eficacitatea TIPS-ului în tratamentul sindromului Budd-Chiari, dar s-au înregistrat evoluții favorabile în cazuri severe, care au permis supraviețuirea până în momentul efectuării transplantului hepatic. Dezavantajele majore ale TIPS-ului constau atât în posibilitatea dezvoltării ulterioare a encefalopatiei sau a insuficienței hepatice, cât și în riscul de

ocluzie după un interval de timp, ceea ce impune o urmărire periodică atentă și asocierea terapiei anticoagulante pe termen lung cu heparine cu GM mică sau anticoagulante orale¹⁶. Reducerea riscului de ocluzie se va realiza în viitor și prin asocierea de stenturi¹⁷.

Studii comparative între eficiența șuntului chirurgical și a TIPS-ului la pacienții cu ciroză clasa Child Pugh A sau B sunt încă în desfășurare, alegerea uneia sau a celeilalte metode fiind influențată atât de starea generală a pacientului, care permite sau nu actul chirurgical, cât mai ales de perspectiva unui transplant hepatic¹⁸.

4) *Transplantul hepatic ortotopic* este indicat în cazurile cu evoluție rapid progresivă, după eșecul celorlalte metode de tratament menționate anterior^{12,19}. Riscul transplantului este legat de imunosupresia pe termen lung (toată viața) și de posibilele complicații: tromboza arterei hepatice sau a venei porte și hemoragia sub medicație anticoagulantă. Mortalitatea precoce este determinată de infecții, iar cea tardivă de tromboza venei porte, a VCI sau de recurența sindromului Budd-Chiari.

Anticoagularea trebuie continuată posttransplant, dar nu s-a stabilit încă durata necesară. Un studiu recent a arătat că terapia antiplachetară (aspirină) asociată cu hidroxiuree este o alternativă sigură și eficiență a anticoagularii în prevenirea recurenței posttransplant la pacienții cu sindrom Budd-Chiari având drept cauză o boală mieloproliferativă²⁰.

Supraviețuirea posttransplant, cuprinsă între 45 și 80%, nu este legată de vârstă sau de modalitatea de efectuare a transplantului – în urgență vs. electiv, dar este influențată negativ de intervalul crescut de timp între diagnostic și transplant, de instalarea unei insuficiențe renale pretransplant, precum și de progresia afecțiunii hematologice preexistente²¹.

Ca o concluzie, se poate aprecia că până la stabilirea unor protocoale de tratament pe baza rezultatelor unor studii prospective multicentrice, atitudinea ce trebuie adoptată în fața unui sindrom Budd-Chiari rămâne o continuă provocare, fiind diferită de la caz la caz.

Evoluția sindromului Budd-Chiari se caracterizează printr-o mare variabilitate. Factorii prognostici cunoscuți sunt reprezentați de scorul Child Pugh, funcția renală, nivelul ALT și alegerea șuntului portosistemic ca și modalitate de tratament¹¹, dar aprecierea lor este dificilă, neexistând încă o stadializare în acest sens.

Bibliografie

1. Okuda K, Kage M, Shresta SM - Proposal of a new nomenclature for Budd-Chiari syndrome: hepatic vein thrombosis versus thrombosis of the inferior vena cava at its hepatic portion. *Hepatology* 1998, 28:1191-8
2. Janssen HLA, Garcia-Pagan JC, Elias et al. - Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *Journal of Hepatology*, mar 2003, 38:364-371
3. Youssef WI, Tavill AS - Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* oct 2002, 35(4):345-9
4. Brancaccio V, Iannaccone L, Margaglione M - Multiple thrombophilic factors in a patient with Budd-Chiari syndrome. *Clin Lab Haematol* feb 2002, 24(1):61-3
5. Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S et al - Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut* feb 2001, 48(2):264-8

REFERATE GENERALE

6. Ciancio G, Soloway M - Renal cell carcinoma invading the hepatic veins. *Cancer* oct 2001, 92(7):1836-42
7. Praderio L, Dagna L, Longhi P - Budd-Chiari syndrome in a patient with ulcerative colitis: association with anticardiolipin antibodies. *J Clin Gastroenterol* mar 2000, 30(2):203-4
8. Okuda K. - Inferior vena cava thrombosis at its hepatic portion (obliterative hepatocavopathy). *Semin Liver Dis* feb 2002, 22(1):15-26
9. Matsui S, Ichida T, Watanabe M et al - Clinical features and etiology of hepatocellular carcinoma arising in patients with membranous obstruction of the inferior vena cava: in reference to hepatitis viral infection. *J Gastroenterol Hepatol* oct 2000, 15(10):1205-11
10. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L - Large regenerative nodules in Budd-Chiari syndrome and other vascular disorders of the liver: CT and MR imaging findings with clinicopathologic correlation. *Am J Roentgenol* apr 2002, 178(4):877-83
11. Tang TJ, Batts KP, De Groen P et al - The prognostic value of histology in the assessment of patients with Budd-Chiari Syndrome. *J Hepatol* sep 2001, 35(3):338-43
12. Faust TW - Budd-Chiari Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999 Dec, 2(6):491-504
13. Wu T, Wang L, Xiao Q - Percutaneous balloon angioplasty of inferior vena cava in Budd-Chiari syndrome-R1. *Int J Cardiol* mar 2002, 83(2):175-8
14. Menegaux F, Bohrer E, Keefe EB et al.p - Impact of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on orthotopic liver transplantation. *World J Surg* 866-71, 18, 1994
15. Ryu RK, Durham JD, Krysl J - Role of TIPS as a bridge to hepatic transplantation in Budd-Chiari syndrome. *J Vasc Interv Radiol* jun 1999, 10(6):799-805
16. Seki S, Sakaguchi H, Kobayashi S, Kitada T, Nakamura K, Yamada R - Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in combination with oral anticoagulant for Budd-Chiari syndrome. *Hepatogastro-enterology* sep-oct 2001, 48(41):1447-9
17. Bilbao JI, Quiroga J, Herrero JI, Benito A - Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current status and future possibilities. *Cardiovasc Intervent Radiol* jul-aug 2002, 25(4):251-69
18. Henderson JM, Nagle A, Curtas S - Surgical shunts and TIPS for variceal decompression in the 1990s. *Surgery* oct 2000, 128(4):540-7
19. Orloff MJ, Daily PO, Orloff SL, Girard B, Orloff MS - Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome--when is liver transplant indicated? *Transplant Proc* feb-mar 2001, 33(1-2):1435
20. Melear JM, Goldstein RM, Levy MF et al - Hematologic aspects of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with special reference to myeloproliferative disorders. *Transplantation* oct 2002, 74(8):1090-5
21. Srinivasan P, Rela M, Prachalias A et al - Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Transplantation* mar 2002, 73(6):973-7

Analgezicul de care nu te poți lipsi...

K

**să te
simți**

OK

Ketonal[®]
KETOPROFEN



Lek Pharmaceuticals d.d. reprezentat în
România de Lek PharmaTech SRL,
Calea 13 Septembrie, nr. 90, sector 5,
București, tel 021 405 45 58

**Pentru informații suplimentare
accesati www.ketonal.ro**

Tulburări ale circulației cerebrale?

NICERIUM[®] te ajută!

Nicergolină



Medicamente de încredere!



ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ ÎN BOLILE REUMATICE INFLAMATOARE

Simon Siao-pin, Laura Damian, H. D. Boloșiu

REZUMAT

Articolul își propune trecerea în revistă a problemelor actuale pe care le ridică ateroscleroza care se instalează mai devreme la bolnavi cu boli imunoinflamatoare cronice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic și alte colagenoze. Acestea se înscriu printre factorii de risc care determină modificări biochimice și structurale ale peretelui arterial la persoane care nu au atins încă vârste prea înaintate. Mecanismele prin care se realizează astfel de fenomene morbide sunt complexe, dar pot fi reduse la două, care coexistă: agresiunea autoimună asupra endoteliului și oxidarea LDL. Articolul discută și relevanța clinică a acestor modificări, precum și consecințele de ordin terapeutic care se desprind din înțelegerea fenomenelor prezentate.

Cuvinte-cheie: Ateroscleroză, factori de risc, oxidarea LDL, agresiune endotelială autoimună, citokine, colagenoze.

Clinica de Reumatologie, Universitatea de
Medicină și Farmacie „I. Hațieganu”, Cluj-
Napoca

REFERATE GENERALE

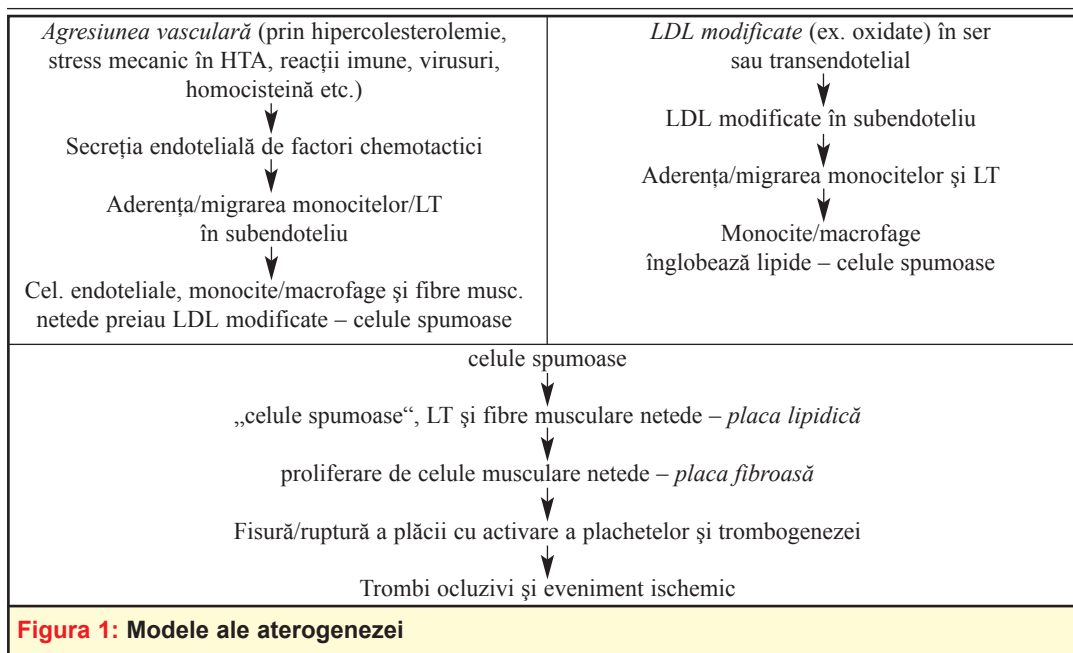
Ateroscleroza (ATS) este o boală arterială complexă cronică și progresivă, care evoluează cu formarea de leziuni fibrolipidice și fibroase, precedate și acompaniate de inflamație^{1,2}. Etiologia și patogenезa ATS au fost profund reconsiderate în ultima decadă. În plus față de factorii de risc convenționali (fumat, diabet, obezitate etc.), infecțiile și bolile autoimune sunt factori de risc majori pentru apariția ATS. Pe de altă parte, bolile cardiovasculare determinate de ATS accelerată sunt o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și alte colagenoze. În plus, ATS este privită ca una din cele mai redutabile complicații ale sindromului antifosfolipidic³. Aceste boli, deși au mecanisme patogenetice profund diferite, sunt asociate cu ATS accelerată, mai probabil datorată hiperstimulării imune cronice.

ATS accelerată definește apariția, înainte de vârsta medie de referință (50-55 ani), a unor complicații cardiovasculare: angor sau echivalentele acestuia, infarct miocardic, modificări ECG silențioase, ocluzii vasculare periferice, accidente vasculare cerebrale etc.

Dintre teoriile patogenetice ale aterosclerozei, două sunt aplicabile cu precădere în aterogeneza accelerată din reumatismele inflamatoare: teoria agresiunii vasculare și teoria modificării (oxidării) lipoproteinelor serice⁴. Ambele teorii au la bază mecanisme comune; diferă însă ceea ce este considerat „primum movens”. În teoria *agresiunii vasculare*, lezarea endoteliului vascular (prin hipercolesterolemie, stress mecanic în hipertensiune arterială, reacții imune, virusuri, homocisteină etc.) poate să determine secreția endotelială de factori chemotactici, cu aderența și

migrarea monocitelor și limfocitelor T (LT) prin endoteliu, urmată de intrarea lipoproteinelor de densitate mică (LDL) în spațiul subendotelial, modificarea locală a acestora și preluarea lor de către macrofage, care se transformă în celule spumoase. Teoria *LDL modificate* susține ca prim element oxidarea LDL în circulație, cu intrarea lor apoi în spațiul subendotelial, efect chemotactic și preluarea lor de către celulele rezidente (monocite/macrofage, LT și fibre musculare netede, care au receptori *scavenger* pentru LDL), cu formarea de celule spumoase. Probabil mai mult decât în alte modele de aterogeneza, în bolile autoimune ambele mecanisme se întrepătrund. Celulele spumoase, LT și fibrele musculare netede formează placa lipidică. La nivelul acesteia proliferarea de celule musculare netede duce la formarea plăcii fibroase. Fisurarea sau ruptura plăcii cu activarea consecutivă a plachetelor și trombogenezei determină apariția unor trombi ocluzivi și eventual producerea unui eveniment ischemic (**Figura 1**).

ATS accelerată în bolile autoimune este inițiată deci de două mecanisme principale, care se suprapun: agresiunea autoimună asupra endoteliului și oxidarea LDL. Ea este ulterior perpetuată de o serie de factori care acționează în conjuncție: producția de citokine proinflamatoare, celule (LT, Mf), anticorpi (anti-endoteliali, antifosfolipidici, anti-LDL oxidate, anticitoplasmă a neutrofilului etc.). La apariția ATS accelerate contribuie și inhibiția fibrinolizei, precum și alterarea profilului lipidic (creșterea LDLox, LDL modificate, lipoproteina (a), scăderea HDL etc.) (**Tablelul 1**).



ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ ÎN BOLILE REUMATICE INFLAMATOARE

În acest proces sunt implicate relativ specific câteva perechi de autoantigene și autoanticorpi, dintre care mai importante sunt: proteinele șocului termic, lipoproteinele serice de densitate mică oxidate (LDLox), beta2-glicoproteina I, lipoproteina (a), protrombina, anticorpii antiendoteliali etc.³.

Mai multe molecule mici au fost implicate ca antigene putative în ateroscleroză. Dintre acestea, *proteinele șocului termic (heat shock protein – HSP) 60/65* sunt între candidatele principale. Aceste proteine mici, solubile, înalt conservate în filogeneză, sunt imunogene și accelerează aterogeneza în modelele animale. Mai mult, pacienții cu titruri elevate ale anticorpilor anti-HSP-60/65 au un număr mai mare și dimensiuni mai mari ale plăcilor aterosclerotice carotidiene, depistate ultrasonografic³, însă nivelul ridicat al antigenului HSP 70 pare să fie, dimpotrivă, protector față de dezvoltarea ATS⁵. Diferiți factori de stress induc exprimarea HSP pe celulele endoteliale, iar anticorpii față de aceste proteine reacționează încrucișat între HSP umane și microbiene. Interesant, HSP de proveniență microbială determină producția de citokine proinflamatoare și expresia moleculelor de adeziune; pe de altă parte, LT reactive față de HSP endogene atenuază inflamația și artrita experimentală printr-un mecanism care implică LT CD4+ cu producția de IL-4 și IL-10⁵. Astfel, sistemul imun pare să facă distincția dintre HSP endogene și cele exogene, acesta fiind probabil unul dintre mecanismele reglatoare ale inflamației. ATS accelerată poate interveni chiar ca și „efect colateral“ al limitării inflamației, deoarece IL-4 este proaterogenă³. În plus, în patogeneza PR și LES intervin HSP-60/65, ceea ce poate să furnizeze o altă legătură cauzală cu ATS „amorsată“ autoimun.

Beta2-glicoproteina-I – (β2GPI), antigen major în sindromul antifosfolipidic, determină ATS accelerată la șoarecii imunizați. Inducerea anticorpilor anti-β2GPI, autoantigenul cel mai important din sindromul antifosfolipidic, este asociată cu ATS accelerată în modele animale⁶. Una dintre explicații pentru aceasta este sinergismul dintre β2GPI și LDLox în ATS. Anticorpii anti-β2GPI se leagă de complexul LDL-ox-β2GPI și cresc preluarea LDL de către macrofage de 10 ori, demonstrând efectul proaterogenetic al acestor anticorpi³⁻⁶.

LDL oxidate au o compoziție complexă, incluzând fosfolipide active în inflamație ca PAF (factorul de activare plachetară), lisofosfatidilcolina etc.⁶. Acestea activează genele vasoconstrictoare, proinflamatoare și procoagulante, induc interleukina-8 (chemotactică pentru monocite și neutrofile), induc apoptoza celulelor endoteliale și scad relaxarea endotelială prin scăderea expresiei sintetazei oxidului nitric⁷. Relația lor cu aterogeneza este însă mai complexă, ele fiind capabile să moduleze proliferarea endotelială, în funcție de concentrație⁷.

Anticorpii anti-LDLox aparțin familiei anticorpilor antifosfolipidici și reacționează încrucișat cu anticorpii anti-cardiolipină, anti-endoteliali și anti-protrombina, datorită unui epitop comun numit lisofosfatidilcolină⁶. Anticorpii antifosfolipidici caracterizează sindromul antifosfolipidic primar sau secundar, cu afectare vasculară polimorfă. Subtipurile descrise – anticorpii anticardiolipină, anticoagulantul lupic, anti-β2GPI, antiprotrombina, anti-LDLox – sunt implicate diferit în tromboză și respectiv inflamație vasculară.

Anticorpii anti-LDL oxidat pot să apară succesiv lezării endotelului în cursul unor evenimente vasculare acute, dar inducerea lor (după imunizarea cu LDLox) este protectivă față de ateroscleroză în modele animale. Ei pot fi patogeni, simpli martori care să reflecte hipercolesterolemia sau chiar protectori față de ATS⁸. Hiperimunizarea cu LDL modificat (cu malonil-dialdehidă) determină formarea de autoanticorpi similari cu cei naturali, cu un rol protector față de ateroscleroză⁸.

Autoanticorpii decelabili în ser reflectă fațete diferite ale procesului aterogenetic. Procesul oxidativ determină generarea de noi epitopi (nerecunoscuți ca proprii) și inducerea unei reacții autoimune. Relația între anticorpii anticardiolipină (ACL), anti-β2GPI și anti-LDL-ox și procesul aterosclerotic este complexă și încă în curs de caracterizare. În ATS precoce, anticorpii anti-HSP-65 și anticorpii antiendoteliali au valori elevate la pacienții cu HTA „de graniță“ comparativ cu cei normotensivi, pe când la pacienții hipertensivi titrurile anti-LDLox sunt mici (traducând probabil lipsa efectului protector)³.

Anticorpii antiendoteliali (AECA) induc apoptoza celulelor endoteliale și sunt patogeni în unele vasculite sistemice³.

Sunt descriși și alți anticorpi cu rol patogenetic în ateroscleroza accelerată, prin mecanisme diferite. De exemplu, anticorpii anti-apo A1 sunt patogenetici, împiedicând transformarea colesterolului în HDL, colesterol cu rol protector față de ATS. Anticorpii anti-citoplasmă a neutrofilului (ANCA) sunt direct pato-

Tabelul 1: Factori care intervin în aterogeneza accelerată din bolile autoimune

Factori aterogenetici potențiali agresiunea autoimună asupra endotelului oxidarea LDL

- autoantigene
- antigene infecțioase
- autoanticorpi
- profil lipidic alterat
- celule inflamatoare
- citokine proinflamatoare
- molecule de adeziune
- reactanți de fază acută
- radicali activi de oxigen
- alți factori

geni pentru endoteliu; în plus, în vasculitele ANCA+, LDLox și Ac anti-LDLox cresc secundar leziunile endoteliale⁹.

ALTERAREA PROFILULUI LIPIDIC

Lipoproteina (a) este un factor de risc independent al bolilor cardiovasculare, identificată în ATS accelerată. Lp(a) este o proteină de fază acută, care are similitudini structurale cu plasminogenul¹⁰. Ea determină formarea de complexe imune mari conținând LDLox, care sunt mai ușor fagocitate de macrofage.

HDL- colesterolul este o moleculă cu rol *scavenger* pentru radicalii liberi de oxigen care intervin în aterogeneză. Interesant, nivelul său este redus în LES și PR, probabil prin consum în cursul inflamației. *Apolipoproteina AI* (apo AI) este la rândul ei o proteină de fază acută, cu rol de *scavenger* pentru radicalii liberi. Deficitul ambelor molecule poate să contribuie la aterogeneză¹¹.

Homocisteina serică are un efect agresor direct asupra endoteliului vascular, fiind protrombotică, profibrozantă și determinând creșterea nivelului oxidului de azot. Prin mecanisme încă neelucidate (ca urmare a dietei, tratamentului sau a altor factori) nivelul său crește în LES și în PR, favorizând aterogeneză^{3,6}.

ANTIGENELE INFECȚIOASE

Datele epidemiologice care au relevat creșteri sezoniere ale deceselor cardiovasculare, chiar după epidemii clinic minore, au relevat o posibilă legătură între aterogeneză și infecții¹². Circa 4% din pacienții bacteriemici dezvoltă un infarct miocardic într-o lună de la debutul infecției; 10% din accidentele vasculare cerebrale au fost precedate de infecții bacteriemice¹².

La nivelul plăcilor ATS s-au demonstrat fragmente de *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus și respectiv *Helicobacter pylori*¹³. Aceste microorganisme cu tropism vascular se presupune că ar determina activarea leucocitelor la nivelul vasului sau că ar determina transformarea fibrelor musculare netede sau a celulelor endoteliale¹³.

Rolul virusului citomegalic (CMV) pare să fie important în aterogeneză: la pacienți cu intervenții cardiovasculare s-au descris titruri elevate ale anticorpilor anti-CMV. Acest virus are capacitatea de a activa celulele endoteliale, cu creșterea expresiei moleculelor de adeziune¹³, iar leziunile vasculare pe care le induce sunt similare cu cele din aterogeneză. În plus, CMV pare să intervină în patogeniza sindromul antifosfolipidic și în patogeniza unor vasculite ca arterita gigantocelulară⁴.

În ateroscleroză s-a demonstrat atât *Chlamydia pneumoniae* prezentă și viabilă în placă, precum și un răspuns serologic față de aceasta. Interesantă este și

implicarea acestui microorganism în patogeniza spondilartropatiilor seronegative, care pot avea drept complicații de termen lung aortita și insuficiența aortică; relația cauzală directă este încă doar speculativă.

Mimetismul molecular între LDLox și *Streptococcus pneumoniae*, recent descris, ar putea sugera potențiala modulare a ATS prin vaccinarea antipneumococică (indicată la pacienții cu LES)¹³. *H. pylori* asociat cu ulcerul peptic intervine probabil și în patogeniza ATS din PR^{4,13}.

Infecția poate să determine efecte vasculare directe, dar mai ales poate precipita ATS prin acțiuni proinflamatoare sistemice, care nu implică neapărat prezența germenilor la nivelul vaselor: creșterea fibrinogenului, alterarea relaxării dependente de endoteliu mediate de oxidul nitric etc.^{13,14}.

Celulele inflamatoare care intervin în aterogeneză sunt în primul rând celulele spumoase – monocitele încărcate cu lipide. Celulele dendritice din intima arterială par și ele implicate în procesul aterosclerotic. Leziunile aterosclerotice conțin mai multe subseturi de limfocite T (L_T CD₄⁺ care determină secreția citokinelor proinflamatoare, limfocitele NK tip 1 și L_T CD₈⁺) și care au markeri de suprafață de activitate^{1,4,15}, ca și L_B și plasmocite care secretă autoanticorpi. Pe de altă parte, în răspunsul la ischemia acută există un influx al neutrofilelor în pereții vaselor epicardice, iar sediile rupturilor plăcilor sunt asociate preferențial cu anumite componente ale inflamației^{15,16}. Neutrofilele eliberează la nivelul plăcii defensine, care stimulează legarea de endoteliu a lipoproteinei (a) aterogene, proces care contribuie la acumularea de lipoproteine la nivelul plăcii¹¹.

Este posibil ca în cursul inflamației concentrarea locală de L_T să fie determinată de prezența unui antigen (viral etc. – sau antigenul putativ implicat în geneza bolii autoimune, în special când aceasta are tropism vascular)^{2,6}.

Rolul complementului în inițierea și progresiunea leziunilor endoteliale în aterogeneză a fost demonstrat în modele animale și a fost pus în evidență la nivelul plăcilor ateromatoase la om¹⁷. Complexele imune care se formează în boli imune (de exemplu, complexe care conțin C1q în LES) pot fi cauza leziunii arteriale inițiale inductoare de ATS precoce^{2,17}.

CITOKINELE

Factorul de necroză tumorală TNF α , citokina-princeps a inflamației, are efect proinflamator, procoagulant, crește activitatea endotelială și expresia moleculelor de adeziune, producția de ciclooxygenază inductibilă (COX-2), de prostaglandină E₂, de oxid nitric și radicali liberi de oxigen. TNF α alterează și relaxarea dependentă de endoteliu¹². Prin activarea endoteliului, TNF α „pregătește terenul” pentru alte citokine proinflamatoare și molecule de adeziune, cu

ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ ÎN BOLILE REUMATICE INFLAMATOARE

lezarea succesivă a endoteliului¹⁸. În LES, TNF α și receptorii săi solubili sTNFR1 și sTNFR2 se corelează pozitiv cu nivelul trigliceridelor și VLDL-colesterolului⁶. TNF α poate să contribuie la ATS, pe lângă inflamație, prin promovarea insulino-rezistenței, inhibiția lipazelor și stimularea sintezei hepatice a lipoproteinelor⁶.

Interleukina-1 este un puternic activator al angiogenezei, iar *interleukina-4* poate fi considerată o citokină „proaterogenă”, prin procesele reparatorii pe care le induce, cu fibroză postlezională endotelială și aterogeneză succesivă^{1,2}.

La nivelul plăcilor ATS se exprimă *interferon gamma* (IFN γ), care activează Mf să secrete IL-1 și PDGF – factori de creștere pentru celula musculară netedă. Pe de altă parte, IFN γ este un inhibitor al creșterii, atât pentru celulele endoteliale, cât și pentru fibrele musculare netede^{1,2}. Astfel, la nivelul plăcii funcționează probabil o rețea citokinică, aceasta fiind implicată în controlul proliferării fibrelor musculare netede.

Moleculele de adeziune joacă un rol critic în adeziunea leucocitelor circulante la endoteliu și în migrarea transendotelială consecutivă. Expresia endotelială a VCAM-1 și ICAM-1 condiționează homing-ul și migrarea transendotelială a monocitelor/macrofagelor la nivelul plăcii⁷. Nivelul plasmatic elevat al sICAM-1 precede cu câțiva ani instalarea unui infarct miocardic, iar nivelul sICAM-1 se corelează cu cel al CRP¹⁹. Există și date în favoarea intervenției altor molecule de adeziune, ca E-selectina și VCAM-1 (exprimat de macrofagele din subendoteliu înainte de încărcarea acestora cu lipide în ateroscleroza experimentală) – fapt important în perspectiva implicării lor în patogenza ATS și a LES, PR etc.^{2,13}.

REACTANȚII DE FAZĂ ACUTĂ

Proteina C-reactivă (CRP), reactant de fază acută prezent în bolile autoimune active, este un factor de risc independent pentru infarctul miocardic acut (IMA) și accidentul vascular cerebral (AVC). CRP este un factor predictiv al evenimentelor coronariene mai fidel

decât titrul LDL^{1,2,13}. Titrul CRP elevat persistent peste 3 mg/dl este un factor de risc asociat semnificativ cu producerea unor evenimente cardiovasculare, iar scăderea CRP duce la reducerea riscului aterogen. Astfel, valoarea predictivă pozitivă a CRP pentru evenimente vasculare este comparabilă cu nivelul lipidelor serice¹⁴. În ce măsură CRP are efecte vasculare directe sau este un simplu marker al inflamației sistemice proaterogenice rămâne încă de elucidat. Un mecanism prezumtiv al implicării CRP în aterogeneză este creșterea recrutării monocitelor, prin inducerea secreției de MCP-1¹⁴. Riscul de tromboză venoasă nu pare să fie crescut odată cu creșterea CRP, sugerând că aceasta nu induce o stare de hipercoagulabilitate¹³.

Asocierea dintre inflamație și ATS nu se limitează la circulația coronariană. Severitatea arteriopatiei cronice obliterante se asociază cu valorile mari ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), ale CRP și cu leucocitoza. Alți reactanți de fază acută, ca fibrinogenul și serum-amiloidul A, par să fie asociați cu riscul vascular. Fibrinogenul este un factor de risc independent pentru boli cardiovasculare și are efecte procoagulante^{1,2}.

Factorii de risc pentru ateroscleroză în bolile autoimune sunt într-o oarecare măsură similari cu cei clasici (**Tabelul 2**). Totuși, determinantul major îl constituie boala inflamatorie cronică, a cărei prezență este un factor de risc independent. În ultimii ani a câștigat teren teoria conform căreia la baza aterogenezei accelerate s-ar afla vasculita infraclinică, „mocnită”, caracterizată prin leziuni paucicelulare, cu fibroză abundentă, similare întrucâtva cu cele din rejetul de grefă⁴.

ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ ÎN LES

Prezența LES la femei în grupul de vârstă 35-45 ani crește de 50 ori riscul pentru infarct miocardic acut. Mai mult, 1,5% din pacienții cu LES/an vor avea un infarct miocardic, iar 0,5% din pacienții cu LES/an vor avea un accident vascular cerebral. Riscul major este cel al pacientelor cu LES debutat de 5-10 ani. Cele mai importante variabile asociate cu complicațiile

Tabelul 2: Factori de risc potențiali pentru ATS în bolile autoimune

Factori de risc cardiovasculari „clasici”	Factori de risc aditivi în bolile reumatice autoimune
<ul style="list-style-type: none">- hipercolesterolemie- obezitate- hipertensiune arterială- diabet zaharat- sedentarism- fumat	<ul style="list-style-type: none">- boală inflamatorie cronică (LES, PR): factor de risc independent pentru boli cardiovasculare- steroizi- nefropatia – sindrom nefrotic- anticorpii antifosfolipidici- homocisteina; lipoproteina (a)- anomalii hormonale- vasculita infraclinică

aterosclerotice sunt prezența bolii în sine și corticoterapia^{2,3,5,6}. La ATS accelerată contribuie dislipidemia la care contribuie tratamentul cortizonic, nefropatia – în special în prezența sindromului nefrotic, anticorpii antifosfolipidici, homocisteina, lipoproteina (a), anomalii hormonale etc.^{3,6,21,22} (Tabelul 3).

ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ ÎN PR

În PR morbiditatea și mortalitatea cardiovasculare cresc cu 50% față de populația generală de aceeași vârstă. PR este un factor de risc independent pentru ATS, cu caracteristici clinice și efecte similare cu ale DZ tip II. La 50% din pacienții cu PR se decelează ischemie miocardică silențioasă (față de 20% la grupul de control), iar manifestările ATS apar cu o decadă mai repede^{2,4,6,20}.

Factorii de risc pentru ischemia coronariană în PR sunt: sexul masculin, titrul crescut de anticorpi anti *H. pylori*, factori de risc clasici (indicele de masă corporală BMI, tensiunea arterială, nivelul trigliceridelor), precum și consumul de corticosteroizi. Vasculita reumatoidă – chiar infraclinică – este cauza majoră a ATS precoce⁴. Un argument indirect pentru aceasta este faptul că tratamentele anti-TNF ameliorează disfuncția endotelială în PR¹⁸.

ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ ÎN VASCULITELE SISTEMICE

Frecvența aterosclerozei în vasculitele sistemice este crescută, ele constituind un „model *in vivo*“ de ATS precoce^{4,23}. În vasculite apare o alterare plurifactorială a endoteliului, care își pierde proprietățile anticoagulante și antiaderente. În plus, creșterile mari și rapide ale reactanților de fază acută, cum se întâmplă frecvent în vasculite, determină ateroscleroză accelera-

tă într-un procent mai mare decât în cazul creșterilor mici și susținute ale acestor reactanți²³. Odată cu introducerea imunosupresiei eficiente, transferul patologiei dinspre cea autoimună spre cea infecțioasă și spre aterogeneză a modificat tabloul clinic al vasculitelor. Ea a necesitat introducerea, în evaluarea lor, a conceptului de leziune definitivă (*damage*) care succede inflamației vasculare acute²³.

Există câteva particularități ale acestui proces, în funcție de entitatea clinică – în care mecanismele aterogenezei pot fi individualizate. În boala Kawasaki, determinată, se pare, de anticorpi antiendoteliali patogeni, ateroscleroza accelerată care apare după coronarită are la bază un proces de „reparare“ fibroasă, fără alterarea profilului lipidic^{23,24}.

În patogeneza arteritei giganto-celulare intervin limfocitele T citotoxice (CD₈₊)^{23,24}. S-a descris în această vasculită un rol potențial al infecției cu citomegalovirus, ca și o expresie crescută a proteinelor șocului termic – ambele implicate direct și în patogeneza aterosclerozei. În arterita Takayasu par să intervină proteinele șocului termic și probabil antigene infecțioase²². În toate aceste boli se descrie elevarea moleculelor de adeziune solubile sICAM-1, sVCAM-1 și E-selectina, implicate și în aterogeneză²⁴.

În patogeneza vasculitelor ANCA-pozitive (granulomatoza Wegener, poliangiita microscopică etc.) participă atât anticorpi anti-citoplasmă a neutrofilului (ANCA), care sunt patogeni pentru endotelii, cât și alte mecanisme (anticorpii antiendoteliali patogeni etc)⁹. O teorie patogenetică a vasculitelor ANCA-pozitive pleacă de la premisa că oxidarea LDL și geneza ANCA sunt ambele expresia eliberării radicalilor liberi de oxigen din neutrofile, cu amorsarea unei leziuni endoteliale multifactoriale. În plus, în vasculite endoteliali nu este un „spectator inocent“ al injuriei, ci participă activ la geneza acesteia^{9,23}.

TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI ACCELERATE

Strategiile terapeutice de prevenție și/sau tratament în ateroscleroza accelerată nu sunt încă standardizate. Măsurile simple utilizate în cazul celorlalți factori de risc cardiovascular (dieta, renunțarea la fumat, efortul fizic etc.) sunt indicate la toți pacienții la care ele sunt aplicabile. Doza de cortizon trebuie menținută la minim, însă în multe situații este necesară. Totuși, dat fiind rolul cunoscut al corticoidilor în transformarea unei leziuni vasculare active într-una paucicelulară, fibrotică, obliterantă, adăugarea de aspirină la orice terapie cortizonică pentru boala de bază trebuie să intre în rutină²³.

În plus, boala activă fiind un determinant major al producerii injuriei vasculare, controlul inflamației este important. Pe lângă acesta, terapiile optime interferă producerea de factori de creștere vasculari, ca IL-1, PDGF, IL-6, MCP-1 etc., implicați în apariția vascu-

Tabelul 3: Terapii potențiale în ateroscleroza accelerată

Tratamente potențiale	Mecanism principal
Aspirina/AIN	antiinflamator/antiagregant
Statine	↓ fibrinogenul, ↓ activarea Mf
Hidroxiclorochina	efect hipolipemiant
Metotrexat	antiproliferativ pentru fibrele musc netede
Pentoxifilin	efect „reologic“; anti-TNF
AcM anti-TNF	tratament patogenetic (PR)
AcM anti-CD40	tratament patogenetic (LES)
Antibiotice	interferența cu Ag putative?
Vaccinare antipneumococică	mimetism molecular cu LDLox

Abrevieri: AcM, anticorp monoclonal; Ag, antigene; TNF, factor de necroză tumorală; CD, cluster denominator; Mf, macrofage

lopatiei ocluzive secundare²³. Există o serie de terapii care funcționează atât ca antiinflamatoare, cât și ca antiproliferative vasculare – efecte cu care sunt creditate metotrexatul și pentoxifilinul.

Alte tratamente de fond au avantajul restabilirii unui profil lipidic favorabil, cum ar fi hidroxiclo-rochina (care pare să aibă și acțiune antitrombotică în sindromul antifosfolipidic)²⁵. Statinele au, la rândul lor, pe lângă efectele hipolipemice, o acțiune antiinflamatoare și antitrombotică, manifestată prin reducerea fibrinogenului și reducerea activării macrofagelor la nivelul plăcii²⁶.

Probabil și efectul antiinflamator al salicilaților contribuie la eficiența acestora în prevenția primară a ATS. Unele AINS au un efect antitrombotic în sine (cum ar fi naproxenul și altele), utilizarea lor fiind asociată cu reducerea morbidității cardiovasculare²³.

Tratamentele „țintite”, cu viză patogenetică (anticorpii monoclonali anti-TNF în PR, anti-CD40 în LES etc.) ar putea să interfereze cu dezvoltarea aterosclerozei; utilitatea lor în acest sens este încă doar teoretică^{3,18}.

Terapia „țintită” a aterosclerozei ar putea avea în vedere rețeaua idiotip-antiidiotip, prin imunoglobulinele iv, inducerea toleranței orale cu diferiți antigeni, depleția de CD3, anticorpi anti-CD40, inhibitori de

citokine, terapii genice sau imunizarea activă cu LDLox, inhibiția metaloproteinazelor etc. Aceste terapii sunt încă doar în stadiul de experiment³.

CONCLUZII

Legăturile fascinante dintre ateroscleroza accelerată și inflamație sunt încă în curs de explorare. Descrierea lor va furniza probabil date relevante pentru patogeneza ambelor tipuri de afecțiuni. „Lecțiile” derivate din patogeneza ATS în bolile autoimune pot avea implicații pentru prevenția ATS în populația generală. Momentul în care terapiile anti-TNF, de exemplu, vor fi încorporate în strategiile de prevenție a restenozei după angioplastie nu pare departe³.

Pe de altă parte, ameliorarea tratamentului imunosupresor în reumatologie transferă problemele legate de controlul inflamației în sfera bolilor cardiovasculare. Teoretic, utilizarea tot mai largă a tratamentelor biologice specifice va reduce frecvența bolilor cardiovasculare printr-un mai bun control al inflamației și prin scăderea necesarului cortizonic. Strategiile de prevenire a ATS precoce la pacienții cu boli autoimune vor fi probabil unele antiinflamatorii și imunomodulatoare, pe lângă cele de modificare a stilului de viață, cu evitarea factorilor de risc tradiționali ai ATS^{3,23}.

Bibliografie

- Ross R: Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Yokota T, Hansson GK: Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Intern Med* 1995; 238: 478-89.
- Schoenfeld Y: Autoimmune aspects of atherosclerosis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl.1):51-2.
- Bacon PA, Raza K, Banks M et al: The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int Rev Immunol* 2002; 21(1): 1-7.
- Pockley G: Heat shock proteins in inflammatory and cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl.1): 51.
- Frostgaard J: Autoimmunity and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl.1): 50-51.
- Chen CH, Jiang W, Via Da et al: Oxidized LDL inhibit endothelial cell proliferation by suppressing basic fibroblast growth factor expression. *Circulation* 2000; 101: 171-7.
- Palinski W, Tangirala RT, Miller E et al: Increased autoantibody titres against epitopes of oxidized LDL in LDL-receptor deficient mice with increased atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (10):1542-9.
- Van Haelst JP, Asselbergs FW, van Doormaal JJ et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with premature atherosclerosis: prevalence and association with risk factors. *J. Int Med* 2002; 251: 29-34.
- Asanuma Y, Kawai S, Aoshima A et al: Serum lipoprotein (a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (3):443-7.
- Bdeir K, Cane W, Canziani G et al: Defensin promotes the binding of lipoprotein (a) to vascular matrix. *Blood* 1999; 94 (6): 2007-19.
- Vallance P, Collier J, Bhagat K: Infection, inflammation and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a risk? *Lancet* 1997; 349: 1391-2.
- Ridker PM: Inflammation, infection and cardiovascular risk: how good is the clinical evidence? *Circulation* 1998; 97: 1671-4.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM et al: Production of C reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
- Stemme S, Holm S, Hansson GK: T lymphocytes in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and the integrin VLA-1. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12: 206-11.
- Moreno PR, Falk E, Palacios IF et al: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
- Rus HG, Niculescu F, Vlaicu R: The relationship between macrophages and C5b-9 complement complex in human atherosclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 307-16.569-76
- Hurlimann D, Forster A, Noll G et al: Anti-tumor necrosis factor- alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106 (17); 2184-7.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitmann-Johnson B et al: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
- Jonsson SW, Baackman C, Johnson O et al: Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(12) 2597-602.
- George J, Harats D, Schoenfeld George J, Harats D, Schoenfeld Y: Accelerated atheroma, antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 603-10.
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al: Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (1): 51-60.
- Kitas G, Bacon PA, Luqmani R: Therapy of other vasculitic syndromes, in LBA van de Putte, DE Furst, HJ Williams, PLCM vann Riel (Eds): Therapy of systemic rheumatic disorders, Marcel Dekker, New York, 1998, p. 585-615.
- Cohen Tervaert JW, Kallenberg CGM: Cell adhesion molecules in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 16-25.
- Munro R, Morrison E, McDonald AG et al: Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 374-7.
- Meroni PL, Luzzana C, Ventura D: Antiinflammatory and immunomodulating pro-perties of statins. An additional tool for the systemic therapeutic approach of systemic rheumatic diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23 (3): 263-77.

***Acum
puterea***

NUROFEN[®]

are formă de **gel**

- ***Fără culoare, fără miros.***
- ***Tratează durerile musculare și articulare.***



TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ

Brândușa Străjean¹, Ana-Maria Vlădăreanu²

REZUMAT

Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) reprezintă o reacție adversă medicamentoasă mediată de anticorpi, caracterizată prin activare plachetară și risc crescut de complicații trombotice. Diagnosticul TIH se bazează pe criterii clinice, serologice și de hemostază. Tratamentul este complex și include un agent care reduce formarea trombinei: de exemplu danaparoid sodium

Cuvinte cheie: trombocitopenie, tromboze, danaparoid

¹Medic primar Medicină Internă, asistent universitar, Clinica de Medicină Internă Caritas, UMF Carol Davila – București

²Medic primar Hematologie, Șef de lucrări, Clinica de Hematologie Colțea, UMF Carol Davila – București

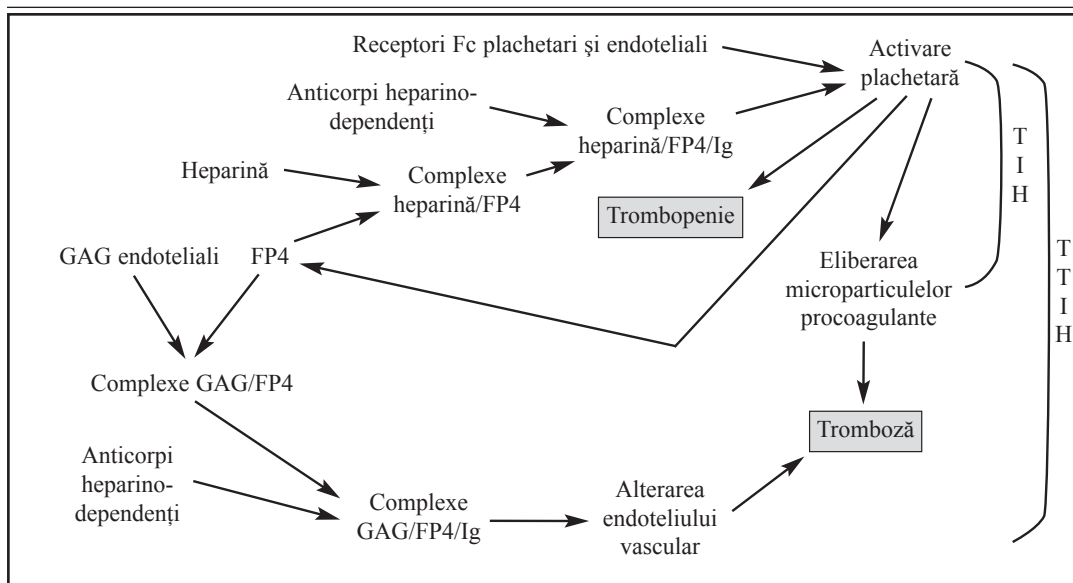


Figura 1: Mecanismul fiziopatologic central al trombozelor, trombocitopeniei și activării plachetare³

Abrevieri: TIHT = trombopenie indusă de heparină cu tromboză; Fc = fragment cristalizabil; GAG = glicozaminoglicani, Ig = imunoglobuline (cel mai frecvent de tip IgG); FP4 = factorul 4 plachetar.

INTRODUCERE

În practica curentă sunt recunoscute 2 sindroame de trombocitopenie indusă prin heparină (TIH) distincte din punct de vedere clinic și biologic:

- *TIH tip I* – se caracterizează printr-o trombocitopenie ușoară (rar valori ale trombocitelor sub 100000/ml), apare precoce în cursul tratamentului cu heparină (în primele 5 zile de tratament), nu se însoțește de nici o complicație clinică (trombotică sau hemoragică), este strict autolimitată în timp și nu necesită întreruperea heparinoterapiei.

- *TIH tip II* – se caracterizează printr-o trombocitopenie medie (cu valori ale trombocitelor sub 100000/ml), apare tardiv în cursul tratamentului cu heparină (între zilele 5 și 21 de tratament), se însoțește de regulă paradoxal de complicații clinice (tromboze

arteriale și venoase), necesită obligatoriu întreruperea heparinoterapiei și tratamentul complicațiilor.

Prezentul articol se va referi la TIH tip II, deoarece implicațiile ei în practica curentă sunt extrem de importante.

INCIDENȚA

Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) apare la 2,4% din pacienții ce primesc heparină în doze terapeutice³ și la 0,3% din cei cu doze profilactice¹⁵.

Este recunoscut că TIH apare cu incidență crescută la folosirea heparinei nefracționate clasice, comparativ cu heparinele cu greutate moleculară mică.

Predispoziția genetică

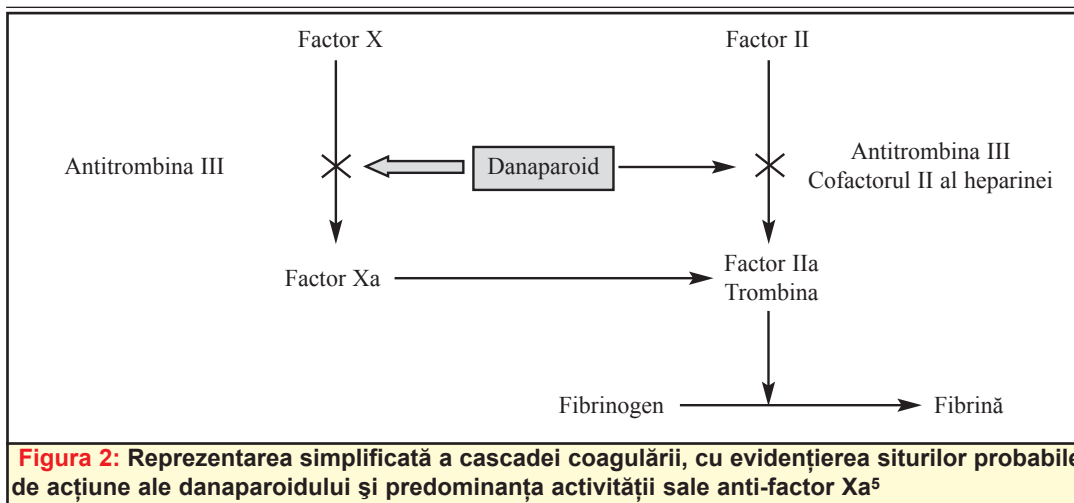
Datele actuale sugerează că sunt predispuși la TIH pacienții cu un polimorfism His131/Arg131 la aminoacidul 131 al receptorului plachetar uman FcγIIa și că gena His131 este supraexprimată la acești pacienți¹¹.

A fost studiat și rolul potențial al altor factori genetici în patogenia TIH. Nu s-a găsit o asociere între antigenele HLA și TIH. S-a cercetat dacă factorul V Leiden (o mutație comună care face ca factorul V să fie mai puțin susceptibil la proteoliză prin proteina C activată, realizând astfel o stare de hipercoagulabilitate) se asociază cu creșterea frecvenței sau a severității trombozei venoase în TIH; s-a constatat că bolnavii cu factor V Leiden și TIH nu sunt mai susceptibili pentru tromboză venoasă profundă sau tromboembolism pulmonar decât cei fără această mutație³.

Tablul 1: Efecte in vitro ale activării plachetare în TIH⁹

- agregare plachetară în plasma citratată sau a plachetelor spălate în soluții ce conțin concentrații fiziologice de calciu
- eliberare din granulele a și din granulele dense demonstrată prin exprimarea P selectinei pe suprafața plachetelor și prin eliberare de serotonină plachetară
- sinteză de tromboxan
- generarea unei activități procoagulante incluzând generare de factor 3 plachetar și formare de microparticule derivate din plachete (flow citometrie).

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ



PATOGENIE

În prezent este recunoscut *mecanismul imun* al TIH, cu amplificare în cascadă și prin mecanism de feedback (**Figura 1**). La baza TIH se află o *reacție antigen-anticorp*.

Antigenul este reprezentat de un complex multi-molecular format din heparină și factorul 4 plachetar (FP4). FP4 este o proteină din familia chemokinelor și este eliberată din granulele a plachetare⁵.

Anticorpul este o IgG (IgG-TIH) care se leagă de una sau mai multe regiuni ale FP4 modificate confor-național prin interacțiunea cu heparina sau cu alți anioni (de ex. condroitin sulfat, pentosan polisulfat, polivinilsulfonat)⁵.

Complexele imune antigen-anticorp (IgG-heparină, FP4) formate in situ se leagă de receptorii plachetari FcγIIa, declanșând activarea plachetară. Activarea plachetară a fost demonstrată in vitro pe serul bolnavilor⁹ (**Tabelul 1**).

Deși sunt necesare minim 18 unități zaharidice pentru a lega heparina simultan de trombocite și de antitrombina 111 (AT 111), necesarul minim pentru formarea complexelor imune cu FP4 este de 12-14 unități zaharidice; astfel, moleculele de heparină cu greutate moleculară peste 4000 Da pot produce TIH, dar riscul de formare de anticorpi și de semne clinice de TIH este mai redus decât la heparina nefracționată. *Teoretic, heparinele cu greutate moleculară foarte mică (pentazaharide) sau preparatele heparinice speciale nu produc TIH⁹*.

În prezent este recunoscut că, în paralel cu activarea plachetară, în TIH există și activarea coagulării, prin generare crescută de trombină, aceasta jucând un rol central în patogenia TIH⁵ (**Figura 2**).

Factorii care contribuie la generarea crescută de trombină sunt⁶:

- eliberarea de microparticule procoagulante din plachete;

- generarea de factor tisular ca urmare a activării endoteliului prin IgG-TIH ce reacționează încrucișat cu FP4 legat de glicozaminoglicanii endoteliali;

- neutralizarea heparinei prin FP4 eliberat din plachetele activate.

Generarea crescută de trombină explică cea mai mare parte a tabloului clinic din TIH: starea de hiper-coagulabilitate asociată cu tromboze venoase și arteriale, coagulare intravasculară diseminată decompensată cu hipofibrinogenemie și progresia trombozei venoase profunde spre gangrenă venoasă a membrelor periferice la unii pacienți cu TIH tratați cu cumarinice (warfarină)⁶.

Tabelul 2: Sindroame clinice asociate cu TIH¹³

Tromboembolism venos

- tromboză venoasă profundă (TVP)
- gangrenă venoasă periferică*
- embolie pulmonară
- tromboză de sinus cerebral
- infarct hemoragic suprarenalian

Tromboză arterială

- membre inferioare (aortic distal, iliofemural)
- cerebral
- infarct miocardic
- mai rar intracardiac, membre superioare, renal, mezenteric

Sindrom de activare plachetară acută**

- reacții inflamatorii acute (febră, frison, flush)
- amnezie globală tranzitorie

Leziuni cutanate la locul injectării heparinei (plăci eritematoase, necroze)

*produse de obicei prin tratament cu warfarină a TVP, complicație a TIH

**apare de obicei după bolus intravenos de heparină și se asociază cu scăderea bruscă a numărului de trombocite

Tabelul 3: Sensibilitatea și specificitatea testelor de evaluare paraclinică în TIH^{1,11}

Test	Sensibilitate (%)	Specificitate(%)
Eliberare de serotonină plachetară	> 90	> 90
Agregare:		
- cu plachete spălate	> 90	> 90
- cu plasmă bogată în plachete	50-80	80-90
ELISA heparină-FP4	75-90	75-90

TABLOR CLINIC

Tabloul clinic asociază în grade variate trombocitopenie și complicații trombotice.

Trombocitopenia după administrarea heparinei este de obicei ușoară sau moderată, numărul de trombocite fiind cuprins între 20-150×10⁹/l. În unele cazuri, ea poate să fie relativă, reprezentând numai o scădere cu 30-50% din valoarea inițială, fără a cobori sub limita inferioară a normalului. Se produce între a 5-a și a 8-a zi de tratament (prima zi de tratament cu heparină = ziua 0) și nu este însoțită de manifestări hemoragice¹.

Manifestările clinice cele mai severe în TIH sunt complicațiile trombotice (**Tabelul 2**).

Cele mai frecvente complicații trombotice sunt pe teritoriul venos, respectiv *trombozele venoase profunde(TVP)* și *embolia pulmonară*¹³.

Frecvența formării IgG-TIH și tabloul clinic asociat variază în funcție de condiția clinică a pacientului. Câteva din aceste condiții sunt particulare:

- Astfel, cei cu intervenții chirurgicale cardiace sunt mai susceptibili la formarea de anticorpi în timpul tratamentului cu heparină decât cei cu intervenții ortopedice⁸.
- Starea post-operatorie crește evident riscul de embolie pulmonară ce complică TIH⁸.
- TIH apare mai rar la pacienții cu afecțiuni medicale decât la cei cu intervenții chirurgicale tratați cu heparină nefracționată¹³.

Tabelul 4: Alternative terapeutice pentru pacienții cu TIH care necesită anticoagulare³

Clase terapeutice
Tratamentul de primă intenție
Heparinoizi: Danaparoid
Inhibitori direcți ai trombinei
Tratamente asociate
Antiagreganți plachetari
Imunoglobuline
Anticorpi monoclonali (anti GP IIb/IIIa)
Anticoagulante

- Tromboza venoasă a membrelor superioare se asociază aproape mereu cu utilizarea cateterelor venoase centrale¹³.

Gangrena venoasă a membrelor periferice este un sindrom iatrogen rezultat în urma dezechilibrului între activitatea pro- și anticoagulantă după tratament cumarinic pentru TVP; se definește ca *necroza situată la membrele periferice care complică o TVP, fără semne clinice de ocluzie a vaselor arteriale mari* (puls arterial periferic detectabil la palpare sau prin examen Doppler)¹³. Cumarinicele (warfarina) nu controlează generarea de trombină și produc o scădere severă a proteinei C. Pacienții cu TIH și producție crescută de trombină au risc de depleție de proteină C indusă de warfarină, ceea ce conduce la tromboze microvasculare datorate dezechilibrului tranzitoriu între procesele pro- și anticoagulante. În mod caracteristic, pacienții cu gangrenă venoasă indusă de warfarină au INR >3,5 datorită reducerii severe a nivelului factorului VII, în paralel cu scăderea proteinei C².

Suspiciunea de TIH se formulează de obicei dacă sub tratament heparinic apar fenomene clinice neobișnuite^{1,2}:

- gangrenă venoasă periferică indusă de warfarină la INR peste 3;
- infarct hemoragic suprarenalian cu insuficiență corticosuprarenală acută la pacienți spitalizați;
- simptome sau semne noi apărute la 5-30 minute după bolus de heparină – febră, frison, flush, dispnee, amnezie globală tranzitorie;
- leziuni cutanate la locul injectării heparinei; (aceste leziuni se asociază cu formare de IgG-TIH chiar în absența trombocitopeniei).

EVALUARE PARACLINICĂ

Pentru diagnosticul serologic al TIH se utilizează 2 tipuri de teste: funcționale, de activare și antigenice

Evaluarea funcțională a activării plachetare explorează capacitatea serului sau a plasmii pacientului cu TIH de a activa in vitro plachete normale de la un donor în prezența concentrațiilor terapeutice de heparină. Testele în care se utilizează plachete spălate (de ex. testul de eliberare a serotoninei plachetare sau testul de activare plachetară indusă de heparină) sunt mai sensibile și mai specifice decât cele în care se folosesc plachete din plasmă îmbogățită cu citrat de la donori normali. Este importantă demonstrarea faptului că activarea plachetară indusă de serul testat este dependentă de heparină și că este mediată de receptorii Fc plachetari; aceasta se poate dovedi arătând că activarea plachetară indusă de serul testat este inhibată de un anticorp monoclonal care blochează receptorul Fc¹.

Testele antigenice se bazează pe decelarea anticorpilor care recunosc complexul antigenic FP4-heparină sau FP4-polinivinsulfonat (test ELISA). Interpretarea

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ

lor necesită prudență, deoarece decelează și anticorpilor fără semnificație clinică⁶.

În 10-20% din cazuri pot apărea discrepanțe între rezultatele celor două teste. Un test funcțional pozitiv însoțit de un test antigenic negativ se poate explica prin aceea că IgG-TIH recunoaște un antigen diferit de complexul PF4-heparină. Pe de altă parte, un test funcțional fals negativ se poate datora unor anticorpi de tip IgA sau IgM față de complexul PF4-heparină, care pot fi detectați cu ajutorul testului antigenic^{5,6}.

Pe baza acestor aspecte este indicat să se înceapă evaluarea paraclinică cu un test funcțional (test de eliberare a serotoninei plachetare); dacă se suspectează că testul funcțional este fals negativ se utilizează ELISA pentru detectarea complexului antigenic TIH (în special pentru serurile care au o activare plachetară independentă de heparină)^{1,11} (**Tablelul 3**).

Determinarea in vivo a generării de trombină la pacienții cu TIH include decelarea unor modificări biologice caracteristice¹¹:

- nivele mult crescute ale complexelor trombină-antitrombină TAT (în medie 43-44 μg/l), mult mai mari decât la pacienții cu tromboză venoasă profundă postoperator fără TIH (medie 7,6 μg/l);

- nivel crescut de dimeri D sau
- elemente de coagulare intravasculară diseminată cu hipofibrinogenemie.

Modelul „iceberg“ pentru TIH

TIH trebuie privit ca un sindrom clinico-patologic la care diagnosticul se stabilește pe criterii clinice însoțite în mod obligatoriu de un test paraclinic relevant pozitiv.

John Kelton și Theodore Warkentin au propus un model iceberg pe baza datelor care sugerează că doar o parte din bolnavii la care apar IgG-TIH dezvoltă și trombocitopenie. Complicațiile trombotice se produc aproape exclusiv la cei cu IgG-TIH și trombocitopenie. Acest model are și implicații terapeutice, oferind un substrat teoretic privind semnificația clinică a reactivității încrucișate între IgG-TIH și heparinele cu greutate moleculară mică sau heparinoizi (de ex. danaparoidul sodic)⁹.

TRATAMENTUL TROMBOZEI DIN TIH

Studii clinice retro- și prospective au arătat că 50-70% din pacienții cu TIH dezvoltă tromboze care necesită terapie anticoagulantă eficientă. Metodele

Tablelul 5: Protocoale de tratament cu danaparoid sodic, lepirudină și argatroban în TIH¹¹

Medicament	Recomandare	Indicație	Doză	Întreținere
Danaparoid sodic (fiole 750U)	grad 1B	anticoagulare terapeutică rapidă (PEV)	bolus 1500U la G<60kg; 2250 U la G 60-75kg; 3000 U la G 75-90kg; 3750 U la G >90 kg, urmat de 400 U/oră timp de 4 ore, apoi 300 U/oră 4 ore	*150-200 U/oră pentru menținerea nivelului antiXa la 0,5-0,8 U/ml**
		anticoagulare profilactică (s.c.)	750 U la 12 ore*** (750 U la 8 ore la G 75-90 kg, 1500 U la 12 ore la G >90 kg	
Lepirudină	grad 1C	anticoagulare terapeutică rapidă (PEV)	încărcare 0,4 mg/kg bolus i.v.	0,15 mg/kg/oră ajustând doza pentru APTT 1,5-2,5 ori media limitei normale
Argatroban	grad 2C	anticoagulare terapeutică rapidă (PEV)	inițial 2 μg/kg/min	peste doza inițială ajustat pentru APTT ¹ , 5-3 ori valoarea bazală inițială (fără a depăși 100 sec)

*dacă se preferă, după bolusul inițial se poate administra s.c. (în general 1500 U la 8 ore sau la 12 ore)

**dacă nu se poate determina nivelul antiXa se poate administra în siguranță la majoritatea pacienților, deoarece cu mare probabilitate se ating nivelele țintă de anticoagulare iar sângerările sunt rare; oricum se recomandă monitorizarea tratamentului la cei cu insuficiență renală sau cu tromboze severe, cu risc fatal.

