

# MEDICINA INTERNĂ

## COMITETUL REDACȚIONAL

### Redactor-șef

Prof. Dr. Leonida Gherasim

### Redactor executiv

Prof. Dr. Ion Bruckner

### Secretar de redacție

Conf. Dr. Dan Isacoff

### Redactori:

Dr. Cristian Băicuș

Dr. Corina Homentcovschi

Dr. Ciprian Jurcuț

Dr. Octavian Pârnu

## COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. Monica Acalovschi  
Prof. Dr. Dan Andronescu  
Prof. Dr. Eduard Apetrei  
Prof. Dr. Aurel Babeș  
Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru  
Conf. Dr. Ștefan Blaj  
Prof. Dr. Miron Bogdan  
Prof. Dr. Horațiu Boloșiu  
Prof. Dr. Emilian Carașca  
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. Mircea 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 Gheorghe  
Prof. Dr. Carmen Ginghină  
Prof. Dr. Mircea 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. Nour 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  
Prof. Dr. Coman Tănăsescu  
Prof. Dr. Ioan Țintoiu  
Prof. Dr. Gabriel Ungureanu  
Prof. Dr. Marius Vintilă  
Conf. Dr. Ana Maria Vlădăreanu  
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 asupra acestei publicații sunt rezervate Societății Române de Medicină Internă & Benett Medical ©2006

ISSN: 1220-5818



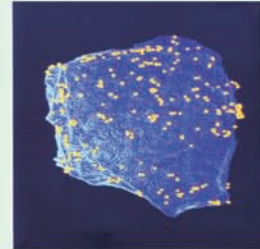
# ERDOMED<sup>®</sup>

## erdosteină

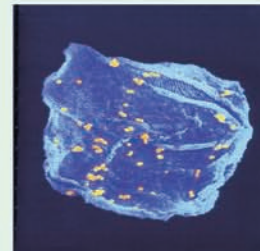


**Mucomodulator**  
**Antioxidant**  
**Antibacterian\***

A



B



### Indicații:

- Exacerbări / Tratament cronic în Bronșite Cronice și BPOC
- Afecțiuni acute/cronice ale tractului respirator superior/inferior

**Copii:**  
**2 administrări /zi**



**Adulți:**  
**1 cps x 2/zi**



**ESC**  
PHARMACEUTICALS  
Tel: +4021-337.3281  
Fax: +4021-336.5190

\*Imagini de microscopie electronică înainte (A) și după (B) expunerea *Stafilococilor aurii* la 5μg/ml de metabolit 1 al ERDOMED ( reduce capacitatea de aderare a *Stafilococilor aurii* la celulele mucoasei respiratorii).

**CUVÂNTUL PREȘEDINTELUI**

**I. EDITORIALE**

**Poate fi diagnosticat sindromul Mirizzi prin ecografie?**

D. Isacoff ..... 7

**II. REFERATE GENERALE**

**Infarctul miocardic la tineri cu coronare normale**

Gabriela Bicescu ..... 11

**Aspecte etiopatogenice actuale în litiaza biliară colesterolică**

Clementina Cojocaru, George Ioan Pandelescu ..... 17

**III. CONTRIBUȚII ORIGINALE**

**Specificity of splenic blood flow in liver cirrhosis**

Mirjana D. Perišić, Dj. M. Culafic, M. Kerkez, E. Vrzogic ..... 23

**Hipertiroidismul latent la vârstnicii cu fibrilație atrială persistentă**

Gabriela Silvia Gheorghe, Ioan Tiberiu Nanea, Irina Andrei, Camelia Nicolae, Sorin Vișan ..... 29

**Coagularea și agregarea plachetară la pacienți hipertensivi și diabetici: rolul factorului von**

**Willebrand și al trombocitelor activate**

Ana-Maria Vintilă, Minerva Muraru, Simona Avram, Horia Bumbea, Ioana Culea, Ion Bruckner ..... 35

**Criterii diagnostice clinico-ecografice în sindromul Mirizzi**

Z. Spârchez, S. Albu, M. Tanțău, E. Fayyad, O. Anton, M. Grigorescu ..... 41

**IV. ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ**

**Actualități în farmacoterapia hipolipemiantă în prevenția secundară a cardiopatiei ischemice**

**și modalități de creștere a aplicării ei în teren**

Radu Cristodorescu ..... 49

**Noii inhibitori ai pompei de protoni în tratamentul patologiei asociate hiperacidității gastrice**

E. F. Georgescu ..... 59

**V. PREZENTARE DE CAZ**

**Histiocitom fibros malign traheal**

Irina Calangea, Anca Mihăilescu, Luminița Welt, Adriana Gurghean,

D. Spătaru, D. Isacoff, I. Bruckner ..... 67

**Lista reclamelor din acest număr** ..... 72



# SIMVASTATIN

10mg, 20mg

LPH®

**LĂRGEȘTE-ȚI ORIZONTUL !**

**Calitate de marcă  
în prevenția bolilor cardiovasculare**



Splaiul Independenței 319E, sector 6, București  
Tel: 021-318.03.77; 021-318.03.79; Fax: 021-318.03.76  
Linie telefonică permanentă: 0800 830303,  
e-mail: [clienti@labormedpharma.ro](mailto:clienti@labormedpharma.ro)  
[www.labormedpharma.com](http://www.labormedpharma.com)



# Cuvântul Președintelui

Trebuie să încep acest „cuvânt” cu o mărturisire: nu cred că trebuie să mi se atribuie merite mai mari decât cele reale, doresc ca cele de mai jos să exprime cât mai fidel opinia celor care conduc Societatea, cei cu care, la bine și la rău, am colaborat, ne-am sfătuit și am acționat și îmi doresc deci, ca acest cuvânt să fie al lor.

Anul 2006 este un an de bilanț atât pentru Societatea Română de Medicină Internă, cât și pentru revista noastră.

Din punctul de vedere al Societății, anul acesta este un „an electoral”. Se sfârșește primul mandat acordat unei conduceri după reformarea Societății cu 4 ani în urmă și trebuie aleasă o nouă conducere. În această perioadă, opțiunile Societății s-au cristalizat, s-au acceptat schimbări în statut (neesențiale, de adaptare la realitate), s-a încercat o colaborare cu alte societăți. Am reușit să organizăm în fiecare an câte un congres și aceste manifestări s-au bucurat de o largă participare (în jur de 1000 de colegi) și au fost bine apreciate de participanți. Principala țintă a organizatorilor a fost asigurarea unui nivel științific corespunzător, dar nu am ignorat nici necesitatea unei accesibilități cât mai largi atât din punct de vedere financiar, cât și geografic. După îndelungi (și uneori furtunoase) dezbateri am optat pentru locația Călimănești-Căciulata pe care o utilizăm a doua oară pornind de la condițiile oferite. Conducerea viitoare poate avea alte opțiuni, dacă se vor găsi condiții mai bune. Am încercat să asigurăm un conținut științific cât mai ridicat, cu vorbitori de o deosebită calitate și subiecte actuale din diferitele domenii ale medicinei interne. Dorim și pe această cale să mulțumim tuturor celor care au răspuns apelului nostru și care au înțeles și rugămintea de a oferi mai multe subiecte, ceea ce ne-a permis să selectăm fără suprapuneri pe cele mai interesante. În congres am inclus prezentarea orală sau poster a celor mai interesante lucrări de cercetare proprie, deoarece considerăm că întâlnirea noastră trebuie să fie și un prilej de cunoaștere reciprocă a preocupărilor și realizărilor. Comitetul științific a analizat toate lucrările trimise, a refuzat pe cele care nu aduceau ceva nou și a decis prezentarea poster sau orală ținând cont atât de dorințele autorilor, cât și de conținut, reținând pentru prezentare poster acele lucrări care se pretau, după rezumatele trimise, mai ușor unei astfel de prezentări. În acest sens, trebuie să spunem, cu oarecare neplăcere, că unele rezumate nu au fost convingătoare și ne crează dificultăți în acceptarea lucrărilor și la unele lucrări acceptate în publicarea lor în volum.

Am extins ședințele de prezentări de cazuri, dat fiind interesul și participarea deosebită pe care le-au suscitată la Congresul de anul trecut. Am organizat mai multe mese rotunde pe subiecte de interes general și am menținut simpoziioanele și mesele rotunde organizate de firme, manifestări care permit, ca și expoziția de standuri, cunoașterea activității partenerilor noștri din industria medicamentului. Trebuie să le mulțumim sincer acestora pentru susținerea pe care o oferă în activitate.

Desigur, sperăm că la Congres să vă putem oferi și unele surprize. Fiind surprize, desigur nu pot fi făcute cunoscute în momentul în care scriu acest cuvânt, dar este probabil că vor fi publice în momentul în care îl veți citi, el fiind inclus în numărul revistei ce se află (s-a aflat) în mapa fiecărui participant.

Un domeniu de activitate în organizarea Societății în care nu s-au înregistrat progrese este organizarea de filiale. Ar trebui ca în fiecare județ să existe o filială cu care să putem coopera în realizarea unor acțiuni de educație continuă pe teme de interes. Cum Colegiul Medicilor a emis norme stricte în ceea ce privește educația continuă, credem sincer că această activitate trebuie să revină în cea mai mare parte Societăților științifice și Universităților și numai secundar manifestărilor de firmă. În județele care ne-au solicitat, organizăm conferințe pe teme stabilite de comun acord cu colegii care ne solicită.

Bilanțul revistei este evident pozitiv. De trei ani am reușit să publicăm cu o periodicitate corectă revista cu materiale pe care le apreciem ca de foarte bună calitate. Trebuie să mulțumim atât autorilor, cât și colectivului de redacție, în primul rând redactorului șef, președintele de onoare al Societății noastre. Cele mai mari eforturi în acest domeniu au fost cele de obținere a materialului editorial, datorate uneori unei proaste comunicări, dar deseori și lipsei interesului de a face cunoscute cercetările personale. Indexarea revistei și includerea între cele acceptate de CNCSIS trebuie să crească interesul publicistic, dar credem că mai important decât interesul material imediat este cel de informare și cunoaștere a activității fiecărui cercetător sau colectiv.

Sperăm în succesul acestui Congres, în sporirea activității Societății, în favoarea medicilor interniști și a specialiștilor în domeniile înrudite, în continuarea creșterii revistei pentru atingerea obiectivelor formative și de promovare a cercetării și activității medicale.

***Prof. Dr. Ion I. Bruckner***  
***Președintele Societății Române***  
***de Medicină Internă***

# Aulin®

MAI EFICIENT

MAI BINE TOLERAT

MAI MULT DECÂT  
UN INHIBITOR SELECTIV...



Plicuri  
100 mg



Tablete  
100 mg



Alfabetul începe cu A

Analgezia începe cu Aulin®





## POATE FI DIAGNOSTICAT SINDROMUL MIRIZZI PRIN ECOGRAFIE?

D. Isacoff

Litiază biliară are o prevalență de 10% în țările Uniunii Europene și SUA, dar numai 20-30% din bolnavii sunt simptomatici. Cel mai frecvent simptom al litiazei biliare este colica biliară. La bolnavii asimptomatici cu litiază biliară complicațiile au prevalență de aproximativ 1% pe an. Cele mai frecvente complicații ale litiazei biliare sunt: colecistita acută, pancreatita acută, colangita ascendentă și gangrena vezicii biliare. Complicații mai puțin frecvente ale litiazei biliare sunt reprezentate de sindromul Mirizzi, fistula colecisto-coledociană și ileusul biliar. Sindromul Mirizzi și fistula colecisto-coledociană sunt manifestări ale inclavării unui calcul în infundibulul vezicii biliare care determină obstrucția canalului hepatic comun cu apariția icterului.

Sindromul Mirizzi, după numele chirurgului argentin Pablo Mirizzi care l-a descris în 1948 ca „sindrome del conducto hepatica” la bolnavii cu colelitiază și colecistită, reprezintă obstrucția benignă a canalului hepatic comun secundară inclavării unui calcul în canalul cistic sau în infundibulul vezicii biliare, însoțită de inflamația canalului cistic și a canalului hepatic. În mod eronat, Mirizzi a considerat că inflamația determină spasmul unui sfincter fiziologic și anatomic format din fibrele musculare circulare ale canalului hepatic comun. Astăzi se știe că acest presupus sfincter nu există, icterul din sindromul Mirizzi fiind rezultatul compresiei externe produse de calculul inclavat. Ceea ce astăzi se cunoaște ca sindrom Mirizzi a fost descris cu mult înainte de către Kehr, Ruge și Levrant și Chayvialle<sup>1</sup>.

Sindromul Mirizzi este o complicație rară a litiazei vezicii biliare cu o prevalență care variază de la 0,05% la 2,7%<sup>2,3</sup>.

McSherry și colab au propus în 1982 clasificarea sindromului Mirizzi în două tipuri:

1) tipul I care reprezintă compresia externă a canalului biliar comun de un calcul inclavat în canalul cistic;

2) tipul II apare când este găsită o fistula colecisto-coledociană produsă de migrarea calculului în canalul hepatic comun<sup>4</sup>.

În 1989 Csendes și colab.<sup>5</sup> au sugerat o nouă modificare, în care tipul II este o fistulă colecisto-coledociană care incriminează mai puțin de o treime din circumferința canalului biliar, tipul III este o fistulă care incriminează peste două treimi din circumferința canalului și tipul IV este obstrucția completă a canalului biliar.

Există opinia potrivit căreia sindromul Mirizzi și fistulele colecisto-coledociene sunt două stadii ale unui singur proces. Inițial, un calcul inclavat în infundibulul vezicii biliare, care comprimă canalul hepatic comun, produce icter și episoade recurente de colecistită. Calculul poate eroda în drumul spre canalul hepatic comun și formează o fistulă colecisto-coledociană.

Sindromul Mirizzi poate fi produs fie de către un calcul mare, fie de multipli calculi mici inclavați în punge Hartmann a vezicii biliare sau în canalul cistic.

Sunt considerați ca factori predispozanți ai acestui sindrom un canal cistic lung și paralel și/sau o inserție joasă a acestuia în canalul hepatic comun<sup>6</sup>. Obstrucția recurentă a canalu-

Spitalul Clinic Colțea - București,  
Clinica Medicală

lui cistic determină episoade repetate de colecistită, distensia vezicii biliare cu îngroșarea și inflamația pereților acesteia. Dacă inflamația vezicii biliare este în vecinătatea canalului hepatic și fuzează la acesta, obstrucția canalului hepatic poate apare secundar aderențelor. În timp, calculul produce necroza de presiune și erodează în canalul hepatic comun producând o fistulă colecisto-biliară. Această ipoteză se bazează pe faptul că în marea majoritate a fistulelor colecisto-coledociene un calcul biliar mare este inclavat la deschiderea fistulei și o poate ocupa<sup>7</sup>.

Bolnavii cu sindrom Mirizzi se prezintă cel mai frecvent cu icter însoțit de durere și febră, foarte rar bolnavul este anicteric. Anamneza și examenul fizic nu conțin caractere patognomonice, sindromul fiind întâlnit mai frecvent la bolnavii cu simptome biliare de lungă durată.

Bolnavii cu sindrom Mirizzi se mai pot prezenta cu tabloul clinic al unor complicații acute ale litiazei biliare: colecistita, colangita sau pancreatita. Vârsta medie a bolnavilor cu sindrom Mirizzi tipul III și IV este mai mare, în jur de 62 ani, și a fost descrisă o predominantă feminină.

În afara hiperbilirubinemiei, probele biologice evidențiază creșterea aminotransferazelor și a fosfatazei alcaline serice, leucocitoza (în cazul prezenței colecistitei acute, colangitei sau pancreatitei).

Diagnosticul diferențial cuprinde alte cauze de icter printre care carcinomul vezicii biliare, colangiocarcinomul, cancerul pancreatic, metastazele hepatice și colangita sclerozantă<sup>8</sup>.

Diagnosticul preoperator de certitudine la mulți pacienți este dificil, dar un diagnostic exact al sindromului Mirizzi are impact asupra tratamentului și în prevenirea complicațiilor<sup>6</sup>.

Ecografia este metoda de explorare diagnostică de primă linie. Ea poate evidenția o vezică biliară contractată cu calculi în care unul mare sau mai mulți calculi mici sunt inclavați în canalul cistic. Diagnosticul este confirmat de dilatarea căilor biliare intrahepatice cu coledoc de dimensiuni normale. Calitatea examenului ecografic poate fi afectată de inflamația regională și de aerocolie<sup>9</sup>. Valoarea examenului ecografic la bolnavii cu suspiciune de sindrom Mirizzi este evaluată în acest număr al revistei de către un colectiv al Clinicii Medicale III din Cluj Napoca. Z. Spârchez și colab prezintă experiența lor cu sindromul Mirizzi diagnosticat ultrasonografic și confirmat prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică și/sau chirurgical. Deși este dificilă și puțin hazardată identificarea unor criterii diagnostice ecografice la un lot mic de bolnavi, Spârchez și colab demonstrează că un diagnostic ultrasonografic corect se poate baza pe asocierea dilatării căilor biliare intrahepatice, dilatarea canalului hepatic comun, existența modificărilor de colecistită acută și existența unui calcul mare la joncțiunea infundibulo-coledociană (toate acestea descrise totuși de mai multă

vreme). Diagnosticul ecografic este stabilit de prezența suprapunerii calculului peste calea biliară principală cu îngustarea lumenului la acest nivel și un coledoc distal de aspect normal.

Diagnosticul ecografic al fistulei colecisto-coledociene nu este simplu, dar un medic experimentat și avizat, confruntat cu alte cazuri confirmate chirurgical, în prezența unor condiții favorizante (așa cum au beneficiat autorii), ca vizualizarea coledocului, dimensiunea mare a calculului de la nivelul fistulei și astfel să fie ușor evidențiat ecografic, posibilitatea explorării joncțiunii colecisto-coledociene (absența colecistului în tensiune) poate diagnostica prezența fistulei.

Sensibilitatea ecografiei în diagnosticul sindromului Mirizzi în lotul studiat de Spârchez și colab a fost de 70% și aceasta ar putea ajunge la 100% dacă ar fi disponibile ecografe cu rezoluție foarte înaltă.

Tomografia computerizată (CT) poate evidenția semne similare celor ecografice. Inflamația periductală poate fi greșit interpretată drept carcinom al vezicii biliare. CT poate pune în evidență îngustarea bruscă a canalului hepatic în absența unei tumori extrinseci. Se consideră că CT nu aduce informații suplimentare celor obținute la examenul ultrasonografic<sup>10</sup>, dar este de mare utilitate în excluderea cancerului în hilul hepatic sau a cancerului hepatic.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică este metoda diagnostică preferată pentru confirmarea diagnosticului și pentru a determina prezența fistulei. Sindromul Mirizzi tipul I se prezintă ca o compresie extrinsecă a canalului hepatic comun de către o veziculă biliară destinsă cu dilatarea căilor biliare intrahepatice. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică este indispensabilă în determinarea preoperator a prezenței fistulei.

Colangiografia transhepatică percutanată poate aduce informații similare, dar nu trebuie uitat că nu vizualizează porțiunea distală a coledocului din cauza obstrucției canalului hepatic comun.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică oferă și oportunități terapeutice (extracția calculului și plasarea unui stent)<sup>11,12</sup>.

Tratamentul trebuie individualizat și include colecistopancreatografia retrogradă endoscopică, litotripsia endoscopică sau extracorporeală și intervenția chirurgicală.

Cel mai frecvent, tratamentul sindromului Mirizzi este chirurgical. Este foarte importantă diagnosticarea preoperatorie pentru a preveni complicațiile, deoarece un canal hepatic de calibrul normal poate fi ligaturat dacă este confundat cu canalul cistic care trece paralel cu acesta. Această complicație severă are risc mai mare de apariție în chirurgia laparoscopică<sup>11</sup>.

Tratamentul endoscopic este folosit din ce în ce mai frecvent în sindromul Mirizzi. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică poate fi folosită ca terapie primară sau ca adjuvant al terapiei chirurgicale,



## POATE FI DIAGNOSTICAT SINDROMUL MIRIZZI PRIN ECOGRAFIE?

mai ales pentru bolnavii cu comorbidități<sup>13</sup>. În cazul existenței colangitei se va efectua drenaj preoperator. În general, tratamentul endoscopic include atât drenajul biliar, cât și îndepărtarea calculului. De obicei, se practică drenajul coledocului, dar se poate asocia și cu drenaj biliar. Pentru extracția calculilor și facilitarea altor intervenții se efectuează frecvent papilo-sfinc-terotomie.

Litotripsia electrohidraulică cu folosirea colangioscopiei retrograde după eșecul extracției endoscopice a

calculului permite litotripsie sub vizualizare directă<sup>14</sup>.

Este important de reținut că sindromul Mirizzi trebuie suspectat la orice bolnav cu icter și la care prima explorare este cea ecografică. Experiența examinătorului, precum și cunoașterea criteriilor ecografice fac din ecografie o metodă diagnostică performantă. Definirea exactă a anatomiei locale, absolut necesară unei intervenții chirurgicale sigure, se poate obține ulterior prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică.

### Bibliografie

- 1 Starling JR, Matallana RM. Benign mechanical obstruction of the common hepatic duct (Mirizzi's syndrome). *Surgery* 1980;88:737-740.
- 2 Johnson LW, Selon JK, Lee WC, Ziburi GH, McDonald JC. Mirizzi syndrome: experience from a multi-institutional review. *Am Surg* 2001;67:11-14
- 3 Kankoyunlar O, Sivrel E, Koc O, Denecli AG. Mirizzi syndrome must be ruled out in the differential diagnosis any patients with obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 199;46:78-82
- 4 McSherry CK, Ferstenberg H, Virshup M. The Mirizzi syndrome: Suggested classification and surgical therapy. *Surg Gastroenterol* 1982;1:219-225.
- 5 Csendes A, Carlos Diaz J, Burdiles P, et al. Mirizzi syndrome and cholecystobiliary fistula: A unifying classification. *Br J Surg* 1989;76:1139-43.
- 6 Pemberton M, Wells AD. The Mirizzi syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:487-490.
- 7 Yip AWC, Chow WC, Chan J, et al. Mirizzi syndrome with cholecystocholedochal fistula: Preoperative diagnosis and management. *Surgery* 1992;111:335-338.
- 8 Curet MJ, Rosendale DE, Congilosi S. Mirizzi syndrome in a Native American population. *Am J Surg* 1994;168:616-621.
- 9 Toursarkissian B, Holley DT, Kearney PA, et al. Mirizzi's syndrome. *South Med J* 1994;87:471-475.
- 10 Becker CD, Hassler H, Terrier F. Preoperative diagnosis of the Mirizzi syndrome: Limitation of sonography and computed tomography. *Am J Roentgenol* 1984;142:591-596.
- 11 Cozart CJ, Aliperti G. Endoscopic management of Mirizzi's syndrome. *Gastrointest Endosc* 1997;46:290-292.
- 12 Toscano RL, Taylor PH Jr, Peters J, et al. Mirizzi syndrome. *Am Surg* 1994;60:889-891.
- 13 Delcenserie R, Joly JP, Dupas JL. Endoscopic diagnostic and treatment of Mirizzi's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:343-346.
- 14 Binmoeller KF, Thonke F, Soehendra N. Endoscopic treatment of Mirizzi's syndrome. *Gastrointest Endosc* 1993;39:532-536



# CARVEDILOL




carvedilolum

6,25 mg; 12,5 mg

Prețios pentru inima ta!








## INDICAT ÎN:

-  HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ
-  ANGINĂ PECTORALĂ CRONICĂ STABILĂ
-  INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ



## AVANTAJE:

-  Eficacitate terapeutică dovedită în HTAE, angina pectorală cronică stabilă și insuficiența cardiacă cronică
-  Efect protector prin evitarea tahicardiei și a remodelării ventriculare
-  Tolerabilitate superioară  $\beta$  blocanților standard
-  Comlianță garantată
-  Maximă accesibilitate la tratament pe termen îndelungat



**VIM SPECTRUM GROUP**  
COMPANIE FARMACEUTICĂ GERMANO-ROMÂNĂ

Târgu Mureș, Șos. Sighișoarei nr. 409  
Tel.: 0265/ 268.317; Fax: 0265/ 266.210



## INFARCTUL MIOCARDIC LA TINERI CU CORONARE NORMALE

Gabriela Bicescu

---

### REZUMAT

---

MINC (myocardial infarction with normal coronary arteries) este un subiect foarte frecvent abordat în literatura de specialitate. Sunt considerați a avea coronare normale cei fără neregularități endoluminale detectabile. Factorii de risc principal incriminați sunt fumatul, istoricul familial pozitiv pentru boala coronariană, obezitatea de tip central și dislipidemia. Condiția fiziopatologică cea mai frecvent implicată în geneza infarctului cu coronare normale rămâne vasospasmul asociat sau nu cu tromboză și având drept substrat disfuncția endotelială a coronarelor epicardice. Spasmul coronarian este frecvent asociat cu abuzul acut de alcool, folosirea de cocaină, status protrombotic, administrarea de medicamente ce conțin pseudoefedrină, alte condiții etiologice implicate fiind sindroamele de hipercoagulabilitate, disecția spontană de coronare, abuzul de contraceptive orale.

Prognosticul pe termen scurt și mediu este excelent, condiția principală fiind corectarea factorilor de risc.

*Cuvinte cheie:* infarct miocardic, factori de risc, prevenție, prognostic

Spitalul Universitar de Urgență  
București, Clinica Medicală III - Cardiologie



---

## INTRODUCERE

---

MINC (myocardial infarction with normal coronary arteries) este un subiect foarte atrăgător și incomplet lămurit, deși mirajul acestui subiect a existat încă de mai bine de 50 ani, când Yates și colab. au publicat în 1948 în *American Heart Journal* un articol despre boala coronariană la bărbații cu vârsta între 18 și 39 ani. De atunci, numeroase articole pe tema infarctului miocardic la tineri au încercat să deslușească atât cauzele acestui fenomen, cât și evoluția pe termen scurt și lung.

Se știe că IMA (infarctul miocardic acut) la tineri are factori de risc principali fumatul și istoricul familial pozitiv pentru boala coronariană, spre deosebire de IMA la vârstnici unde sunt prezenți factorii de risc clasici și, cel mai frecvent, hipertensiunea arterială și diabetul.

Obezitatea de tip central și dislipidemia sunt la fel de des incriminate ca factori de risc atât la tineri, cât și la vârstnici.

50% din pacienții tineri cu IMA au unul sau doi factori de risc modificabili, în timp ce vârstnicii au trei factori de risc modificabili.

44% din tineri au dislipidemie, hipertrigliceridemia izolată și/sau HDL scăzut, dar adesea și valori normale ale colesterolului.

Tinerii cu IMA au mai frecvent afectare monovasculară sau chiar coronare normale, spre deosebire de vârstnici care sunt majoritar trivasculari<sup>1</sup>. Prognosticul pe termen scurt și mediu este foarte bun, direct proporțional cu numărul de coronare normale angiografic. Factorii de prognostic negativ sunt diabetul zaharat și fracția de ejeție scăzută.

20% din tinerii cu infarct miocardic au coronare normale angiografic<sup>2</sup>.

---

## FACTORI DE RISC

---

În acest caz, factorii etiologici implicați sunt, în ordinea frecvenței: vaso-spasmul (15,5%), statusul procoagulant (14%) secundar unei anomalii congenitale sau abuzului de contraceptive, boli de collagen cu afectarea coronarelor mici (2,2%), embolii coronare (2,2%)<sup>3</sup>.

De remarcat, că atât infarctele Q, cât și cele non-Q pot fi întâlnite la tinerii cu coronare normale. Deși au complicații mai rare și supraviețuire excelentă, pot avea morbiditate crescută (insuficiența cardiacă, *stroke*-ul, recurența IMA fiind citate la 20% din aceștia)<sup>4,5</sup>.

Cei doi factori predictivi negativi sunt și în acest caz, diabetul și fracția de ejeție scăzută.

Toate acestea se cunosc în sinteză despre IMA la tineri.

Ce nu se știe încă:

- 1 La 2/3 din MINC nu se cunosc factorii etiologici.

- 2 Este prognosticul pe termen lung atât de bun pe cât se crede, sau IMA la tineri este în fapt expresia aterosclerozei precoce și nedectabilă clinic și paraclinic la momentul infarctului ?

Definirea noțiunii de „coronare normale“ este esențială pentru studiul IMA la tineri.

Zimmerman publica în 1995 un articol referitor la tinerii cu IMA și profilul lor angiografic, în care pacienții incluși în categoria „zero vessel disease“ sunt cei cu coronare normale angiografic sau cu leziuni nonbstructive sau leziuni minime care nu pot fi încadrate ca moderate.

La unii din acești pacienți vasospasmul a fost dovedit sau teoretic posibil implicat. La alții, ecografia intravasculară (IVUS) a evidențiat existența plăcilor aterosclerotice care nu au fost documentate angiografic și care au suferit rupturi ce au dus la tromboză și ulterior la liza trombusului (spontană sau medicamentoasă), lăsând lumenul intact.

Și totuși, rămân 2/3 de pacienți cu coronare normale angiografic și la care nu se găsește nici o etiologie. Situația se complică mai mult acolo unde nu se găsește nici un factor de risc cunoscut.

Astfel, a apărut în literatură noțiunea de „noi factori de risc“, incluzând aici homocisteina, lipoproteina A, small dense LDL, proteina C reactivă, sindroamele de hipercoagulabilitate. Pentru toate se încearcă găsirea de dovezi ale relației lor directe cu riscul de infarct și ateroscleroză fără factori de risc clasici.

Condiția fiziopatologică cea mai frecvent implicată în geneza infarctului cu coronare normale rămâne **vasospasmul** asociat sau nu cu tromboza<sup>2,6,7</sup>, având drept substrat disfuncția endotelială a coronarelor epicardice. Spasmul coronarian este frecvent asociat cu abuzul acut de alcool<sup>8</sup>, folosirea de cocaină, status pro-trombotic<sup>9,10</sup>, administrarea de medicamente ce conțin pseudoefedrină. Astfel, este citat cazul unui tânăr de 19 ani, fumător, care folosea picături nazale ce conțineau pseudoefedrină pentru o infecție de căi respiratorii și care a suferit un infarct, dovedindu-se angiografic ulterior că avea coronare epicardice normale<sup>10</sup>.

La consumatorii de **cocaină** s-a demonstrat rolul acesteia în declanșarea spasmului coronarian, spasmul putând conduce la un infarct de miocard, chiar în condiții de coronare normale. Mecanismul include vasoconstricția coronariană, urmată de lezarea endotelului și formarea trombusului. Este demonstrată de altfel creșterea agregării plachetare și la tinerii fumători, fără evidență de boală coronariană<sup>8</sup>, ceea ce naște posibilitatea, ca la aceștia, afectarea vasculară în stadiul preclinic să fie prezentă, cu o susceptibilitate crescută la agenții vasospastici cum sunt alcoolul și cocaina.

Mecanismul cel mai comun al trombozei acute coronare este ruptura unei plăci de aterom, placa vulnerabilă putând fi prezentă în arterele care angiografic par normale. Datele anatomice au arătat că nu dimensiunea plăcii sau gradul stenozei lumenului coronar determină vulnerabilitatea plăcii. Cu ajutorul ecografiei intravasculare s-a demonstrat existența segmen-

## INFARCTUL MIOCARDIC LA TINERI CU CORONARE NORMALE

telor de artere normale angiografic, dar care conțin **plăci aterosclerotice la risc.**

IVUS (ecografia intravasculară) poate detecta plăci coronariene „vulnerabile“, care nu au putut fi identificate coronarografic, chiar pe coronare angiografic normale - permeabile<sup>11</sup>.

Avantajul IVUS constă și în faptul că poate evidenția obstrucția aterosclerotică, ocluzia trombotică sau disecția spontană de coronare. În cazul în care se decelează doar tromboza luminală semnificativă fără detectarea plăcii aterosclerotice, spasmul coronarian este cea mai probabilă cauză a ocluziei trombotice și a infarctului. Testarea cu maleat de ergonovină poate fi o metodă superioară folosirii hiperventilației pentru demonstrarea spasmului arterial<sup>12</sup>.

**Disecția spontană de coronare** este o cauză rară de infarct sau moarte subită întâlnită cel mai frecvent la femeile tinere<sup>13-18</sup>. Examenul histopatologic poate evidenția prezența unui hematom subadventicial care conduce la compresia lumenului adevărat și obstrucția fluxului coronarian. Angiografia efectuată precoce poate demonstra existența unei linii radiotransparente reprezentând canalul fals prin care se separă intima de medie, dar, odată cu resorbția hematomului, dacă angiografia este efectuată tardiv, ea evidențiază o arteră cu lumen aparent normal, hematomul organizat putând fi detectat doar pe secțiuni histologice.

La cazurile de IMA cu coronare permeabile au fost identificate și alte condiții patologice posibil implicate în geneza infarctului: sindroame de hipercoagulabilitate, anomalii anatomice coronariene (originea anormală a unei coronare din aortă, hipoplazia coronariană), punți miocardice<sup>19</sup>, vasculite (boala Kawasaki, lupusul eritematos diseminat)<sup>20,21</sup>.

În cadrul **sindroamelor de hipercoagulabilitate** sunt citate deficiențele de AT III, proteină C sau proteină S, prezența anticoagulantului lupic, deficitul de factor V Leiden. Deficitul de factor V, rezistența la proteina C activată, deficitul de proteina C sunt găsite în literatură cu o prevalență cuprinsă între 11% și 18%<sup>5,22</sup>. La acești pacienți se observă mai frecvent dezvoltarea anevrismelor de ventricul stâng, ceea ce le înrăutățește prognosticul, în pofida faptului că au coronare normale<sup>4</sup>.

Complicațiile postinfarct cum sunt: angina precoce, tulburările de ritm, insuficiența cardiacă, tromboza intraventriculară, embolii, sunt întâlnite într-un procent similar cu al celor care au leziuni coronariene dovedite.

La pacienții cu sindroame de hipercoagulabilitate și anevrism de VS, tromboza intraventriculară și emboliile periferice au o frecvență crescută, la aceștia constatându-se și morbiditate mai mare postinfarct.

O metaanaliză publicată în octombrie 2001 a studiat asocierea dintre variațiile genetice ale proteinelor implicate în coagulare și relația lor cu infarctul de miocard; s-a găsit astfel o asociere slabă sau absentă, motiv pentru care autorii nu au recomandat *screening*-ul pacienților cu IMA pentru evidențierea acestora. Au

fost studiate și analizate: factorul V Leiden, mutația protrombinei 20210A, lanțul fibrinogen-beta G455A și polimorfismul PAI-1 4G/5G.

Factorul V Leiden determină un status procoagulant care duce la creșterea riscului de tromboze venoase de cca 2-4 ori. Deși, conceptual ar crește riscul de aterotromboză nu s-a demonstrat o asociere mai frecventă cu infarctul de miocard, cu excepția fumătorilor sub 55 ani<sup>9,23</sup>.

PAI-1 este unul din factorii importanți implicați în formarea și liza trombusului. Cea mai frecventă cauză de concentrații crescute de PAI-1 în populația generală este rezistența la insulină, care anulează efectul antitrombotic benefic al factorului XIII Val 34 Leu, prin inhibarea fibrinolizei. Factorul XII Val 34 Leu interferează benefic cu formarea fibrinei și acest efect cardioprotector este anulat în prezența unor nivele crescute de PAI-1, în speță la genotipului 4G/5G<sup>9,23</sup>.

Este un fapt acceptat că factorii de risc cunoscuți implică un risc diferit la persoane diferite și că unii indivizi rămân sănătoși, fără a suferi un infarct în pofida hipercolesterolemiei, a hipertensiunii, a fumatului etc., în timp ce alții dezvoltă prematur boala cardiovasculară. Există aici tentația de a specula că inflamația reprezintă cheia acestui aparent paradox. Un argument în plus îl constituie faptul că sunt descriși azi cca 300 de factori de risc pentru boala cardiovasculară, care pot conduce la progresia aterosclerozei și/sau la apariția trombozei. Toți ar putea avea un numitor comun: **inflamația**.

Determinarea proteinei C în valoare absolută ar trebuie folosită ca *marker* de inflamație<sup>24-26</sup>.

Există studii care descoperă în istoricul pacienților tineri cu infarct și coronare normale, infecții acute de căi respiratorii, cu febră cu cca 2 săptămâni înaintea producerii infarctului. Aceasta ridică problema unei alte etologii posibile: o asociere a sindroamelor coronariene cu *Chlamidia pneumoniae*, *Citomegalovirus*, infecția cu *Helicobacter pylori*. Injuria endotelială consecutivă endotoxinelor circulante, mecanismelor autoimune și antigenelor bacteriene, ar putea fi posibil mecanism implicat în tromboza și/sau ruptura unei plăci nedectabilă angiografic și având drept *trigger* inflamația<sup>23</sup>. Găsirea unor titruri crescute Ig A anti *C. pneumoniae* comparativ cu subiecții sănătoși ar pleda pentru rolul componentei inflamatorii în infarctul acut de miocard, dar titrurile de anticorpi nu diferă la cei cu infarct și coronare normale față de cei cu leziuni coronariene dovedite<sup>6,12,26</sup>.

Episoadele febrile descoperite în istoricul recent al bolnavilor cu MINC ridică ipoteza unei **miocardite** care a mimat un infarct la unii din acești pacienți. În diagnosticul diferențial al acestor pacienți trebuie să existe de altfel miocardita și emboliile coronare. Este citat în literatură cazul unui tânăr ce a suferit un infarct acut de miocard de cauză embolică, fiind infectat cu HIV și având cardiomiopatie dilatativă<sup>27</sup>.

**Folosirea contraceptivelor orale**, în special la femeile fumătoare cu vârsta peste 35 ani creează un status procoagulant care poate explica apariția infarctului la acestea<sup>6</sup>.

Efortul fizic intens, expunerea la temperaturi extreme, au fost de asemenea întâlnite în istoricul bolnavilor tineri cu infarct și coronare normale, vasospasmul și disecția de coronare fiind cele mai frecvente mecanisme implicate<sup>2,18</sup>.

### PROGNOSTICUL ȘI EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU MINC

Există publicate puține (două) studii mari privind analiza pe termen lung a supraviețuirii pacienților tineri cu infarct. Primul este un studiu retrospectiv al lui Raymond et al. publicat în 1988 care găsește o supraviețuire de 85% la 10 ani a celor cu coronare normale, versus 74% la cei cu leziuni coronariene. De remarcat însă, numărul mic de cazuri: din 74 tineri cu infarct, 40 aveau coronare normale<sup>5</sup>.

Al doilea este studiul lui Zimmerman, deja de referință pentru acest subiect, publicat în 1995 și care analizează 8839 pacienți cu infarct, din care 294 bărbați sub 35 ani, 210 femei sub 45 ani. Studiul a arătat că pacienții tineri care suferă un infarct miocardic au mai frecvent coronare normale sau afectare coronariană moderată (uni-, bi-vasculari, stenoze coronariene moderate), iar în cazul unor stenoze semnificative angiografice sunt mai puține vase afectate comparativ cu vârstnicii. Supraviețuirea la 3 ani a fost de 95,5% la cei cu MINC. Totuși, în pofida acesteia, complicațiile incluzând reinfarctarea, insuficiența cardiacă, *stroke*-ul, au fost observate în 20% din cazuri<sup>28,5</sup>.

S-au descris patru factori asociați cu prognosticul nefavorabil la pacienții cu MINC: fracția de ejeție scăzută a VS, fumatul, vârsta, diabetul zaharat. Din aceștia, doi sunt factorii predictivi independenți de prognostic negativ: fracția de ejeție și diabetul zaharat.

Sunt semnalate în literatură particularități ale caracteristicilor clinice și prognosticului infarctului la femeile tinere în comparație cu bărbații. Factorii de risc sunt similari în principal, adăugându-se folosirea

de contraceptive orale la femeile fumătoare și incidența crescută a disecțiilor spontane de coronare la femei.

Femeile au însă o prezentare mai tardivă la spital, de multe ori din cauza simptomatologiei atipice, motiv pentru care beneficiază într-o proporție mai redusă de metode de revascularizare (tromboliză sau angioplastie primară). De menționat că, deși au mai frecvent coronare normale decât bărbații tineri, dezvoltă mai frecvent complicații postinfarct: insuficiență cardiacă, insuficiență mitrală, rupturi ventriculare, bradiaritmii, fibrilație atrială, în timp ce la bărbați se întâlnește o incidență mai mare a aritmiilor ventriculare maligne<sup>29</sup>.

Unele studii arată o rată crescută a reinfarctărilor și deceselor la femei<sup>30</sup>, posibil explicate prin vârsta mai mare, comorbiditățile asociate (femeile sunt mai frecvent hipertensive, diabetice și dislipidemice), statusul procoagulant (creșterea activității plachetare, a hipervâscozității și a nivelelor mai crescute de fibrinogen)<sup>2,29</sup>. Aceștia sunt probabil factorii implicați în evoluția mai puțin favorabilă postinfarct a femeilor tinere cu coronare normale angiografic.

### CONCLUZII

Tinerii cu MINC au un prognostic excelent pe termen scurt și pe termen mediu și par să-și mențină prognosticul favorabil și pe termen lung. Ei trebuie tratați corect cu Aspirină, beta-blocante, medicație hipolipemiantă (în special statine), vasodilatatoare unde sunt indicate (blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie), precum și cu urmărirea evoluției și complicațiilor, și în primul rând cu corectarea factorilor de risc, acolo unde aceștia se găsesc sau sunt dovediți.

Rămân de cercetat în continuare factorii etiologici implicați în cele 2/3 de infarcte cu coronare normale și care rămân fără cauze. De asemenea, este de urmărit prognosticul pe termen lung, unele studii semnalând o deteriorare a prognosticului favorabil după 9 ani<sup>31</sup>. Aceasta ar putea sprijini teoria conform căreia infarctul la tineri chiar cu coronare normale este în fapt debutul clinic al aterosclerozei precoce, cu prognostic mai puțin favorabil pe termen lung.

### Bibliografie

- 1 Uddin SN, Begun F, Malik F, Rahman S. Mymensingh. Coronary artery disease in young patients: clinical review and risk factor analysis. *Med J* 2003;12(1):3-7
- 2 Chodhury, Lubna MD, James D. MD. Myocardial Infarction in Young Patients. *Am. J. Med* 1999;107(3):254-261
- 3 Alpert J S. Fascination with myocardial infarction and normal coronary arteries. *E Heart J* 2001; 22:1364-1366
- 4 R. Apreotesei, C. Ginghina, M. Marin
- 5 Anevrismul ventricular în infarctul cu coronare angiografic permeabile. *Revista Română de Cardiologie* 2003; XIII(1),33-36
- 6 A. Da Costa, K Isaz, E. Faure, S. Mourou, A. Cerisier, M. Lamaud. Clinical characteristics, aetiological factors and long term prognosis of myocardial infarction with absolutely normal coronary angiogram; a 3 year follow-up study of 91 patients. *E Heart J* 2001;22:1459-1465
- 7 Rabih R. Azar MD, Msc, David Waters, MD. Coronary heart disease and Myocardial infarction in young men and women. 2002 UpToDate
- 8 Case reports. Myocardial infarction with normal or near normal coronary arteries: late outcome of seven patients. *The Canadian J of Cardiology* 2000;16(2):162-166
- 9 MJA Williams, NJ Restieaux, CJS Low. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 21998;79:191-194
- 10 Matthigs Boekholdt MD, Nick R Bojsterveld MD, Arno HM Moons, MD,



## INFARCTUL MIOCARDIC LA TINERI CU CORONARE NORMALE

- Marcel Levi MD, Ph D, Harry R Buller MD, Ph D, Ron J G Peters MD, Ph D. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:3063-3068
- 10 Grzesk g, Polack G, GrabbzewiskaZ, Kubica J. Myocardial infarction with normal coronary arteriogram; the role of ephedrine-like alkaloids. *Med Sci Monit* 2004;10(4):CS15-CS 21
  - 11 St Goar Fg, Pinto FJ, Alderman EL, Fitzgerald PJ, Stinsons Eb, Billingham ME et al. Detection of coronary atherosclerosis in young adults hearts using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86:756-763
  - 12 Peter Amman, Sabine Marschall, Martin Kraus, Lucius Schmid, Walter Angehrn, Reto Krappf, Hans Rickli. Characteristics and Prognosis of Myocardial Infarction in Patients with Normal Coronary Arteries. *Chest* 2000;117:333-338
  - 13 RoigS, Gomez Ja, Fiol M, Giundo J, Perez J, Canillo A, Esplugas E, Bayes de Luna A. Spontaneous coronary artery dissection causing acute coronary syndrome: an early diagnostic implies a good prognostic. *Am j Emerg Med* 2003;21(7):549-551
  - 14 Michalis I. Hamilos, George e Kochiadakis, Emmanuel I. Skolidis, Nikolaos E. Igoumenidis, Stavros I. Chrysostomakis, Konstantinos E. Vardakis, Panos E. Vardas. *Hellenic J cardiol* 2003;44:348-351
  - 15 Huikuri HV, Malton SM, Myerberg RJ. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in a patient with coronary ectasia – a case report. *Angiology* 1991; 42(2):148-151
  - 16 Elming H, Kober L. Spontaneous coronary artery dissection. Case report and literature review. *Scand Cardiovasc J* 1999;33(3):175-179
  - 17 Lewartowskal, Kratochwil D, Sobkowich W, Sawa W, Wrabek K. Dissecting aortic aneurism complicated by ruptures of a right coronary and acute myocardial infarction in a person treated with fibrinlysis. *Kardiol Pol* 1993;39(9):193-195
  - 18 Ellis CJ, Haiwood JA, Monro JL. Spontaneous coronary artery dissection in a young women resulting from an intense gymnasium work-out. *Int J Catdiol* 1994;47(2):194
  - 19 Ramayan Akdemir, Husezn Grendrey, Yunus Emiroglu and Cihangir Uzan. Myocardial bridging as a cause of acute myocardial infarction: a case report. *BMC Cardiovascular Disorders* 2002;2:15
  - 20 Cachier A, Aubart F, Schenble A, Juliard JM, Vahairian A, Himbert D. Myocardial infarction and disseminate lupus erythematosus. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97(2):125-131
  - 21 Astorri E, Pattoneri P, Arisi A, Giuseppe A. Coronary artery disease in young patients with lupus erythematosus; two case reports. *Ital Heart J* 2003;4(12):880-883
  - 22 Da Costa, A Tardy BR, Issaz K et al. Prevalnce of factor V Leiden and other inherited thrombophilias in youg patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart* 1998;80:338-340
  - 23 Luigi Giusto Spagnoli MD, Elena Bonanno MD, Alessandr Mauriello MD, Gianpiero Palmieri MD Antonietta Partenzi MD, Giuseppe Sangiorgio MD and Filippo Crea MD. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dyng of acute myocardial infarction. *JACC* 2002;40(9):1579-1588
  - 24 Poulter N. Coronary heart disease in a multifactorial disease. *Am J Hypertension* 1999;12:925-955
  - 25 Ridker PM, Glyme RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to predictive value of total HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-2011
  - 26 Ridker PM, Glyme RJ, Henneken CH. Inflammation, infection and cardiovascular risk: How good is clinical evidence ? *Circulation* 1998;97:1671-1674
  - 27.Campbell JA, Higginson LA, Chan KL, Woulfe JM, Veinot JP. Acute myocardial infarction in a young man with dilated cardiomyopathy: clinicopathological correlation. *Can J Cardiol* 2003;19(3):287-292
  - 28 Zimmerman MD, FACC, Cameron A MD, FACC, Loyd D Fischer Ph D, FACC, Grace NG, BS. Myocardial Infarction in Young Adults: Angiographic Characterization, Risk Factors and Prognosis (Coronary Artery study Registry). *JACC* 1995; 26:654-661
  - 29 Ricardo Augusto Slaibi Conti Maria Cecilia Solimente, Protasio Lemos da Luz et al. Comparision Between Young Males anf Female with Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(5): 518-525
  - 30 Hochman JS, Tamis JE, Thomson TD et al. Sex,clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes *N Engl J Med* 199; 341:226-231
  - 31 Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ, et al. A prospective study long term prognosis in young myocardial infarction survivors: The prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart* 2003; 89(8): 843-857

Pentru că...

3

din

10

hipertensivi sunt controlați la nivel mondial<sup>1</sup>

1

din

2

hipertensivi renunță la tratament în primele 6 luni<sup>2</sup>

... ghidurile internaționale recomandă o nouă strategie<sup>3,4</sup>:

ca alegere inițială, combinația în doze reduse a două medicamente din clase diferite pentru:

- ✓ control tensiional mai bun
- ✓ efecte adverse mai puține

NOU

CEA MAI BUNĂ STRATEGIE DE ÎNȚIERE  
ÎN HIPERTENSIUNE

# Noliprel®

PERINDOPRIL 2 mg + INDAPAMIDĂ 0,625 mg

PRIMA COMBINAȚIE FIXĂ ÎN DOZE OPTIMIZATE INDICATĂ ÎN TRATAMENTUL DE PRIMĂ LINIE AL HTA



- ✓ control tensiional mai bun
- ✓ efecte adverse mai puține

1 tabletă pe zi

1. Blood Pressure. 2001;10:62-73.

2. N Engl J Med. 1993; 328:914-921.

3. Hypertension. 2003;42:1206-1252.

4. J Hypertens. 2003;21: 1011-1053.

**COMPOZIȚIE:** Fiecare tabletă conține 2 mg perindopril terțutul amină și 0,625 mg de indapamidă. **INDICAȚIE:** Hipertensiune esențială. **DOZAJ ȘI ADMINISTRARE:** O tabletă zilnic, de preferință dimineața înainte de masă. **ACȚIUNE FARMACOLOGICĂ:** Noliprel, combinația fixă dintre un inhibitor ECA și un diuretic de tip tiazidic, oferă sinergia efectelor antihipertensive ale celor doi constituenți. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecăruia dintre constituenți luați separat, pe lângă cele datorate acțiunii sinergice a celor doi constituenți asupra endotelului vascular, microcirculației arteriolocapilare și asupra organelor țintă ale hipertensiunii arteriale. Pacienți vârstnici: Dozaj normal. Insuficiență renală: clearance creatinină >30ml/min; nu se modifică dozajul. Clearance creatinină <30ml/min: tratamentul este contraindicat. **CONTRAINDICAȚII: Absolute:** alergie cunoscută la perindopril, indapamidă sau sulfonamide; antecedente de edem Quincke legat de tratament cu inhibitori ECA; insuficiență renală severă; boală hepatică severă; hipotensiune; sarcină; alăptare. **Relative:** asocierea cu litiu, săruri de potasiu, diuretice economizoare de potasiu și anumite medicamente care pot induce tulburări de ritm. **EFECTE ADVERSE:** Astenie, amețeală, cefalee, tulburări de dispoziție sau de somn, crampe, hipotensiune, reacții alergice, erupții cutanate, tulburări gastrointestinale, tuse uscată, gură uscată, risc de deshidratare la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență cardiacă, pot apărea modificări ale testelor sangvine. **PRECAUȚII:** pacienții imunosuprimați. Hemodializă: risc de reacție anafilactică în timpul hemodializei cu membrane de poliacrilonitril. Tulburări ale echilibrului electrolitic, diabet, gută, hipotensiune, dietă fără sodiu, insuficiență cardiacă sau renală, ateroscleroză, stenoză de arteră renală, vârstnici. **INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE:** nu se recomandă: asocierea cu litiu, diuretice economizoare de potasiu, săruri de potasiu, medicamente nonantiaritmice care pot induce torsada vârfurilor, anestezice, citostatice sau imunosupresoare.

Servier Pharma

Opera Center II

Str. Nicolae Stăncovici, Nr. 2, Et. 5, Sector 5, București

Tel. : 021-402 09 11; Fax: 021-402 09 15; www.servier.com

  
SERVIER  
Life through Discovery

## ASPECTE ETIOPATOGENICE ACTUALE ÎN LITIAZA BILIARĂ COLESTEROLICĂ

Clementina Cojocaru, George Ioan Pandeles

---

### REZUMAT

---

Formarea calculilor colesterolici implică trei verigi etiopatogenice majore: formarea bilei litogene, nucleerea cristalelor de colesterol și alterarea funcțiilor veziculei biliare. Factorii etiologici acționează prin intermediul acestor mecanisme în mod individual sau conjugat. S-au făcut progrese în elucidarea componentei genetice a litiazei colesterolice, a anomaliilor biochimice ale metabolismului colesterolului și în diversificarea factorilor dietetici implicați. Un interes deosebit îl suscită complexitatea asocierii litiază biliară – obezitate, hiperinsulinism, diabet zaharat. În circuitul digestiv, colelitiaza se asociază cu prelungirea timpului de tranzit colonic, alterarea metabolismului acidului deoxicolic și prezența infecției, inclusiv a celei cu *Helicobacter pylori*. Studii recente evaluează efectele exercițiului fizic în litiaza biliară.

*Cuvinte-cheie:* litiază biliară colesterolică, bilă, patogeneză, factori etiologici

Universitatea de Medicină și Farmacie  
„Gr. T. Popa”, Iași  
Facultatea de Medicină  
Spitalul Clinic de Recuperare, Iași -  
Clinica a VI-a Medicală

**Adresă pentru corespondență:**

Dr. Clementina Cojocaru  
Clinica a VI-a Medicală, Spitalul Clinic  
de Recuperare  
Str. Pantelimon Halipa, nr. 14, Iași  
Tel.: 0232-220941  
E-mail: cojocl@iasi.mednet.ro



## INTRODUCERE

Litiază biliară este definită ca prezența calculilor la nivelul veziculei biliare și/sau căilor biliare. În România, litiază biliară are o prevalență de 8,4% la femei și de 5% la bărbați<sup>1</sup>. Colelitiază poate fi considerată un subiect de actualitate prin numeroasele corelații etiopatogenice, adesea fiind doar epifenomenul unor dereglări metabolice majore.