***în general nivelul antiXa va fi 0,1 U/ml în prima zi și va crește la 0,15-0,35 U/ml până în ziua 5 (se măsoară la mijlocul intervalului, la 6 ore după doza de dimineață).

terapeutice clasice (întreruperea heparinei, cu sau fără înlocuirea cu warfarină) sunt deseori ineficiente sau au chiar efecte nefavorabile¹.

Întreruperea tratamentului cu heparină nu este suficientă, chiar în condițiile unei trombocitopenii izolate. Într-un studiu clinic riscul trombotic a fost de 10% la 2 zile de la oprirea heparinei, de 40% la 7 zile și de 50% la 30 zile¹.

Ideală este *înlocuirea heparinei cu un alt agent anticoagulant* eficient, până la normalizarea numărului de trombocite¹.

Tratamentul actual al TIH vizează reducerea generării de trombină fie pe calea inhibării factorului X activat (danaparoid sodic), fie prin inhibarea directă a trombinei (hirudină, argatroban) (Tabelul 4)³.

Danaparoidul sodic este un amestec de glicozaminoglicani anticoagulanți cu activitate preponderent anti Xa; administrarea sa se asociază cu o frecvență mai redusă de reactivitate încrucișată cu IgG-TIH (<5%) decât heparina nefracționată sau heparina cu greutate moleculară mică (90%). Rezultatele tratamentului cu danaparoid arată un răspuns clinic bun, cu recuperare a numărului de trombocite, fără tromboză nouă sau progresivă la peste 90% din pacienți, asociat cu reducerea generării de trombină demonstrată prin scăderea nivelurilor complexelor trombină-antitrombină la pacienții cu TIH¹⁰.

Efectul anticoagulant se monitorizează prin test cromogenic antifactor Xa, mai ales la pacienții cu insuficiență renală sau cu tablou clinic sever; majoritatea pacienților ating nivele terapeutice cu doze standard de danaparoid sodic (Tabelul 5). Nu interferă cu INR, ceea ce permite monitorizarea tratamentului cumarinic asociat^{10,14}.

Chong și colab. au condus un trial clinic randomizat care a comparat tratamentul cu danaparoid sodic și warfarină față de dextran și warfarină; rezultatele au arătat o reducere semnificativă a trombozelor moderate (92% vs. 72%) precum și a trombozelor severe (92% vs. 33%) la combinația danaparoid plus warfarină³.

Hirudina recombinată (lepirudina). Hirudina și lepirudina sunt antitrombinice potente care inactivează direct trombina, fără a necesita cofactor și care, spre deosebire de heparină, pot inactiva trombina legată de fibrina din cheag ce activează plachetele. În urma rezultatelor favorabile a 2 trialuri clinice de fază III, lepirudina a fost aprobată pentru tratamentul trombozei din TIH în Uniunea Europeană (1997) și SUA (1998).

Lepirudina are un timp de înjumătățire de 1,3 ore, se excretă renal, de aceea în insuficiența renală există un risc crescut de sângerare. Efectul său anticoagulant se monitorizează cu APTT (valoare țintă – 1,5-3 ori valoarea medie a limitei normale a laboratorului). O proporție crescută de pacienți (46%) dezvoltă anticorpi antihirudină după cel puțin 6 zile de tratament, care

ocazional conduc la creșterea efectului anticoagulant; de aceea, se recomandă monitorizarea continuă a APTT în cursul terapiei, chiar dacă efectul anticoagulant inițial pare stabil^{1,11}.

Argatroban este un alt antitrombinic sintetic direct cu timp scurt de înjumătățire (sub 1 oră) utilizat cu succes pentru tratamentul TIH în SUA și Japonia. Pare a avea un avantaj față de lepirudină, deoarece se excretă normal în insuficiența renală moderată, însă este necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (Tabelul 5)^{1,11}.

Warfarina se utilizează deseori în terapia TIH. Totuși, recent s-a sugerat că acest tratament are un potențial risc pentru dezvoltarea gangrenei venoase a membrelor periferice, chiar la doze uzuale care realizează o creștere a INR peste nivelul terapeutic. Într-un studiu retrospectiv, gangrena venoasă periferică a fost decelată la 8 din 66 pacienți (12%) cu TVP asociată TIH, tratați cu warfarină².

Pentru evitarea acestei complicații și datorită riscului trombotic crescut în primele câteva zile după întreruperea tratamentului cu heparină în TIH, se recomandă temporizarea terapiei cu warfarină până ce generarea de trombină este adecvat controlată cu danaparoid sodic sau hirudină și se normalizează numărul de trombocite¹.

Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). Deși HGMM induc mai rar formarea de anticorpi, ele sunt la fel de reactive ca și heparina nefracționată în testele de activare cu plachete spălate pe serurile pacienților cu TIH. În plus, s-a observat o creștere a riscului trombotic în cursul tratamentului TIH cu HGMM. Ținând cont și de faptul că sunt disponibili agenți alternativi potenți (danaparoid, hirudină), în general HGMM nu sunt recomandate în tratamentul TIH¹⁰.

Ancrod este un venin defibrinat de șarpe utilizat inițial în tratamentul TIH. Cercetări mai recente au arătat însă că nu reprezintă opțiunea terapeutică ideală deoarece nu reduce, ci probabil chiar crește generarea de trombină la pacienții cu TIH¹.

Transfuziile cu plachete sunt relativ contraindicate pentru profilaxia sângerărilor din TIH acut deoarece, în ciuda trombocitopeniei, peteșiile și alte semne de sângerare nu sunt trăsături clinice TIH, iar transfuziile s-au asociat cu evenimente neclar trombotice. Oricum ele pot fi indicate dacă TIH se complică cu sângerări prin leziuni locale sau alți factori¹.

Terapia adjuvantă

Măsurile terapeutice adjuvante trebuie să vizeze în special *tratamentul complicațiilor* (de exemplu pentru ischemia periferică acută: *trombembolctomie chirurgicală, fibrinoliză*). În cazul unei gangrene venoase periferice cu INR >3 *înlocuirea warfarinei cu fitomenadionă i.v. și administrarea de plasmă* pot salva membrul periferic¹¹.

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ

Eliminarea din circulație a anticorpilor, prin *plasmafereză* coroborată cu corectarea factorilor anticoagulanți naturali pot ameliora evoluția în TIH. *Plasmafereza are indicații la pacienții cu gangrenă venoasă periferică*¹³.

Înteruperea venei cave inferioare prin filtre Greenfield a fost utilizată la pacienții cu TIH complicată cu TVP, dar în unele cazuri s-a asociat cu tromboza masivă a venei cave inferioare și a venelor renale, ca atare filtrele sunt recomandate doar dacă pacientul are risc crescut de tromboembolism pulmonar fatal și nu poate fi tratat cu un anticoagulant eficient¹³.

În caz de trombopenie severă asociată cu tromboze sunt de încercat și *imunoglobulinele (Octagam®)*. *Antiagregantele plachetare și anticorpii monoclonali anti GP IIb/IIIa* sunt de a doua intenție, fiind rezervate situațiilor excepționale.

În sinteză, *recomandările actuale de tratament* în TIH sunt:

1. tratamentul TIH complicat cu tromboză se face cu unul din următoarele anticoagulante: danaparoid

sodic (grad 1B), lepirudină (grad 1C) sau argatroban (grad 1C).

2. în TIH fără tromboză anticoagulantul se administrează până la recuperarea numărului de trombocite, deoarece riscul pentru tromboză ulterioară semnificativă clinic este crescut (grad 2C în comparație cu lipsa tratamentului).

3. nu se recomandă warfarina în monoterapie în tratamentul TIH complicat cu TVP datorită riscului de gangrenă venoasă periferică (grad 1C).

4. warfarina pare a fi sigură în tratarea TIH când se administrează asociată cu un agent anticoagulant eficace care reduce generarea de trombină (danaparoid sodic, lepirudină, argatroban), deși poate fi mai prudentă temporizarea începerii tratamentului cu warfarină până când trombocitele cresc la $>100 \times 10^9/l$ (grad 1C).

5. HGMM sunt contraindicate în tratamentul TIH (grad 1C+).

6. Nu se recomandă administrarea profilactică de transfuzii plachetare pentru tratarea TIH (grad 2C).

Bibliografie

1. Baglin TP. Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis syndrome (HIT): diagnosis and treatment Proceedings of a workshop held in London, 1996 Nov 1. Platelets 1997;8: 72-4
2. Boon DMS, Michiels JJ, Stibbe J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and antithrombotic therapy [letter]. Lancet 1994; 344: 1296.
3. Chong BH Heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 1995; 89 (3): 431-9
4. Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. Hematol/oncol Clin North Am 1996, 10 (2): 457-84.
5. Greinacher A, Potzich B, Amiral J, et al Heparin-induced thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. Thromb Haemost 1994; 71 (2): 247-51
6. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis Semin Thromb Hemost 1995;21 (1): 106-16
7. Hirsch J, Warkentin Th, Shaughnessy S, et al. Heparin and Low Molecular Weight Heparin - mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. Chest 2001, 119, 64S-94S
8. Kappers-Klune MC, Boon DMS, Hop WCJ, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebro-vascular diseases. Br J Haemat 1997, 96: 442-46.
9. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor-4. Blood 1994; 83 (11): 3232-9.
10. Kikta MJ, Keller MP, Humphrey PW. Can low molecular weight heparins and heparinoids be safely given to patients with heparin-induced thrombocytopenia syndrome? Surgery 1993; 114: 705-10.
11. Kleinschmidt S, Seifert UT. Heparin-associated thrombocytopenia (HAT) still a diagnostic and therapeutical problem in clinical practice. Angiology 1995; 46: 37-44
12. Magnani HN Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). an overview of 230 patients treated with organan (Org 10172). Thromb Haemost 1993; 70: 554-61.
13. Tardy B, Tardy-Poncet B, Foumel P, et al. Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 1999; 82: 1199-2000.
14. Vun CM, Evans S, Chong BH. Cross-reactivity study of low molecular weight heparins and heparinoid in heparin-induced thrombocytopenia. Thromb res 1996: 81 (5). 525-32.
15. Warkentin Th. Heparin induced thrombocytopenia, Drug Safety 1997: 17 (5): 325-341

TAZIDIL®

pentru inima ta

TAZIDIL® 20 mg

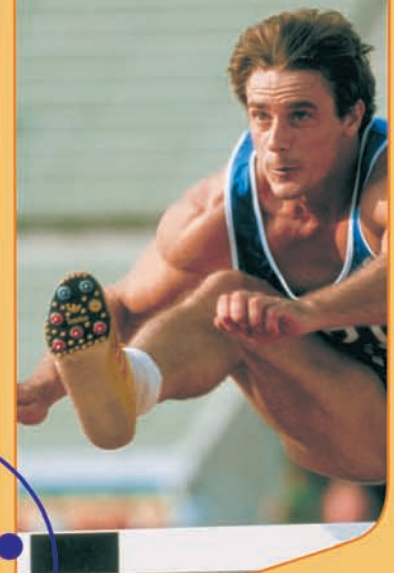
trimetazidină diHCL
(de 3 ori pe zi)

*Conservarea funcției
contractile miocardice
prin inhibarea selectivă a 3-CAT*

*Crește rezerva coronariană întârziind
instalarea ischemiei indusă de efort*

*Scade frecvența crizelor
de angină pectorală*

*Scade consumul
de nitroglicerină*



 **Promedic**

ADIPOCITUL ȘI INFLAMAȚIA SUBCLINICĂ: DE LA ADIPOCITOKINEZĂ LA SINDROMUL INFLAMATOR CRONIC VASCULAR

Ștefan Blaj, Silviu Stanciu,
Ciprian Jurcuț, Lucian Ciobîcă

REZUMAT

Clinica Medicală I, Spitalul Clinic de
Urgență Militar Central „Carol Davila”

Publicarea primelor informații despre leptină la începutul anului 1994 a contribuit substanțial la inițierea unui nou concept în ceea ce privește țesutul adipos, prin rolul important pe care-l joacă acesta în patogeneza unor boli, acela de adevărat organ endocrin datorită numeroaselor molecule pe care le produce, cu acțiuni locale și la distanță dintre cele mai diverse. De atunci și până în prezent, adipocitul a fost epicentrul revoluției moleculare a cercetătorilor care au identificat un număr mare de substanțe, în special proteine, cu o creștere consecutivă exponențială a probabilităților de mecanisme subcelulare, a căror integrare poate constitui baza înțelegerii și decriptării multor secvențe patogenice.

Astfel, după un deceniu de cercetare, s-a conturat o viziune comună asupra țesutului adipos care nu mai este privit ca un rezervor pasiv de stocare a grăsimilor, ci ca un organ implicat activ în homeostazia energetică, capabil să secrete molecule (adipocitokineză) cu impact asupra profilului de risc metabolic și cardiovascular, dintre care citokinele (TNF- α , IL-6, leptina) și alte substanțe cu rol în modularea inflamației (adiponectina, PPAR- γ) par a avea o poziție cheie.

Cuvinte cheie: adipocit, inflamație subclinică, citokine

Obezitatea este o boală metabolică cronică caracterizată prin insulinorezistență ce se asociază cu un risc cardiovascular crescut, risc ce poate fi explicat de implicarea în procesul de ateroscleroză prin o serie de factori de risc precum dislipidemia, hipertensiunea arterială, alterarea toleranței la glucoză, status pro-trombotic, markeri inflamatori¹⁻³.

În prezent, inflamația este acceptată ca mecanism responsabil în inițierea și complicarea aterosclerozei prin celulele inflamatorii implicate (macrofage, monocite, limfocite T), răspunsul inflamator vascular (molecule de adeziune ICAM-1, VCAM-1), dar mai ales prin citokinele ce modulează acest proces^{1,4}.

Relația dintre ateroscleroză cu diversele sale manifestări și diferiți agenți proinflamatori precum PCR, TNF- α , IL-6, a fost extensiv studiată în ultimii ani, nefiind clar dacă aceștia reprezintă un epifenomen sau factori de risc implicați realmente în patogenia bolii aterosclerotice^{1,4}.

Din multitudinea ipotezelor legate de mecanismul inflamației subclinice la nivel vascular (sindrom inflamator cronic vascular), două au câștigat atenția cercetătorilor. Prima ipoteză susține inițierea și perpetuarea inflamației intraarteriale de către macrofagele rezidente ce secretă citokine proinflamatorii ca răspuns la diferiți stimuli⁵.

Cealaltă ipoteză este focalizată pe o serie de activatori externi vasculari precum fumatul, infecțiile mucoaselor, vârsta, obezitatea, ce pot declanșa și susține un răspuns inflamator de intensitate scăzută⁶ (Figura 1).

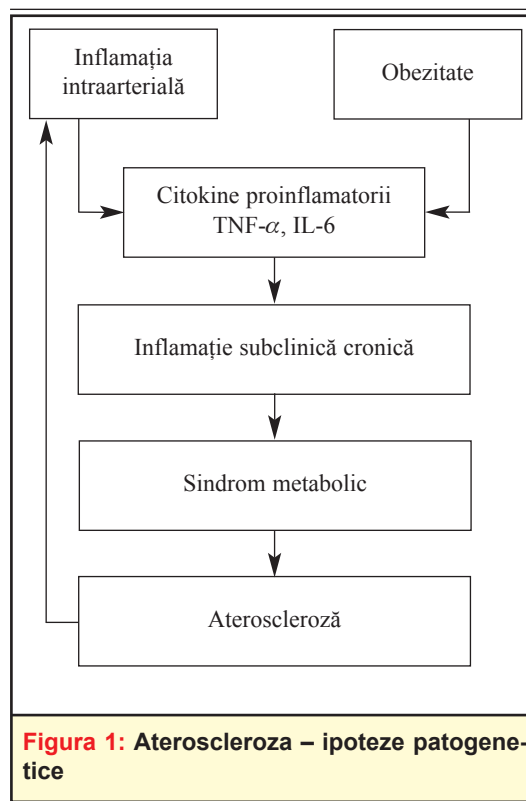
Mai multe studii au încercat să evidențieze implicarea mediatorilor inflamației în procesele prin care obezitatea, în special cea abdominală, determină un risc cardiovascular crescut; cele mai multe s-au focalizat asupra nivelurilor fibrinogenului și ale proteinei C reactive (PCR) ce cresc odată cu indicii obezității^{7,8}.

De asemenea, valorile plasmatiche ale TNF- α , IL-6, P selectinei, ICAM-1, VCAM-1 și ale leucocitelor sunt semnificativ crescute la obezi față de lotul de control⁹.

Aceste rezultate pot fi explicate de arsenalul bogat proinflamator pe care-l deține țesutul adipos, reprezentat în principal de TNF- α și IL-6, care prin acțiunea la nivel hepatic stimulează sinteza de proteine de fază acută (PCR, fibrinogen, fracțiuni ale complementului etc.)^{10,11}.

Dacă ținem cont de aceste constatări, țesutul adipos poate fi locul unde se generează inflamația cronică, responsabilă de riscul crescut al acestor pacienți pentru ateroscleroză, cu tot spectrul ei subclinic sau clinic.

În tot acest ansamblu etiopatogenic, se conturează din ce în ce mai mult ideea că adipocitul poate fi considerat o adevărată placă turnantă între alterările metabolice din constelația sindromului metabolic, în spe-



cial obezitatea și insulinorezistența, și ateroscleroză, datorită rolului important pe care-l joacă în mecanismului inflamator la nivel vascular, prin secreția de produși implicați în modularea inflamației vasculare subclinice (TNF- α , IL-6, adiponectina, PPAR- γ).

TNF- α

Factorul de necroză tumorală (TNF- α) este o citokină proinflamatorie produsă de macrofage, limfocite și țesut adipos, atât în inflamația acută (reactant de fază acută) cât și în cea cronică. Până în prezent, au fost identificate două tipuri de receptori, tipul 1 și tipul 2, localizați (membrana plasmatică a majorității țesuturilor) sau secretați (alterează activitatea TNF- α).

Studiile inițiale efectuate pe modele animale la care au fost induse mutații la nivelul genei ce codifică TNF- α au sugerat indirect rolul acestuia de mediator al insulinorezistenței caracteristică obezității, prin creșterea utilizării periferice a glucozei ca răspuns la insulină, fiind cunoscut că TNF- α scade expresia genei transportorului de glucoză GLUT 4 în culturile de adipocite¹². La oameni, la nivelul plăcii aterosclerotice se găsesc cantități mari de ARNm pentru TNF- α care se pare că este implicat în creșterea activității metaloproteinazelor responsabile de ruperea plăcii¹³. La nondiabetici, diferite mutații la nivelul axului genetic

ADIPOCITUL ȘI INFLAMAȚIA SUBCLINICĂ

TNF- α (în special locusul la nivelul receptorului TNFR2) s-a asociat cu creșterea procentului de țesut adipos și leptină, proporțional cu rezistența periferică la insulină, în timp ce la diabetici au fost semnalate creșteri ale indicelui masei corporale și ale concentrațiilor plasmatiche ale leptinei¹⁴. Totuși, alte mutații la acest nivel au înregistrat relații de asociere cu alte elemente ale sindromului metabolic precum hipertensiunea și dislipidemia¹⁵. La pacienții obezi, TNF- α este hiper-exprimit la nivelul țesutului adipos abdominal comparativ cu subiecții normali, sugerând rolul pe care-l joacă acesta în reglarea activității adipocitare¹⁶.

Studiile genetice au arătat că gena TNF- α este implicată în distribuția țesutului adipos în funcție de sex prin creșterea nivelului de lipoproteinlipază la nivelul țesutului adipos abdominal la bărbați și la nivelul șoldurilor la femeie¹⁷.

Expresia adipocitară a TNFR2 se corelează strâns cu indicele masei corporale și cu obezitatea abdominală, relații mai bine conturate la femeile obeze la care concentrațiile plasmatiche de sTNFR2 sunt proporționale cu insulinorezistența¹⁸.

Totuși, trebuie să recunoaștem că există discrepanțe între rezultatele raportate, care depind în principal de design-ul și metoda studiului. În acest sens, un articol recent plasează TNF- α ca un produs proinflamator cu efect net de prevenție a obezității prin inhibiția lipogenezei și creșterea lipolizei cu facilitarea apoptozei adipocitare¹⁹. În ceea ce privește metabolismul lipidic, se pare că pe modele animale TNF- α produce o creștere cu 25% a nivelului seric de colesterol și o mărire de peste două ori a activității hidroxi-3-metil-glutaril coenzimei A la nivel hepatocitar²⁰. La subiecții sănătoși, nivelele plasmatiche de sTNFR se corelează cu cele ale colesterolului total și ale LDL-colesterolului iar creșterea nivelului de colesterol poate la rândul său să crească activitatea axului TNF- α ²¹. Un subiect fierbinte rămâne legătura dintre TNF- α și hipertensiunea arterială esențială; modelele experimentale au arătat că TNF- α stimulează producția de angiotensinogen și endotelină-1 *in vitro*²². La oameni, locusul genei pentru TNF- α se pare că este implicat în mecanismul insulinorezistenței asociate hipertensiunii, existând chiar o corelație pozitivă obiectivată între nivelele tensionale sistolice, insulinorezistență și concentrațiile serice de TNF- α , la pacienții obezi²³.

INTERLEUKINA 6 (IL-6)

IL-6 este o citokină proinflamatorie produsă de mai multe celule printre care amintim fibroblaștii, celulele endoteliale, miocitele, adipocitele, constituenții stromei vasculare a țesutului adipos. Spre deosebire de TNF- α despre care se presupune că acționează în principal local la nivelul adipocitului

(paracrin), IL-6 se găsește în cantități mari în plasma pacientului obez (o treime este produsă de țesutul adipos) și determină la nivel muscular insulinorezistență, fiind numită și citokină endocrină pleiotropă²⁴.

Studiile efectuate pe șobolani au arătat că IL-6 induce inhibiția celulelor pancreatice în eliberarea insulinei ca răspuns la glucoză, efectul fiind dependent de doză. Administrarea de IL-6 la subiecții normali induce alterări metabolice dintre cele mai diverse, dintre care amintim creșterea nivelului plasmatic al glucozei, creșterea secreției de trigliceride hepatice și scăderea activității lipoproteinlipazei adipocitare²⁵. Nivelele circulante de IL-6 se corelează cu sensibilitatea la insulină, paralel cu creșterea acizilor grași neesterificați, cunoscuți a fi implicați în inducerea insulinorezistenței²⁶. De asemenea, odată cu caracterizarea recentă a receptorilor IL-6 adipocitari, s-a descris o relație liniară între secreția adipocitară de IL-6 și TNF- α , speculându-se și existența unei valori prag a citokinelor care, odată atinsă la nivelul țesutului adipos visceral, poate determina modificări în producerea și acțiunea insulinei²⁷.

Studii recente au demonstrat implicarea IL-6 și în mecanismul hipertensiunii arteriale esențiale prin stimularea mai multor verigi implicate în patogeneză, precum sistemul nervos simpatic²⁸, sistemul renin-angiotensină-aldosteron²⁹, vâscozitatea sanguină prin inducția secreției de către ficat a fibrinogenului³⁰.

De asemenea, prin efectele sale negative vasculare dovedite (disfuncție endotelială, alterarea statusului redox în hipertensiunea arterială, acțiune procoagulantă), IL-6 pare a juca un rol cheie în dezvoltarea patologiei coronariene, fiind considerat în prezent un marker independent important al creșterii mortalității în angina instabilă, cu identificarea necesarului de tratament invaziv precoce, cât și un predictor al infarctului miocardic acut^{31,32}.

LEPTINA

Descrisă inițial ca o proteină secretată numai de adipocit, ce diminuează consumul de alimente și crește producerea de energie, apoi ca un hormon implicat activ în homeostazia energetică și în metabolismul glucozei, în prezent leptina este privită ca o citokină implicată în modularea inflamației, prin acțiunea sa pe receptori din familia celor pentru IL-6³³. Prin acțiunea sa centrală la nivel hipotalamic și prin interacțiunea strânsă cu sistemul nervos simpatic, leptina pare a avea un rol în patogeniza HTA, fapt sugerat de creșterea valorilor tensionale după infuzia de leptină³⁴. De asemenea, la nivel vascular, se pare că există o relație inversă între distensia arterială și concentrațiile plasmatiche de leptină (o creștere cu 10% a concentrației leptinei se asociază cu o scădere cu 1,3 a distensiei

arteriale, ce se corelează strâns cu riscul aterosclerotic), explicând riscul vascular crescut al pacienților obezi (au nivele crescute de leptină)³⁵. Un alt studiu a arătat că nivelele de leptină cresc independent și paralel cu cele ale proteinei C reactive, cunoscută a fi un marker inflamator strâns asociat cu apariția sindroamelor coronariene acute³⁶.

ADIPONECTINA/ACRP 30

Adipocyte complement-related protein (ACRP 30) este o proteină specific adipocitară identificată recent, cu asemănare structurală cu fracțiunea C1q a complementului dar și cu cea a TNF- α , sintetizată în timpul diferențierii adipocitare și secretată în ser în cantitate mare sub acțiunea insulinei, implicată în reglarea metabolismelor glucidic și lipidic^{37,38}. În contrast cu celelalte adipocitokine, studiile au arătat că nivelele serice ale adiponectinei sunt scăzute în obezitate și comorbiditățile ei, precum diabetul zaharat sau insulinorezistență (relație de asociere inversă)³⁹, iar o reducere a IMC cu 21% a fost însoțită de o creștere cu 46% a nivelelor serice de adiponectină⁴⁰.

Datele recente din literatură plasează adiponectina pe poziția de liant între obezitate și ateroscleroză, fapt argumentat într-o anumită măsură prin următoarele rezultate: 1) nivele scăzute de adiponectină la pacienții cu boală coronariană ischemică; 2) efecte inhibitoare pe proliferarea fibrelor vasculare netede; 3) supresează transformarea macrofagelor în celule spumoase la nivel vascular; 4) tratamentul cu adiponectină la șoarecii cu deficiență de apo-E reduce leziunile aterosclerotice^{39,41,42}.

Această poziție între obezitate și ateroscleroză poate fi explicată patogenetic prin relația inversă dintre adiponectină și insulinorezistență, dar mai ales prin modularea cascadei inflamatorii prin legătura cu o serie de agenți inflamatori precum TNF- α , IL-6 și proteina C reactivă. Se postulează că adiponectina este dotată cu efecte antiinflamatorii, fapt susținut de o serie de rezultate: 1) adiponectina reduce capacitatea TNF- α de a induce atașarea monocitelor de culturile de celule endoteliale aortice; 2) TNF- α și IL-6 supresează expresia genei adiponectinei *in vitro*; 3) efectele inhibitoare ale adiponectinei la nivelul sistemului fagocitic; 4) nivelele scăzute de adiponectină se asociază cu nivele crescute de PCR și IL-6⁴³⁻⁴⁶.

PPAR- γ

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ este un receptor nuclear cu structură modulară, ubicuitar prezent (abundent în țesutul adipos și placa aterosclerotică), unul din principalii agenți reglatori ai adipogenezei și ai metabolismului glucozei prin medierea acțiunii insulinei pe diferite țesuturi⁴⁷.

Există studii care arată că liganzii PPAR- γ reduc secreția macrofagică de TNF- α și IL-6, iar activarea PPAR- γ la nivelul liniei celulare precursoră macrofagelor induce expresia CD36 cunoscut a fi un receptor „scavenger” implicat în eliminarea LDL-colesterolului aterosclerotic⁴⁸.

Substanțele din clasa thiazolidindionelor, cunoscute a avea proprietăți de reducere a insulinorezistenței prin activarea PPAR- γ , cresc expresia adiponectinei, sugerând că aceasta poate reprezenta legătura dintre activitatea PPAR- γ și senzitivitatea țesuturilor la insulină⁴⁹.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Adipocitul, prin arsenalul său de substanțe proinflamatorii (TNF- α , IL-6), cât și prin reducerea celor cu efecte antiinflamatorii (adiponectina, PPAR- γ) și poate prin implicarea sa în metabolismul glucocorticoid, poate susține un răspuns inflamator cronic implicat în patogeneza entităților clinice din cadrul sindromului metabolic (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2, dislipidemiile), dar mai ales în procesul aterosclerotic vascular. Controlul balanței dintre produșii proinflamatori și cei antiinflamatori poate fi judecat ca o consecință a interacțiunii factorilor genetici cu cei de mediu dobândiți pe parcursul vieții, precum stresul, inactivitatea fizică, fumatul, infecțiile, excesul de carbohidrați, iar controlul acestora poate avea efecte benefice reflectate în ameliorarea riscului metabolic și cardiovascular. De asemenea, conduitele terapeutice cu acțiune antiinflamatoare pot să influențeze pozitiv inflamația subclinică vasculară și, totodată, riscul cardiovascular.

Obezitatea, considerată până nu demult o condiție cronică caracterizată prin excesul de țesut adipos, poate fi privită în prezent ca o disfuncție metabolică și inflamatorie adipocitară, capabilă să genereze și să întrețină inflamația la nivel subclinic, inflamație ce poate constitui ipoteza unificatoare dintre alterările metabolice ale obezității și patologia aterosclerotică vasculară.

În acest sens, datele din literatura ultimilor ani atribuie inflamației subclinice rol de predictor puternic al evenimentelor cardiovasculare, cu posibilitatea integrării ei printre elementele sindromului metabolic, având în vedere că mecanismul central al acestuia, insulinorezistența, de altfel un marker al obezității, este considerată o stare cronică inflamatorie de intensitate scăzută.

Totuși, cercetările viitoare vor avea de stabilit care este aportul țesutului adipos în tot acest „concert inflamator”, cu necesitatea calculării unui „scor inflamator adipos” care să cuantifice statusul inflamator subclinic adipocitar, în strânsă relație cu inflamația vasculară și riscul cardiovascular.

Bibliografie

- Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 88 (suppl): 10k-15k
- Hâncu N. Obezitatea și dislipidemiile în practica medicală. Infomedica, București 1998.
- Blaj S. Sindromul X Metabolic-o problemă în medicina internă. Amaltea, București 2003.
- Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndrome. *Heart* 2000; 87: 201-204.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease? *Ne Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Review* 2003; 24 (3): 278-301.
- Han TS et al. Prospective study of C-reactive in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-2021.
- McLaughlin T et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106 (23): 2908-2912
- Ziccardi P et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105 (7): 804-809
- Rexford S, Ahima, Jeffery S. Flier. Adipose tissue as an endocrine organ. *TEM* 2000; 11: 327-32.
- Munford RS. Statins and the acute phase response. *N Engl J Med* 2001; 344: 2016-18.
- Uysal KT et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 610-14.
- Kaartinen M, Penttilä A, Kovenen P. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF- α . *Circulation* 1996; 94: 2787-2792.
- Fernandez-Real JM, Vendrell J, Ricart W, Broch M, Gutierrez C, Casamitjana R, Oriola J, Richart C. A polymorphism of the tumor necrosis factor receptor-2 gene is associated with obesity, leptin levels and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:831-837.
- Glenn CL, Wang WY, Benjafeld AV, Morris BJ. Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1943-1949.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95:2409-2415.
- Arner P, Lithell H, Wahrenberg H, Bronnegard M. Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. *J Lipid Res* 1991; 32:423-429.
- Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46:451-455.
- Sethi J, Hotamisligil GS. The role of TNF- α in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 19-29.
- Memon RA, Grunfeld C, Moser AH, Feingold KR. Tumor necrosis factor mediates the effect of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology* 1993; 132: 2246-2253.
- Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Castineira MJ, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor- α receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1999; 146:321-327.
- Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996; 27:1009-1017
- Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Laroche P, Cowley AW, Hamet P. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension* 2000; 36:14-19
- Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1331-1332
- Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4167-4170
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E745-E751
- Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2084-2089
- Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions. *Endocr Rev* 1996; 17:64-102
- Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Ohtani R, Okamoto H. Interleukin 6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol* 2000; 45:201-206
- Lowe GDO, Rumley A. Coagulation, fibrinolysis and cardiovascular disease. *Fibrinolysis Proteolysis* 1999; 13:91-98
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767-1772
- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. Effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286:2107-2113
- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68:437-446
- Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31:409-414
- Singhal I et al. Elevated leptin in teens linked with dangerous artery changes. *Circulation* 2002; Nov:2172-2176.
- Sattar N et al. Leptin levels linked to heart attack risk. *Circulation* 2001; Dec
- Scherer PE, et al. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocyte. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749
- Berg AH, Combs TP, Scherer. ACRP30-adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *TEM* 2002; 13 (2): 84-89
- Ukkola O, Santeniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities?. *J Mol Med* 2002; 80: 696-702
- Yang WS et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-3819
- Fernandez-Real JM et al. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2714-2718
- Okamoto et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767-75
- Ouchi N et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476
- Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokine: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E 527-33
- Yokota et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-1732
- Engeli S et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-7
- Rosen ED; Spiegelman BM. PPAR : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 37731-37734

Colobutine®

Maleat de trimebutină

EFICACITATE REMARCABILĂ



**RESTABILEȘTE FLUENȚA
TRANZITULUI INTESTINAL**

medicament
3x1
zi
compensat

1. Grenier J.F. et al., EST-MEDECINE – Tome – VI No 107/108 – Avril 1986 2. Claude R., G.M. de FRANCE – Tome No. 16 du 23-IV-1976

EXPLORAREA AGREGĂRII TROMBOCITARE ÎN SINDROAMELE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

Simona Avram, Delia Mut Popescu, Anca Lupu, Ana-Maria
Vlădăreanu, Oana Ciocan

REZUMAT

În sindroamele mieloproliferative cronice sunt descrise tulburări cantitative și calitative ale trombocitului, care reprezintă una dintre cele mai importante cauze de manifestări trombo-hemoragice la acești pacienți. Plecând de la această premisă ne-am propus să studiem agregometric trombocitul la pacienții cu suspiciune de mieloproliferare cronică, și la un lot de pacienți cu trombocitoză de cauză necunoscută. Ipotezele de lucru au fost: determinarea frecvenței și a modului de alterare a funcției trombocitare, compararea tulburărilor de agregare trombocitară întâlnite în trombocitemia esențială și respectiv trombocitoza reactivă și stabilirea importanței și a limitelor agregometriei în aceste afecțiuni. Activitatea trombocitară a fost studiată *in vitro* prin aprecierea răspunsului trombocitar la stimularea cu: ADP, epinefrină, colagen, ristocetină și acid arahidonic.

Rezultatele au fost apoi corelate cu timpul de sângerare și manifestările trombo-hemoragice. Răspunsul trombocitar a fost alterat în proporții variate, în funcție de stimul și de tipul sindromului mieloproliferativ cronic. Am întâlnit modificări ale amplitudinii (diminuarea sau chiar absența răspunsului), precum și ale formei curbelor de agregare. Stimulul la care s-au întâlnit cele mai frecvente alterări ale răspunsului trombocitar a fost epinefrina, în câteva cazuri am găsit o scădere marcată, aproape absentă a răspunsului trombocitar la toți stimulii, dar au existat și cazuri cu agregare normală. Corelația dintre aceste modificări, timpul de sângerare și respectiv episoadele trombotice și hemoragice ale pacienților a fost greu de stabilit și uneori discordantă. În investigarea unei trombocitoze evidențierea unor tulburări de agregare orientează diagnosticul spre o mieloproliferare cronică, deși un răspuns normal al trombocitelor nu exclude această afecțiune.

Cuvinte cheie: trombocite, agregare trombocitară, sindroame mieloproliferative cronice, trombocitoză, sindrom hemoragipar, tromboză

U.M.F. „Carol Davila”, Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic „Colțea”

Adresa pentru corespondență:

Dr. Simona Avram, medic specialist
Medicină de Laborator, doctorand, Asistent
universitar U.M.F. “Carol Davila”,
București, Catedra de Hematologie,
Spitalul Clinic Colțea, B-dul I.C. Brătianu
nr. 1, București. Telefon: 021-3142744/232.
Fax: 3110153, E-mail: avrasim@cmb.ro.

INTRODUCERE

În sindroamele mieloproliferative cronice (SMPC), alterările seriilor leucocitară și eritocitară sunt asociate cu tulburări cantitative și calitative ale trombocitelor. Acesta este motivul pentru care complicațiile hemoragice și trombotice apar foarte frecvent la acești pacienți și constituie cauze importante de morbiditate și mortalitate. Defectele calitative ale trombocitelor pot duce la tulburări importante ale hemostazei în acest grup de afecțiuni, alături de alți factori cum ar fi creșterea vâscozității sângelui sau trombocitoza.

La pacienții cu mieloproliferări cronice au fost descrise o serie de alterări funcționale ale trombocitelor¹⁻³. Trombocitele sunt în general hipogranulare, de dimensiuni variate, unele gigante, cu forme bizare. Uneori pot fi găsite pe frotiul de sânge periferic fragmente de megakariocite^{3,4}. Gradul de alterare a funcției trombocitare poate fi apreciat prin evaluarea modificărilor agregării trombocitare, deși aceste modificări nu sunt caracteristice pentru acest grup de boli. Au fost descrise tulburări ale agregării trombocitare în special la epinefrină dar și la colagen și ADP⁴⁻⁶.

Cauzele acestor alterări funcționale pot fi:

a. tulburări în metabolismul acidului arahidonic (scăderea eliberării de acid arahidonic din fosfolipidele membranare, reducerea transformării acidului arahidonic în prostaglandine sau endoperoxizi, scăderea răspunsului trombocitar la tromboxanul A₂⁷.

b. tulburări la nivelul granulelor trombocitare (creșterea secreției granulelor α sau boala dobândită a rezervorului de stocare)^{1,8}.

c. scăderea numărului de receptori $\alpha 2$ – adrenergici, anomalii ale receptorilor specifici de membrană trombocitară (GPIIb/IIIa, GPIb/IX/V), sau creșterea numărului de molecule de GPIV și a receptorului pentru componenta Fc a IgG^{1,9}.

d. au mai fost descrise boala von Willebrand dobândită^{10,11}, reducerea activității procoagulante a trombocitelor sau sindromul Bernard-Soulier dobândit¹².

Sindromul hemoragipar și manifestările trombotice apar în frecvență variată. Timpul de sângerare în majoritatea cazurilor este normal, iar atunci când este prelungit nu poate fi corelat cu tendința la sângerare sau cu tulburările de agregare trombocitară¹³.

Obiectivele acestui studiu au fost:

- determinarea incidenței și a gradului de alterare a agregării trombocitare la un lot de pacienți cu diferite tipuri de mieloproliferare cronică din Clinica de Hematologie Colțea

- corelarea gradului de alterare a funcției trombocitare cu timpul de sângerare și cu manifestările trombo-hemoragice ale acestor pacienți

- compararea alterărilor răspunsului trombocitar

la cazurile de trombocitemie esențială și respectiv trombocitoză reactivă

- stabilirea utilității agregometriei în sindroamele mieloproliferative cronice și în diferențierea unei trombocitemii esențiale de o trombocitoză reactivă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Din cazuistica Clinicii de Hematologie Colțea, am selectat un lot de 81 pacienți cu variate tipuri de mieloproliferare cronică. Acest lot a inclus: 20 pacienți cu trombocitemie esențială, 25 pacienți cu policitemia vera, 14 pacienți cu MMM și 22 pacienți cu LGC.

Parametrii clinico-biologici urmăriți la acești pacienți au fost:

- prezența manifestărilor trombo-hemoragice
- hemoleucograma (număr trombocite, morfologie)
- teste citochimice
- coagulograma (timp de protrombină [PT], timp de cefalină [PTT], fibrinogen)
- agregarea trombocitară
- terapia antiagregantă și cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Agregarea trombocitară a fost studiată *in vitro* cu ajutorul unui agregometru Chrono-Log, prin metoda optică. Trombocitele din plasma proaspătă citrată și centrifugată 15 min. la 1000 r.p.m (plasmă bogată în trombocite – PRP – *platelet rich plasma*) au fost incubate la 37°C, agitate continuu și stimulate cu diverși agonști: ADP, epinefrină, colagen, ristocetină, acid arahidonic. Modificările în timp ale transmisiei optice a PRP comparativ cu plasma săracă în trombocite de la același pacient (*platelet poor plasma* – PPP, prelucrată prin centrifugare 10 min. la 2500 r.p.m.), au fost înregistrate sub forma unei curbe de agregare. Rezultatele au fost interpretate prin comparare cu o curbă normală de agregare trombocitară care are o amplitudine de > 60% pentru toți stimulii, o fază de «lag» de < 60 sec. pentru colagen, ADP și acid arahidonic și forma cunoscută cu două unde de agregare pentru concentrații mici ale stimulului, unde care se unesc într-una singură la concentrații mai mari ale agonistului (**Figura 1A, 1B**). Trebuie să menționăm că în cazurile cu număr foarte mare de trombocite a fost necesară o diluare a PRP pentru a aduce trombocitele la un număr cât mai aproape de normal, în proba de lucru, cu scopul de a evita răspunsurile trombocitare fals normale și pentru a respecta concentrația agonistului.

Rezultatele testelor de agregare au fost apoi corelate cu timpul de sângerare și cu prezența sau absența manifestărilor trombotice și/sau hemoragice ale acestor pacienți.

Pentru realizarea celorlalte obiective, am ales un lot de studiu format din 44 pacienți cu trombocitoză dintre care 20 cu diagnostic confirmat de TE (de fapt aceeași din primul lot) și 24 cu diagnostic de trombocitoză

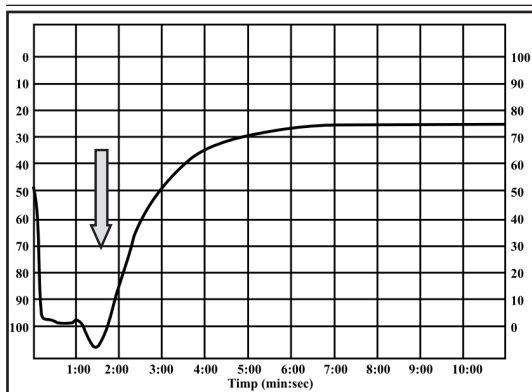


Figura 1A: Agregare trombocitară normală la stimularea cu ADP în concentrație finală de 10 μM; săgeata indică faza de „lag“ care semnifică metamorfoza trombocitară. De menționat că aspectul curbelor de agregare la ceilalți stimuli este asemănător, cu excepția absenței fazei de „lag“ la stimularea cu epinefrină și ristocetina

toză reactivă. Criterii de încadrare în sublotul de trombocitoze reactive au fost:

1. absența trombozei și a sindromului hemoragipar
2. absența splenomegaliei
3. prezența reactanților de fază acută
4. absența modificărilor la nivelul măduvei osoase
5. absența anomaliilor cromozomiale
6. prezența unei cauze cunoscute.

Criterii pentru trombocitemia esențială au fost:

1. trombocitoza
2. prezența sindromului hemoragipar și a manifestărilor trombotice
3. prezența splenomegaliei

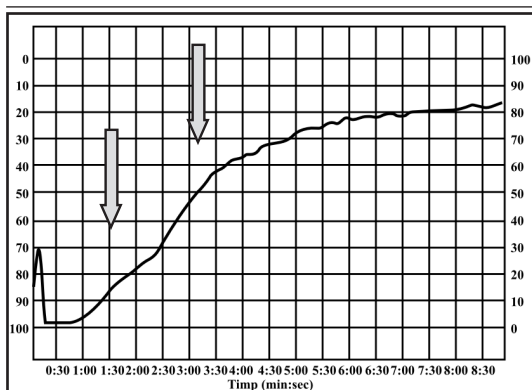


Figura 1B: Agregare trombocitară normală la stimularea cu epinefrină în concentrație finală de 10 μM; la acest stimul și la concentrații finale mai mici ale celorlalți stimuli apar două valuri de agregare: primul semnificând răspunsul direct al trombocitelor la stimul (prima săgeată) iar cel de-al doilea reprezentând secreția trombocitară (a doua săgeată)

Tabelul 1: Proporția și tipurile de alterare a răspunsului trombocitar

Tipuri de răspuns	Epinef. 10μM	ADP 10μM	Colagen 4μg /ml	Ac. Arah. 0,5μM	Ristoc. 1mg/ml
Normal	34%	46%	41%	67%	76%
Absent	20%	7%	4%	18%	2%
Diminuat	46%	46%	43%	14%	23%
Prelungire a fazei de „lag“	-	-	12%	-	-

4. alterări semnificative ale măduvei osoase (proliferarea policlonală, alterarea seriei megakariocitare, fibroza reticulinică)

5. prezența anomaliilor cromozomiale (unde s-a lucrat)

6. absența cauzelor cunoscute de trombocitoză reactivă.

Parametrii urmăriți la pacienții acestui lot au fost:

- hemoleucograma
- clinic (sindrom hemoragipar, tromboze, splenomegalie)
- reactanți de fază acută
- frotiul medular
- anomalii cromozomiale (unde s-a lucrat).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Proporția și tipurile de alterare a răspunsului trombocitar în primul lot de studiu au fost (**Tabelul 1**):

La analiza aspectelor curbelor de agregare am observat următoarele:

- răspunsul trombocitelor la diverși agonști este foarte frecvent alterat în mieloproliferările cronice. Incidența apariției tulburărilor de agregare trombocitară în lotul de studiu este similară cu cea citată în literatură¹⁴.

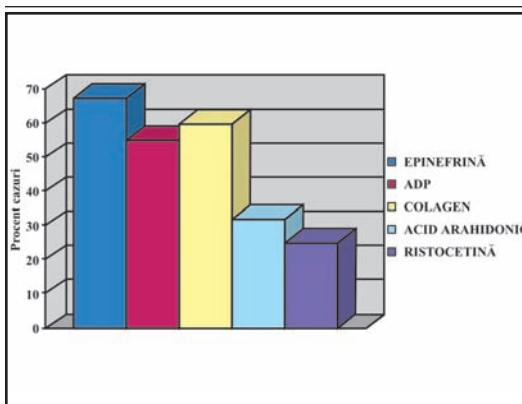


Figura 2: Frecvența alterărilor răspunsului trombocitar la variați stimuli. Cel mai frecvent alterat este răspunsul la epinefrină

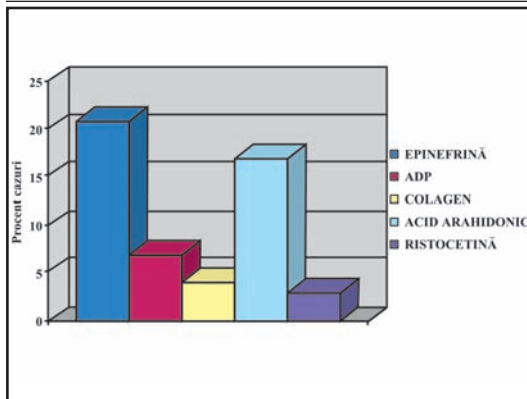


Figura 3: Incidența absenței răspunsului trombocitar la diverși stimuli. Epinefrina este stimulul la care apare cel mai frecvent absența răspunsului trombocitar

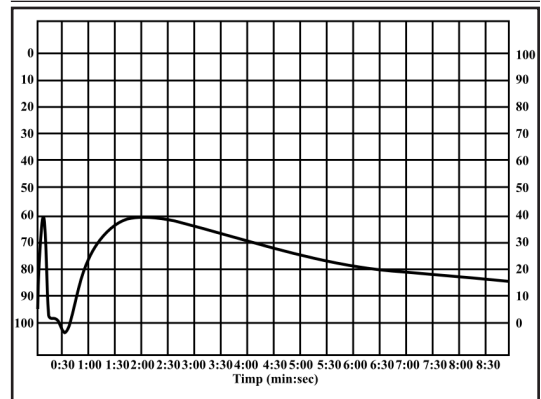


Figura 5: Răspuns anormal al trombocitelor la stimularea cu ADP: absența secreției trombocitare cu formarea de agregate instabile și tendința la de-agregare

- pentru întregul lot de studiu epinefrina reprezintă stimulul la care apare cea mai mare incidență a alterării răspunsului trombocitar (66% din cazuri), urmată de colagen (59% din cazuri) și apoi de ADP (53% din cazuri), iar alterarea răspunsului la ristocetină are cea mai mică incidență (2% din cazuri) (Figura 2).

- epinefrina reprezintă stimulul la care este cel mai frecvent întâlnită absența răspunsului trombocitar (20% din cazuri), urmată apoi de acidul arahidonic (18% din cazuri). Cel mai puțin frecventă este absența răspunsului la ristocetină (2% din cazuri) (Figura 3).

- în 39% din cazurile cu scăderea răspunsului trombocitar la epinefrină, s-a observat un aspect particular al curbei de agregare caracterizat printr-o pantă cu unghiul foarte mic, care poate fi interpretată ca absența agregării secundare deci a secreției trombocitare și un răspuns mult întârziat al trombocitelor (Figura 4).

- răspunsul la ceilalți agoniști a fost alterat în proporții variate. Răspunsul trombocitar la ADP și colagen a fost mai degrabă diminuat decât absent. Pentru ADP răspunsul cel mai frecvent întâlnit a fost de pierdere a unei secundare de agregare (tulburări de secreție trombocitară), cu apariția de agregate trombocitare instabile și tendința la de-agregare (Figura 5).

- un alt aspect particular a fost răspunsul la stimularea cu colagen și anume prelungirea fazei de «lag» (adică faza de metamorfoză trombocitară) peste valoarea normală de 60 sec., asociată cu un răspuns diminuat al trombocitelor (Figura 6). Cel mai frecvent răspuns anormal al trombocitelor la acidul arahidonic a fost diminuarea amplitudinii iar la ristocetină s-au întâlnit cele mai puține modificări (Figura 2).

- în 2 cazuri (unul de policitemia vera și celălalt de trombocitemie esențială) am întâlnit o scădere marcată, aproape absentă, a răspunsului trombocitar la toți stimulii utilizați iar în 22% din cazuri agregarea trom-

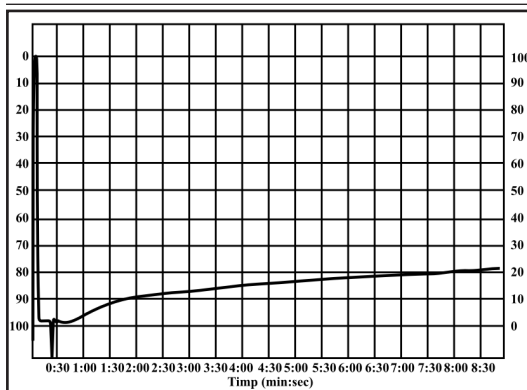


Figura 4: Răspuns anormal al trombocitelor la stimularea cu epinefrină: curbă în formă de pantă cu unghi mic

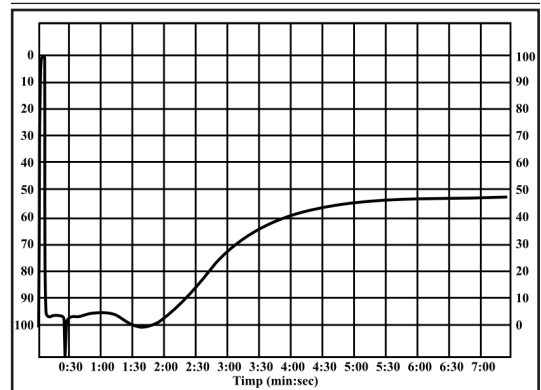


Figura 6: Răspuns anormal al trombocitelor la stimularea cu colagen: prelungirea fazei de „lag”, amplitudine diminuată

Figura 7: Panel de răspuns anormal al trombocitelor la stimularea cu diferiți stimuli (întâlnit în 27% din cazuri)

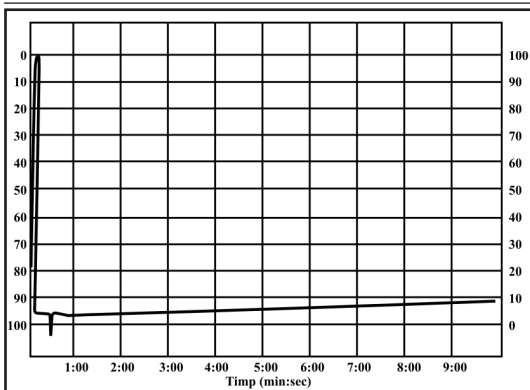


Figura 7A: Răspuns mult diminuat al trombocitelor la stimularea cu epinefrină în concentrație finală de 10 μ M

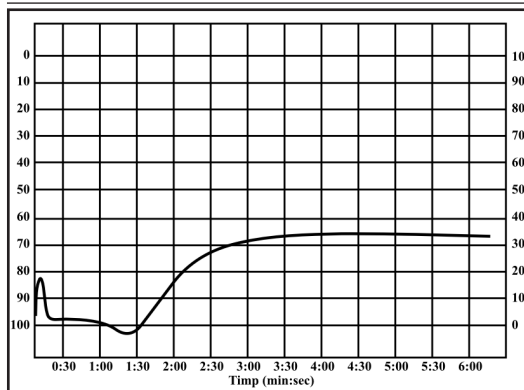


Figura 7C: Răspuns diminuat al trombocitelor la stimularea cu colagen în concentrație finală de 4 μ M

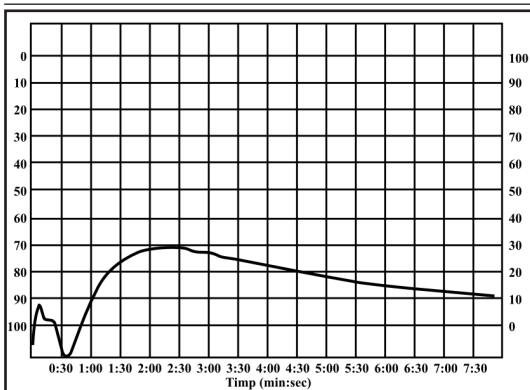


Figura 7B: Răspuns diminuat al trombocitelor la stimularea cu ADP în concentrație finală de 10 μ M, absența secreției trombocitare și tendința la de-agregare

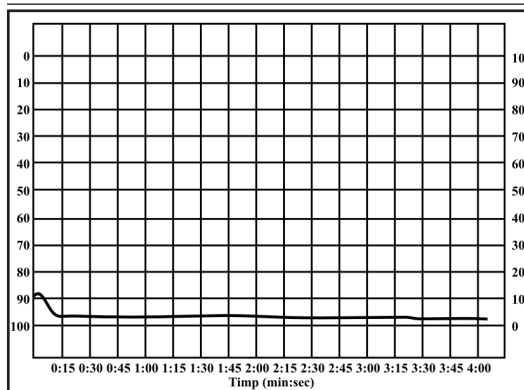


Figura 7D: Absența răspunsului trombocitar la stimularea cu acid arahidonic în concentrație finală de 0,5 μ M

bocitară a fost normală la toți stimulii, dovedind că trombocitele sunt normale funcțional sau încă nealterate.

• analiza curbelor de agregare trombocitară a demonstrat că într-un număr important de cazuri există o combinație de răspunsuri anormale, combinație pe care am încercat să o constituim într-un panel de răspuns trombocitar la variații stimuli.

Acest panel (**Figura 7A-E**) include:

- scădere marcantă sau aspectul caracteristic de curbă în formă de pantă cu unghiul foarte mic, la stimularea cu epinefrină
- absența undei secundare de agregare și tendința la de-agregare la stimularea cu ADP
- scăderea răspunsului la colagen
- scăderea marcantă până la pierdere a răspunsului la acidul arahidonic
- răspuns normal sau ușor scăzut la ristocetină.

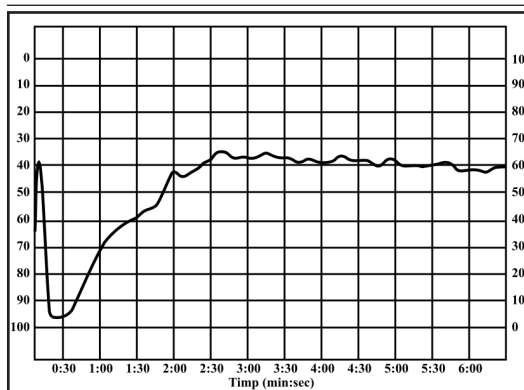


Figura 7E: Răspuns normal al trombocitelor la stimularea cu ristocetină în concentrație finală de 1mg/ml

Acest panel de răspuns trombocitar anormal la diverși agoniști a fost întâlnit în 27% din cazuri.

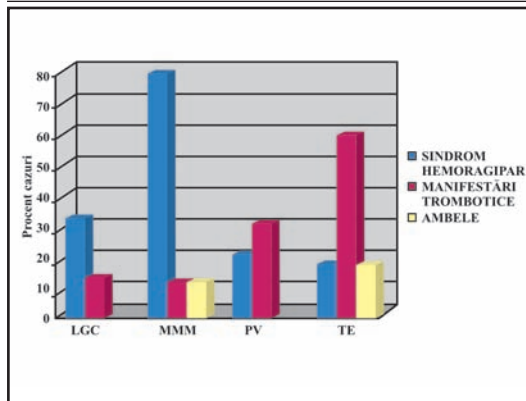


Figura 8: Incidența apariției sindromului hemoragipar și a manifestărilor trombotice în variate tipuri de mieloproliferare cronică

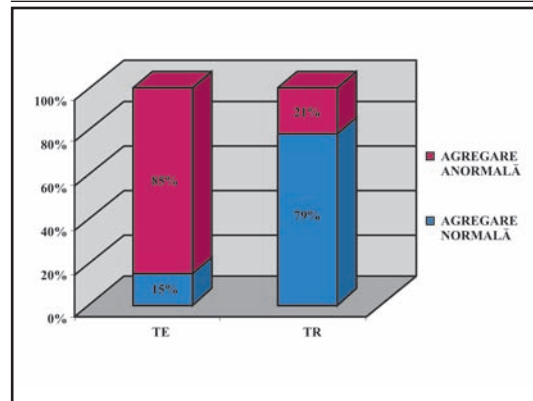


Figura 9: Gradul de alterare a răspunsului trombocitar în grupul cu trombocitemie esențială comparativ cu grupul celor cu trombocitoză reactivă

- sindromul hemoragipar a fost întâlnit în 35% din cazuri și se caracterizează mai ales prin sângerări muco-cutanate. Manifestările trombotice au constat mai ales în tromboze venoase periferice și au fost întâlnite în 27% din cazuri. În 8% din cazuri am întâlnit ambele tipuri de manifestări trombo-hemoragice, și acestea se pare că au fost mai ales trombocitemiei esențiale. Analiza frecvenței de apariție a manifestărilor trombo-hemoragice sugerează faptul că sindromul hemoragipar este mai frecvent întâlnit decât manifestările trombotice; primul se pare că este întâlnit mai ales în MMM iar cel de-al doilea în TE (**Figura 8**). Incidența complicațiilor trombo-hemoragice în lotul nostru de studiu este în consens cu alte studii¹⁵⁻¹⁷.

- timpul de sângerare a fost normal în 83% din cazuri și prelungit în 17% din cazuri.

- am încercat să corelăm modificările agregării trombocitare cu apariția manifestărilor hemoragipare și prelungirea timpului de sângerare dar rezultatele nu au fost concludente, acest fapt fiind citat și de alți autori^{8,15-18}. De asemenea a fost dificilă și neconcludentă asocierea alterărilor răspunsului trombocitar cu tipul de boală mieloproliferativă cronică.

- comparând gradul de alterare a răspunsului trombocitar la pacienții din grupul trombocitemiilor esențiale cu cel al pacienților din grupul trombocitozelor reactive, am constatat că tulburările de agregare trombocitară sunt semnificativ mai frecvente în trombocitemia esențială (**Figura 9**).

CONCLUZII

1. Tulburările de agregare trombocitară în sindroamele mieloproliferative cronice sunt **frecvente**,

complexe (ca modalitate de răspuns și ca tip de stimul) și **variate** (de la caz la caz).

2. Alterarea răspunsului trombocitar la **epinefrină** este cel mai frecvent defect de agregare în acest grup de afecțiuni. Urmează apoi ca frecvență ADP-ul și colagenul.

3. Am întâlnit câteva aspecte particulare ale curbelor de agregare a căror combinație am constituit-o într-un **panel** ce poate fi util în diagnosticul unui SMPC.

4. În sindroamele mieloproliferative cronice, sindromul hemoragipar este mai frecvent întâlnit decât manifestările trombotice și acest fapt demonstrează importanța fiziopatologică a alterării funcționale a trombocitului în aceste afecțiuni.

5. Corelația dintre manifestările trombo-hemoragice, timpul de sângerare și alterările agregării trombocitare este dificil de realizat.

6. Nu s-a putut realiza o corelație între tipul de boală mieloproliferativă cronică și o anumită modalitate de răspuns trombocitar.

7. Un răspuns trombocitar normal nu poate exclude o mieloproliferare cronică dar atunci când este anormal orientează diagnosticul spre această afecțiune. Agregarea trombocitară este **semnificativ mai alterată în TE** comparativ cu trombocitoza reactivă.