În prezența calculilor ca element iritativ cronic apar consecințe de tip inflamator sau degenerativ la nivelul mucoasei veziculare: colecistită acută, colecistită cronică și carcinomul vezicii biliare. Datele actuale relevă că hipermetilarea genelor tumorale-supresoare (p16, p73, APC) poate contribui la progresia modificărilor de colecistită cronică spre carcinom al veziculei biliare<sup>2</sup>; de asemenea, analizele imunohistochimice au arătat că, în cancerul colecistului asociat cu litiază și inflamația cronică, există o supraexprimare a ciclooxigenazelor COX-1 și COX-2.

**Bila** este un fluid compus în principal din apă (97%), electroliți anorganici (sodiu), responsabili de activitatea osmotică a bilei, lipide (fosfolipide, colesterol), anioni organici (acizi biliari, bilirubină) și produși de metabolism ai alimentelor și medicamentelor<sup>3</sup>.

Cei mai importanți constituenți ai bilei, din punctul de vedere al patogeniei calculilor, sunt colesterolul, fosfolipidele și acizii biliari.

- **Colesterolul biliar** este sub formă liberă, neesterificată, iar concentrația acestuia depinde de mărimea *pool*-ului acizilor biliari și de rata secreției acestora.
- **Fosfolipidele biliare** sunt insolubile în apă și sunt reprezentate de lecitină (90%), mici cantități de lizolecitină (3%) și fosfatidiletanolamină (1%). Fosfolipidele sunt hidrolizate în intestin și nu există o circulație enterohepatică a acestora, excreția și stimularea secreției lor fiind determinată de acizii biliari.
- **Acizii biliari primari** sunt acidul colic (trihidroxi) și acidul chenodeoxicolic (dihidroxi). Aceștia sunt conjugați cu glicină și taurină și sunt convertiți în colon, sub acțiunea florei bacteriene, în acizi biliari secundari - acidul deoxicolic și litocolic. Acizii colic, cheno- și deoxicolic sunt absorbiți și intră în circuitul enterohepatic, care are loc de 6-10 ori în 24 de ore. Acidul litocolic este absorbit în mică măsură și este puțin probabil să fie găsit în bilă. Acizii biliari primari sunt sintetizați hepatic, din colesterol, prin intervenția unei enzime limitante (colesterol-7 $\alpha$ -hidroxilaza - C7H), a cărei activitate este controlată prin *feed-back* negativ de către acizii biliari. Acizii biliari conjugați sunt reabsorbiți în circuitul enterohepatic la nivelul ileonului, proces reglat de către sărurile biliare printr-un mecanism de *feed-*

*back* negativ. La nivel celular sunt implicate mai multe proteine-*carrier* specifice, printre care transportorul membranelor apicale al acizilor biliari sodiu-dependent (ASBT/IBAT – apical membrane sodium dependent bile acid transporter) și proteina ileală de legare a acizilor biliari (IBABP – *ileal bile acid binding protein*)<sup>4</sup>.

Cercetări recente au demonstrat că acizii biliari sunt liganzi fiziologici pentru un receptor nuclear orfan – receptorul farnesoid X (FXR) determinând reprimarea transcripției genei care codifică C7H și activarea genei care codifică IBABP<sup>5</sup>. Aceste rezultate elucidează parțial mecanismul prin care acizii biliari își reglează biosinteza și transportul enterohepatic, funcționând ca niște hormoni.

În funcție de compoziție, există trei tipuri majore de calculi biliari: colesterolici, pigmentari bruni și pigmentari negri. Calculii colesterolici conțin predominant colesterol (51-99%) și, în proporții variabile, alte componente: carbonat de calciu, fosfat, bilirubinat și palmitat, fosfolipide, glicoproteine și mucopolizaharide.

Formarea calculilor biliari colesterolici, care sunt și cel mai frecvent întâlniți, implică trei verigi patologice majore<sup>6-8</sup>:

- alterarea compoziției bilei hepatice, care devine suprasaturată în colesterol (formarea bilei litogene)
- nucleerea cristalelor de colesterol și creșterea în dimensiuni a calculilor
- alterarea funcțiilor vezicii biliare
- **Bila litogenă** se formează prin două mecanisme principale:
  1. *hipersecreția de colesterol în bilă*, prin afectarea mecanismelor implicate în secreția hepatică de colesterol
    - activitatea receptorilor LDL, care mediază transportul colesterolului din lipoproteinele plasmatice în ficat
    - sinteza de novo a colesterolului datorită unei enzime limitante-hidroximetilglutaril-coenzima A reductaza (HMGR), a cărei activitate este crescută la majoritatea suferinșilor de litiază biliară
    - conversia colesterolului în săruri biliare prin enzima C7H
    - conversia colesterolului în esteri de colesterol, sub controlul enzimatic al colesterol acil-transferazei (ACAT)
    - excesul de colesterol din dietă, caracteristic civilizației occidentale
  2. *scăderea secreției biliare de acizi biliari și fosfolipide*:
    - prin reducerea activității C7H, mai ales la persoanele normoponderale
    - perturbarea circuitului extrahepatic al celor doi constituenți (boli intestinale inflamatorii, resecții ileale)

- **Nucleerea cristalelor de colesterol și creșterea dimensiunilor calculilor**

Acest proces depinde de abilitatea bilei de a promova sau de a inhiba nucleerea, în mai mare măsură decât gradul de suprasaturare a bilei în colesterol. Timpul de nucleere este semnificativ mai scurt la cei cu litiază comparativ cu cei fără calculi și la cei cu calculi multipli față de cei cu calcul unic. Interacțiunile din care rezultă nucleerea sunt complexe, unul dintre factorii implicați fiind concentrația crescută a proteinelor în bila litogenă. Proteinele care accelerează nucleerea sunt mucina, aminopeptidaza N, o  $\alpha$ 1-glicoproteină acidă, imunoglobulinele și fosfolipaza C, iar printre factorii care încetinesc acest proces sunt unele glicoproteine, apolipoproteina A-I și A-II. Cercetări de dată recentă relevă că apo A-I din bilă are un efect direct asupra formării cristalelor de colesterol, cât și unul de amplificare a îndepărtării lipidelor din bila veziculară de către celulele epiteliale colecistice<sup>9</sup>.

Creșterea în dimensiuni a calculilor până la nivel macroscopic se face prin apoziție de colesterol cristalizat (monohidratat și/sau nonhidratat) pe cristalele deja nucleate, prin regruparea cristalelor sau prin depunere amorfă de colesterol cristalizat. Procesul se desfășoară în prezența hipersecreției de mucus și a stazei biliare veziculare, asociate concentrării intraveziculare a bilei.

- **Alterarea funcțiilor vezicii biliare**

Se referă în principal la funcția de *stocare – concentrare* a bilei și la funcția contractilă. Conținutul lipidic al bilei poate fi modificat de către epiteliul vezicii biliare, absorbția colesterolului fiind amplificată de către apolipoproteina (apo) A-I. Aceasta este un ligand pentru receptorul *scavenger* de clasă B tip I (SR-BI), care este exprimat la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și la nivelul domeniului apical al celulelor epiteliale din vezica biliară umană și murină<sup>10</sup>. Hipersecreția biliară de colesterol se asociază cu o scădere a expresiei SR-BI, dar acest receptor nu este esențial în controlul conținutului parietal de colesterol al vezicii biliare și nici pentru geneza calculilor indusă de dietă, cel puțin la șoareci.

Pe de altă parte, relația între evacuarea inadecvată a vezicii biliare și incidența crescută a calculilor a sugerat că staza biliară are un rol în geneza litiazei. Studiile funcției motorii a colecistului la pacienții cu litiază au arătat că aceștia au volume crescute ale colecistului, atât preprandial, cât și postprandial. Fibre musculare netede ale colecistului, expuse la un conținut excesiv în colesterol, au un răspuns contractil redus la colecistochinină (CCK), legat și de scăderea numărului de receptori pentru CCK în musculatura peretelui vezicular. În plus, calculele din studiile ecografice și scintigrafice sugerează un *turnover* continuu al bilei, datorat umplerii și golirii concomitente a vezicii biliare, acest proces fiind mai lent la pacienții cu boală veziculară litiazică; ca urmare, se creează un mediu propice nucleerii și cristalizării colesterolului<sup>11</sup>.

---

## ETIOPATOGENIE

---

În etiologia litiazei biliare cu calculi colesterolici sunt incriminați factori multipli, de mediu și individuali, care favorizează litogeneza și care acționează frecvent conjugat.

### 1. Factorii genetici

Implicarea factorilor genetici în etiopatogenia litiazei este sugerată de incidența crescută a calculilor la rudele pacienților cu litiază, indiferent de vârstă, greutate corporală sau dietă. Factorii genetici ar avea ca efect modificarea conținutului colesterolic al bilei. Bazele genetice ale litiazei colesterolice sunt complexe, datorită numărului mare de gene interdependente care reglează homeostazia colesterolului biliar.

Analiza QTL (*quantitative trait locus*) este o metodă robustă pentru identificarea defectelor genetice primare și discriminarea lor pe baza efectelor litogenice consecutive. A fost propusă o cartă a genelor candidate pentru titulatura de *gene Lith*, gene care ar putea determina susceptibilitatea pentru colelitiază la șoareci<sup>12</sup>. Până în prezent s-au identificat 11 loci pentru colelitiază: *Lith1-Lith11*. Studiile genetice, fizicochimice și fiziopatologice ale genelor *Lith* în bilă, ficat, vezică biliară și intestin ar putea fi cruciale pentru elucidarea mecanismelor genetice ale litiazei colesterolice la șoareci și la oameni. Prin omologia excepțională între genomul murin și cel uman, genele umane *Lith* pot fi recunoscute după identificarea lor la șoareci. Recent, s-a făcut un inventar al genelor umane litogenice, fiind de subliniat mutațiile genei care codifică transportorul canalicular al fosfatidilcolinei, cu scăderea consecutivă a concentrației fosfolipidelor în bilă și mutațiile genei transportorului ileal al sărurilor biliare<sup>13</sup>.

### 2. Vârsta

Studiile epidemiologice arată o corelație între vârstă și frecvența litiazei biliare (incidență scăzută sub 25 ani și maximă la persoanele cu vârsta de 70-80 ani) datorită creșterii eliminărilor biliare de colesterol.

### 3. Sexul feminin și sarcina

Incidența de 2-3 ori mai mare a litiazei la femei, la toate grupele de vârstă și în special înainte de 50 de ani, se explică prin acțiunea estrogenilor, care diminuează *pool*-ul acizilor biliari și cresc sinteza hepatică de colesterol. Se pare că estrogenii amplifică funcțiile receptorilor estrogenici hepatici (ER), care recunosc două subtipuri:  $\alpha$  și  $\beta$ . Agoniștii selectivi ai ER $\alpha$ , dar nu și cei ai ER $\beta$  cresc eliminarea de colesterol hepatic, rezultând o bilă suprasaturată și calculi, în timp ce antiestrogenicele pot bloca acțiunea litogenă<sup>14</sup>.

Sarcina reprezintă un factor de risc ca urmare a efectului miorelaxant al progesteronului, reflectat în hipotonie veziculară și creșterea volumului rezidual. Lindseth et al. (2004) au identificat istoricul de boală biliară, indicele de masă corporală (IMC) crescut și activitatea fizică prenatală ca fiind predictive pentru apariția colelitiazei în timpul sarcinii<sup>15</sup>. De asemenea,

s-a studiat o potențială legătură între prezența alelelor  $\epsilon 4$  pentru apolipoproteina E (apoE4) la gravide și incidența nisipului biliar sau a calculilor, fără a rezulta o asociere semnificativă<sup>16</sup>.

#### 4. Factorii epidemiologici

În lumea occidentală prevalența litiazei este de 15,5-18,8% la bărbați și de 23,8-30,2% la femei; negrii africani și orientalii (3,6-4,3%) au o incidență scăzută a litiazei. Prevalența crește pe măsura schimbării stilului de viață; în Japonia, înlocuirea dietei tradiționale cu una de tip occidental a fost asociată cu o creștere a frecvenței litiazei colesterolice, în defavoarea celei pigmentare. Amerindienii au cea mai înaltă prevalență cunoscută, datorită suprasaturării bilei cu colesterol.

#### 5. Factorii dietetici

Dieta de tip occidental, cu un conținut ridicat de grăsimi polinesaturate, zaharuri rafinate și săracă în fibre vegetale este urmată de alterarea metabolismului lipidic și de creșterea litogenității bilei. Nu există date epidemiologice suficiente de convingătoare care să lege ingestia de colesterol direct de formarea calculilor, mai important apărând a fi colesterolul nou sintetizat. Carbohidrații rafinați cresc saturația în colesterol a bilei, în timp ce deficitul de fibre se asociază cu un timp de tranzit intestinal prelungit și cu creșterea concentrației de acid deoxicolic în bilă, cu efect litogen.

O cantitate moderată de alcool pare a fi protecție față de formarea calculilor, în timp ce consumul de cafea cu cofeină pare să reducă incidența litiazei simptomatice la sexul feminin<sup>17</sup>, dar nu se corelează cu prevalența bolii veziculară nici la bărbați, nici la femei.

#### 6. Medicația

Cel mai des sunt incriminate preparatele estrogenice (prin implicarea receptorilor pentru estrogen și progesteron din ficat și peretele vezicular), hipolipemiantele (fie prin reducerea *pool*-ului acizilor biliari, fie prin creșterea eliminărilor biliare de colesterol) și Octreotidul (acționează prin toate cele trei verigi patogene).

#### 7. Anomaliile biochimice lipoproteice

În hiperlipoproteinemiile tip **IIIb** și **IV** litogeneza este legată de creșterea sintezei hepatice de colesterol și a secreției sale biliare; perturbarea și reducerea sintezei hepatice de fosfolipide, respectiv acizi biliari, accentuează acest efect litogen. Riscul cel mai înalt pentru litiaza biliară îl reprezintă asocierea unui nivel scăzut de HDL colesterol cu trigliceride serice crescute<sup>18</sup>.

Apolipoproteina E (apo E) este una dintre proteinele reglatoare-cheie ale metabolismului colesterolului și lipoproteinelor, fiind implicată în formarea calculilor. Apo E are trei izoforme: E2, E3 și E4, care sunt codate de alelele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  și  $\epsilon 4$ , definind șase fenotipuri. Alelele  $\epsilon 2$  sunt asociate cu un nivel scăzut, iar alelele  $\epsilon 4$  - cu un nivel crescut al colesterolului total și al LDL-colesterolului și, de asemenea, cu alterarea metabolismului enterohepatic al colesterolului și acizilor biliari. În variate studii, s-a arătat că procentul de colesterol al calculilor tinde să fie scăzut la per-

soanele cu alelele  $\epsilon 2$  și crescut la cele cu alelele  $\epsilon 4$ ; s-a sugerat astfel că **izoforma apo E4** poate fi un factor de risc pentru colelitiază<sup>19</sup>. Niemi și colab<sup>20</sup> au evaluat rolul apo E comparativ cu factorii de risc convenționali pentru litiază (sex, obezitate, vârstă, apartenență etnică); apo E2 s-a demonstrat protectivă față de colelitiază, iar glicemia la două ore, insulinemia și trigliceridele plasmatice s-au dovedit factori de risc. Studii ulterioare s-au concentrat asupra apolipoproteinei E4, infirmându-se o asociere clară a acesteia cu colelitiază, în ciuda nivelului mai ridicat al colesterolului biliar<sup>21,22</sup>.

#### 8. Obezitatea

Această condiție patologică se însoțește de creșterea sintezei hepatice de colesterol și, implicit, de suprasaturarea bilei în colesterol. Restabilirea treptată a normoponderalității la un obez duce la diminuarea concentrației biliare de colesterol, în schimb, reducerea rapidă în greutate poate precipita formarea calculilor. Deși, obezitatea este un factor de risc bine stabilit s-a analizat și asocierea perimetrului abdominal și a indicelui abdomino-fesier cu riscul de litiază. Pe baza unui studiu prospectiv, Chung-Jyi și Leitzmann (2004)<sup>23</sup> au semnalat o asociere semnificativă între obezitatea abdominală și incidența bolii litiazice simptomatice la sexul masculin. Ca modalități de apreciere a obezității de tip abdominal, perimetrul abdominal și indicele abdomino-fesier realizează o predicție a riscului de dezvoltare a calculilor independent de IMC (indicele de masă corporală).

#### 9. Diabetul zaharat

Rolul diabetului zaharat în litogeneza este controversat; el acționează ca factor predispozant, posibil prin acțiunea sinergică cu alți factori: obezitate, alimentație hipercalorică, tratament insulinic și coexistența hiperlipoproteinemiei tip IIb. De asemenea, poate exista asocierea litiază biliară – pancreatită cronică – diabet zaharat.

Pacienții diabetici au o veziculă biliară mai mare, contractilitate și capacitate de evacuare alterate<sup>24</sup>, postulându-se chiar existența unui sindrom de „vezică biliară neurogenă”<sup>25</sup>.

#### 10. Insulina

Hiperinsulinemia a fost asociată cu bolile specifice civilizației occidentale, cum ar fi boala cardiacă ischemică și cancerul de colon. Misciagna și Guerra (2000)<sup>26</sup> au evaluat asocierea insulină – calculi biliari într-un studiu populațional și au arătat că hiperinsulinemia poate juca un rol important în etiologia colelitiazei, chiar și la indivizii fără diabet și cu un nivel normal al glicemiei à jeun. Din punct de vedere biologic, insulina poate fi legată de colelitiază prin stimularea sintezei de colesterol. Bennion și Grundy, citați de autorii sus-menționați, au studiat metabolismul colesterolului la indienii Pima cu diabet zaharat și au găsit o bilă semnificativ mai saturată în colesterol în timpul tratamentului insulinic, decât în timpul hiperglicemiei necontrolate. O altă explicație pentru asocierea hiperinsulinemiei – litiază ar putea fi aceea că indivizii cu litiază sunt supraponderali sau au o distribuție diferită



a adipozității față de grupul control, distribuție generatoare de insulinoresistență și hiperinsulinism.

### 11. Afecțiunile tubului digestiv și ale organelor anexe

Rezecțiile ileale, șuntul jejuno-ileal, boala Crohn, gastrectomia și colectomiile duc la întreruperea circuitului enterohepatic al sărurilor biliare având ca efecte malabsorbția, reducerea *pool*-ului total al acizilor biliari și scăderea concentrației biliare a acestora. Ca efect, se realizează suprasaturarea bilei în colesterol, efectul litogen fiind amplificat de apariția, în aceste condiții, a unor acizi biliari cu capacitate scăzută de a forma micelii mixte stabile cu colesterolul.

Este controversată asocierea litiazei biliare cu cancerul colo-rectal și alte cancere digestive, cu excepția cancerului de vezică biliară și de căi biliare extrahepatice. Acizii biliari fecali și metaboliții de colesterol pot promova oncogeneza colo-rectală. Colectectomia permite o expunere mai mare a acizilor biliari primari conjugați la bacteriile intestinale anaerobe și, astfel, generează o producție crescută de carcinogeni. Haigh și Lee (2001) au raportat existența oxisterolilor (produși de oxidare a colesterolului), cu repute efecte citotoxice, aterogenice și carcinogenice, în bilă și calculii biliari de tip pigmentar, unde ADN-ul bacterian este cel mai abundent. Aceste descoperiri sugerează că oxisterolii biliari sunt asociați cu prezența bacteriilor și că ar putea juca un rol în patogeneza calculilor și a cancerelor tractului biliar<sup>27</sup>.

Este discutat și rolul tranzitului intestinal și al alterării metabolismului acidului deoxicolic (DCA) în dezvoltarea colelitiazei<sup>8</sup>. Creșterea proporției acidului deoxicolic pare a fi legată de prelungirea timpului de tranzit colonic, aflat într-o relație liniară cu procentul de DCA seric, mărimea *pool*-ului DCA și rata sintezei acestui acid biliar. Aceste efecte s-ar putea explica printr-o creștere a colonizării colice cu bacterii Gram+, o stimulare a enzimelor implicate în metabolizarea acizilor biliari și o creștere a pH-ului intracolonic. Împreună, aceste modificări conduc la stimularea formării, solubilizării și absorbției DCA, reputat ca factor litogen.

### 12. Infecțiile

Formarea litiazei colesterolice a fost considerată independentă de prezența bacteriilor, în special datorită eșecului cultivării acestora la momentul îndepărtării chirurgicale a calculilor. Deoarece procesul de formare a calculilor este de durată și bacteriile încrustate în calculi pot fi neviabile la momentul recoltării, Swidsinski și colab.<sup>28</sup> și-au propus să caute secvențe bacteriene în calculii colesterolici cu culturi negative, folosind fragmente genice bacteriene amplificate *in vitro* din extrasele ADN din calculi. Conform rezultatelor obținute, calculii cu un conținut de 70-90% colesterol adăpostesc ADN bacterian, dar nu și cei cu un conținut peste 90% în colesterol. Au fost identificate trei grupuri bacteriene tipice pentru colonizarea calculilor: propionibacteria, enterobacteriacee și o

colecție de secvențe bacteriene heterogene (35%), în principal de tip Gram pozitiv. În concluzie, mulți calculi colesterolici adăpostesc și ADN bacterian, fără a fi elucidat rolul real al acestor microorganisme în formarea litiazei. Este posibil ca bacteriile să producă deconjugarea sărurilor biliare, permițându-le absorbția și reducând solubilitatea colesterolului.

Recent s-a stabilit existența unor specii de *Helicobacter* în bila umană și s-a emis ipoteza unei legături între infecția cu această bacterie și bolile tractului biliar<sup>29</sup>. Un studiu din 1998<sup>30</sup> a arătat prezența secvențelor de *Helicobacter pylori* în eșantioane de bilă și o omologie între secvențele proteinei CagA și cele ale aminopeptidazei N, o substanță capabilă să inducă agregarea cristalelor de colesterol. Deși *H. pylori* gastropatogen a fost identificat în arborele hepatobiliar al pacienților cu litiază colesterolică, un studiu prospectiv recent pe model murin a arătat că această bacterie nu joacă nici un rol în litogeneza colesterolică, cel puțin la șoarecii susceptibili, deși a produs modificări de gastrită<sup>31</sup>.

### 13. Exercițiul fizic și vezica biliară

Leitzmann și colab. au raportat, în două studii separate, o scădere a riscului de colecistectomie la femeile și bărbații care beneficiază de activitate fizică recreațională. Ambele studii<sup>32,33</sup> au găsit o relație convingătoare doză-răspuns între măsura cantitativă a exercițiului și reducerea riscului de colecistectomie, însă autorii nu au examinat și prevalența reală a calculilor biliari la sexul feminin. Cu toate acestea, ei reușesc examinarea unor variabile ca vârsta, obezitatea și modificările ponderale recente, rezultatele rămânând aceleași, în ciuda ajustării pentru acești factori, cu excepția femeilor obeze.

Se pare că exercițiul reduce timpul de tranzit colonic, ceea ce conduce la reducerea dehidroxilării acizilor biliari de către bacteriile intestinale și la scăderea acidului deoxicolic litogen în bilă și în ser<sup>34</sup>. Mai mult, reducerea timpului de tranzit colonic s-ar putea dovedi veriga comună pentru efectele ipotetice ale exercițiului, fibrelor alimentare și ale cafelei în reducerea riscului de litiază biliară. Deși, pare plauzibil un efect de stimulare exercitat de exercițiul fizic asupra contracției colecistului, nu există date la oameni sau animale care să îl confirme. Este probabil ca exercițiul fizic să reducă procentul calculilor care devin simptomatici și incidența durerii miofasciale cu origine la peretele abdominal sau alte dureri ce pot fi eronat interpretate ca fiind datorate vezicii biliare. În ceea ce privește tipul de efort care reduce riscul de boală litiazică și de colecistectomie, exercițiul aerobic este acceptat ca fiind mai eficace decât cel izometric în modificarea metabolismului plasmatic al lipoproteinelor, dar nu există o bază de afirmare a aceleiași legături și pentru calculi (există numai o relație indirectă între colesterolul plasmatic și riscul de litiază)<sup>35</sup>.

Explicațiile propuse pentru efectul benefic al exercițiului fizic sunt scăderea secreției biliare de colesterol și o creștere a motilității veziculare și colonice<sup>36</sup>.

În plus, mulți factori care sunt în legătură cu un risc crescut pentru coleritiiază – toleranța alterată la glucoză, nivelul înalt al insulinemiei și trigliceridelor, nivelul scăzut al HDL și variații hormoni reglatori ai vezicii biliare, cum este CCK, sunt favorabil influențați de activitatea fizică.

## CONCLUZII

Litiază biliară este o boală cu prevalență ridicată și o largă răspândire geografică, anumite categorii populaționale fiind preponderent afectate: vârstnicii, femeile, unele grupuri etnice (indienii americani).

Litiază colesterolică este cea mai frecventă și are un substrat etiopatogenic complex, reflectat de studii populaționale, de cercetarea fundamentală și de studiile pe modele animale.

Progresele din ultimii ani au ca substrat, în primul rând, identificarea sistemelor transportoare de la nivelul membranei hepatocitare și epitelului intestinal și o înțelegere mai completă a metabolismului colesterolului și al acizilor biliari. Studiul mecanismelor genetice ale coleritiizei a condus la descoperirea și cartografierea genelor *Lith* la șoareci și, mai recent, identificarea unor mutații cu efect litogen la om.

Litiază biliară colesterolică se asociază cu tulburări metabolice complexe, ca: obezitatea, sindromul metabolic și hiperinsulinemia.

În circuitul digestiv, coleritiiza colesterolică se leagă de timpul de tranzit colonic prelungit, de diferite neoplazii și de prezența factorului infecțios.

Aceste direcții de cercetare deschid noi perspective etiopatogenice asupra unei vechi boli digestive care pare să urmeze evoluția bolilor metabolice caracteristice civilizației moderne.