9. Explorarea agregării trombocitare **poate fi un criteriu util** în diagnosticul unei trombocitoze.

10. Explorarea funcției trombocitului în aceste afecțiuni este utilă și în **monitorizarea terapiei** cu antiagregante și antiinflamatoare nesteroidiene.

11. Există o serie de **limite** ale acestei explorări, legate de: numărul crescut de trombocite care necesită diluarea plasmăi, de faptul că în cele mai multe cazuri se începe de urgență terapia antiagregantă înaintea realizării testelor de agregare și de faptul că agregarea trombocitară poate fi normală în această patologie.

Bibliografie

1. Holme S., Murphy S., Platelet abnormalities in myeloproliferative disorders, *Clin. Lab. Med.*, 10(4): 873, 1990 Dec.
2. Wehmeier A., Fricke S., Scharf R.E., Schneider W., A prospective study of hemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders, *Eur. J. Haematol.*, 45(4): 191, 1990 Oct.
3. Wehmeier A., Sudhoff T., Meierkord F., Relation of platelet abnormalities to thrombosis and hemorrhage in chronic myeloproliferative disorders, *Semin. Thromb. Hemost.*, 23(4): 391, 1997.
4. Raszeja-Specht A., Skibowska A., Kabata J., Hellmann A., Platelet defects in chronic myeloproliferative disorders, *Acta Haematol. Pol.*, 25(3): 253, 1994
5. Pfliegler G., Boda Z., Udvardy M., Platelet function studies in myeloproliferative disorders, *Fol. Haematol.*, 133: 655, 1986.
6. Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Piletta GC, Platelet aggregation in platelet-rich plasma and whole blood in 120 patients with myeloproliferative disorders, *Am J Clin Pathol.* 95(1):82-6,1991 Jan.
7. Mayordomo O., Carcamo C., Vecino A.M., Arachidonic acid metabolism in platelets of patients with essential thrombocythemia, *Thromb. Res.*, 78: 315, 1995
8. Wehmeier A., Tschöpe D., Esser J., Menzel C., Nieuwenhuis H.K., Schneider W., Circulating activated platelets in myeloproliferative disorders, *Thromb. Res.*, 61(3): 271, 1991 Feb.)
9. Mazzucato M., DeMarco L., DeAngelis V., Platelet membrane abnormalities in myeloproliferative disorders: decrease in glycoproteins Ib and IIb/IIIa complex is associated with deficient receptor function, *Br. J. Haematol.*, 73: 369, 1989.
10. Lopez - Fernandez M.F., Lopez - Berges C., Martin R., Abnormal structure of von Willebrand factor in myeloproliferative syndrome in associated to either thrombotic or bleeding diathesis, *Thromb. Haemost.*, 58: 753, 1987.
11. Budde U., Dent J.A., Berkowitz S.D., Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patient with the myeloproliferative syndrome, *Blood*, 68: 1213, 1986.
12. Berndt M.C., Kabral A., Grimsley P., An acquired Bernard-Soulier-like platelet defect associated with juvenile myeloproliferative syndrome, *Br. J. Haematol.*, 68: 97, 1988
13. Hehlmann R., Jahn M., Baumann B., Kopcke W., Essential thrombocythemia. Clinical characteristics and course of 61 cases, *Cancer*, 61(12): 2487, 1988
14. Lofvenberg E., Nilsson T.K., Qualitative platelet defects in chronic myeloproliferative disorders: evidence for reduced ATP secretion, *Euro. J. Haematol.*, 43: 435, 1989.
15. Vignal C.V., Lourenco D.M., Noguti M.A., Chauffaille M. de L., Kerbaux J., Hemorrhagic and thrombotic complications in patients with myeloproliferative diseases, *Rev. Paul Med.*, 115(6): 1575, 1997 Nov.-Dec.
16. Manoharan A., Gemmell R., Brighton T., Dukley S., Lopez K., Kyle P., Thrombosis and bleeding in myeloproliferative disorders: identification of at-risk patients with whole blood platelet aggregation studies, *Br. J. Haematol.*, 105(3): 618, 1999 Jun.
17. Wehmeier A., Scharf R.E., Fricke S., Schneider W., Bleeding and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders: relation of platelet disorders to clinical aspects of the disease, *Haemostasis*, 19(5): 251, 1989.
18. Baker R.L., Manoharan A., Platelet function in myeloproliferative disorders: characterization and sequential studies show multiple platelet abnormalities, and change with time, *Eur. J. Haematol.*, 40(3): 267, 1988

CREȘTEREA EXPRESIEI RECEPTORILOR DE FIBRINOGEN PE SUPRAFAȚA TROMBOCITELOR LA BOLNAVII UREMICI DUPĂ ADMINISTRAREA FACTORULUI VII RECOMBINAT (rFVIIa), DETERMINAȚI PRIN CITOMETRIE DE FLUX

H. Bumbea¹, D. M. Popescu¹, V. Bumbea², L. Ardelean²,
A. M. Vlădăreanu¹, A. Lupu¹, E. Moisescu³

REZUMAT

Factorul VII activat recombinat (rFVIIa; Novoseven[®], Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) a fost conceput și introdus în tratamentul pacienților cu hemofilie, cu inhibitori la factorul VII. O serie de autori au observat că rFVIIa este eficace și în alte cazuri de sindroame hemoragipare, cum sunt trombopatiile dobândite. Am studiat modificările care apar la nivelul glicoproteinelor din membrana trombocitară, după administrarea rFVIIa la pacienții cu sindroame hemoragipare cu sau fără CID asociat. Pacienții au fost aleși dintre pacienții uremici cu sindrom hemoragipar fără trombocitopenie. Pentru a evidenția modificările care apar în micromediul endotelial am urmărit expresia glicoproteinelor de suprafață trombocitară cum sunt GPIIb/IIIa, GPIb/IX și P-selectina, receptori cu rol major în coagulare. Am administrat rFVIIa la 7 pacienți (5 bărbați și 2 femei) cu insuficiență renală acută și uremie, având tulburări hemoragipare fără răspuns la tratamentul cu transfuzii de masă trombocitară, plasmă proaspătă, congelată și crioprecipitat. Patologia primară a acestor bolnavi a fost sindromul CID asociat cu intervenții chirurgicale (2 cazuri), sindrom hepatorenal, sepsis (peritonită, colecistită acută) și nu prezentau trombocitopenie severă care să explice sindromul hemoragipar.

Răspunsul la rFVIIa a fost spectaculos, cu oprirea sângerării după prima doză de Novoseven. Probele de sânge au fost recoltate înainte de administrare, la 2 ore de administrare și la 24 ore după administrare. Analiza receptorilor trombocitari s-a realizat prin imunofenotipare trombocitară pe un citometru de flux Coulter Epics XL.

Am găsit la toți pacienții o expresie inițială diminuată a receptorilor de fibrinogen CD 61-CD 41, (44-61%), o scădere mică a CD 42a-CD 42b și expresie variabilă a CD 62 P. După administrarea rFVIIa am observat creșterea semnificativă a receptorilor de fibrinogen (75-91%) și modificări variabile ale celorlalți receptori menționați. De asemenea, am observat o creștere direct proporțională cu doza de Novoseven, precum și diminuarea expresiei receptorilor de fibrinogen, direct proporțională cu severitatea hemoragiei și a nivelului D-dimerilor.

Cuvinte cheie: imunofenotipare, rFVIIA, receptori, trombocite.

¹Clinica de Hematologie Colțea, București
²Spitalul de Urgență Floreasca București,
Secția Nefrologie-Dializă
³Spitalul de Urgență Floreasca București,
Secția Terapie Intensivă

INTRODUCERE

Factorul VII activat recombinat (rFVIIa; Novoseven[®], Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) a fost conceput și introdus în tratamentul pacienților cu hemofilie cu inhibitori la factorul VIII⁵. O serie de autori au observat că rFVIIa este eficace și în alte cazuri de sindroame hemoragipare, cum sunt trombopatiile dobândite²⁻⁴. Pornind de la aceste observații, ne-am propus studiul modificărilor care apar la nivelul glicoproteinelor din membrana trombocitară după administrarea rFVIIa la pacienții cu sindroame hemoragipare cu sau fără CID asociat^{6-9,11,13}. Pacienții au fost aleși dintre pacienții uremici cu sindrom hemoragipar fără trombocitopenie^{12,14}. Pentru a evidenția modificările care apar în mediul endotelial am urmărit expresia glicoproteinelor de suprafață trombocitară cum sunt GP IIb/IIIa, GP Ib/IX și P-selectina. Am ales acești receptori membranari datorită rolului lor major în coagulare: GP IIb/IIIa (CD61/CD41) este receptorul de fibrinogen, și prezența sa pe suprafața trombocitelor este esențială pentru agregarea trombocitelor. GP Ib/IX (CD42a/CD42b) este receptorul pentru factorul von Willebrand și este necesar pentru adeziunea trombocitelor pe suprafața endotelială. P-selectin (CD62P) este factorul de activare trombocitară cu rol în stabilizarea agregării trombocitare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienții incluși în studiu au fost selectați dintre pacienții uremici care prezentau sindrom hemoragipar fără trombocitopenie. Am utilizat administrarea de rFVIIa la 7 pacienți, 5 bărbați și 2 femei, cu insuficiență renală acută cu uremie și sindrom hemoragipar care nu a răspuns la tratamentul cu masă trombocitară, plasmă proaspătă congelată și crioprecipitat. Boala de bază a fost sindromul de coagulare vasculară diseminată (CID) asociată cu intervenții chirurgicale, sindrom hepatorenal, sepsis (peritonită, colecistită acută). Toți acești pacienți nu prezentau trombocitopenie severă care să explice sindromul hemoragipar.

Am utilizat analiza receptorilor de membrană trombocitară prin imunofenotipare trombocitară prin citometrie de flux. Am recoltat de la pacienți câte 3 ml sânge periferic în vacutainer cu citrat de sodiu (Beckton-Dickinson), iar analizele au fost efectuate în 4-6 ore de la recoltare. Probele de sânge au fost recoltate înainte de administrarea rFVIIa și la 2 ore după administrare.

Pentru analiza trombocitelor marcate am utilizat un citometru de flux Coulter Epics XL.

Protocolul de imunofenotipare trombocitară a fost cel curent folosit¹. Trombocitele se obțin din sânge periferic recoltat în vacutainer cu EDTA. Proba de sânge se centrifughează la 200 γ și 20°C timp de 10 minute, obținându-se plasmă bogată în trombocite.

Aceasta se centrifughează la 800 γ și 20°C timp de 10 minute pentru a se obține concentratul de trombocite, care este spălat de trei ori cu tampon fosfat salin (PBS) care conține EDTA (0,009 mol/L Na₂ EDTA; 0,01 mol/L Na₂ HP0₄; 0,0018 mol/L KH₂P0₄; 0,17 mol/L NaCl și 0,0033 mol/L KCl) și apoi se fixează prin incubare 10 minute la temperatura camerei cu paraformaldehidă 2% în PBS-EDTA. Trombocitele fixate sunt spălate de 2 ori cu PBS-EDTA și se ajustează concentrația la 5 \times 10⁹/L. O cantitate de 200 μ L de suspensie de trombocite astfel preparată este introdusă în tuburi de polistiren conținând 30 μ L de albumină bovină 5% și incubată 15 minute cu anticorpi monoclonali conjugați cu fluorocromi pentru receptorii de membrană trombocitară: CD61 (FITC), CD41 (PE), CD42a (FITC), CD42b (PE) și CD62P (FITC) – produși de Coulter-Immunotech. Apoi se adaugă PBS rece (4°C) și se analizează în citometrul de flux, utilizând pentru analiză protocolul de imunofenotipare trombocitară din System II Software ver. 3.

REZULTATE

Înainte de administrarea Novoseven am observat la toți pacienții că expresia receptorilor CD61/CD41 era diminuată (între 44 și 61%), a receptorilor CD41a/42b discret diminuată, iar cea a receptorului de activare membranară CD62P era variabilă.

După administrarea Novoseven am găsit la toți pacienții o creștere semnificativă a expresiei CD61/CD41 (între 75-91%) și schimbări nesemnificative ale expresiei CD42a/CD42b și CD62P. Răspunsul clinic la administrarea rFVIIa a fost spectaculos, cu oprirea sângerării după prima doză de Novoseven. Mai mult, s-a observat un răspuns crescut dacă s-au administrat 2 doze de Novoseven (60 UI).

În plus, am observat că diminuarea expresiei CD61/CD41 se corelează cu gradul de severitate a sindromului hemoragipar.

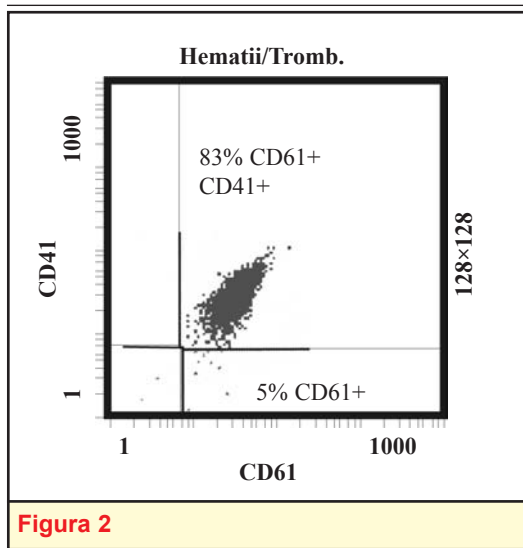
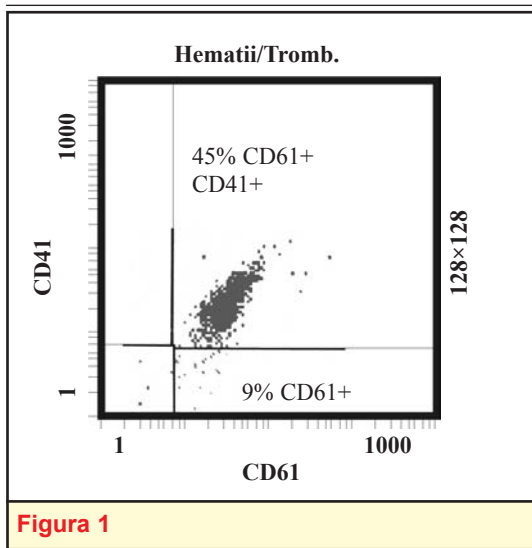
Pentru exemplificare, se prezintă pe scurt 3 cazuri semnificative dintre cele observate (și prezentate anterior) cu histogramele determinărilor receptorilor CD61/CD41, prin imunofenotipare trombocitară.

Cazul 1. Bărbat în vârstă de 63 ani, internat cu diagnosticul de hematom retroperitoneal cu insuficiență renală acută și CID după actul operator.

Înainte de administrarea Novoseven a prezentat o expresie de 45% a receptorilor CD61/CD41 (**Figura 1**), iar după administrare, această expresie a crescut la 83% la 2 ore (**Figura 2**) și la 61% pentru CD61/CD41 și 33% pentru CD61 la 24 de ore.

Cazul 2. Femeie în vârstă de 78 ani, cu sepsis și insuficiență renală acută, prezintă o expresie de 40% pentru receptorii CD61/CD41 și 37% CD61 (**Figura 3**), iar după 2 ore de la administrarea Novoseven, 54% pentru CD61/CD41 și 28% pentru CD61+ (**Figura 4**). La 24 ore prezintă 67% pentru CD61/CD41 și 17% pentru CD61+ (**Figura 5**).

RECEPTORII DE FIBRINOGEN LA BOLNAVII UREMICI



Cazul 3. Bărbat de 42 ani, internat cu ocluzie intestinală și peritonită, insuficiență renală acută și CID. Prezintă expresia CD61/CD41 31,7% și CD61+ 24% înainte de administrarea Novoseven (**Figura 6**), iar la 2 ore, 39% CD61/CD41 și 8,5% CD61+, cu CID extrem de sever, cu D-Dimeri 2000 mg/dl, astfel că a primit o doză dublă de Novoseven, de 120 UI. La 24 ore prezintă o creștere la 56% CD61/CD41 cu 32% CD61+.

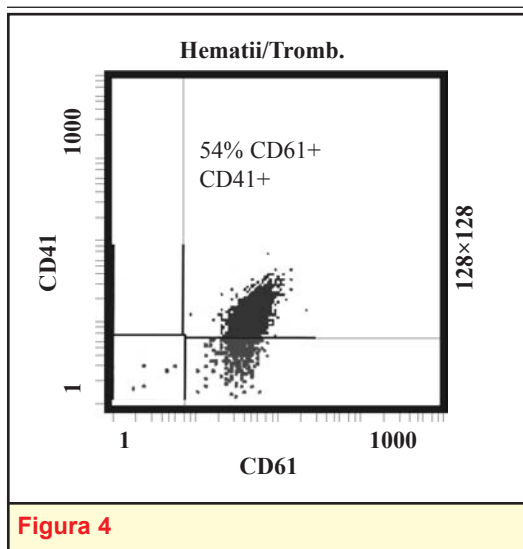
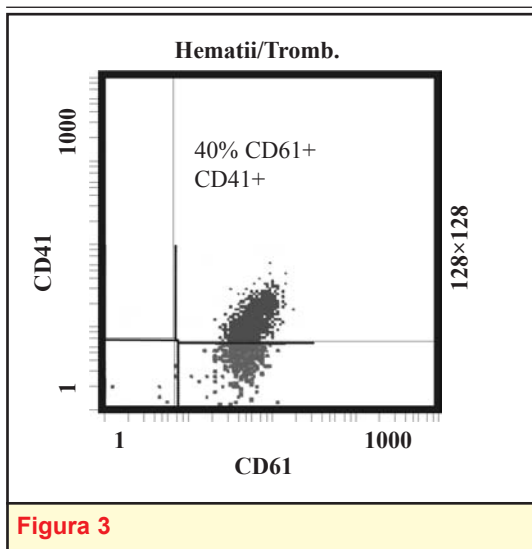
ANALIZA STATISTICĂ

Pentru evaluare statistică, datele rezultate din acest studiu au fost introduse și prelucrate în cadrul programului de prelucrare statistică avansată varianta 8.0. Numărul mic de cazuri ($n=4<5$) nu a permis efectuarea unei analize statistice amănunțite, dar cu toate

acestea efectuarea unor calcule statistice: DS (deviație standard), ES (eroare standard), test t, teste parametrice și non-parametrice pentru analiza distribuției și corelației între diferite eșantioane ne-au ajutat să sugerăm unele concluzii interesante despre mecanismul de acțiune al rVIIa.

Rezultatele sunt prezentate în tabele, cu indicarea extremelor distribuțiilor (**Tabelul 2**) și a valorilor medii pe un interval de încredere de 95%. În același timp, variația distribuției grupelor de receptori este prezentată în diagrama 1 (tip boxplot) în care este prezentată și variația valorii medii. Tehnic, în această diagramă sunt prezentate 3 categorii de informații:

1. un interval al extremelor, calculat statistic (**Tabelul 2**) pentru fiecare nivel menționat și reprezentat prin 2 dimensiuni orizontale;



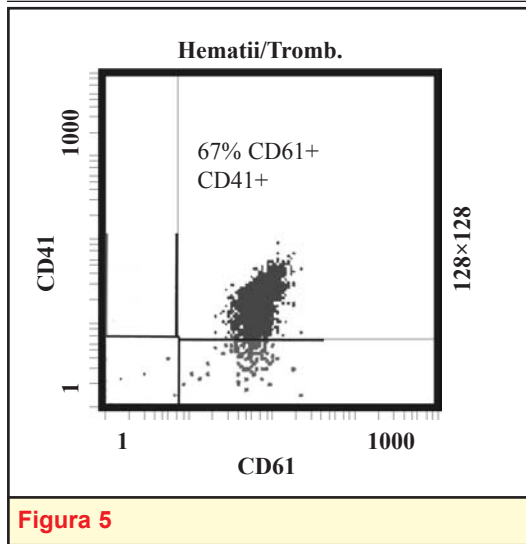


Figura 5

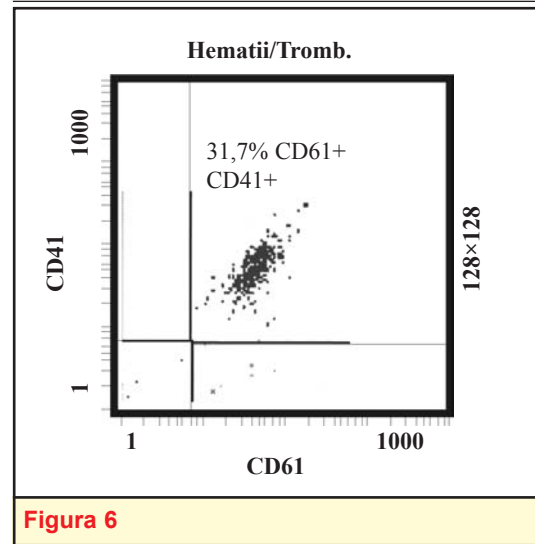


Figura 6

2. distribuția valorilor diferiților parametri, reprezentați grafic de un dreptunghi comparativ cu valorile extreme specificate;

3. media valorilor parametrilor grupului respectiv (dimensiunea orizontală grosă).

Creșterea numărului de receptori în cele 2 momente după administrarea de rFVIIa este vizibilă (Figura 7).

Analiza statistică are în vedere distribuția valorilor diferiților parametri, după cum urmează:

- hemoglobina (Hb) în 2 momente: în ziua administrării rFVIIa și la 24 h după aceea;
- numărul de trombocite în aceleași 2 momente;
- ureea și creatinina serică în cele 2 momente menționate.

Receptorii de fibrinogen – GP IIb/IIIa (CD61/CD41) sunt determinați în 3 momente: înainte

de administrarea rFVIIa (r11), la 2 ore după administrare (r12), și la 24 ore după administrare, fiind exprimate în procente ca rezultat al determinării lor prin imunofenotipare (Tabelul 1). Această analiză statistică a urmărit să arate existența sau inexistența unor corelații statistice între variația diferiților parametri și anume:

1. există o legătură între gradul hemoragiei (exprimată prin Hb) și gradul de inhibiție al receptorilor anterior menționați (r)?
2. există o legătură între nivelul trombocitopeniei și același grad de inhibiție al receptorilor trombocitari?
3. care este legătura dintre gradul uremiei (cuantificat prin valorile ureei și creatininei) și gradul de inhibiție al receptorilor?

REZULTATELE ANALIZEI STATISTICE

La primele două întrebări răspunsurile sunt destul de clare, din următoarele motive:

- numărul mic de cazuri (n=4), ca și distribuția între valori extreme mari nu permit o evaluare statistică nici măcar la un nivel de semnificație de 90%– $p < 0,07$;
- la acest număr de cazuri determinările valorilor hemoglobinei și numărul de trombocite au variații aleatorii, dar perfect explicabile în contextul clinic – transfuzarea repetată dar „neuniformă” statistic pentru lotul studiat.

Din această perspectivă pare că *cei doi parametri nu s-ar corela cu nivelul receptorilor*, în sensul că variația crescătoare a acestora nu depinde de variația descendentă a Hb și numărul de trombocite;

- lotul r11 (nivelul receptorilor CD61/CD41 la momentul inițial) este uniform statistic la un nivel de semnificație $p < 0,06$ (93%). Deviația standard relativ mare (13,2143) este explicabilă prin faptul că valoarea

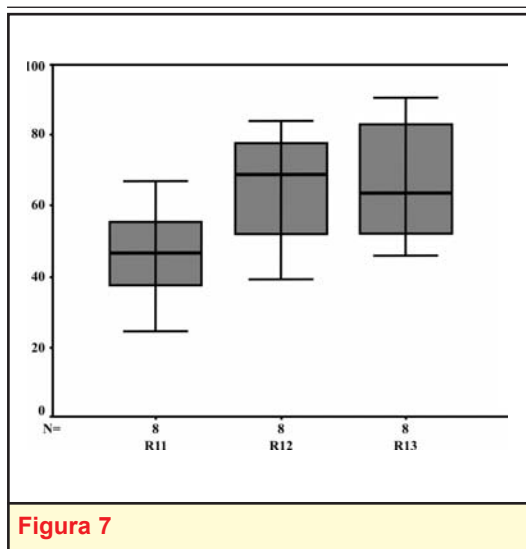


Figura 7

RECEPTORII DE FIBRINOGEN LA BOLNAVII UREMICI

de 31,7% << 47,15 care reprezintă media acestui lot. De o importanță deosebită apare însă explicația medicală a acestei situații: *gradul crescut al inhibiției receptorilor în acest caz coincide cu diagnosticul de CID* (acest caz fiind singurul la care s-au identificat D-dimeri);

- loturile r12 și r13 se încadrează în aceeași tendință a lotului anterior, la nivele de semnificație comparabile pentru care acredităm aceleași explicații;

- loturile pentru creatinina (cr.1 și cr.2) sunt uniforme și nu se corelează cu nivelul receptorilor în cele 3 momente;

- evaluarea parametrului uree în cele două momente (uree1 și uree2) arată tendința descrescătoare clară a acestuia;

- analiza parametrului CD61/CD41 (r) în cele 3 momente (r11, r12, r13), arată tendința crescătoare a acestuia la două și respectiv 24 ore de la administrarea rVIIa;

- analiza prin testul non-parametric al univariației (Tabelul 1) pentru perechile uree1-r11 și uree2-r12 arată un nivel de semnificație de 0,918 în cazul primei perechi și de 0,197 în cazul celei de a doua. Metoda statistică de analiză a perechilor, deși arată un interval larg de valori (Tabelul 2) pentru un nivel de semnificație de 95%, arată în mod evident că între tendința descrescătoare a nivelului ureei și tendința crescătoare a nivelului receptorilor CD61/CD41 există și o corelație statistică nu numai clinică.

DISCUȚII

În studiul nostru am găsit o expresie diminuată a receptorului de fibrinogen (GPIIb/IIIa) pe suprafața trombocitului, la pacienți cu uremie și sindrom hemoragiar, fără trombocitopenie semnificativă pentru sindromul hemoragiar. După administrarea rVIIa, am constatat o creștere semnificativă a expresiei receptorilor de fibrinogen la 2 ore, de exemplu, de la 42 la 72% sau de la 61 la 91%. Această creștere a expresiei receptorilor de fibrinogen se menține și la 24 ore, atunci când este stăpânit sindromul hemoragiar, sau dispare în cazul în care hemoragia nu este stăpânită. Analiza statistică a rezultatelor obținute ne-a permis să desprindem următoarele concluzii:

1. nu am găsit nici o relație statistică sau clinică între severitatea sindromului hemoragiar și nivelul de diminuare a receptorului de fibrinogen.

Tabelul 1: Analiza univariație

	Medie	Deviație standard	Valori lipsă	Valori extreme
Uree 1	145,7500	22,3514	0	0
Uree 2	132,0000	46,3968	0	0
Cr. 1	5,1750	4,1892	0	0
Cr. 2	4,1500	3,7381	0	0
R11(%)	47,1100	13,2143	0	0
R12(%)	64,0000	19,0527	0	0
R13(%)	75,1500	15,7562	0	0

2. nu am găsit nici o corelație între nivelul trombocitopeniei și nivelul de inhibiție al receptorului de fibrinogen.

3. după administrarea rVIIa am constatat o creștere evidentă a expresiei receptorului de fibrinogen pe suprafața trombocitelor, la 2 ore cât și la 24 ore. Numărul mic de cazuri studiate nu ne permite evaluarea corelației dintre gradul mare de inhibiție al receptorului de fibrinogen CD61/CD41 și prezența D-Dimerilor, precum și cu creșterea slabă a expresiei receptorului după administrarea rVIIa în cazul prezenței D-Dimerilor.

4. am găsit o corelație între nivelul crescut al retenției azotate și gradul de diminuare a expresiei CD61/CD41 pe suprafața trombocitelor.

5. creșterea numărului de receptori de fibrinogen la 2 ore după administrarea rVIIa se corelează statistic cu nivele mai mici ale retenției azotate (ale uremiei), dar reducerea lor în comparație cu momentul 1 nu este semnificativă, ceea ce ne permite să concluzionăm că această creștere a expresiei receptorilor de fibrinogen este strict datorată administrării rVIIa.

În concluzie, modificările expresiei receptorului de fibrinogen detectat prin imunofenotipare prin citometrie de flux susțin efectul factorului VII activat recombinat în trombopatia funcțională, cum se poate întâlni la bolnavii uremici. Observațiile noastre constituie o bază de lucru pentru identificarea mecanismului prin care rVIIa ameliorează uneori spectaculos sindromul hemoragiar în afecțiuni nehematologice, iar determinarea modificărilor care apar la nivelul receptorilor de fibrinogen poate fi utilizată pentru urmărirea eficienței tratamentului cu rVIIa.

Tabelul 2: Analiza diferențelor și distribuțiilor perechilor

Perechi	Diferența perechilor			Interval (extreme)*		t	df	Semnif.
	medie	DS	ES	INF.	SUP.			
Uree 1-r11	98,60	25,012	12,506	58,799	138,4	7,884	3	0,004
Uree 2-r12	68	33,111	16,555	15,313	120,68	4,107	3	0,026

*la un nivel de semnificație de 95%

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Bibliografie

1. Lina Teresa Romero-Guzmán, Xavier Lopez-Karpovitch, Rogelio Paredes, Olga Barrales-Benitez, Josefa Piedras, Hemostasis & Thrombosis, Detection of platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry for the diagnosis of immune thrombocytopenia: a prospective study and critical review, *Haematologica* 2000; 85:627-631.
2. Hoffman M, Monroe III DM. The action of high dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. In: *Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders. Semin Hematology (suppl) 2001; in press.*
3. Bajaj MS, Rana SV, Wysolmerski RB, et al. Inhibitor of the factor VIIa-tissue factor complex is reduced in patients with disseminated intravascular coagulation but not in patients with severe hepatocellular disease. *J Clin Invest* 1987; 79: 1874-1878.
4. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 912-918.
5. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven®) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80: 773-778.
6. Meijer K, Peters FTM, van der Meer J. Recurrent severe bleeding from gastrointestinal angiodysplasia in a patient with von Willebrand's disease, controlled with recombinant factor VIIa. *Blood Coag Fibrin* 2001; 12:211-213
7. Tengbom L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa [letter]. *Thromb Haemost* 1996; 75: 981-982
8. Peters M, Heijboer H. Treatment of a patient with Bernard-Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa [letter]. *Thromb Haemost* 1998; 80: 352
9. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1999; 94: 3951-3953
10. Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm M, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; (suppl 1) 26: 159-164
11. Bemstein DE, Jeffers L, Erhardtson E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930-1937
12. Moisescu E, Ardelean I, Simion I, Muresan A, Ciupan R. Recombinant factor VIIa treatment of bleeding associated with acute renal failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 575-577
13. Monroe DM, Hoffman M, Allen G, Roberts H. The factor VII-platelet interplay: Effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 373-377
14. Revesz T, Arets B, Bierings M, van den Bos C, Duval E. Recombinant factor VIIa in severe uremic bleeding. *Thromb Haemost* 1998; 80: 353.

ALPRAZOLAM

Primul produs generic românesc



Compensat

anxietate
panică
depresie
fobie

Ca să ai totul
sub control



Companie certificată GMP

S.C. LaborMed Pharma S.A.
Splaiul Independenței 319, sector 6, București
Tel: 021-41.08.750; 021-21.26.825; Fax: 021-22.13.160
e-mail: clienti@labormedpharma.ro; site: www.labormedpharma.ro;
Linie telefonică permanentă: 0800 830303

Societatea Română de Medicină Internă



PRIMUL CONGRES NAȚIONAL DE MEDICINĂ INTERNĂ

- După 1989 -

**Târgu Mureș, România,
15 - 17 aprilie 2004**

www.medicinainterna.ro



DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ ȘI STRESUL PROFESIONAL: UN STUDIU CAZ-CONTROL

Dan L. Dumitrașcu, L. Stănculete, S. Albu

REZUMAT

Stresul este unul dintre factorii de risc majori ai dispepsiei funcționale. Stresul profesional nu a fost încă investigat în dispepsia funcțională în țara noastră. Scopul acestei lucrări este evidențierea posibilului rol al stresului profesional în apariția simptomelor dispeptice. S-a aplicat chestionarul de expunere la factorii de stres profesional al lui Theorell pe două loturi de subiecți comparabili. Au fost alcătuite 2 loturi: un lot de 30 pacienți cu dispepsie funcțională și un lot cu 30 de subiecți de control. Rezultatele au arătat diferențe semnificative la scalele care măsoară solicitarea psihică în muncă, controlul muncii, aspectul social la locul de muncă, riscurile la locul de muncă.

Cuvinte cheie: Dispepsie funcțională, stres profesional.

Adresa pentru corespondență:

Conf. Dr. Dan L. Dumitrașcu, Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Str. Croitorilor 19-21, 410162 Cluj, e-mail: ddumitrascu@Cluj.astral.ro

INTRODUCERE

Dispepsia funcțională este una dintre cele mai comune suferințe. Ea reprezintă simptomele de durere sau disconfort epigastric fără cauză organică sau biochimică. Diagnosticul se bazează pe excluderea oricărei cauze, inclusiv prin endoscopie și prin îndeplinirea criteriilor Roma II de diagnostic¹. Prevalența mare a acestei suferințe ridică probleme mari de sănătate publică². Cunoașterea factorilor de risc este importantă în vederea strategiilor preventive. Stresul profesional a fost implicat, alături de alte tipuri de stres^{3,4} în patogeneza dispepsiei funcționale⁵. În România lipsesc date privitoare la importanța stresului profesional în producerea simptomelor funcționale dispeptice. Ne-am propus să studiem, cu un instrument de măsurare adecvat expunerea profesională la pacienții cu dispepsie funcțională.

MATERIAL ȘI METODĂ

Subiecți

Au fost investigați: un lot de 30 de pacienți cu dispepsie funcțională și un lot de 30 subiecți martori. Dispepsia funcțională a fost diagnosticată conform criteriilor uzuale, prin endoscopie și prin îndeplinirea criteriilor Roma II, precum și prin excluderea oricărei posibile boli asociate. Grupul de control a fost compus din persoane aparent sănătoase. În **Tabelul 1** sunt redate caracteristicile celor 2 grupuri studiate.

După cum se constată, nu există diferențe semnificative între cele 2 grupuri. Martorii selecționați au fost reprezentați de studenți (în număr de 6) și pacienți cu afecțiuni în a căror patogeneza stresul nu este implicat (hernie inghinală: 2, apendicită acută: 4, litiază biliară: 3, hepatită cronică 8, adenom de prostată 2, hidrocel: 1, hemoroizi: 2, enterocolită acută: 1, coxartroză: 1).

Dintre bolnavii cu dispepsie funcțională, 14 erau cu dispepsie de tip ulceros, 13 cu dispepsie de dismotilitate, 3 erau cu dispepsie nespecifică (clasificați conform criteriilor Roma II)¹.

Tabelul 1: Principalele caracteristici ale subiecților:

Caracteristica	Dispepsie funcțională	Martori
Sex (M/F)	15/15	17/13
Vârstă medie (ani)	48 ± 12	56 ± 11
Nivel educație: inferior/mediu/superior	8/14/8	10/12/8

CHESTIONAR

A fost aplicat un chestionar de expunere la stres profesional elaborat de Theorell⁶. Chestionarul a fost oferit de autor.

Chestionarul este compus din întrebări grupate pe cinci paliere care vizează solicitarea psihică în muncă, controlul muncii, aspectul social la locul de muncă, solicitări fizice la locul de muncă, riscurile la locul de muncă. Solicitarea psihică în muncă este evaluată prin doi itemi la care se poate răspunde cu da sau nu, fiind cotați cu un punct pentru „da” și zero puncte pentru „nu”.

Controlul muncii a fost măsurat cu ajutorul unei scale aditive constând dintr-un compozit linear de 12 itemi care au fost cotați în funcție de răspunsul subiectului – niciodată, uneori, frecvent – cu două puncte, un punct și respectiv zero puncte. Aspectul social la locul de muncă este evaluat cu ajutorul a patru itemi la care se poate răspunde cu „da” sau „nu”, răspunsul „da” fiind cotați cu zero puncte, iar răspunsul „nu” cu un punct. Scala solicitării fizice la locul de muncă este compusă din cinci itemi la care se poate răspunde cu „da” sau „nu”, răspunsul „da” fiind cotați cu un punct, iar răspunsul „nu” cu zero puncte. Scala riscurilor la locul de muncă este compusă din 7 itemi la care se poate răspunde cu „da” sau „nu”, răspunsul „da” fiind cotați cu un punct, iar răspunsul „nu” cu zero puncte.

La chestionar se poate răspunde în timp nelimitat, singura condiție fiind ca subiectul să răspundă la toate întrebările.

STATISTICĂ

S-a folosit calcularea diferenței dintre medii prin testul t bidirecțional pentru grupuri nepereche.

REZULTATE

Scorurile obținute pentru fiecare item apar în **Tabelul 2**.

S-au constatat, la subiecții de control, medii mai mici ale scorurilor la scalele ce vizau solicitarea psihică în muncă, riscurile la locul de muncă și solicitarea fizică în muncă și medii mai mari la scalele ce măsurau aspectul social la locul de muncă și controlul muncii.

La lotul cu dispepsie funcțională s-au constatat medii mai mari ale scorurilor la scalele ce vizau solicitarea psihică în muncă, riscurile la locul de muncă și solicitarea fizică în muncă și medii mai mici la scalele ce măsurau aspectul social la locul de muncă și controlul muncii.

Deosebiri statistice apar privitor la itemii ce măsoară solicitarea psihică în muncă, riscurile la locul de muncă, aspectul social la locul de muncă și controlul muncii.

DISCUȚII

Profesia ca sursă de identitate, scop, apartenență și venituri reprezintă un scop existențial pentru individ. Inadecvarea condițiilor profesionale la factorii umani individuali se repercutează asupra stării de confort fizic și psihic al persoanei, generând stres⁷⁻¹⁰. Factorii de stres profesional provin din ambianța fizică: zgomot, vibrații, temperatură, noxe, iluminat etc; ambianța socială: relații interpersonale reduse, lipsa cooperării, atitudini critice sau dictatoriale, nesiguranța locului de muncă etc.; caracterul și organizarea muncii: suprasolicitare sau subsolicitare, munca repetitivă, ritm impus, orar prelungit, munca în schimburi, nivel de responsabilitate și de decizie, automatizare excesivă, ambiguitatea sarcinii și a rolului, control redus, perspective de avansare¹⁰.

Datele noastre subliniază importanța factorilor de stres profesional în producerea tulburărilor dispeptice funcționale. Stresul profesional acționează la fel ca alte forme de stres^{11,12} în producerea simptomelor.

Este, după cunoștința noastră, primul studiu al factorilor de stres profesional cu chestionarul lui Theorell, pe lângă cel al stresului profesional în cardiopatia ischemică în țara noastră¹³ precum și primul studiu al stresului profesional în dispepsia funcțională în România.

Rezultatele de față demonstrează existența unei diferențe semnificative între grupul de control și grupul cu dispepsie funcțională privitor la solicitarea psihică în muncă, mai mare în cazul dispepsiei funcționale, controlul asupra muncii mai scăzut, suportul social scăzut și risc crescut la locul de muncă.

Grupul studiat nu este foarte mare, așa încât nu am reușit să evidențiem diferențe între subgrupuri, de

Tabelul 2: Scorurile chestionarului de expunere la factorii de stres de la locul de muncă

	Martori		Dispepsia funcțională		p
	medie	DS	medie	DS	
Solicitarea psihică în muncă	0,89	0,93	1,62	0,60	0,003
Controlul muncii	11,68	4,83	7,55	5,28	0,006
Aspectul social la locul de muncă	1,25	0,93	0,54	0,60	0,007
Solicitarea fizică în muncă	2,63	1,67	2,86	1,41	ns
Riscuri la locul de muncă	0,94	1,39	3,35	1,11	0,000
Total	12,44	6,19	22,7	7,3	0,000

exemplu între sexe, așa cum a fost comunicat într-un studiu suedez, pe o populație mai largă¹⁴.

CONCLUZII

Stresul profesional investigat cu chestionarul lui Theorell demonstrează o asociere între condițiile adverse la locul de muncă, în special control scăzut asupra muncii asociat cu solicitare psihică crescută și dispepsia funcțională. Cunoașterea acestui fenomen reprezintă o premisă în strategia de profilaxie a acestei condiții frecvente și solicitante pentru pacient și medic deopotrivă.

Bibliografie

- Drossman DA. Rome II. The functional gastrointestinal disorders. Degnon, McLean Virginia, 2000
- Dumitrașcu DL, Pascu O. Dispepsia funcțională. Ed Dacia Cluj 1999
- Bennett EJ, Beaufort J, Langludedecke P și colab. Life stress and non-ulcer dyspepsia. J Psychosom Res 1991, 35: 579-590
- Koloski NA, Talley NJ. Role of sexual or physical abuse in IBS, în: Camilleri M, Spiller R: Irritable bowel syndrome: diagnosis and treatment, WB Saunders Elsevier Edinburg 2002, 37-43
- Jonsson BH, Theorell T, Gotthard R. Symptoms and personality in patients with chronic functional dyspepsia J Psychosom Res. 1995 Jan;39(1):93-102.
- Theorell, T., Karasek, R. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. J Occupational Health Psychol, 1996, 1, 9-26.
- Johnson, J.V., Stewart, W., Fredlund, P., Hall, E.M., Theorell, T. Stress Research Reports. Psychosocial Job Exposure Matrix: An Occupationally Aggregated Attribution System For Work Environment Exposure Characteristics, No 221, 1990
- Johnson, J.V., Stewart, W., Hall, E.M., Fredlund, P., Theorell, T. Long term psychosocial work environment and cardiovascular mortality among Swedish men. Am J Public Health, 1996, 86 (3), 324-31
- Levi, L., Bartley, M., Marmot, M., Karasek, R., Theorell, T., Siegrist, J., Peter, R., Belkic, K., Sanie, C., Schnall, P., Landsbergis, P. Stressors at the work place: theoretical models. Occup Med, 2000; 15(1), 69-106
- Landsbergis, P., Theorell, T., Schwartz, J., Greiner, B.A., Krause, N. Measurement of psychosocial workplace exposure variables. Occup Med, 2000, 15(1), 163-88.
- Wilhelmsen I. The role of psychosocial factors in gastrointestinal disorders. Gut 2000, 47 (Suppl IV): 73-75
- Mayer EA, Naliboff BD, Chang L și colab. Stress and the gastrointestinal tract. V. Stress and the irritable bowel syndrome. Am J Physiol 201 280: G579-G584
- Stănculete L, Dumitrașcu DL, Zdrenghea D, Stănculete M, Pătrășcan I, Albu S, Derevenco P. Rolul factorilor de stres profesional în apariția cardiopatiei ischemice. În: Actualități în cardiologie, Chișinău 2001, 222-226
- Westerberg L, Theorell T. Working conditions and family situation in relation to functional gastrointestinal disorders. The Swedish Dyspepsia Project. Scand J Prim Health Care. 1997 Jun;15(2):76-81.

Eclipsă totală de microbi



Amoksiklav[®] 2x

- **Eficiență clinică incontestabilă**
- **Risc scăzut de dezvoltare a rezistenței bacteriene**
- **Spectru larg de acțiune**
- **Gamă largă de indicații clinice**
- **Compliance foarte bună**
- **Siguranța tradițională a penicinelor, care îl recomandă chiar și gravidelor (categoria B FDA)**



Amoksiklav[®] 2x
amoxicilină + acid clavulanic



TRATAMENTUL ACUTIZĂRII BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE

D. Isacoff

REZUMAT

Spitalul Clinic Colțea, Clinica Medicală.

Evoluția bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este punctată de acutizări produse în principal de infecții. Aceste evenimente capătă caractere acute care îl determină pe pacient să se adreseze direct camerelor de gardă. Severitatea acutizării este dictată de intensitatea dispneei. Evaluarea de urgență presupune efectuarea anamnezei țintite, examenului clinic, analiza gazelor sanguine, testarea funcției respiratorii (dacă este posibil), radiografia pulmonară și evaluarea sputei (cel puțin examenul macroscopic).

Obiectivele tratamentului de urgență al acutizării BPOC sunt: corectarea oxigenării, ameliorarea bronhospasmului și tratamentul cauzei acutizării.

Corectarea anomaliiilor oxigenării se realizează prin oxigenoterapie și, în funcție de dotare, prin ventilație asistată, de preferat ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă.

Pentru ameliorarea bronhospasmului sunt indicate bronhodilatatoare β_2 -adrenergice și anticolinergice administrate pe cale inhalatorie, de preferat prin nebulizare, asociate la nevoie cu metilxantine. Corticosteroizii sunt administrați cât mai precoce pe cale sistemică, deoarece au efect benefic în primele 48 ore de tratament.

Majoritatea acutizărilor BPOC fiind de cauză infecțioasă, traduse prin creșterea volumului și accentuarea purulenței sputei, impun administrarea de antibiotice. Antibioterapie este empirică, bazată pe epidemiologia bacteriană a acutizărilor, severitatea BPOC anterioară apariției acutizării și pe gradul de severitate al acutizării.

Cuvinte cheie: BPOC, acutizare oxigenoterapie, ventilație neinvazivă, bronhodilatatoare

Pacientul cu BPOC care se adresează de urgență apare ca fiind sever bolnav, cu transpirații abundente, expiră cu buzele țuguiate și folosește mușchii respiratori accesorii, dispneea este severă și îl împiedică să vorbească în fraze, există *wheezing*, tuse grasă și spută purulentă.

Tratamentul bolnavilor cu acutizare a BPOC este dificil, deoarece boala este severă și se însoțește de mortalitate ridicată¹. Tratamentul este confuz probabil și din cauza existenței mai multor ghiduri de tratament, fiecare cu nuanțe proprii, ceea ce face ca practicianul să nu știe pe care să le aleagă²⁻⁹.

EVALUAREA DE URGENȚĂ A PACIENȚILOR CU ACUTIZAREA BPOC

Pacientului care se prezintă cu acutizarea BPOC la departamentul de urgență i se efectuează o anamneză cuprinzătoare din care nu trebuie să lipsească istoria recentă urmată de examen clinic, măsurarea nivelurilor gazelor sanguine, testarea funcției pulmonare, dacă este posibilă, evaluarea sputei și o radiografie pulmonară⁴.

În evaluarea pacientului cu acutizarea BPOC este esențială determinarea gazelor sanguine arteriale sau a gradului oxigenării. Oximetria poate identifica hipoxemia, dar nu poate evalua existența hipercapniei sau a tulburărilor acido-bazice¹⁰. Nu trebuie uitat că nu există corelație între VEMS și gradul oxigenării în BPOC (ca de altfel și în astmul bronșic) și criteriile spirometrice nu pot fi folosite pentru eliminarea necesității determinării gazelor sanguine, ca la bolnavii cu astm, la bolnavii cu BPOC ele nefiind sigure¹⁰. Bolnavii cu BPOC sever au PaO₂ <60 mmHg sau SaO₂ <90% în timp ce respiră aer din mediul ambiant. Acei bolnavi care au semne ale hipercapniei sau la care pH este mai mic de 7,30 prezintă un episod sever de insuficiență ventilatorie care le poate amenința viața și care necesită tratament adecvat atât în departamentul de urgență, cât și în unitatea de terapie intensivă. Existența posibilității efectuării rapide a testelor funcționale respiratorii ajută la evaluarea rapidă și obiectivă a bolnavilor, iar rezultatele acestora pot servi în ghidarea administrării eficiente a tratamentului. Este esențială cooperarea pacienților pentru obținerea unor teste ale funcției respiratorii interpretabile. Adesea pacienții cu acutizarea BPOC au dispnee severă care determină o cooperare dificilă. Din acest motiv unele ghiduri nu recomandă utilizarea acestor teste în timpul acutizării BPOC²⁻⁷. Dacă poate fi efectuată o minimă evaluare a funcției respiratorii, o valoare a PEFR <100L/min sau un VEMS<1L/sec la pacientul care nu avea anterior obstrucție severă indică o acutizare

severă¹¹⁻¹³. Este preferată măsurarea VEMS în detrimentul PEFR, deoarece permite compararea cu evaluările în stare bazală și cu ghidurile existente¹². Determinarea secvențială a PEFR are mare utilitate în evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament, deoarece semnele clinice și estimările funcției pulmonare de către clinician sunt subiective și inexacte¹³.

În ghidurile existente, efectuarea culturilor din spută este variabil recomandată, dar există un acord aproape general pentru evaluarea volumului și culorii sputei, în special detectarea accentuării purulenței sputei²⁻⁹. Creșterea volumului și apariția sputei de culoare galbenă sau verde sugerează etiologia bacteriană a acutizării și indică necesitatea antibioticoterapiei¹⁴.

În acutizările BPOC sunt în mod frecvent evidențiate modificări radiologice care pot elucida etiologia acutizării (pneumonia) sau pot identifica un alt diagnostic (insuficiența cardiacă congestivă)¹⁴. Examenul radiografic este necesar în evaluarea bolnavului cu acutizarea BPOC.

Electrocardiograma poate evidenția o patologie concomitentă ca ischemia miocardică, infarctul miocardic acut și semne de cord pulmonar sau aritmii (tahicardia atrială multifocală, fibrilația atrială)². Mai sunt necesare, în funcție de starea clinică, hemo-leucograma completă, ionograma serică, determinarea D-dimerilor și chiar tomografia computerizată spirală pentru evidențierea etiologiei infecțioase, anemiei, tulburărilor metabolice, tumorale sau embolismului pulmonar²⁻⁵. Bolnavii cu tratament cronic cu un derivat metilxantinic necesită determinarea teofilinei pentru a evalua dacă aceasta se află la nivele subterapeutice, terapeutice sau toxice²⁻⁵.

TRATAMENTUL ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

Cea mai frecventă cauză a acutizării BPOC rămâne infecția respiratorie. Obiectivele tratamentului de urgență al acutizării BPOC sunt:

- corectarea oxigenării;
- ameliorarea bronhospasmului;
- tratamentul cauzei acutizării²⁻⁵.

Tratamentul acutizării BPOC în departamentul de urgență este influențat de următorii factori:

- starea mentală a pacientului;
- gradul reversibilității bronhospasmului;
- medicamentele folosite recent și existența toxicității potențiale;
- istoricul evoluției acutizărilor anterioare, spitalizărilor și nevoia intubației;
- prezența contraindicațiilor la medicamente sau clasa de medicamente;

TRATAMENTUL ACUTIZĂRII BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE

- cauzele specifice sau complicațiile legate de acutizare²⁻⁵.

OXIGENOTERAPIA

Primul obiectiv al tratamentului BPOC este corectarea sau prevenirea hipoxemiei severe, cu scopul de a menține $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg sau $\text{SaO}_2 > 90\%$ ²⁻⁵. În departamentul de urgență acest obiectiv este realizat prin folosirea unei canule nazale, măștii faciale simple, cu masca Venturi sau masca cu rezervor și circuit univalve. Necesitatea creșterii PaO_2 prin administrare de oxigen impune monitorizarea și a PaCO_2 din cauza riscului apariției hipercapniei. Ameliorarea cu administrarea suplimentară de oxigen apare după aproximativ 20-30 minute și, dacă nu poate fi obținută oxigenarea adecvată sau dacă apare acidoza respiratorie, este necesară ventilația asistată¹⁵.

VENTILAȚIA ASISTATĂ

Principalul scop al ventilației asistate este punerea în repaus a mușchilor ventilatori și restaurarea la nivel bazal a schimbului gazos. La pacienții cu acutizarea BPOC indicațiile ventilației mecanice sunt^{11,16-20}:

- prezența fatigabilității mușchilor respiratori;
- agravarea acidozei respiratorii;
- deteriorarea stării mentale;
- hipoxemie refractară la oxigenoterapie administrată prin tehnici uzuale.

Ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă poate fi realizată prin masca nazală, masca întregii fețe sau pe piesa bucală – nici unul dintre aceste modele de ventilație sau mijloace ventilatorii nu a fost demonstrat clar ca fiind superior¹⁶. Bolnavii care au insuficiență respiratorie care necesită ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă au avut rate ale mortalității mai mici, ameliorare simptomatică mai rapidă și durată a spitalizării mai scurtă¹⁵⁻¹⁸. Ventilația invazivă trebuie considerată la bolnavii cu insuficiență ventilatorie sau insuficiență respiratorie la care nu este indicată ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă^{21,22}. Dezavantajele ventilației neinvazive cu presiune pozitivă sunt¹⁹:

- corectarea mai lentă a anomaliilor gazelor sanguine;
- riscul de aspirație;
- incapacitatea de control direct al secrețiilor bronșice;
- distensia gastrică;
- necroze cutanate.

Contraindicațiile ventilației neinvazive cu presiune pozitivă sunt¹⁹:

- pacient necooperant sau obnubilat;
- incapacitatea pacientului de a elimina secrețiile bronșice;
- incapacitatea etanșezării măștii;

- instabilitate hemodinamică;
- stop respirator;
- intervenție chirurgicală facială sau pentru reflux gastroesofagian recent;
- arsuri;
- obezitate extremă.

O formă specială de administrare a oxigenoterapiei este utilizarea heliox.

Heliox este un amestec de helium și oxigen și a fost recomandat pentru tratamentul acutizărilor BPOC, dar în ciuda unor rezultate încurajatoare nu există suficiente argumente care să indice utilizarea sa la astfel de bolnavi²³⁻²⁶.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC: BRONHODILATATOARELE

β_2 -Agoniștii sunt prima linie de tratament recomandat bolnavilor cu acutizarea severă a BPOC de către majoritatea *guidelines* de tratament²⁻⁹. Sunt preferate formulările aerosolizate eliberate prin nebulizare sau din canister presurizate (*metered-dose inhaler*), deoarece minimalizează efectele toxice sistemice, chiar dacă nu sunt decât date limitate în ceea ce privește doza optimă și frecvența administrării²⁷⁻²⁹. Dacă sunt tolerate, β_2 -adrenomimeticele sunt recomandate de *American Thoracic Society* să se administreze la intervale de 30-60 minute⁹. Aerosolii nebulizați, ca salbutamol administrat la câte 20 minute, pot conduce la ameliorarea mai rapidă a VEMS, dar incidența efectelor secundare este mai mare³⁰. Efectele secundare ale β_2 -agoniștilor includ: tremor, anxietate și palpitații³⁰. Administrarea β_2 -agoniștilor prin nebulizare se însoțește de monitorizarea cardiacă la pacienții care au sau știu de coexistența unei boli cardiace.

Anticolinergicele ca ipratropium și oxitropium, în afara β_2 -agoniștilor, produc ameliorarea pe termen scurt a obstrucției bronșice evaluate prin PEFr și VEMS^{2,5,7,31,32}. Anticolinergicele trebuie considerate ca medicația de primă linie pentru tratamentul bolnavilor cu acutizarea BPOC în departamentul de urgență^{2,5,7,31,32} unele ghiduri favorizând ca tratament de primă linie β_2 -agoniștii, în timp ce altele favorizează anticolinergicele²⁻⁹. Mulți dintre practicieni administrează tratament combinat între anticolinergic și un β_2 -agonist³³⁻³⁵. Ipratropium bromide poate fi administrat pe un spacer sau prin inhalarea unei soluții pentru nebulizare; este ales pentru efectul bronhodilatator și pentru efectele secundare minore (uscăciunea gurii și uneori gust metalic).

Metilxantinele ca teofilina și aminofilina au rol controversat în tratamentul acutizării BPOC^{2,8}, iar dovezile curente nu sprijină utilizarea de rutină, chiar dacă multe ghiduri sugerează folosirea lor la pacienții cu acutizări severe la care alte terapii au eșuat sau dacă

pacientul era deja sub tratament, dar cu nivele serice subterapeutice²⁻⁹. Nu trebuie uitat că aminofilina are efect bronhodilatator limitat și fereastră terapeutică îngustă. Doza de încărcare a teofilinei administrată intravenos este necesară, pentru obținerea unei concentrații serice inițiale de 8-12 mg/ml și este de 5-6 μg/Kg corp, numai la pacienții care nu primesc în mod curent un derivat metilxantinic³⁶. La bolnavii care sunt sub tratament curent cu derivate metilxantice trebuie administrată o doză minimă de încărcare care constă din concentrația țintă minus concentrația curentă înmulțită cu volumul de distribuție ($0,5 \times$ greutatea ideală în litri)³⁶. Prin metoda dozei de mini-încărcare, concentrația țintă va fi între 10 μg/ml și 15 μg/ml³⁶. Rata perfuziei intravenoase este de 0,2-0,8 μg/Kg corp/oră. Este important ca la pacienții cu rate mici ale clearance-ului (insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică) să se administreze rate de infuzie mai mici ale dozei de menținere. La fumători rata infuziei dozei de menținere este mai mare, din cauza clearance-ului crescut al teofilinei. La pacientul care se află sub tratament cronic cu teofilină per os infuzia dozei de menținere este complicată, deoarece este dificilă calcularea cantității de drog enteric neabsorbit. Atât doza de încărcare, cât și doza de menținere pot necesita reduceri pentru minimalizarea riscului apariției toxicității de sumă, din cauza continuării absorbției enterice³⁶. Preparatele cu eliberare standard pot continua să fie absorbite pentru mai mult de 6 ore, iar preparatele cu eliberare susținută pot necesita peste 12 ore. Astfel, rata infuziei de menținere va fi redusă pentru 6 ore după ingestia unui preparat standard și pentru 12 ore după ingestia unui preparat cu eliberare susținută. Teofilina și aminofilina nu vor fi administrate oral în situațiile de urgență cu decompensare severă³⁷.

CORTICOSTEROIZII

În ameliorarea VEMS, în acutizările severe ale BPOC, folosirea corticosteroidelor pe cale sistemică în cure scurte de 7-14 zile este mai eficientă decât placebo, deși rolul lor nu este clar delimitat în acutizările ușoare și medii³⁸⁻⁴³. Corticosteroidii trebuie administrați devreme, în departamentul de urgență, deoarece efectul benefic maxim este obținut în primele 2 zile de tratament⁴¹. Dintre efectele secundare, hiperglicemia tranzitorie este cel mai frecvent întâlnită⁴⁰.

ANTIBIOTICELE

Dacă există dovada infecției, ca modificarea volumului și accentuarea purulenței sputei, în acutizarea BPOC este recomandată antibioterapia²⁻⁹. Alegerea antibioticului este bazată pe patogenii cunoscuți ca fiind cel mai frecvent asociați cu acutizarea BPOC: pneumococ, *H. influenzae* și *Moraxella catarrhalis*⁴⁴.

Pacienții cu acutizări ușoare pot fi tratați ambulator cu doxiciclină, TMP/SMX sau amoxicilin/acid clavulanic⁴⁵. Bolnavii peste 65 ani sau cei care au acutizări mai frecvente (≥ 4 episoade/an) pot necesita fluoroquinolonă sau penicilină cu spectru larg. Bolnavii cu acutizare severă a BPOC spitalizați necesită tratament intravenos cu o penicilină antipseudomonas, cefalosporină din generația a 3-a, noile macrolide sau o fluoroquinolonă, în funcție de modelele rezistenței bacteriene locale. În acutizările BPOC sever (stadiul III GOLD) sunt mai frecvente infecțiile cu germeni Gram negativ, în special *Klebsiella* și *Pseudomonas*, tratamentul acestora necesitând o cefalosporină din generația a 3-a sau o penicilină cu spectru extins, asociată cu aminoglicozid sau fluoroquinolonă. Rezistența germenilor la antibiotice pune probleme în special în infecțiile produse de pneumococ, *H. influenzae* și *Moraxella catarrhalis*, producătoare de β-lactamază. Practicianul este adesea forțat să folosească, pentru tratamentul empiric, antibiotice cu spectru larg⁴⁸. În ghidarea tratamentului antibiotic la pacienții cu BPOC severă și care dezvoltă acutizare este utilă obținerea eşantioanelor de spută pentru cultură.

Jacobsen și colab. au găsit că aproximativ 25% din pacienții internați pentru acutizări ale BPOC aveau pneumonie demonstrată radiografic și aproape toți au primit antibioterapie⁴². Dintre bolnavii fără pneumonie numai 44% au fost tratați cu antibiotic. Ghidurile din SUA și Europa nu identifică clar și consistent pacienții cu acutizări ale BPOC care necesită antibioterapie. Smith și colab. au găsit că 80% din bolnavii cu acutizarea BPOC au primit antibiotic⁴³. Alți 25-50% din bolnavii care au puține argumente pentru existența infecției sunt tratați cu antibiotice. Dintre bolnavii care se prezintă cu spută purulentă, 80% au avut culturi pozitive și nivele semnificativ mai mari ale proteinei C-reactive și numai 40% din cei cu spută mucoidă au avut culturi pozitive⁴⁴. Asocierea dintre nivelurile crescute ale proteinei C reactive și culturile pozitive ale sputei au fost găsite și de către alți autori și astfel poate fi identificat subsetul de pacienți cu BPOC acutizat la care infecția este semnificativă.