## Bibliografie

- Stoica V. Litiază biliară. În: *Tratat de Medicină Internă*, sub redacția L. Gherasim, vol. III, București, Ed. Medicală 2001: 1091-1117
- House MG, Wistuba et al. Progression of gene hypermethylation in gallstone disease leading to gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol*, 2003; 10: 882-889
- Sheila Sherlock, Dooley J. Cholestasis. În: *Diseases of the Liver and Biliary System*, Blackwell Science Ltd, 1997: 217-220
- Walters JRF. Bile acids are physiological ligand for a nuclear receptor. *Gut*, 2000; 46: 308-309
- Makashima M, Okamoto AY et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science*, 1999; 284: 1362-1365
- Monica Acalovschi. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J*, 2001; 77: 221-229
- Sheila Sherlock, Dooley J. Gallstones and inflammatory gallbladder disease. În: *Diseases of the Liver and Biliary System*, Blackwell Science Ltd, 1997: 593-623
- Dowling RH. Review: pathogenesis of gallstones. *Alim Pharmacol & Therap*, 2000; 14: 39-40
- Secknus R, Darby G et al. Apolipoprotein A-I in bile inhibits cholesterol crystallisation and modifies transcellular lipid transfer through cultured human gall-bladder epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999; 14: 446
- Miquel JF, Moreno M et al. Expression and regulation of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in gall bladder epithelium. *Gut*, 2003; 52: 1017-1024
- Jazrawi RP, Pazzi P et al. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and cholelithiasis. *Gastroenterology*, 1995; 109: 582 - 584
- Wang DQ-H, Afdhal NH. Genetic analysis of cholesterol gallstone formation: searching for *Lith* (gallstone) genes. *Curr Gastroenterol Reports*, 2004; 6: 140-150
- Lammert F, Matern S. The genetic background of cholesterol gallstone formation: an inventory of human lithogenic genes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2005; 5(2): 163-170
- Wang HH, Afdhal NH, Wang DQ. Estrogen receptor alpha, but not beta, plays a major role in 17-beta-estradiol-induced murine cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 2004; 127(1): 239-241
- Lindseth G, Bird-Baker MY. Risk factors for cholelithiasis in pregnancy. *Res Nurs Health*, 2004; 27: 382-391
- Ko CW et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of gallbladder disease in pregnancy. *Hepatology*, 2000; 31: 18-23
- Ruhl CE, Everhart JE. Association of coffee consumption with gallbladder disease. *Am J Epidemiol*, 2000; 152(11): 1034-1038
- Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology*, 1990; 99: 843
- Bertomeu A, Ros E et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones. *Gastroenterology*, 1996; 111: 1603-1610
- Niemi M, Kervinen K et al. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut*, 1999; 44: 557-562
- Fischer S, Dolu et al. Apolipoprotein E polymorphism and lithogenic factors in gallbladder bile. *Eur J Clin Inv*, 2001; 31: 789
- Hasegawa K et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstones. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 1605
- Chung Jyi T, Leitzmann MF et al. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutrition*, 2004; 80:38-44
- Chapman BA, Chapman TM et al. Gallbladder volume (Comparison of diabetics and controls). *Dig Dis Sci*, 1998; 43(2): 344-348
- Dhiman R, Leishangthem A et al. Cisapride improves gallbladder emptying in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001; 16(9): 1044-1050
- Misciagna G, Guerra V et al. Insulin and gallstones: a population case control study in southern Italy. *Gut*, 2000; 47: 144-147
- Haigh G, Lee S. Identification of oxysterols in human bile and pigment gallstones. *Gastroenterology*, 2001; 121: 118-123
- Swindsinski A, Ludwig W et al. Molecular genetic evidence of bacterial colonization of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 1995; 108: 860-864
- Maurer KJ, Ihrig MM, Rogers AB et al. Identification of cholelithogenic enterohepatic helicobacter species and their role in murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology*, 2005; 128(4):1023-1033
- Figura N, Cetta F, Angelico et al. Most helicobacter pylori-infected patients have specific antibodies and some also have H. pylori antigens and genomic material in bile. Is it a risk factor for gallstone formation? *Dig Dis Sci*, 1998; 43: 854-862
- Maurer KJ, Rogers AB, Ge Z et al. Helicobacter pylori and cholesterol gallstone formation in C57L/J mice: a negative prospective study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005; pS0193-1857
- Leitzmann MF, Giovanucci EL et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 417-425
- Leitzmann MF, Rimm EB et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med*, 1999; 341: 777-784
- Vega K, Johnston D. Exercise and the gallbladder. *N Engl J Med*, 1999; 341: 836-837
- Peters HPF, De Vries WR. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*, 2001; 48: 435-439
- Utter AC, Whitcomb DC et al. Effects of exercise training on gallbladder function in an obese female population. *Med Sci Sports Exerc*, 2000; 32: 41- 45

## SPECIFICITY OF SPLENIC BLOOD FLOW IN LIVER CIRRHOSIS

Mirjana D. Perišić<sup>1</sup>, Dj. M. Culafic<sup>2</sup>, M. Kerkez<sup>3</sup>, E. Vrzogic<sup>4</sup>

### SUMMARY

**Aim:** The association between portal hypertension, splenomegaly and splenic hemodynamics has not been clearly defined up to these days. Therefore, hemodynamics of splenic blood vessels and the role of spleen in portal hypertension were the aim of our study.

**Methods:** Study included 44 patients with liver cirrhosis and splenomegaly and 25 healthy controls. Using colour Doppler duplex ultrasonography, morphological and hemodynamic parameters of portal hypertension were analysed: liver and spleen diameters, presence of ascites, morphology of portal and splenic vein; portal and splenic vein flow velocity, hepatic and splenic artery velocity, arterial resistivity and pulsatile Doppler indices.

**Results:** In patients with liver cirrhosis, significant differences of venous flow in liver and spleen were found, compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Also, splenic vein flow was significantly faster than in the portal vein. On the contrary, in healthy controls, splenic vein flow was significantly slower than in portal vein. Mean systolic splenic artery velocity in liver cirrhosis was considerably slower ( $51.07 \pm 11.91$  cm/sec) than in control group ( $58.50 \pm 13.31$  cm/sec), while mean diastolic velocity in splenic artery ( $18.3 \pm 7.9$  cm/sec) was approximate to the flow in the controls ( $19.76 \pm 5.58$  cm/sec) ( $p > 0.05$ ). In patients with liver cirrhosis, mean systolic ( $51.07 \pm 11.91$  cm/sec) and mean diastolic velocity ( $18.3 \pm 7.9$  cm/sec) in the splenic artery were significantly faster than mean systolic ( $42.58 \pm 14.54$  cm/sec) and mean diastolic ( $12.07 \pm 5.59$  cm/sec) velocities in hepatic artery ( $p < 0.05$ ). In patients with liver cirrhosis, mean resistive index (RI) of splenic artery was significantly lower ( $0.64 \pm 0.11$ ) compared to mean RI of hepatic artery ( $0.72 \pm 0.08$ ) ( $p < 0.001$ ). In healthy controls, mean RI of splenic artery was also significantly lower than mean RI of hepatic artery ( $p < 0.001$ ). In patients with liver cirrhosis, mean pulsatile index (PI) of splenic artery was significantly lower ( $1.24 \pm 0.47$ ) than mean PI of hepatic artery ( $1.56 \pm 0.46$ ) ( $p < 0.01$ ). In healthy controls, mean PI of splenic artery was significantly lower ( $1.17 \pm 0.36$ ) than mean PI of hepatic artery ( $1.64 \pm 0.48$ ) ( $p < 0.001$ ), as the result of high diastolic velocity in splenic artery.

**Conclusion:** We consider that high diastolic velocity in splenic artery is a specific phenomenon and may be a kind of modulated response to hypokinetic venous flow in portal hypertension.

<sup>1</sup> MD, PhD, Professor of Internal Medicine, gastroenterologist-hepatologist, Department of Abdominal and Doppler ultrasound,

<sup>2</sup> MD, PhD, Assistant of Internal Medicine, gastroenterologist-hepatologist, Department of Hepatology,

<sup>3</sup> MD, PhD, Assistant of Surgery Department of Surgery

<sup>4</sup> MD internist

Institute of Digestive Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia and Montenegro

#### Corresponding author:

Mirjana D. Perišić  
Vojvode Milenka 40  
11000 Belgrade  
Serbia and Montenegro  
Tel.: +381 11 30 66 360  
e-mail: dusansa@drenik.net



---

**INTRODUCTION**


---

Portal hypertension has been increasingly regarded as multi-organ disease with complex blood flow changes in systemic and splanchnic vascular network. The spleen has specific function and hemodynamics in portal venous system. Specific spleen vascularization is a sort of congestive filter and hemodynamic modulator in portal hypertension<sup>1,2</sup>. Because splenic vein flows in the portal vein, portal hypertension would increase splenic venous pressure and thus increase intrasplenic microvascular pressure and fluid extravasation<sup>2</sup>. Kaufman and Levasseur in 2003. proposed the existence of hepatic/splenic/intestinal neurogenic reflex pathway and hypothesized that some of the changes in cardiovascular homeostasis in portal hypertension arised not only from the liver, but also from the spleen. Splenic mechanisms are: the increase of lymph flow in the extrasplenic microvasculature circulation, altered tone of splenic arterioles, effects of vasoactive factors on splenic vessels and their resistance<sup>2</sup>.

In portal hypertension, the splenic structure is fibrocongestive and its sinusoids are dilated. The splenic artery is usually dilated, tortuous, and a half of patients may have aneurysms of splenic arterioles and major artery. The splenic vein is dilated, while thrombosis occurs rarely<sup>3</sup>. One of the most common and significant diagnostic parameters of portal hypertension is splenomegaly<sup>4,5</sup>. Some colour Doppler ultrasonography studies have reported that splenomegaly is not the conclusive sign of portal hypertension<sup>6,7</sup>.

In advanced portal hypertension, liver perfusion is diminished, while blood flow volume entering the portal vein is considerably increased, leading to higher portal pressure, independently from changes of hepatic or portosystemic collateral blood flow resistance. Higher resistance and hyperkinetic circulation with increased flow of splanchnic circulation contribute to maintenance and further development of portal hypertension<sup>8</sup>. Systemic arteriolar resistance becomes lower, resulting in peripheral vasodilatation, including the splanchnic, renal and intrapulmonary circulation<sup>9</sup>. However, the association between portal hypertension, splenomegaly and splenic hemodynamics has not been clearly defined up to these days. Colour Doppler duplex ultrasonography is crucial method in non-invasive study of hepatic and splenic circulation in portal hypertension, vascular hepatic malformations, and in liver tumor vascularization<sup>10</sup>.

Doppler ultrasonographic studies of splenic blood flow are rare. Therefore, hemodynamics of splenic blood vessels and the role of spleen as hemodynamic modulator in portal hypertension were the subjects in our study.

---

**MATERIAL AND METHODS**


---

In the period January-August, 2001, the prospective study included 44 patients with liver cirrhosis and splenomegaly and 25 healthy controls, examined at the Institute of Digestive Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade. The aim of our study was the investigation of left-side portal hemodynamics (in splenic blood vessels) in patients with splenomegaly and portal hypertension.

Hepatological examinations were based on: medical history, physical examination, laboratory tests and liver biopsy. Laboratory tests included: hepatocyte integrity, cholestasis and synthetic liver function as well as specific (etiological) tests. Puncture liver biopsy was performed in some patients, using Menghini needle of 1.4 mm.

Morphological and hemodynamic parameters of portal hypertension were tested by non-invasive, high-sensitive colour Doppler duplex ultrasonography (Toshiba Core Vision, with Doppler duplex convex probe, 3.5 MHz) using standard procedure.

The following morphological parameters were analyzed: diameters of the right liver lobe and spleen, presence of ascites, morphology of portal and splenic blood vessels. Hemodynamic investigation included: blood flow velocity measurement in v.portae, splenic vein, hepatic artery and splenic artery. Resistive (RI) and pulsatile (PI) Doppler indices were defined by analysis of arterial blood flow.

Resistive index (RI) and pulsatile index (PI) are quotients, given by formula, where Vmax is maximal systolic velocity, Vmin is minimum (end) diastolic velocity, Vmean is mean velocity.

$$RI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max}}$$

$$PI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{mean}}$$

Statistical data processing was carried out by Student's t-test for investigation of significance of difference between mean values of the obtained numerical parameters ( $p < 0.05$ ).

---

**RESULTS**


---

The most common cause of liver cirrhosis was alcohol (52.3%). The incidence of posthepatitic cirrhosis was lower: HCV (13.6%), HBV (11.4%); autoimmune diseases were quite rare (6.8%). Associated presence of HBV and HCV was found in 2.3% patients,

## SPECIFICITY OF SPLENIC BLOOD FLOW IN LIVER CIRRHOSIS

while etiology was unknown in 13.6% of cases. Ascites was found in 25 (57%) patients.

In the group of patients with liver cirrhosis and splenomegaly, ultrasonography verified statistically significant differences of liver and splenic size, and respective blood vessel diameters compared to the controls (t-test) (**Table 1**).

In patients with liver cirrhosis, colour duplex Doppler ultrasonography found significant differences of venous flow in liver and spleen, compared to the control group (t-test) (**Figure 1**).

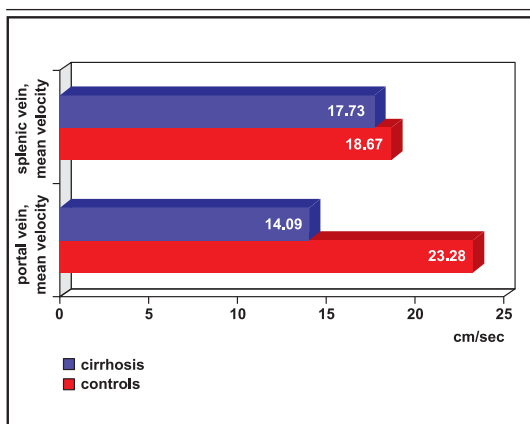
In healthy controls, the splenic vein flow ( $18.67 \pm 5.34 \text{ cm/sec}$ ) was significantly slower than in portal vein ( $23.28 \pm 8.2 \text{ cm/sec}$ ) ( $p < 0.05$ ). On the contrary, in patients with liver cirrhosis, the splenic vein

flow ( $17.73 \pm 6.29 \text{ cm/sec}$ ) was significantly faster than in portal vein ( $14.09 \pm 5.6 \text{ cm/sec}$ ) ( $p < 0.01$ ).

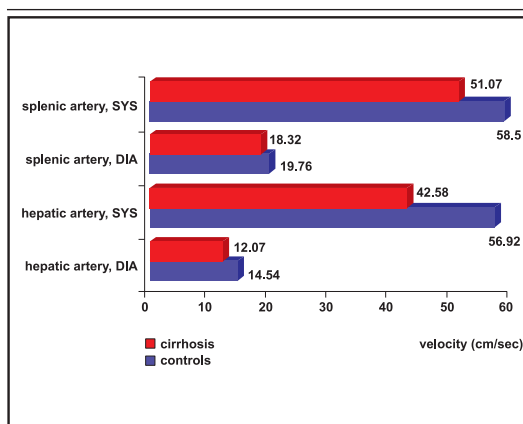
The splenic vein flow in patients with liver cirrhosis was slower in comparison with healthy controls, mean velocity  $17.73 \pm 6.29 \text{ cm/sec}$ , without significant difference ( $p > 0.05$ ). Also, the portal vein flow in patients with cirrhosis was slower ( $14.09 \pm 5.6 \text{ cm/sec}$ ), compared to healthy controls ( $23.28 \pm 8.2 \text{ cm/sec}$ ), with significant difference ( $p < 0.001$ ).

The differences of arterial flow velocities in liver and spleen were found in patients with liver cirrhosis, compared to the controls (t-test) (**Figure 2**).

Systolic velocity in splenic artery in liver cirrhosis ( $51.07 \pm 11.91 \text{ cm/sec}$ ) was considerably slower, compared to the velocity in the control group



**Figure 1:** Comparison of blood flow velocities in liver and splenic vein in patients with liver cirrhosis and healthy controls



**Figure 2:** Comparison of systolic and diastolic velocities in splenic artery and hepatic artery in patients with liver cirrhosis and in healthy controls

**Table 1:** Comparison of ultrasonographic parameters in patients with liver cirrhosis and healthy controls

Statistical parameter		Ultrasonographic parameter						
		Spleen		Splenic vein (mm)	Splenic artery (mm)	Liver right lobe (cm)	Portal vein (mm)	Hepatic artery (mm)
		longitudinal (cm)	transversal (cm)					
mean value	cirrhosis	18.00	6.61	11.37	5.24	16.55	15.64	5.16
	healthy controls	11.23	4.03	7.58	4.2	14.28	11.52	4.02
standard deviation	cirrhosis	3.87	1.87	2.77	1.24	2.63	4.79	1.19
	healthy controls	2.65	0.98	1.38	1.31	0.97	0.97	0.81
t - value		7.73	6.39	6.27	3.15	4.13	4.12	4.23
p		0.0000	0.0000	0.0000	0.0025	0.0001	0.0001	0.0001

(58.50±13.31cm/sec), while diastolic velocity in splenic artery (18.3±7.9cm/sec) was similar to the velocity in controls (19.76±5.58cm/sec) (p>0.05).

In patients with liver cirrhosis, systolic (51.07±11.91cm/sec) and diastolic (18.3±7.9cm/sec) velocities in splenic artery were significantly faster than systolic (42.58±14.54cm/sec) and diastolic (12.07±5.59cm/sec) velocities in hepatic artery (p<0.05).

In patients with liver cirrhosis, resistive Doppler index was measured in splenic and hepatic arteries (Figure 3).

There was no significant difference between resistive indexes of splenic artery and hepatic artery in patients with liver cirrhosis and healthy controls, respectively (RI of splenic artery 0.64±0.11 vs. 0.65±0.07; p>0.05) (RI of hepatic artery 0.72±0.08 vs. 0.74±0.08; p>0.05).

In patients with liver cirrhosis, RI of splenic artery was significantly lower (0.64±0.11) than RI of hepatic artery (0.72±0.08) (p<0.001). In the group of healthy controls, RI of splenic artery was also significantly lower than RI of hepatic artery (p<0.001).

There was no significant difference between pulsatile indexes of splenic artery and hepatic artery in patients with liver cirrhosis and in healthy controls.

In patients with liver cirrhosis, PI of splenic artery was significantly lower (1.24±0.47) than PI of hepatic artery (1.56±0.46) (p<0.01). In healthy controls, PI of splenic artery was significantly lower (1.17±0.36) than PI of hepatic artery (1.64±0.48) (p<0.001), what was the result of high diastolic velocity in splenic artery (Figures 4 and 5).

There was no significant difference between resistive indices of splenic artery and hepatic artery in patients with ascites and without ascites (t-test, p>0.05; p>0.05).

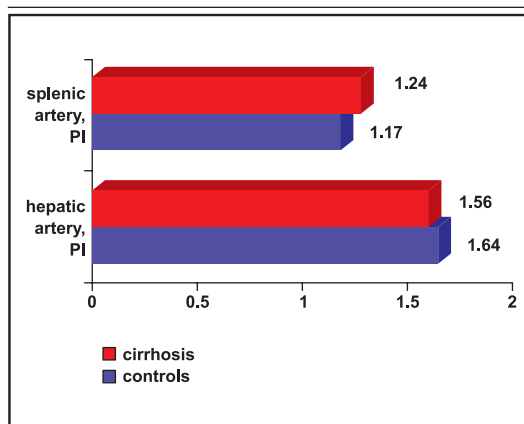


Figure 4: Doppler pulsatile indexes (PI) of splenic artery and hepatic artery in patients with liver cirrhosis and healthy controls

In patients with ascites, RI of splenic artery was significantly lower (0.63±0.11) than RI of hepatic artery (0.72±0.08) (p<0.001). No significant difference between pulsatile indices of splenic artery and hepatic artery was found in patients with and without ascites, respectively (t-test, p>0.05; p>0.05). In patients with ascites, PI of splenic artery was significantly lower (1.15±0.45) than PI of hepatic artery (1.56±0.46) (p<0.05).

## DISCUSSION

Rare data on splenic hemodynamics in liver cirrhosis, examined by duplex Doppler ultrasonography, have been found in the current literature.

The spleen has a crucial role in pathogenesis and maintenance of portal hypertension. Especially intri-

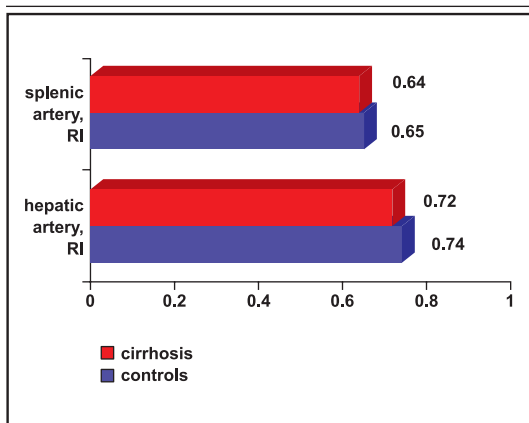


Figure 3: Doppler resistivity indexes (RI) of splenic artery and hepatic artery in patients with liver cirrhosis and healthy controls

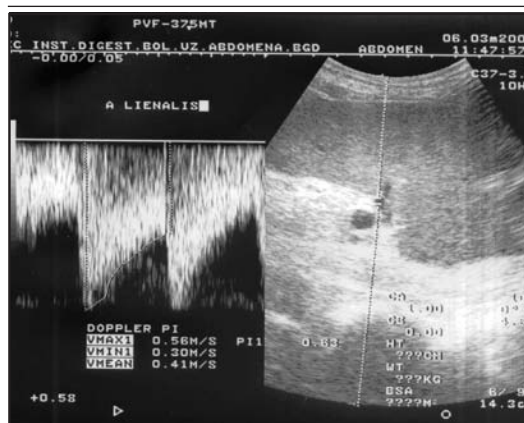


Figure 5: Doppler pulsatile index (PI) of splenic artery in patient with liver cirrhosis



## SPECIFICITY OF SPLENIC BLOOD FLOW IN LIVER CIRRHOSIS

guing are the cases of sinistral portal hypertension with torsion or thrombosis of splenic vein and marked gastric varices, which often remain unrecognized during the upper endoscopy<sup>11,12</sup>.

In portal hypertension, anatomic changes of spleen (pulp hyperplasia, congestion and fibrosis) and specific vascularization affect the hemodynamics of splenic circulation<sup>2,13</sup>. The basic criterion of our study was that all studied patients had splenomegaly (congestion).

Kaufman et al suggest that there are complex intrasplanchnic reflex pathways that mediate splenic vasculature tone. Under normal physiological conditions such a reflex would aid in clearing fluid from a plethoric splanchnic circulation. In portal hypertension many structural and metabolic changes also occur, influencing splanchnic circulation. Splenorenal reflex influences pressure in portal hypertension<sup>14</sup>.

In patients with liver cirrhosis we have found valuable blood flow changes in the left part of portal venous system. The blood flow in splenic vein was slower in comparison to healthy controls, probably because of splenic venous congestion, and compensatory hemodynamic mechanisms of the spleen.

Significant changes were also found in splenic arterial blood flow. In patients with liver cirrhosis, systolic velocity was significantly lower in comparison to controls, while diastolic velocity was normal, influencing to the values of resistive and pulsatile indexes. Systolic and diastolic velocities in splenic artery were significantly faster than in hepatic artery.

We suppose that high diastolic velocity in splenic artery is a very specific phenomenon and might represent a modulated response to slower venous flow in portal hypertension.

Also, in healthy subjects, diastolic velocity in splenic artery was considerably faster than in hepatic artery, what could be associated with specific arterial vascularization of the spleen.

In our patients with liver cirrhosis, RI of splenic artery was considerably lower than RI of hepatic artery. In healthy controls, RI of splenic artery was significantly lower than RI of hepatic artery, again due to higher diastolic velocity in splenic artery and lower resistance to arterial flow in the spleen. This finding is mathematically related to higher diastolic velocity in splenic artery, while hemodynamically represents a compensatory better flow in splenic than in hepatic artery.

In patients with and without ascites, in our study, there was no significant difference between RI and PI of splenic and hepatic arteries.

Bolognesi and associates in 1996<sup>15</sup> reported that RI and PI of splenic artery were significantly higher in liver cirrhosis with hepatopetal portal blood flow, particularly with portal venous thrombosis and large esophageal varices.

There are few informations related to hemodynamics of hepatic artery in liver cirrhosis. Bolognesi and associates<sup>15</sup> found no association of RI and PI of hepatic artery with ascites in their large series of patients.

PI value of hepatic artery in liver cirrhosis in our study was  $1.56 \pm 0.4$ , very similar to the value in severe forms of cirrhosis in the study by Kleber and associates<sup>16</sup> ( $1.5 \pm 0.5$ ). These authors revealed that pulsatile index of hepatic artery progressively decreased in accord with the severity of liver cirrhosis, estimated by Child-Pugh classification:  $2.2 \pm 0.7$  (stage A),  $1.7 \pm 0.6$  (B stage), and  $1.5 \pm 0.5$  (stage C).

Hepatic vascular resistance in liver cirrhosis increases simultaneously with portal venous pressure<sup>14,16</sup>.

In the study by Schneider and associates in 1999<sup>17</sup>, 50 patients with liver cirrhosis had significantly lower PI of hepatic artery ( $0.92 \pm 0.1$ ), suggesting the increased vascular resistance in hepatic artery. It follows that duplex ultrasonography of hepatic artery PI is beneficial for non-invasive evaluation of portal hypertension.

According to some authors, RI and PI of hepatic artery become increased in case of portal vein thrombosis in liver cirrhosis<sup>15,18</sup>. Sacerdoti and associates in 1995<sup>19</sup> found significantly higher pulsatile and resistive indexes of hepatic artery in patients with portal thrombosis, PI ( $1.86 \pm 0.39$ ) and RI ( $0.81 \pm 0.06$ ) in comparison to the controls ( $p < 0.001$ ) and to the patients with liver cirrhosis but without portal thrombosis ( $p < 0.001$ ). In their study, resistive index was in direct correlation with portal resistance ( $p < 0.01$ ), congestive index ( $p < 0.01$ ) and degree of esophageal varix ( $p < 0.01$ ).

Vassiliades and associates in 1993<sup>20</sup> found no significant correlation between RI and histologically verified severity of liver cirrhosis. RI of hepatic artery was  $0.64 \pm 0.06$  in patients with mild liver cirrhosis, while it was  $0.68 \pm 0.09$  in patients with severe histological changes. The authors believed that RI of hepatic artery had no prognostic value for the evaluation of liver cirrhosis severity.

In 1999, Kok and associates<sup>21</sup> found higher RI of hepatic artery at the end-stage of cirrhosis, and in children with biliary cirrhosis due to atresia of bile ducts. However, in the majority of patients with liver cirrhosis, RI will be normal.

Similarly, in our study, RI of hepatic artery was not significantly different in patients with liver cirrhosis when compared to healthy controls. In severe forms of liver cirrhosis, RI of hepatic artery ( $0.72 \pm 0.08$ ) was alike in a series of patients studied by Vassiliades and associates<sup>19</sup> ( $0.68 \pm 0.09$ ).

---

**CONCLUSION**


---

We consider that high diastolic velocity in splenic artery is a specific phenomenon and may be a kind of modulated response to hypokinetic venous flow in portal hypertension.

In patients with liver cirrhosis we have found valuable blood flow changes in the left part of portal venous system. The blood flow in splenic vein was

slower in comparison to healthy controls, probably because of splenic venous congestion, and compensatory hemodynamic mechanisms of the spleen.

In portal hypertension, splenic blood flow is less variable than hepatic blood flow, both venous and arterial, indicating that splenic congestive circulation has a specific modulating hemodynamic role. High diastolic velocity in splenic artery is a unique phenomenon among visceral arteries.