ANTIBIOTICELE FRECVENT FOLOSITE LA BOLNAVII CU ACUTIZĂRI ALE BPOC⁴⁵⁻⁴⁷

Acutizări ușoare-moderate

Prima linie:

Doxiciclină 100 mg × 2/zi

TMP/SMX 2tb × 2/zi

Amoxicilina/acid clavulanic 500mg/ 125 × 2/zi

Macrolide: azitromicina 500 mg în prima zi, apoi 250 mg/zi; claritromicina 500 mg × 2/zi

Fluoroquinolone: levofloxacină 500 mg/zi;

Gatifloxacină 400 mg/zi; moxifloxacină 400 mg/zi

Durata tratamentului antibiotic oral este de 5-10 zile.

TRATAMENTUL ACUTIZĂRII BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE

Acutizări moderate-severe

Cefalosporine: ceftriaxone 1-2g iv/ zi; cefotaxime

1g iv la 8-12 ore; ceftazidime 1-2 g iv la 8-12 ore

Peniciline antipseudomonas: piperacilin/tazobactam 3,375g iv la 6 ore; ticarcillin/clavulanat 3,1 g iv la 4-6 ore

Fluoroquinolone: levofloxacin 500 mg iv/zi; gatifloxacin 400 mg iv/zi

Aminoglicozide: tobramycin 1mg/Kg iv la 8-12 ore sau 5mg/Kg iv/zi.

Pacienții cu acutizarea BPOC sunt spitalizați pentru prevenirea unei deteriorări funcționale și mai mari, dar și pentru a fi educați în ceea ce privește tratamentul. Bolnavii care trebuie spitalizați sunt cei la care nu

s-a obținut ameliorare adecvată sau care au deteriorare clinică sub tratament medical, cei care au comorbidități semnificative sau cei care nu au suportul social. S-a demonstrat că bolnavii care au VEMS $\geq 40\%$ din valoarea teoretică sau care nu au dificultate respiratorie după tratamentul aplicat în departamentul de urgență au o rată mică a recăderilor și pot fi tratați la domiciliu¹¹. În mare parte, puțini dintre bolnavii cu acutizarea BPOC care se prezintă la departamentul de urgență pot fi externați și tratați la domiciliu. Dacă un pacient este suficient de stabil pentru a fi externat, trebuie asigurate: aport de oxigen la domiciliu, tratament bronhodilatator adecvat, cură scurtă de corticoterapie per os și supravegherea de către medicul de familie, tratamentul și educația în programul de îngrijire a BPOC.

Bibliografie

- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154 (suppl 4, pt 1):959-967.
- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Joint Expert Panel on Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2001;134: 595-599.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J.* 1995;8:1398-1420.
- Pauwels RA, Buist AS, Ma P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care.* 2001;46:798-825.
- McCorry DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest.* 2001;119: 1190-1209.
- Ferguson GT. Recommendations for the management of COPD. *Chest.* 2000;117 (suppl 2):23S-28S.
- Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med.* 2001; 134:600-620.
- The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997;52(suppl 5):S1-S28.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152 (suppl 5, pt 2):S77-S121.
- Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, et al. Relation-ship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med.* 1989;18:523-527.
- Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest.* 1991;99:595-599.
- Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med.* 1996;27:159-163.
- Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV1 in acute exacerbation of COPD. *Chest.* 1994;105:1709-1712.
- Emerman CL, Cydulka RK. Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med.* 1993;22:680-684.
- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355:1931-1935.
- Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med.* 1996;17:513-553.
- Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:540-577.
- Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1997;25:1685-1692.
- Nicholson D, Tjep B, Jones R, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1998; 4:66-75.
- Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128:721-728.
- Alia I, Esteban A. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care.* 2000;4:72-80.
- Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1450-1458.
- Tassaux D, Jolliet P, Roeseler J, Chevrolet JC. Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2000; 28:2721-2728.
- Jaber S, Fodil R, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;16(suppl 4, pt 1):1191-1200.
- Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, Chevrolet JC. Beneficial effects of helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 1999; 27:2422-2429.
- Swidwa DM, Montenegro HD, Goldman MD, et al. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1985; 87:790-795.
- Turner JR, Corkery KJ, Eckman D, et al. Equivalence of continuous flow nebuliz-

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

- er and metered-dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest*. 1988;93: 476-481.
28. Berry RB, Shinto RA, Wong FH, et al. Nebulizer vs spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1989;96:1241-1246.
 29. Greene AB Jr, Jackson CL. Terbutaline metered-dose inhalation vs metaproterenol by hand-held nebulization: a comparison in black inner-city COPD patients. *J Natl Med Assoc*. 1988;80:393-396.
 30. Emerman CL, Cydulka RK. Effect of different albuterol dosing regimens in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med*. 1997;29:474-478.
 31. Brook CJ. Exercise-induced bronchospasm: achieving control in asthmatic patients. *Postgrad Med*. 1992;91:155-158,162.
 32. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1993;328:1017-1022.
 33. Cydulka RK, Emerman CL. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med*. 1995;25:470-473.
 34. Shrestha M, O'Brien T, Haddox R, et al. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide to beta-agonist therapy. *Ann Emerg Med*. 1991;20:1206-1209.
 35. Patrick DM, Dales RE, Stark RM, et al. Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest*. 1990;98:295-297.
 36. Van Dellen RG. Theophylline: practical application of new knowledge. *Mayo Clin Proc*. 1979;54:733-745.
 37. Cydulka RK, Khandelwal S. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 1999:485-489.
 38. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review) From The Cochrane Library, Oxford: Update Software Ltd. Issue 2, 2002. Available at: 209.242.147.2/ Abs/ab001288.htm. Accessed August 15, 2002.
 39. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154 (suppl 2, pt 1):407-412.
 40. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:1941-1947.
 41. Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH, Min HP. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med*. 1996;14:139-143.
 42. S.K. Jacobsen, N. Weis, T. Almdal U se of antibiotics in patients admitted to the hospital due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13: 514-517
 43. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *CHEST* 2000;177: 1638-45.
 44. Dev D, Wallace E, Sankaran R et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med* 1998;92: 664-7.
 45. Fein A, Fein AM. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:122-6.
 46. Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;352:467-73
 47. Kerstjens HA. Stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 1999;319:495-500.
 48. King DE, Malone R, Lilley SH. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Physician* 2000;61:2741-8.

LISTA RECLAMELOR DIN ACEST NUMĂR

Sanofi-Synthelabo (Plavix) coperta 2
Sicomed (Nizotin) pag. 2
Lek PharmaTech (Ortanol + Lekoklar) pag. 4
Boots Healthcare (Nurofen Forte) pag. 6
Lek PharmaTech (Ketonal) pag. 17
Hexal (Nicerium) pag. 18
Boots Healthcare (Nurofen Gel) pag. 26
Promedic (Tazidil) pag. 34
Laboratoires Fournier (Colobutine) pag. 40
Novo Nordisk A/S (NovoSeven) pag. 48
LaborMed Pharma (Alprazolam) pag. 55
Societatea Română de Medicină Internă pag. 56
Lek PharmaTech (Amoksiklav) pag. 60
Bristol-Myers Squibb (Monopril) pag. 80
Citroën coperta 3
F. Hoffmann La Roche coperta 4

CARDIOMIOPATIE CU MIOCARD NON-COMPACT ASOCIATĂ CU TULBURĂRI DE RITM ȘI DE CONDUCERE

Attila Frigy, Dan Dobreanu, Sorin Micu, Cristian Podoleanu,
Alexandru Incze, Emilian Carașca

REZUMAT

Clinica Medicală nr. 4, Spitalul Clinic
Județean de Urgență Tg. Mureș

Cardiomiopia cu miocard non-compact (CMN) este o entitate recent descrisă și rară, care afectează predominant ventriculul stâng. Aspectul ecocardiografic caracteristic – miocard bistratificat și îngroșat, intens trabeculat, recesuri intertrabeculare adânci cu flux prezent – asigură diagnosticul bolii. Lucrarea prezintă un caz de CMN, bărbat de 29 ani, inițial oligosimptomatic, la care cardiomiopia a fost asociată cu tulburări de ritm și de conducere complexe – bradicardie sinusală, aritmie extrasistolică atrială și ventriculară, prag Wenkebach scăzut, lipsa conducerii ventriculo-atriale, și, în final, flutter atrial cu răspuns ventricular lent necesitând implantare de stimulator cardiac. Cazul este ilustrat și comentat prin prezentarea rezultatelor examinărilor paraclinice efectuate – electrocardiografe (de repaus și de efort), ecocardiografie, studiu electrofiziologic endocavitar.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie, tulburări de ritm, studiu electrofiziologic

PREZENTARE DE CAZ

Cardiomiopatia cu miocard non-compact (CMN) reprezintă o entitate clinico-morfologică recent descrisă și relativ rară, dar cu importanță clinică certă, cauzând insuficiență cardiacă, embolii sistemice și aritmii ventriculare diverse. Boala afectează predominant ventriculul stâng și este rezultatul unei deficiențe (opririi) în morfogeneza endomiocardică. Imaginea ecocardiografică caracteristică arată un miocard bistratificat cu¹ un strat epicardic subțire și² un strat endocardic îngroșat și intens trabeculat (numărul de trabecule >3) cu recesuri intertrabeculare adânci, cu flux prezent (comunicare cu lumenul VS).^{1,2}

Considerăm cazul prezentat ilustrativ prin asocierea diverselor tulburări de ritm și de conducere la aspectul ecocardiografic caracteristic.

PREZENTARE DE CAZ

Prima internare

Bărbat de 29 ani, din mediul rural, a fost internat la Clinica Medicală nr. 4 Tg. Mureș în luna octombrie 2002, motivul prezentării fiind o simptomatologie polimorfă, nespecifică, constând din palpitații, cefalee, amețeli, astenie, fatigabilitate. Simptomele au devenit mai supărătoare cu circa 1 săptămână înaintea internării.

Pacient fără antecedente patologice, dar cu antecedente familiale semnificative pentru o posibilă boală cardiacă ereditară – mama și tatăl decedați la vârste tinere cu „boli de inimă“, un frate decedat la 23 ani cu „infarct“ (probabil moarte subită cardiacă).

Examenul obiectiv a aratat o constituție astenică, zgomote cardiace bradicardice – 40 b/min – și intermitent aritmice, respectiv un suflu proto-mezo-sistolice la apex (intensitate 2/6), intelect subliminar.

Examinările curente de laborator în limite normale.

Electrocardiograma efectuată la internare este redată în **Figura 1**. Traseul arată ritm sinusal, 50 b/

min, PQ normal (180 ms), interval QTc în limite normale, pauze sinusale, hipertrofie ventriculară stângă cu bloc minor de ramură stângă. În cursul internării, intermitent, în repaus, bradicardie de 40 b/min. Pe baza aspectului ECG s-a considerat că este boală de nod sinusal (cu bloc sinoatrial/oprire sinusală intermitentă).

Monitorizarea Holter nu a adus elemente suplimentare pentru diagnostic (bradicardie sinusală, frecvente pauze sinusale, fără unde P decelabile).

Pentru a testa reacția cronotropă am efectuat probă de efort la cicloergometru, trepte de 25W/2 min. Testul a fost sistat la 75W din cauza oboselii musculare. Pacientul a atins o frecvență maximă de 80 b/min și au apărut modificări de fază terminală marcate (subdenivelare ST tip descendentă semnificativă în derivațiile precordiale laterale) fără corespondent clinic (**Figura 2**).

Ecocardiografia a relevat o configurație/structură aparte a ventriculului stâng (VS) corespunzătoare criteriilor ecografice ale CMN descrise anterior. Am constatat o hipertrofie excentrică a VS, cu îngroșarea marcată (20 mm) a peretelui posterior, inferior și lateral, respectiv al apexului, miocardul prezentând o stratificare dublă caracteristică în aceste zone (**Figurile 3, 4**). De asemenea, s-au putut observa numeroase trabecule groase cu recesuri intertrabeculare adânci (**Figura 5**), comunicante cu lumenul ventriculului stâng, fapt demonstrat prin interogare Doppler color. Valvele cardiace nu prezentau modificări, nu am evidențiat fluxuri Doppler patologice, iar funcția sistolică a fost bună (fracție de ejecție 60%). Studiind fluxul transmitral am putut pune în evidență disfuncție diastolică tip relaxare alterată (E/A inversat).

În urma datelor clinice și paraclinice acumulate am stabilit diagnosticul de CMN asociată cu boală de nod sinusal. Pentru o mai bună documentare a cazului,

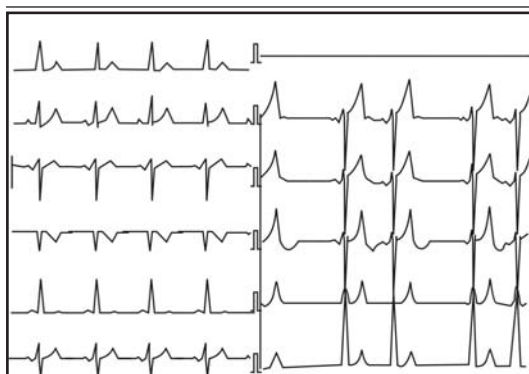


Figura 1: Electrocardiograma la prima internare



Figura 2: Electrocardiograma de efort

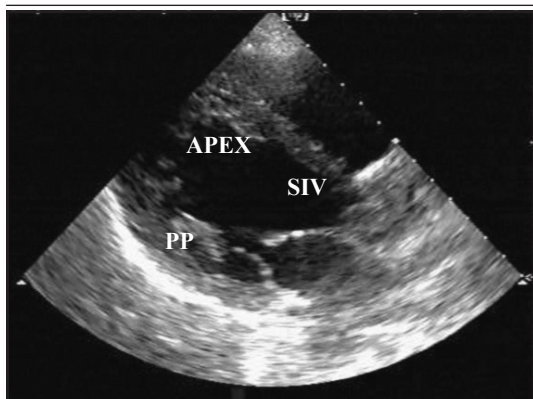


Figura 3: Electrocardiografie – secțiune parasternală axă lungă. Îngroșarea marcată a treimii distale a septului interventricular (SIV), a zonei apicale (APEX) și a porțiunii distale a peretelui posterior (PP)

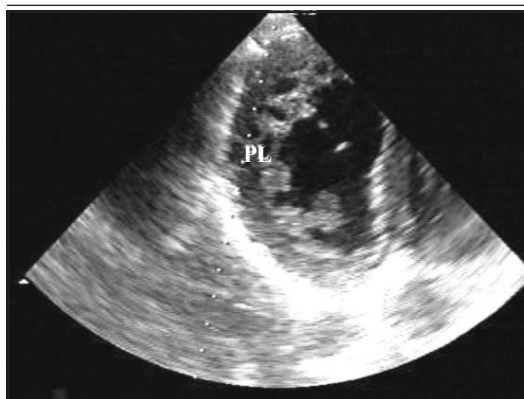


Figura 5: Ecocardiografie – secțiune apicală 4 camere modificată prin angularea posterioară a transductorului. Se poate observa trabecularea marcată a peretelui posterolateral (PL) spre zona apicală

respectiv, pentru evaluarea funcției nodului sinusal și a conducerii atrio-ventriculare am optat pentru efectuarea unui studiu electrofiziologic endocavitar (SEF).

Pentru SEF s-au folosit 3 catetere, plasate la nivelul sinusului coronar (CS), al fascicolului His (HB), respectiv la nivelul apexului ventriculului drept (RVA)/atriului drept superior (HRA). În timpul manipulării cateterului ventricular s-au indus salve de tahicardie ventriculară nesuștinută. Stimularea ventriculară la diferite cicluri de bază a demonstrat absența conducerii retrograde, cu disociație atrio-ventriculară (Figura 7). De asemenea, s-a evidențiat bradicardie sinusală și numeroase extrasistole atriale blocate (ca substrat al pauzelor de pe electrocardiograma de suprafață – Figura 8), respectiv salve nesușținute de tahicardie atrială cu bloc atrio-ventricular suprahisian

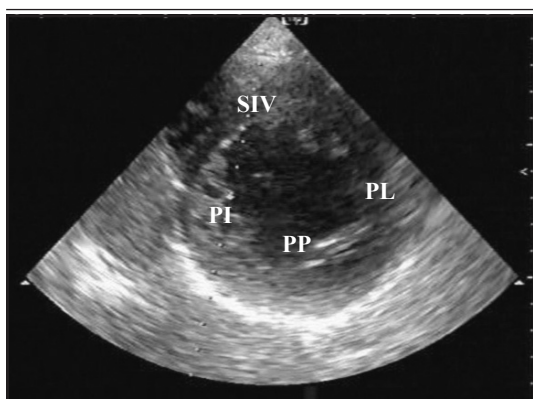


Figura 4: Electrocardiografie – secțiune parasternală axă scurtă, medioventricular. Se poate observa septul (SIV) de dimensiuni normale și îngroșarea peretelui inferior (PI), posterior (PP) și lateral (PL) cu formare de trabecule

(Figura 9). Stimularea atrială cu frecvență progresiv crescândă a pus în evidență un prag Wenkebach la ciclul de stimulare de 800 ms (Figura 10). Administrarea de atropină 1 mg i.v. nu a modificat semnificativ frecvența sinusală și conducerea atrio-ventriculară. În condițiile alterării marcate a conducerii atrio-ventriculare și vulnerabilității atriale excesive nu s-a putut efectua protocolul de explorare a nodului sinusal (SACT, SNRT).

În continuare, pacientul fiind oligosimptomatic, și – din cauza oligofreniei, respectiv a condițiilor sociale precare – cu complianță terapeutică scăzută, am optat pentru urmărirea și administrarea de teofilină retard în vederea tahicardizării.

A doua internare

Pacientul se prezintă la primul control după externare (trimis de medicul de familie) în aprilie 2003, acuzând adinamie marcată și numeroase episoade de lipotimii (fără sincop) în ultimele săptămâni și un episod de palpitații cu ritm rapid, de cca. 10 minute, indus de efort fizic. Electrocardiograma efectuată relevă un flutter atrial tipic (istmic) cu răspuns ventricular extrem de lent (pauze până la 3s, Figura 11) ca substrat al simptomatologiei. Ecocardiografia nu decelează modificări față de examinarea precedentă.

După informare, pacientului, cu indicație de clasa I^B, i s-a implantat un pacemaker tip VVIR. S-a optat pentru stimulare unicamerală din cauza vulnerabilității atriale marcate (pericol de aritmii atriale frecvente) necontrolabilă prin tratament antiaritmice din cauza lipsei complianței terapeutice a pacientului. De asemenea, din același motiv, deși CMN predispozează la complicații tromboembolice, nu am inițiat tratament anticoagulant.

Evoluția post-procedură a bolnavului a fost favorabilă, fără incidente, pacientul părăsind spitalul cu o

PREZENTARE DE CAZ

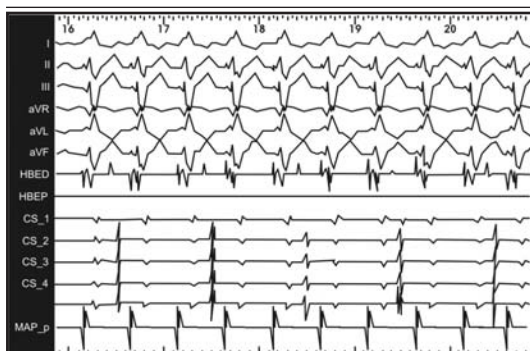


Figura 6: Studiu electrofiziologic endocavitar – demonstrarea lipsei conducerii retrograde în timpul stimulării ventriculare (disociație atrio-ventriculară)



Figura 8: Studiu electrofiziologic endocavitar – inducere de tahicardie atrială cu răspuns ventricular lent (bloc suprahisian)

frecvență ventriculară de 70/min (cardiostimulare), ritmul atrial fiind flutter atrial tipic. Ca unică medicație am recomandat tratament antiagregant cu aspirină enterosolubilă.

DISCUȚII

Conceptul de CMN a început să se contureze în a doua jumătate a anilor '90, și a culminat în lucrările lui Jenni și colab., din Elveția, care au dezvoltat criteriile de diagnostic al acestei cardiomiopatii distincte^{2,4-6}. Ei vorbesc despre non-compactarea izolată a ventriculului stâng, ceea ce presupune că nu există condiții patologice asociate (în special malformații congenitale) care ar determina o remaniere asemănătoare a structurii ventriculului stâng. Cele mai afectate porțiuni ale ventriculului stâng sunt peretele inferior și lateral (medioventricular), respectiv zona apicală – localizări care corespund celor observate la pacientul prezentat².

Boala are un caracter ereditar, familial, ceea ce se conturează și la pacientul nostru, care are o anamneză familială încărcată pentru boli cardiace. Boala este

deseori descoperită la rudele de gradul I asimptomatice ale pacienților. După o estimare recentă, incidența acestei cardiomiopatii este aproximativ 0,05% în populația adultă⁵.

Impactul clinic al bolii este reprezentat de morbiditatea și mortalitatea crescute ale pacienților, deseori tineri, cauzate de insuficiență cardiacă congestivă – prin disfuncție diastolică și sistolică, embolii sistemice și aritmii maligne ventriculare (moarte subită cardiacă)^{6,7}. Prognosticul pe termen lung al acestor bolnavi nu este încă pe deplin cunoscut. Oeschlin și colab. raportează o mortalitate crescută de 35% pentru o perioadă de observare de 44 ± 39 luni⁸. S-a descris recent asocierea unei afectări microvasculare coronariene cauzatoare de ischemie miocardică și dilatație ventriculară progresivă, cu rol cert în progresia bolii⁹.

Pacientul prezentat asocia tulburări de ritm – extrasistolie atrială, tahicardie atrială, flutter atrial, vulnerabilitate electrică atrială și ventriculară excesivă – și de conducere – boală de nod sinusal, bloc atrio-ventricular suprahisian, lipsa conducerii retrograde ventriculo-atriale – la CMN, ceea ce subliniază din nou multitudinea de manifestări cardiace ce pot fi aso-



Figura 7: Studiu electrofiziologic endocavitar – extrasistole atriale (steluțe) repetitive blocate ca substrat al pauzelor de pe electrocardiograma de suprafață

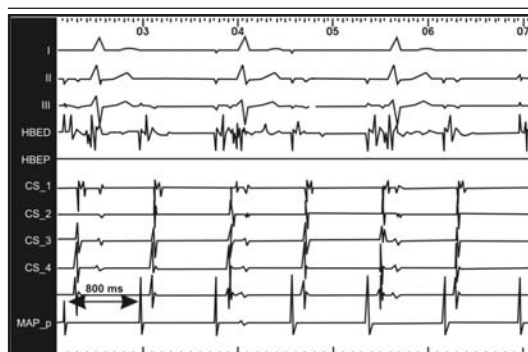


Figura 9: Studiu electrofiziologic endocavitar – prag Wenckebach sczut (800 ms)



Figura 10: Electrocardiograma la a doua internare – flutter atrial cu răspuns ventricular lent (pauze până la 3 s)

ciate acestei boli. Bradicardiile și tulburările de conducere au necesitat implantare de stimulator cardiac, însă, pornind de la vulnerabilitatea electrică ventriculară marcată întâlnită în timpul studiului endocavitar și de la caracterul progresiv al bolii, putem afirma, că

pacientul este un candidat potențial pentru implantare de ICD (episodul de palpații de 10 minute – tahicardie ventriculară susținută?) Nu am putut iniția un tratament medicamentos eficient – antiaritmie, anticoagulant, inhibitor de enzimă de conversie etc. – cu rol în încetinirea progresiei bolii și prevenirea unor complicații, din cauza complianței scăzute a bolnavului.

Prezentarea de față a avut ca prim scop familiarizarea cu această entitate clinico-morfologică aparte, cu o importanță clinică bine conturată la ora actuală. Considerăm că CMN trebuie luată în considerare ca diagnostic posibil când există un aspect ecocardiografic suspect, și trebuie considerat un posibil diagnostic diferențial nou la cazurile care sunt/au fost etichetate cu următoarele diagnostice: tromb intramural, tumoră parietală, cardiomiopatie hipertrofică apicală, cardiomiopatie dilatativă, displazie aritmogenă de ventricol drept și fibroelastoză endocardică.

Numai depistarea precoce a bolii și urmărirea atentă a pacienților pot asigura eficacitatea intervențiilor terapeutice complexe.

Bibliografie

- Oechslin E, Jenni R. Isolated ventricular non-compaction: increasing recognition of this distinct, yet “unclassified” cardiomyopathy. *Eur J Echo-cardiography* 2002; 3: 250-251.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J et al. Echocardiographic and pathoanatomic characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666-671.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee on Pace-maker Implantation). 2002. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/pacemaker.pdf.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 26-31.
- Agmon Y, Connolly HM, Olson LJ, Khandheria BK, Seward JB. Noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 859-863.
- Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 233-240.
- Oechslin EN, Attenhofer C, Jost CH, Rojas JR, Kauffmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 patients with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493-500.
- Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. Isolated ventricular non-compaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 450-454.

TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE VIRALE C ÎNTR-O NOUĂ ERĂ – IMPORTANȚA GENOTIPĂRII

Mircea Diculescu¹

Descoperit abia în anul 1989, ceea ce era bănuțit a fi agentul cauzal al „hepatitelor non A non B“, virusul hepatitic C este la ora actuală responsabil de infecția unui număr de 170–250 milioane de locuitori ai planetei! O estimare la nivelul populației României ar duce la ideea unui număr de 1 milion de oameni infectați cu virus hepatitic C la noi! Este evident că, în lume și în particular la noi, hepatitele cronice virale C reprezintă o problemă de sănătate publică.

Este corect să vorbim de „hepatitele cronice virale C“ și nu de *hepatita* virală C, pentru că sunt la ora actuală o serie de dovezi științifice care disting între diferitele forme de manifestare ale infecției virale la diverși subiecți. Unii subiecți sunt doar purtători de virus hepatitic, fără manifestări clinice biumorale sau histologice de boală. Este cert că nici măcar despre aceștia nu putem spune cu certitudine „nu sunt și **nu vor fi** bolnavi“. Mai există cei care fără semne de boală activă fac totuși hepatocarcinom „de novo“ indisolubil legat de hepatita C. O altă categorie de pacienți au manifestări extrahepatice, foarte probabil legate de infecția C și există, de asemenea, subiecți care deși cu aminotransferaze persistente „normale“, au totuși boală hepatică evolutivă, fibroză sau chiar ciroză. În fine (în ultimul rând?) sunt acei pacienți care au semne clinice, biumorale sau histologice de boală activă și de care, după toate consensurile internaționale, noi, gastroenterologii, trebuie să ne ocupăm.

Este clar că în ultima vreme tot mai multe categorii de subiecți infectați cu virus hepatitic C trebuie evaluate în vederea tratamentului. Este de asemenea clar și cum trebuie să-i tratăm, cu asociere de interferon pegylat plus ribavirină. Până nu demult, încă se mai discuta despre cum și cât timp?

Publicarea recentă în *Annals of Internal Medicine* din 2 martie 2004 a datelor comunicate pentru prima dată la EASL Meeting 2002 de către Stephanos Hadziyannis, în legătură cu tratamentul cu *Pegasys* și *Copegus* în hepatitele cronice virale C reprezintă o validare solidă a rezultatelor acestui studiu.

Studiul desfășurat de Hadziyannis și colaboratorii face pentru prima oară o delimitare fundamentată într-un trial dublu orb pe 1311 pacienți asupra duratei terapiei și asupra posibilității ajustării acesteia și a dozelor de ribavirină în funcție de genotipul infecției.

Reducerea duratei tratamentului la jumătate, de la 48 de săptămâni („un an“) la 24 de săptămâni („6 luni“), a fost evaluată împreună cu scăderea dozei de ribavirină de la 1000–1200 mg, la 800 mg la așa zisele genotipuri „ușor de tratat“, respectiv genotipurile 2 și 3.

De asemenea, este pentru prima dată când este demonstrat că genotipul infecției (un factor legat de virus și nu de gazdă) este în cazul tratamentului cu combinația *Pegasys* și *Copegus* factorul predictiv predominant de răspuns.

Un element deosebit de important pentru noi români, unde se pare că rata de infecție cu genotipul 1 este de peste 90% (99%?), este faptul că chiar acești pacienți „difícil de tratat“ răspund virologic în mai mult de 52% din cazuri. Răspunsul general (răspuns virologic susținut) a fost de 63%.

Este pentru prima oară când este depășit pragul „psihologic“ de 50% pentru cei cu genotip 1 și de 60% ca răspuns general. Este de asemenea important de evidențiat faptul că în studiu a fost luat ca și obiectiv al răspunsului virologic susținut negativarea viremiei pe COBAS AMPLICOR cu o limită de detecție de 50 ui/ml la 24 de săptămâni de la finele tratamentului.

Obținerea unor procente de răspuns virologic susținut de peste 84% la 24 de săptămâni pe genotipurile 2 și 3 face o revoluție conceptuală în gândirea despre subiecții infectați cu virus hepatitic C: să tratăm virusul și nu boala, adică avem posibilitatea tehnică în prezența unei combinații terapeutice atât de eficiente ca asocierea de *Pegasys* cu *Copegus*, să tratăm pacienții cu viremie detectabilă chiar dacă ei nu au (încă) leziuni histologice!

Avantajele utilizării noilor scheme terapeutice în hepatitele virale C reprezintă, din fericire, nu doar un avantaj „psihologic“, ci și un câștig din punct de vedere histologic și o ameliorare semnificativă a calității vieții, precum și o reducere drastică a costurilor tratamentului, în condițiile în care efortul financiar este deosebit.

Ar trebui menționat aici un alt studiu publicat tot în martie 2004 în *PharmacoEconomics*, care arată că asocierea *Pegasys* și *Copegus* realizează o scădere a costului incremental per QALY câștigat (*quality-adjusted life years*) la 10 894 EUR pentru genotipul 1 și la 3766 EUR pentru genotipurile 2 și 3, față de terapia interferon standard și ribavirină, în condițiile în care se consideră ca fiind tratament cost eficient o scădere a costului per QALY câștigat la 25 000 EUR.

Condițiile actuale ale medicinei bazate pe dovezi justifică un optimism semnificativ în ceea ce privește posibilitatea tratamentului antiviral în hepatitele cronice virale C. La ora actuală credem că nu mai trebuie luate în considerare soluții terapeutice cu responsivitate scăzută (ca de exemplu monoterapia cu interferon sau asocierea de interferon standard cu ribavirină), ci trebuie să considerăm că standardul terapeutic cost eficient trebuie să fie asocierea de interferon pegylat cu ribavirină.