**References**

- 1 Bulanov K.I., Splenic blood circulation in liver cirrhosis with portal hypertension syndrome. *Klin. Khir.*, 1998, 8, 29.
- 2 Kaufman S., Levasseur J., Effect of portal hypertension and splenic blood flow, intrasplenic extravasation and systemic blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 284, 1580.
- 3 Manenti F., Williams R., Injection studies of the splenic vasculature in portal hypertension. *Gut*, 1966, 7, 175.
- 4 Haag K., Weimann A., Zeller O., Spamer C., Sellinger M., Rossle M., Splenic size and duplex sonography determination of blood flow in the vena lienalis and vena portae in liver cirrhosis. *Bildgebung*, 1992, 59, 80.
- 5 Shah S.H., Hayes P.C., Allan P.L., Nicoll J., Finlayson N.D., Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 2580.
- 6 Gibson P.R., Gibson R.N., Ditchfield M.R., Donlan J.D., Splenomegaly - an insensitive sign of portal hypertension. *Aust. N. Z. J. Med.*, 1990, 20, 771.
- 7 Arenson J., Allison J., New technology shows promise of improving the Doppler image. *Med. Imaging International.*, 1994, 9, 16.
- 8 Lauth W.W., Legare D.J., Errat W.R., Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. *Gastroenterology*, 1990, 98, 1024.
- 9 Sherlock S., Dooley J., *Diseases of the liver and biliary system*. 10th Ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1997, p.148.
- 11 Perišić M., Investigation of patients with portal hypertension. "Hepatopulmonary syndrome in portal hypertension", Monography, Medical Faculty Belgrade 2001, p.29.
- 12 Sheth S.G., Amarapurkar D.N., Chopra K.B., Mani S.A., Mehta P.J., Evaluation of splenomegaly in portal hypertension. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1996, 22, 28.
- 13 Zadrozny D., Left-side portal hypertension as a clinical problem. *Wiad. Lek.*, 1999, 52, 494.
- 14 Merkel C., Gatta A., Arnaboldi L., Zuin R., Splenic haemodynamics and portal hypertension in patients with liver cirrhosis and spleen enlargement. *Clin. Physiol.*, 1985, 5, 531.
- 15 Hamza S.M., Kaufman S., Splenorenal reflex modulates renal blood flow in the rat. *J Physiol* 2004, 558, 277.
- 16 Bolognesi M., Sacerdoti D., Merkel C., Gerunda G., Maffei-Faccioli A., Angeli P., Jemmolo R.M., Bombonato G., Gatta A., Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology*, 1996, 23, 1035.
- 17 Kleber G., Stuedel N., Behrmann C., Zipprich A., Hubner G., Lotterer E., Fleig W.E., Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion. *Gastroenterology*, 1999, 116, 906.
- 18 Schneider A.W., Kalk J.F., Klein C.P., Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 876.
- 19 Platt J.F., Rubin J.M., Ellis J.H., Hepatic artery resistance changes in portal vein thrombosis. *Radiology*, 1995, 196, 95.
- 20 Sacerdoti D., Merkel C., Bolognesi M., Amodio P., Angeli P., Gatta A., Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology*, 1995, 108, 1152.
- 21 Vassiliades V.G., Ostrow T.D., Chezmar J.L., Hertzler G.L., Nelson R.C., Hepatic arterial resistive indices: correlation with the severity of cirrhosis. *Abdom. Imaging.*, 1993, 18, 61.
- 22 Kok T., Van der Jagt E.J., Haagsma E.B., Bijleveld C.M., Jansen P.L., Boeve W.J., The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand. J. Gastroenterol., Suppl.* 1999, 230, 82.

## HIPERTIROIDISMUL LATENT LA VÂRSTNICII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ PERSISTENTĂ\*

Gabriela Silvia Gheorghe, Ioan Tiberiu Nanea,  
Irina Andrei, Camelia Nicolae, Sorin Vișan

### REZUMAT

S-a studiat incidența hipertiroidismului latent prin determinarea TSH-lui seric la 61 bolnavi cu vârsta peste 60 ani, internați pentru fibrilație atrială recent instalată în Clinica Medicală „Caritas” în perioada 2003-2004. 18 bolnavi (29,5%) au avut valori scăzute ale TSH seric, iar 43 (70,5%), valori normale. În grupul cu TSH scăzut, 10 (55,5%) bolnavi au fost femei și 8 (44,4%) ( $p = \text{NS}$ ). Insuficiența cardiacă severă, clasele III și IV NYHA, a fost prezentă la 11(61,1%) bolnavi cu TSH scăzut și la 16 (37,2%) bolnavi cu TSH normal ( $p = 0,001$ ). Frația de ejecție a ventriculului stâng a fost scăzută la 10 (55,5%) bolnavi cu TSH redus și la 15 (34,7%) bolnavi cu TSH normal ( $p = 0,01$ ). După 10 zile de tratament cu Digoxin 0,25 mg/zi - 0,5 mg/zi și Metoprolol 100 mg/zi, frecvența ventriculară a rămas peste 90 bătăi/min la 13 (72,2 %) bolnavi cu TSH scăzut și la 8 (18,4%) bolnavi cu TSH normal ( $p = 0,001$ ).

**Concluzii:** Bolnavii peste 60 ani cu fibrilație atrială recent instalată și hipertiroidism latent au insuficiență cardiacă severă, cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă și răspuns lent la tratamentul digitalic de scădere a frecvenței ventriculare.

*Cuvinte cheie:* hipertiroidism latent, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă

Spitalul Clinic „Caritas” - București,  
Clinica Medicală

\* Lucrare prezentată ca poster la  
Congresul European de Cardiologie,  
Stockholm septembrie 2005



---

## INTRODUCERE

---

Hormonii tiroidieni au importante efecte cardiovascular, mediate prin acțiuni directe și indirecte. Triiodotironina (T3), forma activă rezultată prin deiodinarea T4 la nivelul inelului exterior al moleculei sub acțiunea 5-deiodinazei hepatice, reglează transcripția genelor pentru proteinele structurale și reglatoare miocitare, legându-se de receptorul nuclear TR  $\alpha$ <sup>1</sup>. Hormonii tiroidieni cresc sinteza lanțurilor grele de miozină de tip  $\alpha$  și transcripția genelor pentru ATP-aze ce activează transportul sarcoplasmatic al Ca<sup>2+</sup> (SERCA<sup>2</sup>). De asemenea, ei favorizează transcripția genelor pentru fosfolamban, pentru adenyl ciclaza V și VI, și pentru  $\beta$ 1-receptorii cardiaci<sup>1,2</sup>. Contractilitatea miocardului este crescută, dar contracția este mai puțin eficientă, fapt reflectat de creșterea consumului cardiac de O<sub>2</sub> și a producției de căldură. Din punct de vedere electrofiziologic, depolarizarea diastolică este mai rapidă și se scurtează durata potențialului de acțiune și perioada refractară, ceea ce explică tahicardia. Rezistența vasculară scade ca urmare a acumulării de lactat rezultat în procesele de termogeneză<sup>2</sup>. Presarcina este crescută, prin creșterea volumului sanguin, drept urmare a retenției renale de Na<sup>+</sup>.

Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni asupra cordului, exacerbat în caz de hiperfuncție tiroidiană, au multiple consecințe patologice și fac ca manifestările cardiovasculare din hipertiroidism să fie variate, de la tahicardia sinusală până la fibrilația atrială și insuficiența cardiacă. Aceasta din urmă este de obicei cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) crescută.

Incidența fibrilației atriale în hipertiroidismul clinic manifest variază între 2-20% și crește cu vârsta bolnavilor, dar incidența hipertiroidismului latent ca factor precipitant al fibrilației atriale la vârstnic și impactul asupra funcției cardiace sunt puțin cunoscute.

---

## SCOPUL LUCRĂRII

---

Scopul lucrării a fost determinarea incidenței hipertiroidismului latent la bolnavii cu vârsta peste 60 ani și fibrilație atrială persistentă și a relației cu clasele de insuficiență cardiacă.

---

## MATERIAL ȘI METODĂ

---

**Criteriile de includere.** Au fost incluși în studiu 61 bolnavi cu vârsta peste 60 ani, internați în Clinica Medicală Caritas între 2003-2004 pentru fibrilație atrială persistentă, apărută cu cel mult 3 luni înaintea internării, (conform documentelor ECG anterioare), la care s-au măsurat valorile TSH la internare (normal: 0,25-5  $\mu$ UI/ml). La bolnavii cu TSH scăzut s-au determinat și valorile T3 (normal: 75-195 ng/dl).

Hipertiroidismul latent a fost definit prin valorile scăzute ale TSH seric (<0,15  $\mu$ UI/ml), concomitent cu valori normale ale T3, la bolnavi fără simptome și semne de hipertiroidism<sup>8</sup>.

Fiecare bolnav a fost evaluat în privința condițiilor cardiace și necardiace asociate: hipertensiunea arterială, definită și stadializată conform ghidului ESC<sup>12</sup>, infarctul miocardic vechi (IM), modificările ischemice electrocardiografice de repaus, clasa NYHA de insuficiență cardiacă recent apărută (în ultimile 3 luni), diabetul zaharat, colesterolul seric total, dozele de Digoxin și frecvența ventriculară după 10 zile de tratament. S-a efectuat ecografie tiroidiană, calculându-se volumul tiroidian cu formula  $(6,91 \times \text{DAPdr}) + (0,35 \times \text{DAPstg}) - 3,48$ , unde DAPdr este diametrul antero-posterior al lobului drept tiroidian și DAPstg, diametrul antero-posterior al lobului stâng tiroidian<sup>13</sup>. S-a notat, de asemenea, prezența de formațiuni tumorale chistice sau parenchimotoase tiroidiene. S-a măsurat indexul masei corporale (IMC), cu valori normale sub 30.

S-au determinat următorii parametri ecocardiografici: fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (metoda Simpson) (normal, peste 45%), diametrul telediastolic al ventriculului stâng (LVIDD) (normal sub 55 mm), diametrul atrului stâng (AS) (normal, sub 45 mm), grosimea diastolică a peretelui posterior (PP) (normal sub 12 mm), grosimea diastolică a septului interventricular (SIV) (normal sub 12 mm) (modul M)<sup>10</sup>, indexul masei ventriculare stângi (LVMI, conform formulei Devereux) (normal, la bărbați sub 150 g/m<sup>2</sup> și la femei sub 120 g/m<sup>2</sup>)<sup>9</sup>, prezența și severitatea insuficienței mitrale (metoda ariei)<sup>10</sup>.

**Criteriile de excludere.** Au fost excluși bolnavii care prezentau: valvulopatii, cardiomiopatii primitive, sindroame coronariene acute, insuficiență cardiacă mai veche de 3 luni, tratament cu Amiodaron, valori serice concomitent scăzute ale TSH și T3, disfuncții tiroidiene anterioare sau modificări patologice ecografice tiroidiene: volumul tiroidian peste 24 ml la bărbat și peste 21 ml la femeie<sup>13</sup>, prezența de formațiuni tumorale chistice sau parenchimotoase.

Analiza statistică s-a efectuat folosind testul „t” și euațiile de regresie.

---

## REZULTATE

---

**Caracteristicile clinice și paraclinice ale bolnavilor (Tabelul 1).**

Lotul a cuprins 32 (52,4 %) femei și 29 (47,5%) bărbați cu vârsta medie de 72,14 ani (60-90 ani). Hipertensiunea arterială a fost prezentă la 22 bolnavi (36%), infarctul miocardic vechi la 28 (46%), diabetul zaharat de tip II la 9 (14,7%). Toți bolnavii au avut modificări ischemice electrocardiografice de repaus, iar 38 (62,3%), semne și simptome de insuficiență car-

## HIPERTIROIDISMUL LATENT LA VÂRSTNICII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ PERSISTENTĂ

diacă: 13 bolnavi (21,3%) clasa II NYHA, 16 bolnavi (26,2%) clasa a III-a NYHA și 9 (14,7%) clasa IV-a NYHA. Volumul tiroidian a fost în medie  $17,4 \pm 4,2$  ml. IMC a fost în medie 28, colesterolul  $236 \pm 18$  mg%, iar T3:  $161 \pm 30$  ng/dl. Toți bolnavii au primit Digoxin în doze cuprinse între 0,25-0,5 mg/zi și Metoprolol, în doze progresive, până la 100 mg/zi, iar frecvența ventriculară după 10 zile de tratament a fost  $97 \pm 18$  bătăi/min.

Parametrii ecocardiografici au fost următorii: FEVS  $39,57 \pm 15\%$ ; AS  $50,5 \pm 19,5$  mm; LVIDD  $56,8 \pm 16,8$  mm; SIV  $11,2 \pm 2,4$  mm; PP  $11,3 \pm 2,1$  mm; LVMI la bărbați,  $140,6 \pm 34,4$  g/m<sup>2</sup> și la femei,  $108 \pm 23,4$  g/m<sup>2</sup>. 16 (26,2 %) bolnavi au avut insuficiență mitrală medie-severă (Tabelul 1).

### Caracteristicile clinice ale bolnavilor în funcție de valorile TSH (Tabelul 2).

Valorile TSH au fost scăzute ( $0,08 \pm 0,046$  μUI/ml) la 18 bolnavi (29,5%) și normale ( $1,95 \pm 1,2$  μUI/ml) la 43 (70,5%). În grupul cu TSH scăzut, 10 bolnavi (55,5%) au fost femei (TSH =  $0,08 \pm 0,03$  μUI/ml) și 8 (44,4%) bărbați (TSH =  $0,07 \pm 0,02$  μUI/ml) (p = NS). Volumul tiroidian calculat ecografic a fost de  $18,6 \pm 2,4$  ml la bărbații cu TSH normal și de  $18,8 \pm 2,8$  ml la cei cu TSH scăzut (p = NS). La femeile cu TSH normal volumul tiroidian a fost de  $16,3 \pm 2,8$  ml, iar la cele cu TSH scăzut, de  $16,5 \pm 2,6$  (p = NS).

IMC a fost 26,5 la bolnavii cu TSH scăzut și 28,4 la cei cu TSH normal (p = NS). 7 (38,8%) bolnavi cu TSH scăzut și 16 (36,8%) bolnavi cu TSH normal au fost hipertensivi (p=NS). 8 (44,4%) bolnavi cu TSH scăzut și 20 (47,6%) cu TSH normal au avut infarct miocardic vechi (p = NS) și toți bolnavii, în ambele grupe, au avut modificări ischemice ECG de repaus. 2 (11,1%) bolnavi cu TSH scăzut și 5 (10,5%) cu TSH normal au avut diabet zaharat tip 2 (p = NS). S-au înregistrat valori ale colesterolului peste 200 mg% la 14 (77,7%) bolnavi cu TSH scăzut și la 34 (78,9%) bolnavi cu TSH normal (p = NS).

15 (83,3%) bolnavi din grupul cu TSH scăzut și 26 (60,4%) bolnavi din grupul cu TSH normal au avut manifestări de insuficiență cardiacă (p = 0,01). Încadrarea lor în clasele de severitate NYHA a fost următoarea: 4 (22,2%) bolnavi din grupul cu TSH scăzut și 10 (23,6 %) dintre cei cu TSH normal au fost în clasa a II-a NYHA (p = NS); 7 (33,3%) bolnavi din grupul cu TSH scăzut și 9 (21,1%) dintre cei cu TSH normal au avut insuficiență cardiacă clasa a III-a NYHA (p = 0,01); 4 (22,2%) bolnavi cu TSH scăzut și 7 (15,8%) bolnavi cu TSH normal au avut insuficiență cardiacă clasa a IV-a NYHA (p = 0,02) (Figura 1). Bolnavii în clasele a III-a și a IV-a NYHA au reprezentat 61,1% în grupul cu TSH scăzut și 37,2% în grupul cu TSH normal (p = 0,001). Dozele de Digoxin au fost de 0,25 - 0,5 mg/zi, iar cele de Metoprolol, de 100 mg/zi.

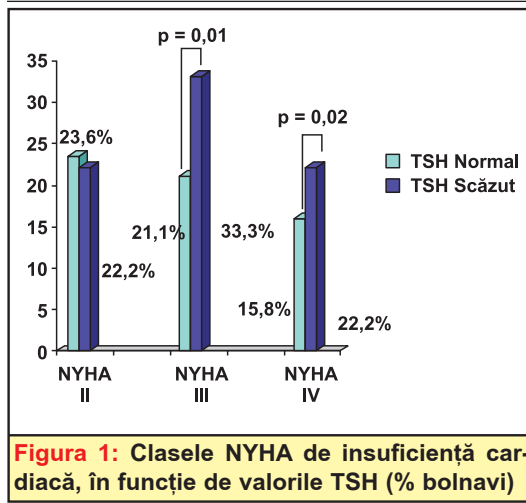
**Tabelul 1: Caracteristicile clinice și paraclinice ale bolnavilor**

Număr bolnavi	61
Vârsta medie și limite (ani)	72,14 (60-90)
Femei	32 (52,4%)
Bărbați	29 (47,5%)
HTA	22 (36%)
Infarct miocardic vechi	28 (46%)
ICC clasa II-a NYHA	13 (21,3%)
ICC clasa III-a NYHA	16 (26,2%)
ICC clasa IV-a NYHA	9 (14,7%)
Diabet zaharat tip 2	9 (14,7%)
Modificări ischemice ECG de repaus	61 (100%)
IMC	28
Colesterol	$236 \pm 18$ mg %
T3	$161 \pm 30$ ng/dl
Volum tiroidian (ml)	$17,4 \pm 4,2$
FEVS	$39,57 \pm 15$ %
AS (mm)	$50,5 \pm 19,5$
LVIDD (mm)	$56,8 \pm 16,8$
SIV (mm)	$11,2 \pm 2,4$
PP (mm)	$11,3 \pm 2,1$
LVMI la bărbați (g/m <sup>2</sup> )	$140,6 \pm 34,4$
LVMI la femei (g/m <sup>2</sup> )	$108 \pm 23,4$
Nr. bolnavi (%) cu insuficiență mitrală medie-severă	16 (26,2)

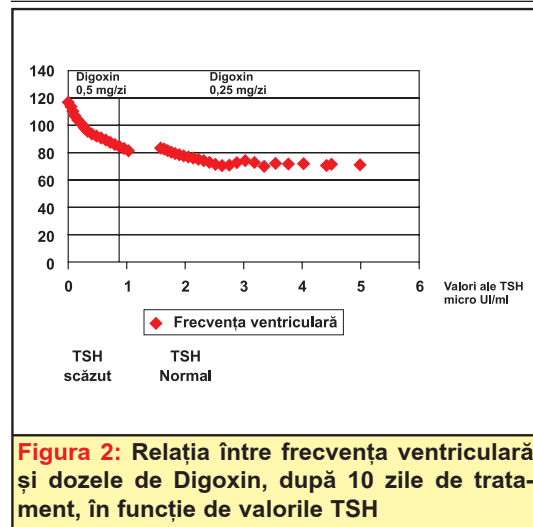
14 (77,7%) bolnavi din grupul cu TSH scăzut și 20 (46,5%) din grupul cu TSH normal au necesitat 0,5 mg/zi Digoxin pentru controlul frecvenței ventriculare (p = 0,01) (Tabelul 2, Figura 2). Frecvența ventriculară după 10 zile de tratament s-a menținut peste 90

**Tabelul 2: Caracteristicile clinice ale bolnavilor, în funcție de valorile TSH**

Numărul bolnavilor (%)	TSH normal	TSH scăzut	P
	(43 pts) Nr. bolnavi (%)	(18 pts) Nr. bolnavi (%)	
IMC	28,4	26,5	NS
Hipertensiune	16 (36,8)	7 (38,8)	NS
Infarct miocardic vechi	20 (47,36)	8 (44,44)	NS
Ischemie ECG de repaus	43 (100)	18 (100)	NS
ICC	26 (60,4)	15 (83,3)	P = 0,01
NYHA II	10 (23,6)	4 (22,2)	NS
NYHA III	9 (21,1)	7 (33,3)	P = 0,01
NYHA IV	7 (15,8)	4 (22,2)	P = 0,02
NYHA cl III + IV	16 (37,2)	11 (61,1)	P = 0,001
Digoxin 0,5 mg/zi	20 (46,5)	14 (77,7)	P = 0,01
Frecvența ventriculară >90/min, după 10 zile de tratament	8 (18,4)	13 (72,2)	P = 0,001
Diabet zaharat	5 (10,5)	2 (11,1)	NS
Colesterol seric >200mg%	34 (78,9)	14 (77,7)	NS



**Figura 1:** Clasele NYHA de insuficiență cardiacă, în funcție de valorile TSH (% bolnavi)



**Figura 2:** Relația între frecvența ventriculară și dozele de Digoxin, după 10 zile de tratament, în funcție de valorile TSH

bătăi/min. la 13 (72,2%) bolnavi cu TSH scăzut și la 8 (18,4%) bolnavi cu TSH normal (p = 0,001) (Tabelul 2, Figura 3).

**Caracteristicile ecocardiografice ale bolnavilor, în funcție de TSH (Tabelul 3).**

FEVS a fost sub 45% la 10 (55,5%) dintre bolnavii cu TSH scăzut și la 15 (34,7%) dintre cei cu TSH normal (p = 0,01), iar LVIDD a fost peste 55 mm la 11 (61,1%) dintre bolnavii cu TSH scăzut și la 15 (34,2%) dintre cei cu TSH normal (p = 0,001) (Tabelul 3, Figura 4 și 5). 6 (33,3%) dintre bolnavii cu TSH scăzut și 15 (34,7%) dintre cei cu TSH normal au avut grosimea PP peste 12 mm (p = NS). Grosimea SIV peste 12 mm a fost consemnată la 6 (33,3%) bolnavi cu TSH scăzut și la 13 (31,57%) bolnavi cu TSH normal (p = NS), iar diametrul AS peste 45 mm, la 13 (72,2%) bolnavi cu TSH redus și la 27 (63,1%) bolnavi cu TSH normal (p = NS). 5 (27,7%) dintre femeile cu TSH scăzut și 12 (29%) dintre cele cu TSH normal au avut

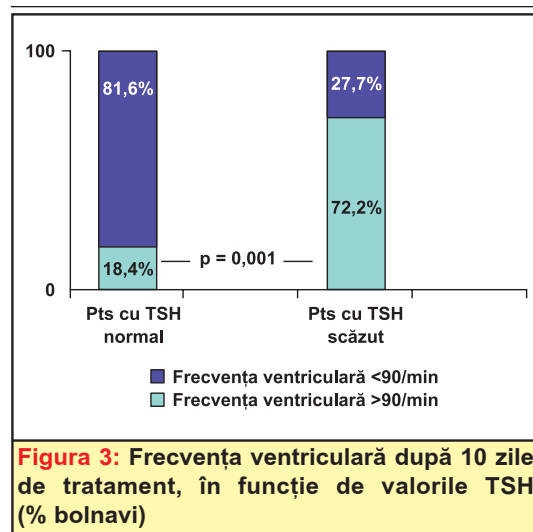
LVMI peste 150 g/m<sup>2</sup> (p = NS). 6 (33,3%) bărbați cu TSH scăzut și 12 (31,7%) cu TSH normal au avut LVMI peste 150 g/m<sup>2</sup> (p = NS). Insuficiența mitrală medie-severă a fost prezentă la 8 (44,4%) bolnavi cu TSH scăzut și la 19 (45%) bolnavi cu TSH normal (p = NS) (Tabelul 3).

## DISCUȚII

Dacă la tânărul cu fibrilație atrială și/sau insuficiență cardiacă nou apărută ne gândim mai ușor la hipertiroidism, acest diagnostic este adesea omis la vârstnic, unde coexistența frecventă a hipertensiunii și a ischemiei sau necrozei miocardice poate explica apariția tulburărilor de ritm și decompensarea cardiacă. În plus, nivelul sanguin al hormonilor tiroidieni scade o dată cu vârsta și în unele boli netiroidiene, cum

**Tabelul 3:** Caracteristicile ecocardiografice ale bolnavilor, în funcție de valorile TSH

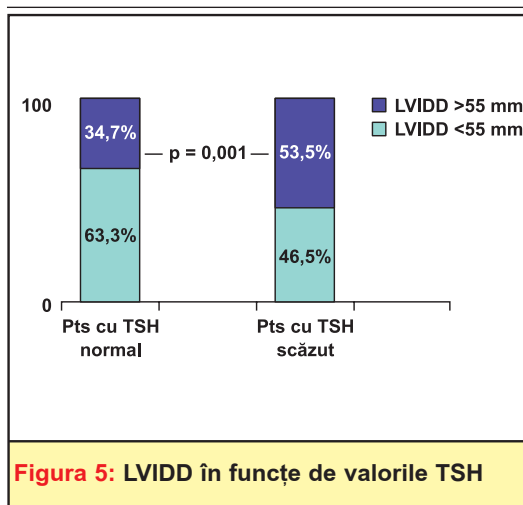
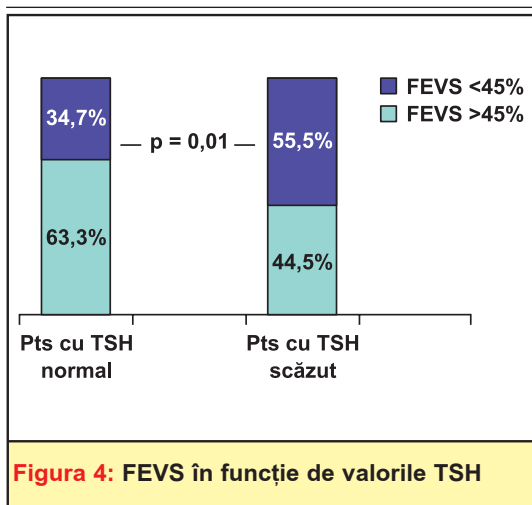
Parametri ecocardiografici	TSH normal (43 pts) Nr. bolnavi (%)	TSH scăzut (18 pts) Nr. bolnavi (%)	P
FEVS <45%	15 (34,7)	10 (55,5)	P = 0,01
AS >45 mm	27 (63,1)	13 (72,2)	NS
PP >12 mm	15 (34,7)	6 (33,3)	NS
SIV >12 mm	13 (31,57)	6 (33,3)	NS
LVMI la femei			
>120 g/m <sup>2</sup>	12 (29)	5 (27,7)	NS
LVMI la bărbați			
>150 g/m <sup>2</sup>	12 (31,57)	6 (33,3)	NS
LVIDD >55 mm	15 (34,2)	11 (61,1)	P = 0,001
Insuficiență mitrală medie-severă	19 (45)	8 (44,4)	NS



**Figura 3:** Frecvența ventriculară după 10 zile de tratament, în funcție de valorile TSH (% bolnavi)



## HIPERTIROIDISMUL LATENT LA VÂRSTNICII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ PERSISTENTĂ



sunt insuficiența cardiacă, infarctul miocardic acut, infecțiile severe, diabetul necontrolat sau la administrarea de Dopamină. Scad concomitent valorile serice ale TSH și ale T3, posibil ca rezultat al creșterii interleukinei 6 și al reducerii activității 5-deiodinazei hepatice, ce îndepărtează iodul de pe inelul exterior al moleculei T4<sup>3</sup>. Acești bolnavi au de obicei nivele serice crescute de cortizol și rT3, (reverse T3, inactiv, provenit din deiodinarea T4 la nivelul inelului interior al moleculei), iar modificările sunt reversibile o dată cu remiterea bolii de fond.

Incidența hipertiroidismului clinic manifest la vârstnici este de 2%, dar 10-15 % dintre bolnavii cu hipertiroidism au peste 60 ani<sup>4</sup>, iar dintre aceștia, 50% sunt în fibrilație atrială la momentul diagnosticului<sup>2</sup>. Hipertiroidismul latent la vârstnici este mai frecvent decât cel clinic manifest<sup>4</sup>, ascunde uneori adenoame tiroidiene toxice sau gușă nodulară nepalpabilă și necesită supraveghere și tratament<sup>8</sup>.

Dacă implicațiile cardiace ale hipertiroidismului clinic manifest sunt cunoscute, incidența și implicațiile în apariția fibrilației atriale ale hipertiroidismului latent (definit prin nivel seric scăzut al TSH și normal al hormonilor tiroidieni) au fost puțin investigate. În studiul Framingham, valorile scăzute ale TSH seric s-au asociat cu creșterea de 3 ori a incidenței fibrilației atriale la vârstnicii fără boli tiroidiene clinic manifeste, iar 28% dintre ei au dezvoltat fibrilație atrială în decurs de 10 ani<sup>2</sup>.

În studiul de față, incidența hipertiroidismului latent la bolnavii peste 60 ani investigați pentru fibrilație atrială recent instalată a fost de 29,5%, mai mare la femei decât la bărbați. Datele converg cu cele din literatură, unde incidența hipertiroidismului latent variază între 2,7% și 31 %, de asemenea, mai mare la femei decât la bărbați<sup>5-7</sup>. Numai 1,7% dintre vârstnicii cu alte tulburări de ritm în afara fibrilației atriale au hipertiroidism latent<sup>5</sup>.

Bolnavii cu fibrilație atrială și hipertiroidism latent din studiul de față nu au fost diferiți de cei cu funcție tiroidiană normală în privința coexistenței altor factori de risc cardiovasculari: hipertensiunea arterială, existența în antecedente a infarctului de miocard, ischemia miocardică, indicele de masă corporală, prezența diabetului zaharat sau a hipercolesterolemiei. Pe de altă parte, manifestările de insuficiență cardiacă au fost mai frecvente și mai severe la bolnavii cu TSH scăzut: 83,3% dintre bolnavii cu TSH scăzut au prezentat semne de insuficiență cardiacă, față de 60,4% din grupul cu TSH normal, diferența fiind statistic semnificativă.

Dintre bolnavii cu insuficiență cardiacă și TSH scăzut, 61,11% au fost în clasele NYHA III și IV, față de 37,2% din grupul cu insuficiență cardiacă și TSH normal ( $p = 0,001$ ).

În acest context, considerăm că incidența crescută și severitatea insuficienței cardiace sunt corelate cu prezența hipertiroidismului.

Literatura a arătat că în hipertiroidismul clinic manifest, insuficiența cardiacă este rară la tânăru și mai frecventă la vârstnic<sup>2</sup>, dar nu s-a ocupat cu studiul incidenței insuficienței cardiace în hipertiroidismul latent.

Studiul de față sugerează că hipertiroidismul latent se corelează cu apariția de manifestări severe de insuficiență cardiacă la vârstnicul cu fibrilație atrială, acționând probabil ca un factor de risc independent, dat fiind distribuția egală a celorlalți factori de risc cardiovascular între grupul cu TSH scăzut și cel cu TSH normal. Insuficiența cardiacă dezvoltată în acest context este cu FEVS scăzută: 63,3% dintre bolnavii cu TSH scăzut au avut FEVS <45%, comparativ cu 34,5% dintre aceia cu TSH normal ( $p = 0,01$ ). De asemenea, LVIDD a fost peste 55 mm la 63,5% bolnavi cu TSH scăzut și la 34,7% dintre cei cu TSH normal ( $p = 0,001$ ). Dilatația mai accentuată a VS la cei cu hipertiroidism latent s-ar putea explica în contextul

claselor mai avansate de insuficiență cardiacă asociată la acești bolnavi. Aceste diferențe nu pot fi puse pe seama impactului cardiac al hipertensiunii arteriale, al ischemiei sau al infarctului miocardic, întrucât ceilalți parametri ecocardiografici studiați au fost asemănători între grupul de bolnavi cu TSH scăzut și cel cu TSH normal. Scăderea FEVS contravine datelor clasice, conform cărora insuficiența cardiacă din hipertiroidism este cu FEVS crescută<sup>2</sup>. Explicația ar putea consta în coexistența celorlalți factori de risc (hipertensiunea, ischemia și/sau necroza miocardică) ce determină probabil evoluția diferită a insuficienței cardiace la vârstnicul față de tânărul cu hipertiroidism.

Bolnavii cu fibrilație atrială și hipertiroidism latent au avut nevoie de doze mai mari de Digoxin pentru controlul frecvenței ventriculare, care a rămas în medie semnificativ crescută la acest grup față de grupul cu funcție tiroidiană normală. Datele acestea coincid cu cele din literatură, unde se menționează apariția rezistenței la Digoxin în hipertiroidism, explicabilă prin creșterea *clearance*-lui renal al Digoxinului și a volumului aparent de distribuție<sup>2,11</sup>.

### Bibliografie

- 1 Irwin Klein, MD, Kaie Ojamaa, Ph.D, Editorial: Thyroid Hormone-Targeting the heart, *Endocrinology*, 2001; 142; 1: 11-12).
- 2 AD Toft, N A Boon, *Thyroid Disease and the Heart*, Heart, 2000; 84: 455-460
- 3 Health Guides on Thyroid Disease, *Thyroid Disease in Late Life*, Thyroid Foundation of Canada., 2001
- 4 Shakaib U, Rehman MD, Dennis W Cope MD, Anna D Senseney MD; Walter Brzezinski MD *Thyroid Disorders in the Elderly Patients* South Med J. 2005; 98 (5): 543-549.
- 5 Fagerberg B., Linstedt G, Stromblad SO, Darpo B, Nystrom E, Sjostrom L, Lundberg PA, Olsson SB Thyrotoxic atrial fibrillation: un underdiagnosed or overdiagnosed condition? *Clinical Chemistry* 1990 apr; 36 (4); 620-7
- 6 Bruce SA, Rangedara DC, Lewis RR, Corless D Hyperthyroidism in elderly with atrial fibrillation and normal thyroid hormone measurements *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1987, febr; 80 (2):74-6;
- 7 Cobler JL, Williams ME. Greenland P Thyrotoxicosis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation *Archives of Internal medicine* 1984, sept; 144 (9): 1758-60),
- 8 Sulimani RA Diagnostic algorithm for atrial fibrillation caused by occult hyperthyroidism (review) *Geriatrics* 1989 nov; 44 (11): 61-4; 69
- 9 Devereux RB, Reichert N Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*, 1977 55: 613-618
- 10 Feigenbaum's Echocardiography, sixth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005
- 11 Braverman, Lewis *Diseases of the thyroid*, in Totowa N.J. Contemporary Endocrinology, 2003
- 12 Paolo Golina, Bruno Trimarco, Definition and Classification of Blood pressure in Management of Arterial Hypertension: comparison between American & European guidelines, pag. 11-13, 2003, OSC Bologna
- 13 Paul S. Sidhu, Wui K. Chong *Thyroid gland in Measurement in Ultrasound*, pag 140-142, 2004, Arnold

### CONCLUZII

Hipertiroidismul latent la vârstnicii investigați pentru fibrilație atrială persistentă recent instalată este relativ frecvent (incidența 29,5%). El trebuie avut în vedere la vârstnicul cu fibrilație atrială în condițiile frecvenței ventriculare înalte și al dozelor mari de medicamente, mai ales Digoxin, necesare pentru controlul ratei ventriculare, în contextul insuficienței cardiace avansate.

Hipertiroidismul latent pare a fi un factor de risc independent pentru apariția insuficienței cardiace la vârstnic.

Severitatea insuficienței cardiace este mai mare la vârstnicii cu hipertiroidism latent față de cei cu funcție tiroidiană normală.

Spre deosebire de tinerii cu hipertiroidism și insuficiență cardiacă, bolnavii vârstnici hipertiroidieni au fracție de ejecție redusă, volum telediastolic al ventriculului stâng crescut și insuficiență cardiacă de clasă NYHA avansată, ceea ce sugerează un comportament particular al funcției cardiace în contextul coexistenței altor afecțiuni cardiace frecvente la vârstele înaintate.

# COAGULAREA ȘI AGREGAREA PLACHETARĂ LA PACIENȚI HIPERTENSIVI ȘI DIABETICI: ROLUL FACTORULUI von WILLEBRAND ȘI AL TROMBOCITELOR ACTIVATE

Ana-Maria Vintilă<sup>1</sup>, Minerva Muraru<sup>1</sup>, Simona Avram<sup>2</sup>,  
Horia Bumbea<sup>3</sup>, Ioana Culea<sup>4</sup>, Ion Bruckner<sup>1</sup>

## REZUMAT

**Obiectiv:** Investigarea rolului factorului von Willebrand și al markerilor de activare trombocitară la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2.

**Metodologie:** Studiu prospectiv a 16 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2, la care s-au determinat nivelurile serice ale factorului von Willebrand, proteinei C reactive, colesterolului, trigliceridelor și s-au evidențiat prin flow-citometrie populațiile trombocitare care au exprimat *markeri* de activare: CD62p (P-selectina), CD63.

**Rezultate:** Factorul von Willebrand a fost crescut la 12 pacienți (75%). Severitatea acestei creșteri s-a corelat cu vechimea diabetului zaharat ( $p = 0,027$ ), dar nu cu vechimea hipertensiunii arteriale ( $p = 0,68$ ). În funcție de valorile proteinei C reactive s-au considerat 3 categorii de risc: scăzut (PCR  $<1$  mg/ml), moderat (PCR 1-3 mg/ml) și înalt (PCR  $>3$  mg/ml). Toți pacienții cu risc înalt au avut niveluri crescute de factor von Willebrand. Toți pacienții au înregistrat o creștere moderată sau severă a *markerilor* de activare trombocitară. Toți pacienții cu colesterol seric normal au avut creșteri severe de CD62p ( $p = 0,013$ ).

**Concluzii:** Toți pacienții studiați au avut activare trombocitară. Majoritatea au avut și niveluri crescute de factor von Willebrand. Severitatea acestei creșteri a fost corelată cu vechimea diabetului zaharat. Factorul von Willebrand pare a avea o sensibilitate mai mare decât proteina C reactivă în evaluarea riscului cardiovascular.

*Cuvinte cheie:* factor von Willebrand, trombocite activate, disfuncție endotelială, risc cardiovascular

<sup>1</sup> Spital Clinic Coltea, Clinica Medicală, Bld. I. C. Brătianu nr. 1-3, sector 3, București, e-mail: am\_vintila@zappmobile.ro; e-mail: minervamuraru@yahoo.com

<sup>2</sup> Spital Clinic Coltea, Clinica Hematologie, Bld. I. C. Brătianu nr. 1-3, sector 3, București

<sup>3</sup> Spital Universitar de Urgență București, Clinica Hematologie, Splaiul Independenței nr. 169, sector 5, București

<sup>4</sup> Institutul Național de Hematologie Transfuzională, Str. Constantin Caracas nr. 2-8, sector 1, București

---

## INTRODUCERE

---

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat reprezintă factori de risc cardiovascular majori, responsabili în bună parte de mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. Prevalența hipertensiunii arteriale în populația diabetică este de două ori mai mare decât în populația nediabetică<sup>1</sup>. Pe de altă parte, prezența hipertensiunii arteriale reprezintă un predictor puternic de dezvoltare a diabetului zaharat. Un procent de până la 75% din afectările cardiovasculare la diabetici poate fi atribuit hipertensiunii arteriale<sup>1</sup>.

Elementul patogenetic comun hipertensiunii arteriale și diabetului zaharat îl reprezintă disfuncția endotelială<sup>2</sup>, ce perturbă sever homeostazia organismului prin statusul proagregant plachetar, procoagulant și proinflamator pe care îl generează. În acest context, factorul von Willebrand și trombocitele activate, ce joacă roluri importante în procesele de agregare plachetară, coagulare și inflamație, ar putea constitui *markeri* ai disfuncției endoteliale și implicit factori de luat în considerare în estimarea riscului cardiovascular<sup>3</sup>.

Factorul von Willebrand este o glicoproteină cu greutate moleculară mare, produsă predominant de către celulele endoteliale vasculare, dar și de către plachete și megakariocite. Secreția sa este indusă de factori protrombotici și proinflamatori. Rolurile sale sunt multiple: cofactor în cadrul aderării și agregării plachetare, transportor al factorului VIII al coagulării, pe care îl protejează de proteoliză, mediator al inflamației. La nivelul celulei endoteliale, factorul von Willebrand este stocat în corpusculii Weibel-Palade, alături de CD63, IL8, activatorul tisular al plasminogenului și P-selectina<sup>4</sup>. Când celula endotelială primește semnale de activare, corpusculii Weibel-Palade fuzionează cu membrana celulară, iar factorul von Willebrand și P-selectina sunt expuse la suprafața celulei pentru a media aderența leucocitară și trombocitară. Ulterior, acestea vor fi reincorporate în corpusculii Weibel-Palade printr-un proces de endocitoză. Trombocitele conțin granule  $\alpha$ , cu compoziție și funcție asemănătoare corpusculilor Weibel-Palade din celula endotelială. Activarea trombocitară va avea consecințe în parte similare activării celulei endoteliale, cu expunerea P-selectinei, a factorului von Willebrand și a altor *markeri* de activare la suprafața celulei. Urmează o cascadă de fenomene ce concură la dezvoltarea trombului și asigurarea hemostazei ca proces reparator.

În condiții patologice, activarea excesivă și perpetuă a plachetelor și endoteliului transformă acest mecanism normal de reparare tisulară într-unul maladaptativ, cu apariția trombozelor intravasculare, traduse clinic prin evenimente cardiovasculare majore.

La pacienții hipertensivi, plachetele au tendința la hiperagregabilitate, eliberează cantități excesive de  $\beta$ -

tromboglobulină, au o expresie crescută a P-selectinei membranare și solubile, precum și o cantitate crescută de calciu intraplachetar<sup>5</sup>. După activare, aceste plachete eliberează microparticule cu rol proagregant și procoagulant, implicate în dezvoltarea complicațiilor aterosclerotice la pacienții diabetici<sup>6</sup>. De altfel, o expresie crescută a P-selectinei a fost identificată în plăcile aterosclerotice active<sup>7</sup>.

Și în diabetul zaharat tip 2, plachetele sunt hiperactive. Ele au o tendință la hiperagregabilitate, accentuată la încărcarea cu glucoză<sup>8</sup>, prezintă o creștere a expresiei receptorilor membranari, între care P-selectina și receptorul pentru factorul von Willebrand; totodată se înregistrează modificări membranare induse de glicozilarea proteinelor și alterarea compoziției lipidice<sup>9</sup>, care contribuie și ele la hiperagregabilitate.

La pacienții hipertensivi și diabetici, perturbările de funcție trombocitară și endotelială specifice fiecărei afecțiuni în parte acționează conjugat, explicând incidența crescută a evenimentelor cardiovasculare majore la acești pacienți.

---

## OBIECTIV

---

Lucrarea de față investighează modificările de factor von Willebrand și *markerii* de activare trombocitară la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2. Premisa fundamentală o constituie existența la acești pacienți a unui status proagregant plachetar și procoagulant care stă la baza vulnerabilității crescute a acestora, cu evoluție către evenimente cardiovasculare majore. Aceste condiții de proagregare și procoagulare se pot constitui ca *markeri* pentru estimarea riscului cardiovascular global.

---

## MATERIAL ȘI METODĂ

---

S-a efectuat o analiză prospectivă a 16 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 spitalizați în Clinica Medicală Colțea în perioada decembrie 2004 – ianuarie 2005.

Pentru fiecare pacient s-au determinat:

- nivelul seric al factorului von Willebrand;
- populațiile trombocitare care au exprimat *markeri* de activare: CD62p (P-selectina), CD63 (prin flow-citometrie);
- nivelul seric al proteinei C reactive;
- nivelul lipidelor plasmaticice (colesterol, trigliceride).

S-a efectuat o anamneză amănunțită pentru fiecare caz în parte, cu scopul decelării altor factori de risc cardiovascular: fumat, antecedente personale sau familiale de boală cardiovasculară.

Datele au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului *EpiInfo ver. 3.01*.



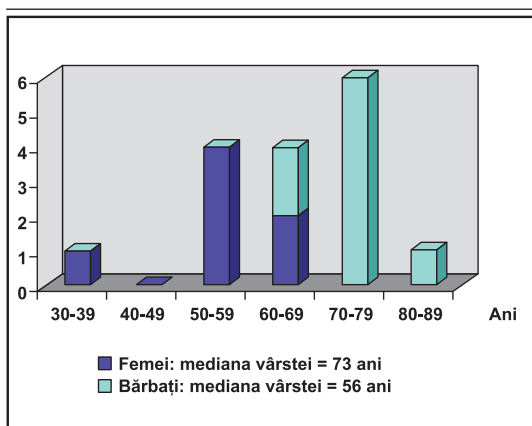
## FACTOR von WILLEBRAND ȘI TROMBOCITE ACTIVATE

### REZULTATE

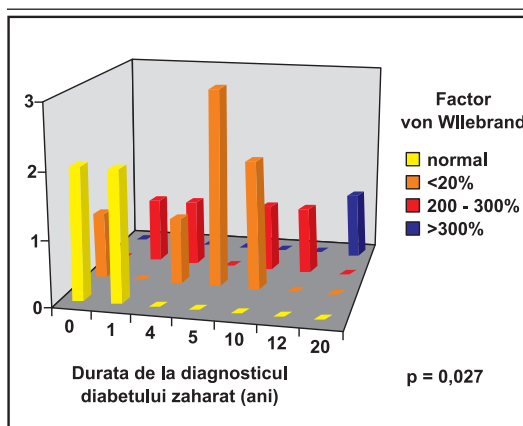
Analizând distribuția lotului studiat pe sexe și grupe de vârstă s-a observat că în ciuda unei selecții aleatoare a pacienților lotul de bărbați a fost semnificativ mai tânăr (vârsta mediană 56 ani) decât cel de femei (vârsta mediană 73 ani). Aceasta corespunde predispoziției sexului masculin de a dezvolta boală cardiovasculară la vârstă tânără, mai ales în condițiile prezenței unor factori de risc cardiovascular majori, cum este cazul lotului studiat (Figura 1). 12 din cei 16 pacienți (75%) au prezentat creșteri ale nivelului seric de factor von Willebrand. Acest grup de pacienți la care s-au decelat niveluri serice crescute ale factorului von Willebrand a fost împărțit în 3 subgrupuri: cu factor von Willebrand crescut sub 200%, între 200 și 300%, peste 300%. Grupul cel mai numeros a fost cel

al pacienților cu nivele serice ale factorului von Willebrand sub 200% (44% din pacienți), urmați de aceia cu nivele serice ale acestui factor situate între 200% și 300% (25% din pacienți) (Figura 2). Severitatea creșterii factorului von Willebrand s-a corelat statistic cu durata de la diagnosticarea diabetului zaharat ( $p = 0,027$ ) (Figura 3), dar nu și cu durata de la diagnosticarea hipertensiunii arteriale ( $p = 0,68$ ) (Figura 4). Valori normale ale factorului von Willebrand seric au fost întâlnite doar în cazurile de diabet zaharat recent diagnosticat (sub 1 an). Singurul caz în care factorul von Willebrand a înregistrat un nivel seric sever crescut ( $>300\%$ ) a fost cel al unui pacient la care diabetul zaharat evolua de peste 20 de ani.

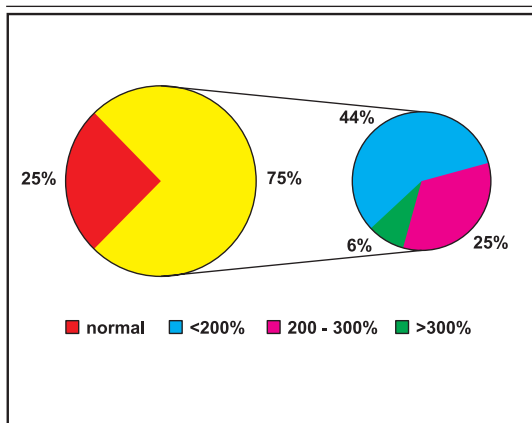
Nu s-au obținut corelații statistice semnificative între severitatea creșterii factorului von Willebrand seric și aspectul profilului lipidic (determinări plas-



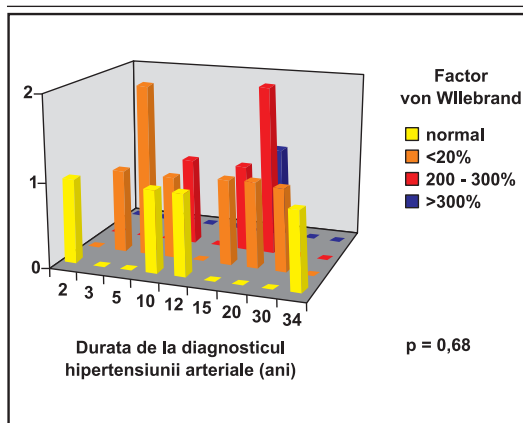
**Figura 1:** Distribuția pe sexe și grupe de vârstă



**Figura 3:** Factorul von Willebrand și vechimea diabetului zaharat

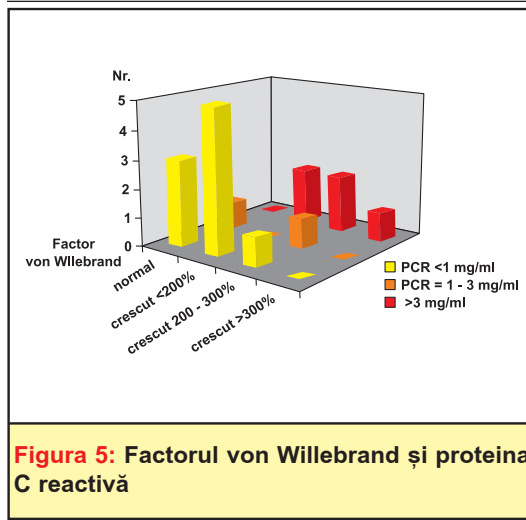


**Figura 2:** Distribuția nivelurilor plasmatice ale factorului von Willebrand

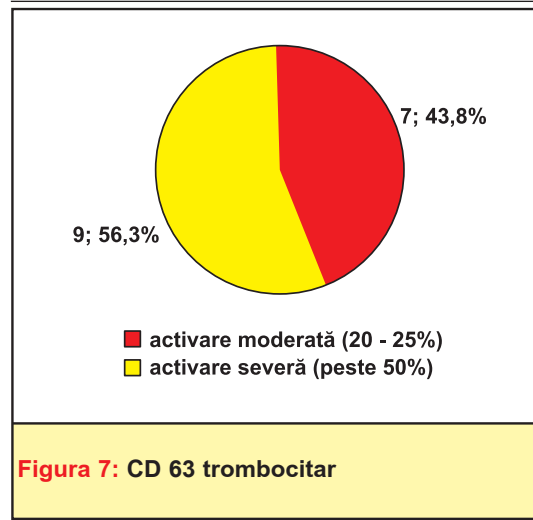


**Figura 4:** Factorul von Willebrand și vechimea hipertensiunii arteriale

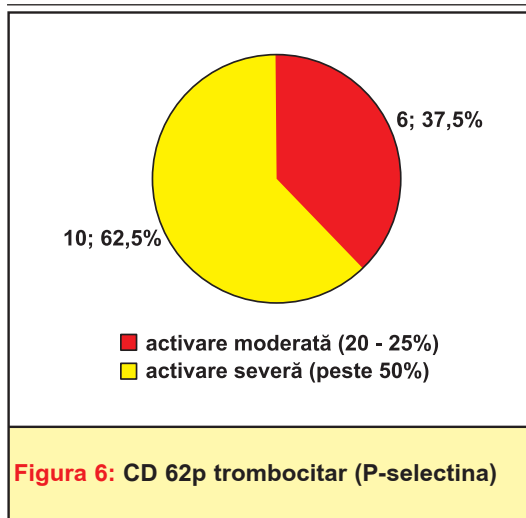
## CONTRIBUȚII ORIGINALE



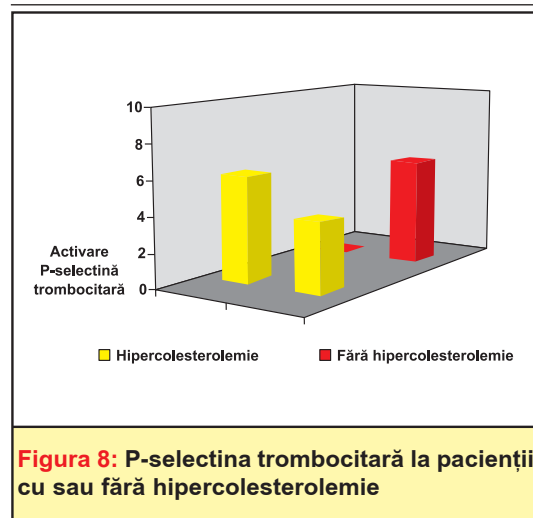
**Figura 5: Factorul von Willebrand și proteina C reactivă**



**Figura 7: CD 63 trombocitar**



**Figura 6: CD 62p trombocitar (P-selectina)**



**Figura 8: P-selectina trombocitară la pacienții cu sau fără hipercolesterolemie**

matice ale colesterolului și trigliceridelor), prezența fumatului sau a antecedentelor de evenimente cardiovasculare majore.

Din punct de vedere al valorilor proteinei C reactive, s-au utilizat cele 3 clase de risc propuse de AHA („American Heart Association“):

- risc scăzut: proteina C reactivă <1 mg/ml;
- risc moderat: proteina C reactivă 1-3 mg/ml;
- risc înalt: proteina C reactivă >3 mg/ml.

Toți pacienții din categoria de risc înalt (5 pacienți) au prezentat nivele serice crescute ale factorului von Willebrand, în timp ce majoritatea pacienților din categoria de risc scăzut (8 din 9) au înregistrat nivele serice ale factorului von Willebrand normale sau numai ușor crescute (**Figura 5**). Deși această corelație nu a atins semnificația statistică, probabil din pricina numărului mic de pacienți, ea ar trebui luată în

considerație deoarece prefigurează ideea considerării factorului von Willebrand drept *marker* de risc cardiovascular, posibil superior proteinei C reactive.

Toți pacienții din lotul studiat au avut o expresie moderat sau sever crescută a *markerilor* de activare trombocitară (CD62p, CD 63), indiferent de forma de expresie clinică a bolii (cu sau fără sindroame coronariene acute). *Markerul* de membrană CD62p (P-selectina) a avut expresie moderată la 6 pacienți (37,5%) și severă la 10 pacienți (62,5%). *Markerul* intracelular CD63 a fost moderat activat la 7 pacienți (43,8%) și sever activat la 9 pacienți (56,2%). 11 din cei 16 pacienți (69%) au prezentat expresii similare ale celor 2 *markeri*, în timp ce la ceilalți 5 a existat o expresie dominantă fie a CD62p, fie a CD63 (**Figura 6, 7**).

Din cei 16 pacienți ai lotului studiat, 10 (62,5%) au prezentat hipercolesterolemie, iar 9 (56,2%) au prezentat hipertrigliceridemie, dintre care 8 (50% din pacienții lotului studiat) au avut dislipidemie mixtă. Toți pacienții cu niveluri serice normale ale colesterolului total au prezentat activare trombocitară severă din punct de vedere al expresiei de P-selectină, în timp ce pacienții cu hipercolesterolemie au avut o distribuție relativ echilibrată în cele două grupe de activare trombocitară – moderată și severă (**Figura 8**). Aceasta ar putea fi parțial explicată printr-o expresie mai redusă a P-selectinei trombocitare la pacienții tratați cu statine<sup>10</sup>.