Credem, de asemenea, că la ora actuală există suficiente dovezi care justifică luarea în considerare pentru terapie antivirală și a altor categorii de subiecți infectați cu virus hepatitic C, ca de exemplu unii pacienți cirofici compensați, dar mai ales cei cu aminotransferaze normale.

¹Institutul Clinic Fundeni – Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie; Șos. Fundeni 258, sector 2, București; Telefon: 2404640; Fax: 2410450; E-mail: gastrofundeni@cmb.ro

MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI ȘI REALITATEA CLINICĂ

Ion Bruckner

Dogma medicinei actuale, nu neapărat moderne, este „medicina bazată pe dovezi“. Ceea ce se întâmplă deseori în lumea fals cultă, inclusiv cea medicală, este folosirea de citate sau alocuțiuni fără a cunoaște autorul sau contextul (exemplul dat de A. Pleșu: nu îl citești pe Blaga, dar știi că „veșnicia s-a născut la sat“)¹. Este și situația „medicinei bazate pe dovezi“.

Practica medicală s-a vrut întotdeauna (sau cel puțin din timpul lui Hippocrat) bazată pe dovezi și experiență, numai că experiența era a unei persoane sau a unui grup restrâns, iar teoria intervenea nu numai în explicarea observațiilor, dar și în determinarea regulilor de practică (uneori aplicându-se legea descrisă recent de Murphy: dacă experiența nu corespunde teoriei, schimbă experiența!).

Practica medicală bazată pe dovezi cuprinde aplicarea în terapeutică (și diagnostic) a rezultatelor studiilor mari (de regulă randomizate, dublu orb și cu o prelucrare statistică impresionantă), în funcție de experiența medicului și opțiunile pacientului.

Decizia clinică reprezintă deci în medicina bazată pe dovezi suma logică a dovezilor cercetării clinice, dovezilor și circumstanțelor clinice individuale ale pacientului și preferințelor, valorilor, opțiunilor pacientului (**Figura 1**). Astfel se poate vorbi despre dovezi „externe“ – cele care sunt externe atât bolnavului cât și medicului –, dovezile cercetării clinice și despre dovezi „interne“ – opțiunile și valorile pacientului, situația lui clinică și experiența medicului care evaluează pacientul și apreciază această situație.

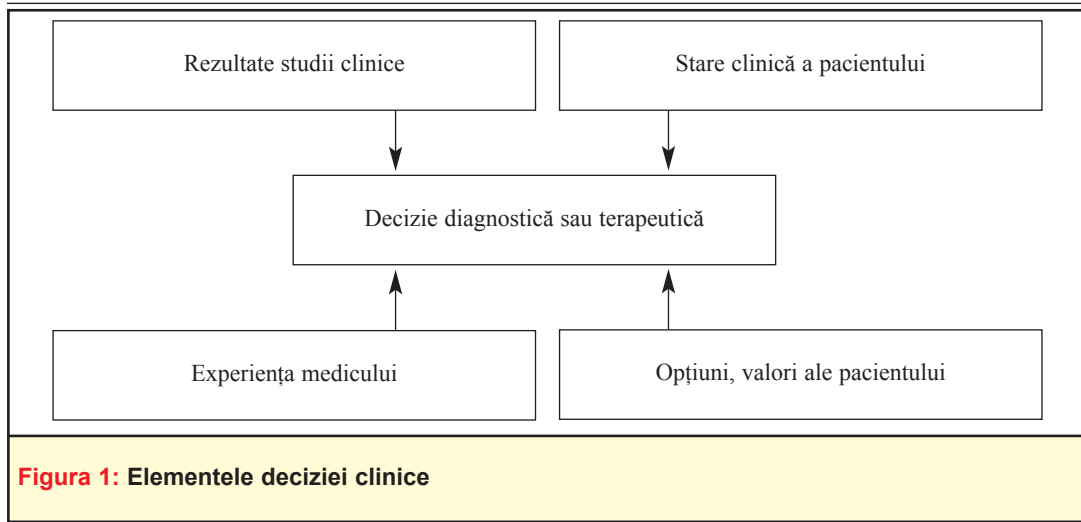
Sackett și colaboratorii (teoreticieni cunoscători ai medicinei bazate pe dovezi) o definesc drept „folosirea conștientă și judicioasă a celor mai bune dovezi obținute din cercetarea clinică în tratamentul bolnavilor individuali“². Această definiție ascunde mai mult decât pare la prima vedere și cred că fiecare termen merită comentat. Este ceea ce voi încerca să discut în cele ce urmează.

Elementul esențial este utilizarea de dovezi obținute din cercetarea clinică. Aceasta presupune că premisele teoretice sau datele de cercetare fundamentală nu sunt determinante în stabilirea atitudinii clinice. Acest lucru este perfect corect și nu diminuează cu nimic importanța cercetării fundamentale sau a teoriei.

Teoria este rezultatul interpretării logice a unor observații sau experimente. Ea este o construcție mentală care se modifică în funcție de acuratețea observațiilor, de condițiile experimentale, de limitele tehnice ale observației și experienței. Ea servește înțelegerii și reprezintă baza elaborării unor ipoteze care vor fi confirmate sau nu de alte observații și experimente, întărind teoria sau determinând modificarea ei, mai mult sau mai puțin profundă. Teoriile vechi nu trebuie ironizate. Ele și-au îndeplinit funcția, au trecut în istorie (a științei) și pot folosi la înțelegerea funcționării minții omenești.

Dovezile obținute de cercetarea fundamentală (și includ aici și cercetarea farmacologică pe animal care are o nuanță evident aplicativă, de fapt referindu-mă la cercetarea care nu comportă subiecți umani) are o importanță covârșitoare în înțelegerea unor mecanisme, în evaluarea unor ipoteze, în progresul cunoașterii, adică în fundamentarea teoriei. Ea servește

PUNCTE DE VEDERE



la generarea unor ipoteze pentru elaborarea de metode diagnostice sau mijloace terapeutice.

Toate metodele diagnostice sau mijloacele terapeutice au apărut și s-au dezvoltat pornind de la ideile teoretice generate și confirmate de observații și experiențe de cercetare fundamentală.

Aplicarea în clinica umană se poate face însă numai în urma cercetării clinice. Studiul CAST a fost poate cea mai bună ilustrare a acestui adevăr. Faptul că un tratament antiaritmie post infarct miocardic bine condus (cu suprimarea aritmiilor ventriculare), aparent fundamentat teoretic – „aritmiiile sunt la originea morții subite“ – a dus la o creștere de 3 (trei) ori a mortalității față de bolnavii netratați ilustrează cel mai bine limitele teoriei și posibilitatea de eroare terapeutică în care s-au aflat generații de medici care, cu cea mai bună credință, au tratat „corect“ teoretic nenumărați bolnavi.

Cercetarea clinică ridică însă nenumărate probleme. În primul rând cea etică: putem face experimente pe subiecți umani? Evident teoretic NU, dar totuși.... cercetarea clinică reprezintă un experiment uman a cărui justificare morală este numai existența unei întrebări fără răspuns altfel posibil. Utilizarea unui nou tratament, teoretic foarte bun, atunci când există un tratament eficient (chiar limitat) nu permite o comparație cu o substanță inertă (placebo), ci impune comparația cu cel mai bun tratament cunoscut în momentul respectiv. Așadar comparația cu placebo poate fi justificată sau poate reprezenta un act profund imoral în funcție de condiții, și în nici un caz nu poate fi permisă în multe situații.

Aplicarea unei noi metode diagnostice sau terapeutice trebuie însă justificată printr-un beneficiu față de terapia optimă existentă, un risc similar sau mai mic și, din păcate, un cost care să permită utilizarea. Astfel, aplicarea unei metode noi necesită investigarea com-

parativă a beneficiului, riscului și costului. Nici teoria, nici studiile experimentale fără subiecți umani nu pot răspunde la aceste probleme. Cercetarea clinică are așadar o justificare etică certă. Ea trebuie însă îngrădită de reguli care să nu o transforme într-o activitate potențial periculoasă sau imorală.

Definiția lui Sackett precizează însă „cele mai bune dovezi“, ceea ce înseamnă că dovezile au diferențe calitative și trebuie selectate. În principiu se acceptă o standardizare a selecției care are drept criteriu major cercetarea ce ar putea fi cel mai puțin afectată de întâmplare sau de o tendință conștientă sau nu a cercetătorului. Întâmplarea este minimalizată prin prelucrarea statistică comparativă care asigură că posibilitatea ca un rezultat să fie datorat numai șansei să fie nesemnificativă (adică un rezultat statistic semnificativ poate fi datorat întâmplării în numai 5% sau mai puține situații sau studii similare).

Se consideră nivel sau calitate optimă a evidenței fie metaanalizele deosebit de riguroase, fie studiile randomizate, controlate, cu putere de răspuns (statistic) adecvată.

O metaanaliză riguroasă este aceea care cuprinde numai studii valide (vezi mai jos), chiar cu rezultate nesemnificative statistic, toate studiile comparabile privind subiectul și nu numai unele selectate, rezultate finale clare, statistic semnificative. În fond, metaanaliza crește prin sumare semnificația statistică a unor rezultate. Pericolul este că un singur studiu dubios sau excluderea unor studii pot da rezultate cu totul false. De aceea, în opțiunea mea, metaanalizele comportă un risc care le face uneori inferioare unor studii corecte.

Studiul corect, de nivel optim, trebuie să fie:

- controlat, adică metoda utilizată să fie aplicată în minim două grupe similare de bolnavi, dintre care una să servească drept control, primind fie substanța inertă (placebo), fie un tratament considerat optim;

MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI ȘI REALITATEA CLINICĂ

- randomizat, adică bolnavii să fie împărțiți în grupe la întâmplare (*at random*), având însă unele caracteristici similare;

- secretizat față de bolnav și investigator, care nu trebuie să știe ce metodă (drog) administrează, substanța de cercetat sau comparator (dublu orb);

- cu rezultate statistic semnificative.

Privind controlul studiului am comentat etica selecției comparatorului. Criteriile de includere a bolnavilor în studiu ridică însă unele probleme pentru utilizarea viitoare a rezultatelor.

Orice studiu are criterii de includere și excludere a bolnavilor menite să asigure un grad de omogenitate lotului studiat, dar și să protejeze cercetătorul (și sponsorul !!) de eventuale reacții nedorite ale unor categorii de bolnavi fragili. Astfel, sunt deseori excluși bătrânii, persoanele cu comorbidități etc. Ori, în practica curentă, tocmai aceste categorii sunt cele mai frecvent întâlnite. De aceea injoncțiunea „bolnavul similar celui dintr-un studiu cu rezultat pozitiv trebuie tratat ca în studiu“ nu presupune numai similitudinea diagnosticului major, ci și a criteriilor de includere și, mai ales, a celor de excludere.

Randomizarea corectă și secretizarea țin de etica cercetătorului și ele trebuie explicit precizate (și eventual descrise) în prezentarea studiului. Unele studii nu pot fi secretizate privind metoda diagnostică sau terapeutică (de exemplu compararea unui tratament medical cu unul chirurgical), dar interpretarea rezultatelor poate fi făcută de o persoană sau un grup care nu știe ce metodă terapeutică s-a aplicat (și deci sunt „oarbe“ față de procedură).

Cele mai delicate discuții privesc însă prelucrarea statistică și aceasta cu atât mai mult cu cât pregătirea în domeniu a unora dintre noi poate fi precară. Se pot comenta atât rezultatele cât și modul lor de prezentare. Ne vom opri numai asupra câtorva aspecte, dar nu trebuie uitat că cel mai aparent serios studiu poate duce în eroare prin modul de interpretare sau prezentare al rezultatelor și servi altor interese decât strict cunoașterea medicală. De altfel, se acceptă în acest sens că devin publice sub jumătate din studiile ce se efectuează, rezultatele fiind proprietatea sponsorului care decide dacă le pune la dispoziția publicului.

Un prim aspect este legat de obiectivele (*end-points*) pe care și le propune un studiu, adică de întrebările cărora vrea să le răspundă.

Aș clasifica aceste obiective în patru categorii: obiective clinice solide, nediscutabile (ex. moarte, infarct acut miocardic, accident vascular cerebral, hemoragie, amputație), obiective neclinice mecaniste (valori biologice, cifre ale tensiunii arteriale etc.), obiective interpretabile (durata de spitalizare, nevoie de intervenții chirurgicale, calitate a vieții) și obiective compozite (însușiri variate din categoriile precedente).

Obiectivele clinice solide formează o categorie indiscutabilă, un studiu cu asemenea obiective oferă dovezi de o valoare medicală certă.

Obiectivele neclinice mecaniste oferă dovezi certe privind obiectivul respectiv, dar interpretarea clinică se bazează pe teorie, pe presupuneri. De exemplu scăderea unui parametru precum colesterolul seric este teoretic probabil să reducă vulnerabilitatea plăcii de aterom, deci riscul de a suferi un accident aterotrombotic, dar aceasta nu înseamnă că administrarea unui medicament cu acest efect (scăderea colesterolului) va duce la scăderea numărului de infarcte sau a mortalității sau că două medicamente cu același efect asupra nivelului colesterolului vor avea și același efect asupra acestor situații clinice. Studiile cu acest tip de obiective, cunoscute și ca obiective „surogat“ sau intermediare, oferă date certe, dar cu o validitate clinică limitată la modificarea unui parametru, nu a unor evenimente „solide“.

Obiectivele interpretabile au o componentă subiectivă importantă, care nu poate fi total exclusă indiferent de corectitudinea și afirmațiile cercetătorilor. Secretizarea nu poate fi perfectă, de exemplu un studiu cu β -blocante contra placebo va permite unui cercetător atent (sau chiar bolnavului) să bănuiască tratamentul cu substanță activă prin variația frecvenței cardiace. În aceste condiții evaluarea unei alte indicații terapeutice sau a calității vieții devin potențial subiective.

Obiectivele compozite ridică cele mai multe probleme. Deseori se asociază obiective din categorii diferite (de exemplu mortalitate, infarcte miocardice și indicații de revascularizare). Semnificația rezultatului poate fi dată numai de una dintre componente, dar se extinde artificial asupra celorlalte. În asemenea situații trebuie analizată critic contribuția fiecărei componente.

Prelucrarea statistică corectă nu o punem în discuție, ci modul de prezentare a unor rezultate statistic corecte. În primul rând, dacă un studiu, pentru a demonstra un rezultat, trebuie să includă un număr foarte mare de subiecți, aceasta înseamnă că semnificația statistică se atinge numai la asemenea cifre, deci rezultatul în cifre absolute este foarte mic. De exemplu, dacă o boală are o mortalitate foarte mare (de exemplu 80%) reducerea ei cu 20%, adică la 64% poate fi dovedită incluzând numai câteva zeci de bolnavi. Aceeași reducere de 20% a unei mortalități de 5% (adică reducere la 4%) poate fi făcută numai incluzând sute sau mii de pacienți. În cifre absolute, în primul caz salvăm 16 bolnavi tratând 100, iar în al doilea unul tratând 1000, în cifre relative însă reducerea mortalității este aceeași – 20%. Din punct de vedere statistic în ambele cazuri rezultatul este semnificativ, impactul lui medical (și economic) este însă cu totul diferit. Prezentarea grafică a rezultatelor, cu axe care nu încep de la 0, ci de la o valoare apropiată de cea a incidenței

PUNCTE DE VEDERE

unui fenomen, justificată estetic și grafic, accentuează mult unele diferențe în fapt minore, chiar dacă semnificative. De aceea, în judecarea oricărui rezultat trebuie cunoscute și valorile absolute și utilizați și unii parametri cum ar fi „numărul necesar a fi tratat (NNT)“ într-o perioadă dată și precizată pentru a obține un rezultat.

După ce am găsit „cele mai bune dovezi din studii clinice“ ele trebuie aplicate „conștient și judicios“ unor bolnavi „individuali“.

Aplicarea unor „bolnavi individuali“ subliniază nevoia cunoașterii atât clinice cât și sub aspectul opțiunilor bolnavului. Dacă cunoașterea clinică completă nu ar trebui să pună probleme unui medic conștiincios, cea a opțiunilor, dorințelor și valorilor bolnavului ridică numeroase comentarii.

Cunoașterea clinică este indispensabilă și cum majoritatea bolnavilor pe care îi îngrijim sunt persoane vârstnice, cu numeroase suferințe, aplicarea dovezilor din studii presupune discernământ și judecată elaborată, în primul rând, dar nu singurul, date fiind nesuprapunerile exacte cu subiecții incluși în studiile clinice.

Opțiunile, dorințele și valorile bolnavului sunt dependente de gradul sau de cultura și de nivelul informației medicale pe care reușim (sau putem) să i-o transmitem. Chiar dacă în teorie bolnavul trebuie cât mai complet informat, acest lucru nu este totdeauna posibil în practică, dar discuția cu bolnavul, prezentarea datelor de evoluție probabilă a bolii și a opțiunilor terapeutice trebuie să fie făcută cât mai aproape de înțelesul său. Aceasta ne scutește de multe (și deseori neplăcute) discuții ulterioare, mai ales când bolnavul studiază și prospectul medicamentului propus sau când evoluția nu este favorabilă.

Aplicarea conștientă și judicioasă nu face decât să sublinieze că ne asumăm o răspundere de care trebuie să fim conștienți și că asumarea acestei răspunderi trebuie să fie fundamentată de o judicioasă apreciere atât a stării clinice a bolnavului, cât și, în măsura posibilului, a opțiunilor și dorințelor sale.

Medicina bazată pe dovezi nu reprezintă astfel utilizarea mecanică a unor rezultate de studii mai mult sau mai puțin evaluate critic, ci reprezintă o decizie fundamentată pe fapte trecute prin filtrul experienței și logicii fiecărui clinician și aplicate în funcție de personalitatea pacientului, participant la decizie.

Bibliografie

1. Pleșu A.: Despre îngeri. Ed. Humanitas, 2003
2. Sackett DL, WMC Rosenberg, JA Gray și colab: Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 312:71, 1996
3. Lauer M.S., E. Topol – Clinical trials – Multiple treatments, multiple end-points, and multiple lessons. *JAMA*, 289; 19:2575-2577, 2003

REMEMBER: 120 DE ANI DE LA NAȘTEREA ACADEMICIANULUI NICOLAE GH. LUPU

Coman Tănăsescu



Acest eveniment este un prilej de a evoca marea sa personalitate, de a aminti câteva din realizările sale ca om de știință, clinician și profesor, de a rememora contribuția de excepție a unui mare făuritor de școală românească.

Profesorul Nicolae Gh. Lupu a efectuat studiile la Facultatea de Medicină din București.

Între anii 1907-1913 a lucrat în laboratorul de medicină experimentală a profesorului I. Cantacuzino, unde și-a început ucenicia de cercetător, căpătând o experiență profundă în acest domeniu.

Exigenței și aspirației către performanță intelectuală, caracteristice școlii profesorului I. Cantacuzino, li se vor adăuga, în perioada 1914-1916, în conturarea personalității profesorului Nicolae Gh. Lupu, rigoarea, disciplina și stimularea spiritului organizatoric, prin efectuarea unor studii postuniversitare la profesorii Johannes Orth (Berlin) și Karl Wegelin (Berna).

Încă de la începutul studiilor sale era convins că o temeinică specializare în medicina internă implică nu numai inițierea în semiologie și terapeutică, dar și o pregătire serioasă în bacteriologie, imunologie, parazitologie, anatomie patologică etc. După o activitate medicală susținută antiexantematică în primul război mondial, frecventează, între 1919 și 1920, o serie de clinici și institute de anatomie patologică din Paris și Berna.

Din 1920 este numit asistent de clinică medicală, în 1925 devine docent și în 1927, conferențiar.

În 1931, preia catedra de anatomie patologică din București, fiind succesor al profesorului Victor Babeș. În ideea care-l va călăuzi totdeauna – de a lega strâns activitatea didactică de practica medicală –, trece la organizarea prosecturilor bucureștene ca unități autonome, cu specialiști proprii, asigurând astfel atât buna desfășurare a învățământului de specialitate, cât și corelațiile anatomo-clinice în spitale. Organizează o prosectură model la Spitalul Colțea, pe care o conduce personal și înființează serviciul de biopsii de la Institutul Babeș.

În 1936 devine profesor de medicină internă la Clinica medicală din Spitalul Colentina, pe care o organizează ca Institut clinico-medical, dezvoltat conform exigențelor medicinei vremii.

Spitalul Clinic Colentina, Clinica Medicală.

IN MEMORIAM

În 1949 înființează Institutul de Medicină Internă, pe care-l va conduce până în anul 1965. Personalitate dinamică, intens creatoare, profesorul Nicolae Gh. Lupu a reușit să creeze un institut modern de medicină internă, o instituție de prim rang, deschizătoare de drumuri – în clinică și învățământ.

În încercarea de a ține Institutul în pas cu progresele medicinei, împreună cu colaboratorii a înființat, pe lângă laboratoarele clasice, laboratoare unicate la vremea respectivă: laboratorul de histochimie și histoenzimologie (C. Velican, Doina Velican), imunologie și imunochimie (Gh. Stoica), explorări moderne cardiovasculare (Viorica Enescu, M. Constantineanu, P. Harnagea, Sanda Teodorini), explorări respiratorii (Carmen Racoveanu, V. Nicolaescu, M. Manicatile), culturi de țesuturi și citogenetică (Mariana Gociu, M. Guran), enzimopatologie (Marcela Zamfirescu-Gheorghiu), alergologie (I. Gr. Popescu), citochimie și citoenzimologie (D. Micu), ecologia și profilaxia bolilor cronice (M. Steinbach), pentru a demonstra legătura indisolubilă ce trebuie să existe între clinică și laboratoare, între cercetarea științifică, asistența medicală și activitatea didactică, între acțiunile profilactice și cele curative.

În practica sa îndelungată, profesorul Nicolae Gh. Lupu a elaborat și promovat o concepție integrativă a medicinei interne. Și a putut-o face datorită formației sale de anatomopatolog și a unei excepționale capacități de analiză și sinteză.

Profesorul Nicolae Gh. Lupu era înzestrat cu un simț clinic deosebit, un talent didactic rar întâlnit. Mai presus de orice, s-a făcut stimat și iubit de toți aceia care au avut prilejul de a se forma lângă el, deoarece avea o bunătate și o omenie excepțională. Din școala medicală de la Colentina formată de el au făcut parte renumiți medici, mulți ajunși, la rândul lor, cadre didactice și clinicieni de prestigiu, dar și personalități

marcante precum profesorul George Emil Palade (întâiul român laureat al Premiului Nobel), academicianul C. Iliescu, marele cardiolog), academicianul R. Păun, profesorul A. Teitel, profesorul V. Runcan, profesorul V. Ciobanu, profesorul St. Berceanu, profesorul I. Bruckner, profesorul St. Șuțeanu, profesorul N. Ursea, conferențiarul M. Enăchescu, conferențiarul M. Petrescu, dr. docent. C. Velican, docent dr. D. Micu etc.

Personalitate dinamică, cu o deosebită putere de observație și sinteză, profesorul Nicolae Gh. Lupu a abordat, împreună cu colaboratorii, aproape toate domeniile importante ale medicinei interne. Astfel, peste 400 de lucrări și 14 monografii au îmbogățit patrimoniul științei medicale românești și internaționale. În 1935 a publicat primul tratat de „Hematologie clinică” împreună cu M. Petrescu; sub redacția sa a apărut „Tratatul de medicină internă” în 7 volume, apoi „Pneumoconiozele neprofesionale” scrisă în colaborare cu C. Velican, „Sclerozele pulmonare”, „Boala reumatismală” redactată împreună cu V. Ciobanu, „Limfocitopenia”.

Profesorul Nicolae Gh. Lupu a fost și fondator și susținător al revistelor științifice medicale. Amintind contribuția sa la apariții ca „Bulletin et Memoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Bucarest”, trebuie menționată fondarea în 1954 a revistei „Probleme de Therapeutica”, publicație devenită „Studii și cercetări de medicină internă”, și apoi, în 1964 „Revue Roumaine de Medicine Interne” (*Romanian Journal of Internal Medicine*) ce a contribuit esențial la cunoașterea în lumea întreagă a realizărilor medicinei interne românești.

Profesorul Nicolae Gh. Lupu, prin tot ce a realizat și a transmis celor pe care i-a format, a intrat în istoria medicinei românești, ctitoriile sale dându-i o aură de legendă... O legendă vie, întreținută și de Fundația care îi poartă numele.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Vă rugăm să specificați în colțul din dreapta sus al paginii de titlu dacă lucrarea dvs. se încadrează la secțiunea „Referate generale“ sau „Contribuții originale“. Toate articolele vor fi atent revizuite înainte de acceptare și publicare.

Aveți posibilitatea de a expedia prin poștă trei exemplare ale articolului, împreună cu toate fișierele pentru text și imagini pe floppy disk sau CD, sau de a trimite articolul utilizând poșta electronică, la următoarea adresă:

Poștă/Curier: Conf. Dr. Ștefan Blaj, Clinica Medicală I, Spitalul Clinic Militar Central, Calea Plevnei nr. 77, Sector 1, București

Electronic Submission: Trimiteți fișiere în format PDF care să nu depășească 2 MB la următoarele adrese de e-mail: sblaj10@yahoo.com.uk; sblaj@medicinainterna.ro; office@benett.ro

Manuscrisele trebuie să fie în format MS Word 6.0 sau superior, obligatoriu cu diacritice.

Prima pagină va conține titlul articolului, numele complet al autorilor, cel mai important grad academic relevant, instituțiile la care fiecare dintre autori este afiliat și adresa completă a fiecărui autor, autorul însărcinat cu corespondența, adresa de e-mail, numerele de telefon și fax și, dacă manuscrisul a fost prezentat oral sau sub formă de poster în cadrul unei întruniri, numele organizației, locul și data când a fost prezentat.

Prima folosire a unei abrevieri neconvenționale trebuie precedată de numele complet. Sunt preferate denumirile generice ale medicamentelor. Dacă se folosește o denumire comercială, aceasta trebuie scrisă între paranteze după numele generic, iar în subsolul paginii va apărea o notă cu numele și adresa furnizorului.

La intervale potrivite trebuie inserate subtitluri.

Fișierele MS Word **nu** trebuie să conțină fotografii, figuri sau grafice; acestea trebuie expediate ca fișiere separate, indicând în fișierul MS Word locul unde trebuie inserate. Figurile sau graficele nu sunt acceptate în format MS Word.

Caracterele non-standard (litere grecești, simboluri matematice, etc.) trebuie codificate corespunzător de-a lungul textului. Sunteți rugați să faceți o listă cu aceste caractere împreună cu codul corespunzător folosit.

Figuri și tabele

Este încurajată folosirea figurilor color. Graficele trebuie intitulate și numerotate crescător conform referirilor din text. Tabelele trebuie să fie explicate în text. Pe o pagină separată trebuie furnizate scurte legende descriptive. Legenda figurilor publicate anterior trebuie să includă informații complete referitoare la publicația originală, cu precizarea dreptului de autor. În acest sens, vă rugăm să ne anexați copii după permisiunea editorului și autorului pentru folosirea figurilor.

Tabelele, fotografiile și figurile trebuie expediate în unul din următoarele formate: TIF, EPS, CDR sau AI. Nu sunt acceptate fișiere JPEG sau GIF. Tabelele pot fi trimise și ca fișiere MS Word sau MS Excell.

Rezoluția ilustrațiilor, graficelor și fotografiilor trebuie să fie de cel puțin 300 dpi.

Revizuirea manuscriselor

Toate lucrările sunt pasibile de revizuire editorială. Editorii vor decide dacă lucrarea este potrivită pentru profilul editorial al Revistei.

Articolele conținând material original sunt acceptate pentru analiză cu presupunerea implicită că au fost trimise **doar** acestei reviste. Autorii trebuie să obțină toate accepturile și aprobările necesare înainte să expedieze articolele.

Revista își rezervă dreptul de a opera revizuirii de natură editorială înainte de publicare.

Toate manuscrisele sunt luate la cunoștință imediat și nu se va precupeți nici un efort pentru a informa autorii despre situația lor în maxim 60 de zile.

Cuvintele cheie

Pentru a putea realiza un index, este esențială existența unei liste de 3-10 cuvinte cheie.

Rezumatul

Autorii trebuie să furnizeze un rezumat (în limba română) constând dintr-un paragraf (100-150 de cuvinte) ce concentrează principalele idei din articol. În rezumat trebuie punctate clar obiectivele, metodele folosite, rezultatele principale și concluziile studiului.

Bibliografia

Referințele bibliografice trebuie citate în text prin numere crescătoare, prin numere arabe superscript. Fiecare referire trebuie să conțină numele tuturor autorilor. Numele revistelor trebuie abreviate conform „*Index Medicus*”.

Nr., numele autorilor, titlul articolului. Revista, Anul; ediția: paginile. [pentru articolele din reviste]

Nr., numele autorilor, titlul articolului. În: numele editorilor, titlul cărții. Locul unde a fost publicată: Editura, Anul; paginile. [pentru cărți editate]

Nr., numele autorilor, titlul cărții. Locul unde a fost publicată: Editura, Anul. [pentru monografii]

Drepturile de autor

Autorii ce trimit lucrări o fac înțelegând că dacă manuscrisul este acceptat pentru publicare drepturile de autor pentru articol, inclusiv dreptul de a reproduce articolul sub orice formă și pe orice suport, va aparține exclusiv Editurii. Trimiterea articolului de către autor implică acordul automat al acestuia pentru atribuirea exclusivă a drepturilor de autor Editurii Benett dacă și când manuscrisul este acceptat pentru publicare. Lucrarea nu va fi publicată în altă parte, indiferent de limbă, fără acceptul scris al Editurii. Nici un fel de material publicat în revistă nu poate fi stocat pe microfilm sau casete video sau baze de date electronice fără acceptul prealabil, în scris al Editurii. Primul autor al fiecărui articol publicat în revistă va fi creditat cu 75 puncte EMC.

Varia

Este necesar ca Revista să primească manuscrisele cu cât mai mult timp înainte de termenul limită posibil. Este nevoie de timp pentru ca manuscrisele să fie revizuite, returnate editorului, corectate, tehnoredactate și tipărite. Toate manuscrisele vor fi trimise cât mai curând posibil. Vom informa autorul asupra datei de publicare a articolului. Revista se așteaptă ca autorii să dezvăluie orice asociere comercială sau financiară ce ar putea cauza un conflict de interese legat de articolul publicat. Toate resursele financiare folosite pentru susținerea lucrării trebuie menționate în pagina titlu.