## CONCLUZII

- Toți pacienții din lotul studiat au prezentat activare trombocitară.
- La majoritatea pacienților s-au decelat niveluri serice crescute ale factorului von Willebrand, iar severitatea acestei creșteri a fost corelată cu vechimea diabetului zaharat.
- Factorul von Willebrand seric pare a avea o sensibilitate mai mare în evaluarea riscului cardiovascular în comparație cu proteina C reactivă, însă pentru a demonstra această ipoteză este nevoie de un număr mai mare de pacienți.

## Bibliografie

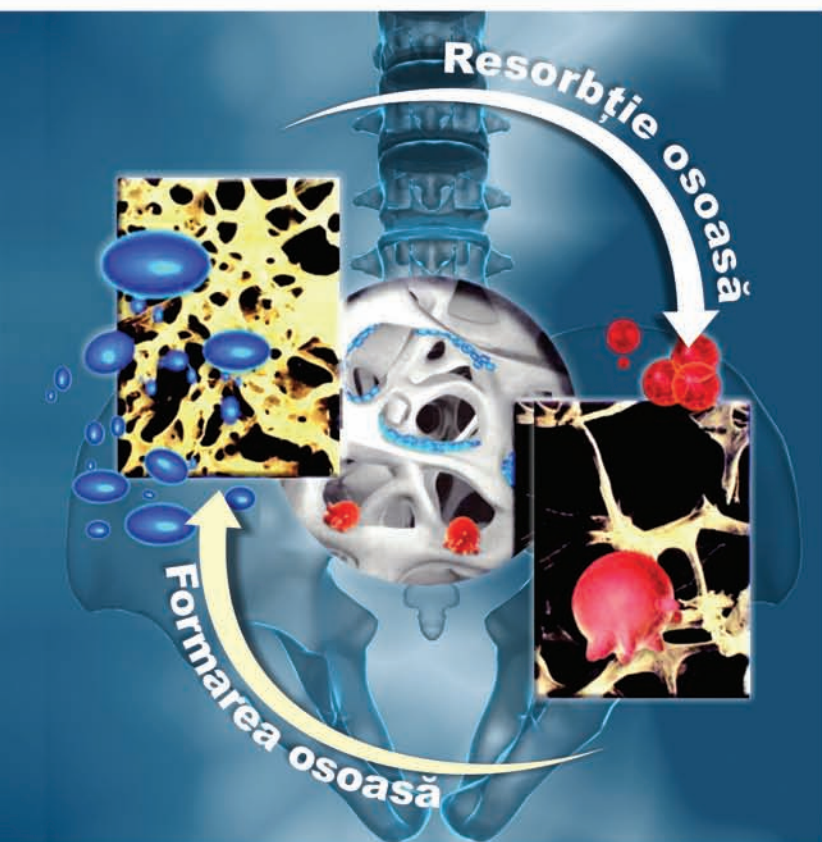
- 1 James R. Sowers, Murray Epstein, Edward D. Frohlich – “Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: An Update” *Hypertension*. 2001; 37:1053-1059.
- 2 Pier Mannuccio Mannucci – “Von Willebrand Factor: A Marker of Endothelial Damage?” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1359-1362.
- 3 Richard C. Becker – “The investigation of biomarkers in cardiovascular disease: time for a coordinated, international effort” *European Heart Journal* 2005; 26: 421-422
- 4 Guido R.Y. De Meyer, Marc F. Hoylaerts, Mark M. Kockx și col. - “Intimal Deposition of Functional von Willebrand Factor in Atherogenesis” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19: 2524-2534.
- 5 Andrew D. Blann, Sunil Nadar, Gregory Y.H. Lip – “Pharmacological Modulation of Platelet Function in Hypertension” *Hypertension*. 2003;42:1-7.
- 6 Nomura S, Suzuki H, Katsura K, Xie GL, Miyazaki Y, Miyake T. – “Platelet derived microparticles may influence the development of atherosclerosis in diabetes mellitus” *Atherosclerosis*. 1995; 116:235-240.
- 7 Andrew D. Blann, Sunil K. Nadar, Gregory Y.H. Lip – “The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease” *European Heart Journal* 2003; 24: 2166-2179.
- 8 Keating F K, Sobel B E, Schneider D J - “Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus” *Am. J. Cardiol*. 2003; 92: pp. 1362-1365.
- 9 Winocour P D, Watala C, Kinglough-Rathbone R L - “Membrane fluidity is related to the extent of glycation of proteins, but not to alterations in the cholesterol to phospholipid molar ratio in isolated platelet membranes from diabetic and control subjects” *Thromb. Haemost.* 1992; 67: pp. 567-571.
- 10 Davignon Jean – “Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins” *Circulation* 2004; 109:III-39 – III-43.

# OSSEOR<sup>®</sup> 2g

Ranelat de stronțiu

## Formează os puternic, normal mineralizat

Protecție completă, reducând riscul de fracturi osteoporotice: vertebrale și de șold.



**NOU** IN OSTEOPOROZA  
POSTMENOPAUZĂ

Simultan crește formarea  
și scade resorbția osoasă



Os normal mineralizat



**1 plic pe zi**

**Prezentare și compoziție:** Un plic conține 2 g de ranelat de stronțiu. **Indicații:** Tratamentul osteoporozei postmenopauză pentru reducerea riscului fracturilor vertebrale și de șold. **Posologie și mod de administrare:** un plic pe zi, diluat într-un pahar cu apă, înainte de culcare. **Proprietăți:** Agent antiosteoporotic care stimulează formarea de țesut osos și reduce resorbția osoasă determinând o reechilibrare a turnover-ului, în favoarea formării de os nou. OSSEOR reduce semnificativ riscul fracturilor vertebrale și de șold la femeile cu osteoporoză postmenopauză cu sau fără fracturi anterioare. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Interacțiuni:** OSSEOR trebuie administrat la un interval de două ore de la ingerarea de alimente, lapte și produse derivate, sau produse medicamentoase cu conținut de calciu. Trebuie administrat cu două ore înainte de antiacide. Tratamentul trebuie întrerupt pe durata administrării orale de tetraciclină sau chinolone. **Efecte secundare:** Obișnuite: greață, diaree, scaune moi, cefalee, dermatită, eczeme. **Precauții:** Nerecomandat la pacientele cu un clearance al creatininei < 30 mL/min. A se administra cu precauție la pacientele cu risc crescut de tromboembolism venos, inclusiv cele cu antecedente. Interferă cu metodele colorimetrice de determinare a concentrației sanguine și urinare de calciu. Ca urmare, trebuie folosite metode de determinare de tipul spectrofotometriei de emisie atomică sau spectrofotometriei de absorbție atomică. A se folosi cu precauție la pacientele cu fenilcetonurie, deoarece OSSEOR conține la fenilalanină. Pentru mai multe informații consultați prospectul produsului.

Servier Pharma  
Opera Center II, Str. Nicolae Staicovici Nr. 2, Et. 5, Sector 5, București  
Tel : 021-402 09 11; Fax: 021-402 09 15; www.servier.com

 **SERVIER**  
Life through Discovery



## CRITERII DIAGNOSTICE CLINICO-ECOGRAFICE ÎN SINDROMUL MIRIZZI

Z. Spârchez, S. Albu, M. Tanțău, E. Fayyad, O. Anton, M. Grigorescu

---

### REZUMAT

---

**Premise, scop:** Sindromul Mirizzi (SM) este definit ca dilatarea canalului hepatic comun secundară impactării unui calcul biliar mare în infundibul sau în canalul cistic. Datorită prezenței icterului, ecografia abdominală este de multe ori examinarea inițială, dar aceasta nu este nici sensibilă, nici specifică. Scopul acestei lucrări este prezentarea problemelor și capcanelor diagnosticului ecografic.

**Pacienți, metode:** Au fost analizate retrospectiv cazurile a 10 pacienți (7 femei, 3 bărbați) la care în perioada 1997-2003 li s-a diagnosticat prin colangiopancreatografie retrogradă un SM (5 cu tipul I de SM, 5 cu tipurile II-IV)

**Rezultate:** În trei din cele 5 cazuri de SM tip I, diagnosticul ecografic a fost de calcul coledocian și nu de SM. Cauzele acestei interpretări eronate au fost: lipsa vizualizării coledocului terminal (2 cazuri) și prezența unui canal cistic lung și dilatat care a fost interpretat ca CBP (1 caz). Cu excepția unui caz cu un calcul într-un canal cistic restant postcolecistectomie, în celelalte cazuri colecistul a fost hidropic, cu numeroși calculi. În toate cazurile calculul impactat a fost mai mare de 16 mm (16-26 mm). În cele 5 cazuri cu fistulă colecisto-coledociană (SM tip II-IV), diagnosticul ecografic a fost corect. S-a vizualizat canalul hepatic comun dilatat, CBP distală normală și soluția de continuitate dintre colecist și CBP (fistula), nivel la care s-a vizualizat un calcul de talie mare (20-30 mm). Colecistul a fost mic, cu calculi, în 3 cazuri cu semne ecografice tipice de colecistită acută.

**Concluzii:** Sindromul Mirizzi trebuie suspectat la orice pacient cu obstrucție biliară, cu un calcul mare în infundibul sau canalul cistic, cu/fără semne ecografice de colecistită acută și o CBP normală sau nevizualizabilă. O atenție deosebită trebuie acordată unui posibil canal cistic lung.

*Cuvinte cheie:* Litiază coledociană – Sindrom Mirizzi - Ultrasonografie- Colangiografie retrogradă endoscopică

*Lista abrevierilor:* SM – sindrom Mirizzi, US – ultrasonografie abdominală, CRE - Colangiografie retrogradă endoscopică, OB – obstrucție biliară, CBP – calea biliară principală, CHC – canal hepatic comun, CBIH – căile biliare intrahepatice

Clinica Medicală III, Universitatea de  
Medicină, Cluj-Napoca

**Adresa pentru corespondență:**

Zeno Adrian Spârchez  
Clinica Medicală III  
Str. Croitorilor 19-21  
400420 Cluj-Napoca

## INTRODUCERE

Sindromul Mirizzi (SM) reprezintă o cauză rară de obstrucție biliară (OB) extrahepatică cauzată de impactarea unui calcul biliar de talie mare în infundibul sau în canalul cistic, cu compresiunea mecanică asupra canalului hepatic comun (CHC).

Există 2 tipuri principale de SM: **tipul I**, caracterizat prin simpla compresiune externă a CHC și **tipul II** caracterizat prin formarea unei fistule colecistocolociene. Este importantă diagnosticarea lui preoperatorie, știut fiind faptul că în prezența lui, chirurgia se asociază cu o frecvență mare a leziunilor de cale biliară principală. Prin posibilitatea de definire exactă a anatomiei căilor biliare, colangiografia retrogradă endoscopică (CRE), reprezintă standardul de aur în diagnostic<sup>1-4</sup>.

Datorită prezenței icterului, ultrasonografia abdominală (US) este de multe ori examinarea inițială efectuată, dar aceasta nu este nici sensibilă, nici specifică<sup>2-5</sup>. Scopurile acestui studiu sunt: **1.** evaluarea rolului US în diagnosticul sindromului Mirizzi cu prezentarea problemelor și capcanelor de diagnostic; **2.** corelarea simptomatologiei clinice cu tipurile acestui sindrom.

**Pacienți, metode:** Au fost analizate retrospectiv cazurile a 850 pacienți la care, în perioada 1997-2003 li s-a efectuat ecografie abdominală pentru elucidarea unui sindrom icteric sau de colestază. Diagnosticul final al acestor cazuri a fost stabilit prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică și/sau intervenție chirurgicală.

La 10 pacienți (7 femei, 3 bărbați, vârsta medie 55,8 ani, limite 26-75) cauza sindromului icteric sau de colestază a fost sindromul Mirizzi, diagnosticul fiind stabilit prin CRE (9 cazuri) sau intervenție chirurgicală (1 caz).

Examinarea ecografică a fost efectuată cu 2 aparate (ACUSON 128XP și GE, Logiq 500) folosind secțiunile clasice pentru studiul căilor biliare extrahepatice și colecistului.

Fiecărui pacient i s-au notat simptomele (febră, colică biliară, icter) și rezultatele analizelor de laborator (bilirubina totală, transaminazele, fosfataza alcalină, gamaglutamil transpeptidaza, leucocitele).

S-au notat gradul de dilatare a căilor biliare intrahepatice (CBIH), diametrul CHC, dimensiunile colecistului și canalului cistic, diametrul calculilor, dimensiunile coledocului și vizibilitatea acestuia la nivelul porțiunii distale.

**Rezultate:** Frecvența SM pe lotul studiat a fost de 1,17%. Cinci pacienți au prezentat tipul I de sindrom Mirizzi, iar cinci, tipul II. Caracteristicile clinice ale pacienților sunt prezentate în **Tabelul 1**, iar cele biologice în **Tabelul 2**.

Cei 5 pacienți cu SM tip I au avut colici biliare, febră 38-39°C și icter. Toate cazurile au prezentat dilatări moderate ale CBIH și dilatarea importantă a CHC  $17 \pm 4,24$  mm (interval 8-20 mm). Cu excepția unui caz cu un calcul într-un canal cistic restant post-colecistectomie, în celelalte cazuri colecistul a fost ușor destins (dar nu hidropic), cu calculi și cu modificări de colecistită acută. În toate cazurile calculul impactat a fost mai mare de 12 mm (interval 12-34 mm, median 16).

În aceste 5 cazuri de SM tip I diagnosticul ecografic a fost corect în două cazuri (**Figura 1A,B**), în celelalte 3 fiind incorect de calcul coledocian și nu de SM (**Figura 2A,B**). Cauzele acestei interpretări

**Tabelul 1: Simptomatologia clinică în momentul internării**

Parametrii	Tip I (5 pacienți)		Tip II (5 pacienți)	
	Nr. pacienți	%	Nr. pacienți	%
Colică biliară	5	100	5	100
Febră	4	80	4	80
Icter	5	100	1	20
Grețuri, vărsături	4	80	3	60

**Tabelul 2: Caracteristicile biologice în momentul internării**

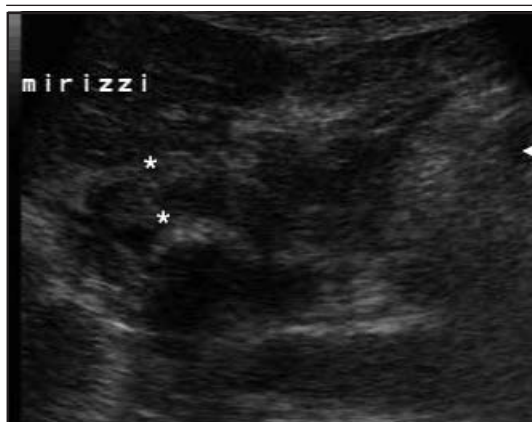
Parametri*	Tip I	Tip II
Bilirubina totală (mg%)	5,9 (3-14,3)	1,5 (0,6-18,5)
GPT (UI/L)	125 (102-259)	98 (28-154)
GOT (UI)	105 (55-123)	66 (26-92)
Fosfataza alcalină (UI/L)	717 (552-800)	1128 (438-1635)
Gamma GT (UI/L)	409 (151-560)	300 (85-720)
Leucocite (nr/mm <sup>3</sup> )	7600 (4200-14000)	7800 (3200-18900)

\* rezultate exprimate ca valoare mediană și interval



**Figura 1A: Diagnostic ecografic corect de SM tip I. Calcul mare în infundibul cu dilatarea CHC**

## CRITERII DIAGNOSTICE CLINICO-ECOGRAFICE ÎN SINDROMUL MIRIZZI



**Figura 1B:** Diagnostic ecografic corect de SM tip I. Modificări inflamatorii importante ale regiunii infundibulo-cistice



**Figura 2B:** Sindrom Mirizzi tip I. CRE care arată calculul la joncțiunea cistico-coledociană (colecția M. Tantău)

eronate au fost: lipsa vizualizării coledocului terminal (1 caz) și prezența unui canal cistic lung și dilatat care a fost confundat cu CBP (2 cazuri).

În celelalte 5 cazuri calculul a fost localizat la nivelul unei fistule colecisto-coledociene (SM tip II). Clinic, acești pacienți au prezentat colică biliară și febră, doar un singur pacient cu litiaza coledociană asociată fiind icteric. Biologic, s-a semnalat leucocitoză (60% din pacienți), colestază, bilirubina fiind crescută semnificativ doar la 1 pacient, restul prezentând valori între 1-2 mg%.

Diagnosticul ecografic a fost corect în toate cazurile. S-a vizualizat canalul hepatic comun dilatat ( $10,9 \pm 3$  mm, limite 6-12,5 mm), CBP distală normală și un calcul de talie mare (20-30 mm) situat la joncțiunea canal cistic-coledociană principală, ce stenoza canalul hepatic comun (Figura 3, 4A). Soluția de continuitate dintre colecist și CBP (fistula) a fost vizibilă

doar la 2 pacienți. Colecistul a fost mic, cu calculi, în 3 cazuri cu semne ecografice tipice de colecistită acută. De asemenea, s-a vizualizat îngroșarea și dedublarea peretelui CBP, ca semn ecografic de inflamație (Figura 4A).

Colangiografia retrogradă endoscopică a pus în evidență stenoza CBP, soluția de continuitate la nivelul joncțiunii cistico-coledociene (fistula) și prezența la acest nivel a unui calcul de talie mare. Două cazuri au prezentat și litiază coledociană distală asociată, diagnosticată și prin examenul ecografic (Figura 4B).

În 2 cazuri, calculul de la nivelul joncțiunii colecisto-coledociene a fost extras endoscopic, celelalte 8 cazuri fiind operate. La 4 din acești pacienți care au fost intens icterici s-a montat preoperator o endoproteză pentru decompresia căilor biliare (Figura 5A,B).



**Figura 2A:** Sindrom Mirizzi tip I. Ecografia a vizualizat eronat un calcul ca fiind în CBP



**Figura 3:** SM cu fistulă colecisto-coledociană. Imagine ecografică cu un calcul mare ce se suprapune peste CHC



**Figura 4A:** SM cu fistulă colecisto-coledociană. Imagine ecografică cu un calcul mare ce ocupă lumenul colecistului și se suprapune peste CHC



**Figura 5A:** Sindrom Mirizzi tip II. Calcul blocat în fistulă; adiacent se vizualizează și proteza

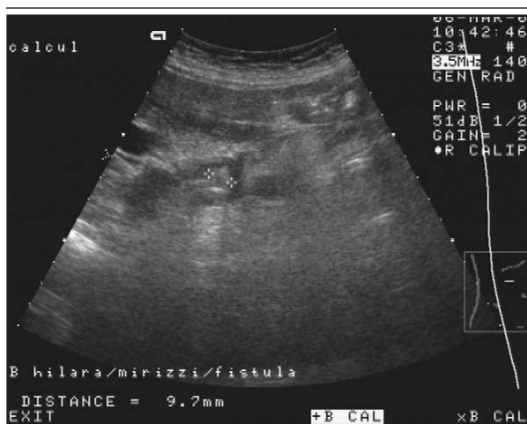
## DISCUȚII

Sindromul Mirizzi reprezintă o cauză rară de obstrucție biliară extrahepatică cauzată de impactarea unui calcul în canalul cistic, cu compresiunea mecanică asupra canalului hepatic comun (CHC). Frecvența lui este de 0,05-2,7% din pacienții cu litiază veziculară, de 0,7-1,4% din cei ce sunt colecistectomizați și de 0,89% din rezultatele de la CPRE<sup>1,2,4</sup>.

În patogeniza acestui sindrom intervine pe lângă factorul mecanic și cel inflamator dat de inflamația canalului cistic extinsă spre CHC<sup>1</sup>. Fenomenul inflamator poate fi de tip acut, ca în colecistita acută sau de tip cronic. Există câțiva factori care predispun la apariția acestui sindrom: a) un canal cistic lung, cu

traiect paralel cu CBP pe o distanță mare<sup>6</sup>; b) un cistic jos inserat; c) existența unei inflamații cronice a colecistului ce duce la sclerozarea și la alipirea acesteia sau/ și a cisticului de CBP. Consecutiv apar fenomene inflamatorii cronice ce pot duce la formarea unei stenozes la acest nivel. Compresiunea și fenomenele inflamatorii de lungă durată determină necroza peretelui și penetrarea calculului în CBP cu formarea unei fistule biliare<sup>2,4,7</sup>.

Pe lângă clasificarea în 2 tipuri introdusă de McSherry este folosită și clasificarea Csendes cu 4 tipuri: tipul I, caracterizat prin simpla compresiune externă a CHC; tipul II, caracterizat prin formarea unei fistule colecisto-coledociene care afectează mai puțin de 1/3 din circumferința CHC; tipul III cu afectarea a



**Figura 4B:** SM cu fistulă colecisto-coledociană. Litiază coledociană distală asociată



**Figura 5B:** Sindrom Mirizzi tip II. Protezare endoscopică cu proteza de plastic vedere longitudinală



## CRITERII DIAGNOSTICE CLINICO-ECOGRAFICE ÎN SINDROMUL MIRIZZI

2/3 din circumferința CHC și tipul IV, în care aproape întreg peretele coledocian este distrus<sup>2</sup>. Frecvența acestor tipuri este: 11% tipul I, 41% tipul II, 44% tipul III și 4% tipul IV<sup>2</sup>.

În lotul studiat de noi, CPRE nu a reușit încadrarea cazurilor în tipurile II-IV, dar a pus întotdeauna în evidență prezența fistulei colecisto-coledociene.

Clinic, pacienții cu sindrom Mirizzi se prezintă fie cu icter indolor, fie cu fenomene de colangită, în ambele cazuri cu probe hepatice modificate. Există și cazuri, mai rare însă, fără icter sau chiar cu teste biochimice hepatice normale<sup>2</sup>. Mulți pacienți se prezintă cu tablou clinic de colecistită acută sau chiar pancreatită<sup>8</sup>.

Spectrul manifestărilor clinice pe lotul studiat a diferit în funcție de prezența sau nu a fistulei. Astfel, pacienții cu tipul I de SM au fost intens icterici, cu modificări de colecistită acută, pe când cei cu fistulă, în afara unui caz cu un calcul mare blocat în fistulă și litiaza coledociană asociată care a prezentat un icter intens, au avut preponderent coleastăz anicterică și angiolitită în momentul internării. Ambele tipuri au prezentat colici biliare intense, frisoane și febră. Constituirea fistulei a determinat, se pare, retrocedarea obstrucției biliare.

Ecografia, ca explorare de primă intenție la orice pacient cu icter sau cu simptomatologie biliară, este de obicei cea dintâi efectuată. Semnele ecografice de sindrom Mirizzi sunt: dilatarea căilor biliare intrahepatice, CBP distal cu calibrul normal, dilatarea CHC și prezența unui calcul de dimensiuni mari (sau mai rar mai mulți calculi de dimensiuni mici) în infundibulul colecistic sau în canalul cistic<sup>1,2,5,8,9</sup>. S-au descris și cazuri în care calculul era situat într-un bont cistic lung, unul din pacienți din lotul nostru prezentând această localizare<sup>10,11</sup>. În cazul în care colecistul este în situ, acesta este hidropic cu semne de colecistită acută în tipul I sau cu lumenul colabă, dacă s-a produs fistula colecisto-coledociană.

Majoritatea acestor semne au fost prezente și la pacienții cu tipul I de SM din lotul studiat. Face excepție hidropsul vezicular care nu a fost întâlnit decât într-un singur caz, restul având colecistul destins, dar fără a îndeplini caracterele ecografice de hidrops.

Ecografia a stabilit în 3 cazuri un diagnostic eronat de litiază coledociană considerând calculii ca fiind în CBP. Sindromul Mirizzi reprezintă una din cauzele frecvente de rezultate fals pozitive de litiază coledociană. Având în multe cazuri un traiect lung, paralel cu CBP, canalul cistic dilatat este adesea confundat cu CBP, iar calculul vizualizat este considerat ca fiind intracoledocian<sup>1,2,5,6</sup>. Un canal cistic lung, dilatat a fost eronat interpretat ca CBP în 2 din cazurile cu SM de tip I. În celălalt caz, lipsa vizualizării CBP distale din cauza suprapunerii de gaze a făcut ca imaginea ecogenă de calcul să fie considerată ca fiind intracoledociană.

Există totuși unele criterii care pot conduce la un diagnostic ecografic corect. Astfel, asocierea de CBIH dilatate, CHC dilatat și colecist hidropic, cu modificări de colecistită acută și un calcul mare la joncțiunea infundibulo-coledociană este foarte sugestivă pentru SM. Suprapunerea calculului peste CBP cu îngustarea lumenului la acel nivel și evidențierea unui CBP distal normal stabilesc de regulă diagnosticul<sup>1,2</sup>.

În cazurile cu fistulă colecisto-coledociană diagnosticul ecografic a fost corect, fiind confirmat prin CPRE. Există câteva explicații pentru faptul că aceste cazuri au fost corect diagnosticate ecografic: 1) CBP distală a putut fi vizualizată în toate cazurile; 2) calculul de la nivelul fistulei a fost de talie mare, fiind ușor identificat ecografic; 3) colecistul nu era sub tensiune ceea ce a permis explorarea mai amănunțită a joncțiunii colecisto-coledociene; 4) aceste 5 cazuri au fost explorate după cele de tip I, explorătorul fiind deja avizat asupra capcanelor diagnosticului ecografic.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rând cu litiaza coledociană. Calculii coledocieni se localizează în majoritatea cazurilor în coledocul distal, dar pot exista și calculi blocați la nivelul CBP medii, cazuri în care diferențierea față de SM este foarte dificilă. SM trebuie diferențiat de carcinomul vezicular, mai ales datorită faptului că aceste 2 afecțiuni pot coexista (28% din cazurile de SM au un carcinom de colecist asociat)<sup>1,2,12,13</sup>. Au fost semnalate cazuri cu nivele crescute ale Antigenului CAE 19-9, chiar în absența neoplasmului vezicular<sup>14</sup>. Ecografia nu poate face întotdeauna diferențierea dintre o îngroșare parietală colecistică de tip inflamator sau neoplazic, acesta fiind motivul care explică faptul că multe cazuri de neoplasm colecistic se diagnostichează numai intraoperator.

Inflamația din jurul joncțiunii cistico-coledociene poate simula o masă tumorală de tip carcinom de colecist, colangiocarcinom sau mai rar, metastază<sup>2</sup>.

În lotul studiat de noi sensibilitatea ecografiei în diagnosticul SM a fost de 70%. Folosirea unor aparate cu rezoluție foarte înaltă de către explorațiști cu experiență poate duce la creșterea spre 100% a acurateții diagnostice a metodei. Modificări similare SM, dar fără prezența calculilor se întâlnesc în colecistită acută alitiazică și în cea granulomatoasă<sup>15,16</sup>.

Aportul tomografiei computerizate în diagnosticul SM este în continuă creștere. Dacă în anii '90 se considera că TC are aceleași performanțe ca și ultrasonografia<sup>1-5,17</sup>, în prezent prin introducerea tehnicilor spirale și a celor reconstructive (colangiografia prin CT) aceasta este superioară ultrasonografiei<sup>18</sup>.

Descoperirea ecografică a unui SM necesită efectuarea obligatorie a CRE pentru un diagnostic anatomic corect, absolut necesar în vederea unei intervenții chirurgicale. Modificările tipice ale SM la CRE sunt: a) îngustarea ușoară a calibrului CHC prin compresiune laterală, cu un calcul vizibil în imediata vecinătate

tate, cu/fără prezența unei fistule; b) dilatarea CBIH și c) calibrul normal al CBP distal<sup>2</sup>. Diagnosticul diferențial se face cu compresiunea extrinsecă cauzată de neoplasmul de veziculă biliară sau canal cistic, adenopatiile din hilul hepatic și colecistita acută alitiatică<sup>2,15</sup>. În contextul unui diagnostic colangiografic nesigur, ecografia intraductală folosind miniprobe de 20 MHz stabilește cu certitudine caracterul (intra- sau extraductală) și etiologia (inflamatorie litiatică sau tumorală) a stenozei<sup>19</sup>.

Limita CRE constă uneori în imposibilitatea de a evidenția fistula în tipul II de SM. Dacă CRE nu poate fi realizată atunci se impune efectuarea unei colangiografii transprietohepatice sau prin rezonanță magnetică (RMN)<sup>2</sup>.

Colangiografia prin RMN poate demonstra cu precizie dilatarea căilor biliare, locul obstrucției, localizarea exactă a calculilor precum și gradul inflamației din jurul colecistului. Precizarea existenței fistulei, a variantelor anatomice sau a eventualelor malformații biliare sunt extrem de utile pentru actul operator<sup>7</sup>.

Uneori calculul de la nivelul canalului cistic sau a joncțiunii colecisto-coledociene poate fi extras endoscopic, cum a fost posibil la 2 dintre pacienții din studiu. Dacă fragmentele litiatice sunt de talie mare, acestea pot fi extrase numai după o prealabilă litotripsie<sup>20</sup>. De obicei, însă calculii sunt blocați și nu pot fi extrași endoscopic. În aceste cazuri, dacă pacientul este intens icteric sau cu risc mare chirurgical se montează endoscopic o proteză pentru decompresia căilor biliare<sup>2,20-22</sup>. Această terapie a fost efectuată la 40% din pacienți din lotul nostru.

Tratamentul de elecție al SM este chirurgical, strategia fiind determinată de prezența sau nu a fistulei colecisto-coledociene. Astfel, în tipul I se efectuează colecistectomia totală sau parțială, explorarea căii biliare principale nefiind necesară decât în cazurile fără o explorare colangiografică prealabilă. În tipul II repararea defectului anatomic de la nivelul CBP și prevenirea stenozei CBP se realizează prin colecistectomie, plasarea unui tub T în CBP cu sutura acestuia în jurul tubului sau anastomoză bilio-digestivă dacă defectul anatomic este important<sup>2,3,7,11,23,24</sup>.

Rolul chirurgiei miniinvazive, laparoscopice este controversat. Dacă pentru tipul II de sindrom Mirizzi laparoscopia este contraindicată, rezolvarea tipului I, deși tehnic dificilă, este totuși uneori posibilă<sup>7,25,26</sup>.

## CONCLUZII

Ecografia abdominală furnizează elemente foarte utile în diagnosticul sindromului Mirizzi. Analiza foarte atentă a criteriilor de diagnostic ecografic și experiența mare a examinatorului fac ca ultrasonografia să fie o explorare performantă în diagnosticul acestui sindrom. Corelarea modificărilor ecografice cu datele clinice aduce elemente suplimentare nu numai de diagnostic, ci și în încadrarea lui în unul din cele 2 tipuri principale. Efectuarea colangiografiei retrograde endoscopice devine obligatorie pentru definirea exactă a anatomiei regiunii, absolut necesară unei intervenții chirurgicale sigure.

## Bibliografie

- Laing FC. The gallbladder and bile ducts. In: Diagnostic Ultrasound, CM Rumack, SR Wilson, JW Charboneau (eds). Mosby-Year Book, St.Louis, 1998; 200-223
- Pemberton M, Wells AD. The Mirizzi syndrome. Postgrad Med J 1997;73:487-90
- Freeman ME, Rose JL, Forsmark CE, Vauthey J. Mirizzi syndrome: A rare cause of obstructive jaundice. Dig Dis 1999;17(1):44-8
- Karakoyunlar O, Sivrel E, Koc O, Denecli AG. Mirizzi's syndrome must be ruled out in the differential diagnosis of any patients with obstructive jaundice. Hepatogastroenterology 1999;46 (28): 2178-82
- Becker CD, Hassler H, Terrier F. Preoperative diagnosis of the Mirizzi syndrome: limitations of sonography and computed tomography. AJR 1984;143 (3):591-6
- Turner MA, Fulcher AS. The cystic duct: normal anatomy and disease processes. Radiographics 2001;21:3-22
- Waisberg J, Corona A, de Abreu IW, de Matos JF, Lupinacci RA, Goffi FS. Benign obstruction of the common hepatic duct (Mirizzi syndrome): diagnosis and operative management. Arq Gastroenterol 2005;42(1):13-18
- Ravo B, Epstein H, La Mendola S, Ger R. The Mirizzi syndrome: preoperative diagnosis by sonography and transhepatic cholangiography. Am J Gastroenterol 1986;81(8):688-90
- Mathieu D, Aziza G, Vilgrain V et al. Ultrasonographic and x-ray computed tomographic aspects of Mirizzi's syndrome. Gastroenterol Clin Biol 1989; 13(11):905-9
- Sowula A, Groele H. Mirizzi syndrome caused by the gallstone in long remnant of a cystic duct. Wiad Lek 1999;52(1-2):85-8
- Vetter S, Weickert U, Jakobs R, Siegel E, Riemann JF. Mirizzi-syndrome without cholelithiasis. Z Gastroenterol 2003; 41:1161-1165
- Miller FH, Sica GT. Mirizzi syndrome associated with gallbladder cancer and biliary-enteric fistulas. AJR 1996;167: 95-97
- Redaelli CA, Buchler MW, Schilling MK, et al. High coincidence of Mirizzi syndrome and gallbladder carcinoma. Surgery 1997;121(1):58-63.
- Principe A, Del Gaudio M, Grazi GL, Paolucci U, Cavallari A. Mirizzi syndrome with cholecysto-choledocal fistula with a high CA19-9 level mimicking biliary malignancies: a case report. Hepatogastroenterology 2003;50(53):1259-62.
- Mergener K, Enns R, Eubanks WS, Baillie J, Branch MS. Pseudo-Mirizzi syndrome in acute cholecystitis. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2605-2606
- Lee KC, Yamazaki O, Horii K, et al. Mirizzi syndrome caused by xanthogranulomatous cholecystitis: report of a case. Surg Today 1997;27(8):757-61.
- Wood BJ, Zeman RK. Inflammatory and idiopathic diseases of the gallbladder and biliary tree. In: In: Scott Gazelle GS, Saini S, Mueller PR (eds). Hepatobiliary and pancreatic radiology. Thieme ( New York, Stuttgart) 1998:561-589
- Zandrino F, Benzi L, Feretti ML, Ferrando R, Regianni G, Musante F. Multislice CT cholangiography without biliary contrast agent: technique and initial clinical results in the assessment of patients with biliary obstruction. Eur Radiol. 2002;12(5):1155-61.
- Moon JH, Cho YD, Cheon YK, et al.

## CRITERII DIAGNOSTICE CLINICO-ECOGRAFICE ÎN SINDROMUL MIRIZZI

- Wire-guided intraductal US in the assessment of bile duct strictures with Mirizzi syndrome-like features at ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6):873-9.
- 20 Binmoeller KF, Thonke F, Soehendra N. Endoscopic treatment of Mirizzi's syndrome. *Gastrointest Endosc* 1993;39(4):532-6.
- 21 England RE, Martin DF. Endoscopic management of Mirizzi's syndrome. *Gut* 1997;40(2):272-6.
- 22 Delcenserie R, Joly JP, Dupas JL. Endoscopic diagnosis and treatment of Mirizzi's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1992;15(4):343-6.
- 23 Gomez G. Mirizzi Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5(2):95-99.
- 24 Yip AW, Chow WC, Chan J, Lam KH. Mirizzi syndrome with cholecystocholedochal fistula: preoperative diagnosis and management. *Surgery* 1992; 111(3):335-8.
- 25 Targarona EM, Andrade E, Balague C, Ardid J, Trias M. Mirizzi's syndrome. Diagnostic and therapeutic controversies in the laparoscopic era. *Surg Endosc* 1997;11(8):842-5.
- 26 Presta L, Ragozzino A, Perrotti P, et al. Detection of Mirizzi syndrome with magnetic resonance cholangiopancreatography: laparoscopic or open approach? *Surg Endosc* 2002;16(10): 1494-5.



# Lipivim

Fenofibrat micronizat 200 mg



## CIRCULĂ LIBER



**HDL<sub>c</sub>**  
**LDL<sub>c</sub>**  
**VLDL**  
**TG**

### INDICAT IN:

- HIPERTRIGLICERIDEMIE ENDOGENĂ IZOLATĂ (*tip IV sau V*)
- HIPERCOLESTEROLEMIE (*tip II a*)
- FORME ASOCIATE (*tip II b sau III*)



**VIM SPECTRUM GROUP**  
COMPANIE FARMACEUTICĂ GERMANO-ROMÂNĂ

Târgu Mureș, Șos. Sighișoarei nr. 409  
Tel.: 0265/ 268.317; Fax: 0265/ 266.210





# ACTUALITĂȚI ÎN FARMACOTERAPIA HIPOLIPEMIANTĂ ÎN PREVENȚIA SECUNDARĂ A CARDIOPATIEI ISCHEMICE ȘI MODALITĂȚI DE CREȘTERE A APLICĂRII EI ÎN TEREN

Radu Cristodorescu

**M**odificările în timp scurt ale ghidurilor de tratament a dislipidemiilor în prevenția cardiovasculară și recomandările actuale. La pacienții cu cardiopatie ischemică (CI) efectele defavorabile ale colesterolului total (CT) și a LDL-colesterolului (LDL-C) crescut sunt cunoscute demult. În ediția a 9-a din 1991 a tratatului „Harrison” de medicină internă, pe baza recomandărilor NCEP ATP I („National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Program Guideline) valorile „de dorit” ale CT și ale LDL erau considerate <200 mg/dl și respectiv <130 mg/dl, valori crescute – „de graniță” – 200-230 mg/dl și respectiv 130-159 mg/dl și crescute  $\geq 240$  și respectiv  $\geq 160$  mg/dl<sup>1</sup>. Medicația hipolipemiantă constă din rezinele sechestrante de acizi biliari (RSAB), acid nicotinic, statinele și fibrații, fiind considerate medicamente de linia a 2-a<sup>2</sup>.

Rezultatele trialurilor mari cu statine în cardiopatia ischemică (CI), 4 S<sup>3</sup>, LIPID<sup>4</sup> și CARE<sup>5</sup>, finalizate în anii '90, au demonstrat reducerea importantă a mortalității și morbidității cardiovasculare paralel cu scăderea CT și a a LDL-C la nivele mai joase decât cele considerate în general optime (Tabelul 2). Toleranța statinelor a fost găsită excelentă. Riscul de rabdomioliză fatală, singurul efect advers de temut, a fost cuprins, după un raport al FDA, între 0 și 0,12 la 1 milion de prescripții în funcție de statina administrată. Excepție a făcut Cerivastatina, la care incidența de 3,16 /1 mil. a dus la retragerea ei de pe piață<sup>6</sup>. Eficiența, toleranța și acceptabilitatea largă a statinelor au făcut ca ele să devină medicația de primă linie în dislipidemiile caracterizate prin creșterea CT și a LDL-C.

Pe lângă aceste calități s-au pus în evidență și efectele „pleiotrope”, efecte considerate nelegate direct de efectul hipocolesterolemiant<sup>7</sup> (Tabelul 1).

Ca urmare, în studiile ulterioare cu statine (HPS, PROVE-IT, REVERSAL, TNT)<sup>8-11</sup> s-au recrutat pacienți cu nivele tot mai joase de CT și LDL-C, iar scăderile atinse sub tratament au ajuns și sub 70 mg/dl LDL-C (Tabelul 2).

Relația dintre scăderea LDL-C și rezultatele clinice, exprimată pe o scară logaritmică a arătat că pentru fiecare procent de scădere a LDL-C se obține o reducere similară a riscului relativ legat de CI, fără a se identifica o limită inferioară optimă de scădere a LDL-C<sup>11</sup>. Ca urmare, în prezent se aplică principiul „cu cât mai jos, cu atât mai bine”<sup>12,13</sup>.

Rezultatul acumulării rapide a datelor rezumate în Tabelul 2 a făcut ca recomandările din ghiduri să fie modificate la intervale scurte. În SUA, NCEP-ATP I a fost publicat în 1988, NCEP-ATP II în 1993, NCEP-ATP III în 2001, ultimul fiind revizuit în 2004<sup>14</sup>. În Europa, ghiduri similare ca obiectiv, dar cu unele diferențe în conținut, s-au publicat în 1994, 1998 și ultimul în 2003<sup>15</sup>.

În prevenția secundară a CI și a bolii vasculare aterosclerotice (BVA) în general – schimbarea „terapeutică” a modului de viață (fumatul, alimentația, combaterea obezității, activitatea fizică) și controlul glicemiei în DZ – recomandările ghidurilor recente aduc puține date noi. Excepție fac unele recomandări la controlul optim al TA<sup>15</sup>.

**Adresă pentru corespondență:**  
Bd. Take Ionescu 11-13, sc. A, ap. 3  
300062 Timișoara  
Tel.: 0722.853.722  
e-mail: georgeradu@mail.dntm.ro

Diferențele notabile sunt între ultimele ghiduri din SUA și Europa cu privire la evaluarea riscului global și a nivelelor țintă ale LDL-C. În ghidul european pragul de risc înalt la 10 ani este de 5% numai pentru evenimente CV fatale<sup>15</sup>, în timp ce în cel american este de 20%, dar pentru toate evenimente CV, fatale și nefatale<sup>14</sup>.

Deși ghidul european împarte țările după regiuni geografice în 2 categorii de risc, toți pacienții cu boală cardiovasculară – marea majoritate cu CI, BVA și cu DZ – sunt considerați a avea risc înalt, iar nivelul țintă sub tratament al CT este <175 mg/dl și al LDL-C <100 mg/dl<sup>15</sup>.

Recomandările NCEP-ATP-III actualizate în 2004, categoriile de risc și medicația hipolipemiantă sunt prezentate pe larg de L. Gherasim în „Medicina Internă”<sup>16</sup>. Recomandările revizuite ale NCEP-ATP III în CI se bazează mai ales pe rezultatele trialului HPS<sup>8</sup>, confirmate ulterior și de trialurile PROVE-IT<sup>9</sup> și REVERSAL<sup>10</sup>. Ultimul trial, efectuat la pacienți cu CI stabilă, a demonstrat că oprirea progresiei plăcii de aterom, evaluată prin ultrasonografie intravasculară s-a obținut la scăderi de aproximativ 50% a LDL-C, valorile medii fiind de 78 mg/dl. Efectele benefice clinice ale scăderii agresive a LDL-C (77 mg/dl), tot la pacienți cu CI stabilă, au fost confirmate foarte recent în trialul TNT<sup>11</sup> (Tabelul 2).

Pacienții cu risc înalt sunt cei cu toate formele de CI sau cu echivalență de CI ce constă în BVA, alta decât cea coronariană, DZ sau prezența a peste 2 factori de risc de evenimente de BCV ce conferă un risc >20 % în 10 ani. La această categorie ținta tratamentului hipolipemiant este LDL-C <100 mg/dl, iar opțional și <70 mg/dl<sup>14,17</sup>. În NCEP – ATP III actualizat în 2004 apare categoria de pacienți cu risc foarte înalt; în aceasta categorie intră<sup>14,16</sup>:

- Boala coronariană sau necoronariană aterosclerotică la care se asociază:
  - Factori de risc multipli, mai ales DZ
  - Factori de risc severi și puțin controlați
  - Factorii de risc asociați sindromului metabolic (în special TG  $\geq$ 200 mg/dl cu HDL-C <40 mg/dl.
  - Sindroame coronariene acute

La pacienții din această categorie instituirea măsurilor nemedicamentoase se instituie concomitent cu

farmacoterapia, dacă LDL-C inițial este  $\geq$ 100 mg/dl și opțional <100 mg/dl, iar nivelul țintă este <70 mg/dl.

Pe lângă medicația hipocolesterolemiantă, recomandările actuale din SUA și din Europa conțin și măsurile de tratament în dislipidemii caracterizate prin scăderea HDL-C și creșterea TG. Acest tip de dislipidemii sunt frecvente în sindromul metabolic, mai ales în asociere cu DZ și beneficiază de terapie cu fibrați<sup>18</sup>. Aspectele legate de tratamentul acestor dislipidemii nu sunt prezentate în acest material.

**Implicațiile recomandărilor revizuite în 2004 ale NCEP-ATP III în farmacoterapia dislipidemiilor la pacienții cu CI** au fost analizate de Ballantyne<sup>17</sup>. În SUA există aproximativ 8 mil. de pacienți cu CI sau cu risc echivalent și cu LDL-C între 100 și 129 mg/dl și 5 mil. cu LDL-C <100 mg/dl. Conform recomandărilor inițiale din 2001, pacienților din prima categorie li se recomandau măsurile nemedicamentoase, terapia medicamentoasă fiind opțională, iar la cei din a 2-a categorie, nici nu se punea problema terapiei medicamentoase. Recomandările din 2004 schimbă indicațiile farmacoterapiei la 13 mil. de pacienți, ea devenind fermă la prima categorie și opțională la a 2-a. Deoarece în SUA se estimează că numărul total al pacienților cu CI sau cu risc echivalent este de 28 mil., recomandările revizuite pot lărgi indicația farmacoterapiei la aproape la jumătate din aceștia.

Aplicarea acestor date în România trebuie să plece de la faptul că recomandările ghidului european ne plasează în categoria de țară cu risc înalt<sup>15</sup>, CI și BVA fiind cauze principale de mortalitate și morbiditate. Pe termen scurt, farmacoterapia este probabil mijlocul practic cel mai eficient de intervenție în profilaxia secundară cu o țintă acceptabilă a LDL-C de cel mult 100 mg/dl.

Studiul EUROASPIRE II<sup>19</sup> și studii similare în SUA (cit. de 20) au arătat că aderența la măsurile nefarmacologice este foarte scăzută pe termen lung, iar în România este probabil și mai scăzută. Complanța la terapia hipocolesterolemiantă, ca și la cea antihipertensivă ar trebui să fie mai bună, deoarece pacienții cu BVA și mai ales cu CI sunt mai motivați. Cu toate acestea, obținerea nivelelor țintă de CT și LDL-C se realizează doar la o minoritate din pacienții din Europa, SUA<sup>21</sup> și desigur și în România.

Cauzele rezultatelor suboptime ale farmacoterapiei dislipidemiilor, mai ales în România sunt necunoașterea sau neaplicarea recomandărilor din ghidurile actuale de către medicii practicieni.

**Necunoașterea recomandărilor din ghidurile actuale** este în parte consecința schimbărilor în timp foarte scurt a valorilor de CT și mai ales de LDL-C de la care trebuie început tratamentul, nivele țintă sub tratament și mijloacele cu care aceste obiective pot fi obținute.

Între 1988 și 2004 au fost publicate 4 ghiduri în SUA și 3 în Europa, în medie 1 ghid la puțin peste 2

**Tabelul 1: Principalele efecte pleiotrope ale statinelor în CI și BCA**

- Ameliorarea disfuncției endoteliale
- Efect antiinflamator
- Efect antioxidant
- Modificări complexe care stabilizează placa de aterom
- Efecte antitrombotice

Modificat după Bonetti și colab.<sup>7</sup>

## ACTUALITĂȚI ÎN FARMACOTERAPIA HIPOLIPEMIANTĂ

**Tablul 2: Trialurile mari pe care se bazează recomandările actuale din ghidurile de prevenție secundară în CI și BVA**

Trialul, anul publicării nr. pacienți (n)	Forma CI	Tratament (statină mg)	Rezultat	CT (mg-dl)		LDL-C (mg/dl.)		Observații
				I	F	I	F	
4 S/1994 n = 4444	CI stabilă	S 20-40 vs. plac.	-35% mort. -32% ev cor.	260	195	188	122	
CARE/1998 n = 4159	Post IMA	P 40 vs. plac.	-24% ev. cv.	209	?	130	97	-
LIPID/1998 n = 9014	Antec. de SCA	P 40 vs. plac.	-22% -29% mort. morb.	218	?	150	110	Ef. favorabile la toate val. de CT și LDL-C
HPS/2002 n = 20536	-CI Cr -BVA -DZ	S 40 vs. plac CV	-24% mort/morb	228	?	131	~90	Ef. similare la val. bazale: CT <193 >230 LDL-C <116 >135
PROVE-IT /2004 n = 4162	SCA	P 40 vs A 80	A: -16% ev. CV și mortalit	180*	?	106*	P: 95 A: 62	*valorile medianei
REVERSAL /2004 n = 502	CI stabilă	P 40 vs A 80	Progresie vol. placă 1,5 ani P: 2,4% A: -0,4%	232	P: 187 A: 151	150	P: 110 A: 78	
TNT/2005 n = 10001	CI stabilă	A 10 vs A 80:	A 80 -22% mort/morb. CV	175 A 10: 170 A 80: 150		98 A 10: 101 A 80: 77		

*Prescurtări:* CI = cardiopatie ischemică; SCA = sindrom coronarian acut; BVA = boală vasculară aterosclerotică; DZ = diabet zaharat; S = Simvastatin; P = Pravastatin; A = Atorvastatin; mort. = mortalitate; morb. = morbiditate; cor. = coronariană; Ev. CV = evenimente cardiovasculare  
*Observație:* durata studiilor între 1,5 ani (REVERSAL) și 6,1 ani (LIPID)

ani. Acest interval este foarte scurt pentru înțelegerea, acceptarea și aplicarea lor în practică. Cel mai recent ghid din SUA, deși bine fundamentat pe date foarte recente, este considerat și acolo prea complex și greu de asimilat de către practicieni, motiv pentru care se pune problema editării unei versiuni mai simple și mai scurte<sup>17</sup>.

Ghidul european este mai ușor de asimilat. Editarea unei forme prescurtate, „de buzunar” și traducerea în limba română de către Societatea Română de Cardiologie<sup>22</sup>, a fost o inițiativă fericită, iar ghidul ar trebui să devină disponibil pentru toți medicii practicieni care tratează pacienți cu CI și BVA.

**Cunoașterea recomandărilor actuale, dar neaplicarea lor** are 4 cauze majore: lipsa de acces la determinarea LDL-C în multe spitale și neurmărirea efectului tratamentului hipolipemiant prin controale de laborator în ambulator, frica de reacții adverse la doze mai mari de statine necesare adesea obținerii unui nivel

optim de LDL-C, costurile statinelor și neobținerea frecventă a nivelului optim de LDL-C sub tratamentul aparent corect.

*1. Lipsa de acces la dozarea LDL-C.* În unele spitale, chiar universitare, din cauza lipsei de reactivi se dozează doar CT și lipidele totale. Casa de asigurări acoperă costurile dozării CT și LDL-C efectuate în laboratoare private dacă pacientul are trimitere de la specialist, dar în absența cunoașterii valorii LDL, la CT <200 mg % foarte mulți medici nu încep tratamentul cu statine în spital la pacienți coronarieni la care LDL-C ar putea fi >100 mg%. Controlul profilului lipidic după spitalizare și instituirea în ambulator a tratamentului cu statine după acest profil sau ghidarea tratamentului hipolipemiant după controale de laborator repetate se practică doar ocazional în România.

Importanța începerii tratamentului cu statine la prima spitalizare la toți pacienții cu CI sau cu alte manifestări clinice de BVA a fost demonstrată de programul

CHAMP (Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program) din SUA<sup>23</sup>. Pacienții la care începerea tratamentului cu statine și cu alte medicamente protectoare cardiovasculare (CV) s-a început în spital au avut o aderență semnificativ mai mare la tratament pe termen lung și o reducere de asemenea semnificativă a evenimentelor CV.

Din aceste motive dotarea laboratoarelor spitalelor cu reactivii necesari determinării profilului lipidic, instituirea judicioasă, conform ghidurilor actuale a terapiei hipolipemice și controlul în ambulator a rezultatelor tratamentului și la nevoie ajustarea lui sunt condiții indispensabile pentru reducerea mortalității și morbidității legate de ateroscleroză. Aceste măsuri ar avea pe termen lung și eficiența economică.

2. *Frica de reacții adverse*, mai ales miopatie, rabdomioliză și afectare hepatică cu creștere de transaminaze, consemnate și în rezumatul caracteristicilor produsului din cutia de medicamente, sperie pacienții și adesea medicii, care sunt satisfăcuți cu scăderea CT și eventual a LDL-C comparativ cu valorile inițiale sub doze mici/medii de statine. Această conduită este încurajată și de rezultatele unor studii și ale materialelor de promovare ale unor statine în care se menționează, de altfel corect, că scăderea cu n% a LDL-C reduce riscul cardiovascular cu n%, fără să se țină cont că scăderea maximă a riscului se obține la valorile țintă de LDL-C.

3. *Costurile statinelor*, care sunt mari și pentru preparatele generice. Dozele mari indicate în monoterapia hipolipemiantă la pacienții cu risc foarte mare sunt accesibile din acest motiv doar la un număr limitat de pacienți. Pe de altă parte este greu să motivezi un pacient coronarian care evoluează clinic favorabil, cu LDL-C care a scăzut de la 150 mg la 120 mg sub 10-20 mg de Atorvastatin, să-și crească doza la 80 mg, conform datelor din trialul REVERSAL<sup>10</sup> pentru a-și spori șansa opririi progresiei asimptomatice a unei plăci de ateroscleroză.

4. *Neobținerea valorilor țintă a LDL-C sub monoterapie agresivă cu statine*. În trialurile mari cu statine în monoterapie agresivă<sup>9-11</sup> valorile medii ale LDL-C au fost în limite optime, dar la o parte din pacienți, ele nu sunt atinse. În trialul ALLIANCE, deși 45% din pacienți primeau Atorvastatin 80 mg, 28% nu aveau atins nivelul țintă de LDL-C<sup>24</sup>. În studii scurte în care s-a urmărit procentul de pacienți care ating nivelele de LDL-C <100 mg % sub diverse statine date în doze uzuale și maxime, rezultatele au fost cuprinse între 60% pentru Pravastatin 40 mg și 82% pentru Atorvastatin și Simvastatin 80 mg<sup>25-26</sup>. În alte observații valorile pentru dozele uzuale și maxime sunt și mai reduse, între 29 și 51%<sup>21,27,28</sup>. Acest fapt descurajează practicienii și pacienții care în multe cazuri, deși utilizează doze mari de statine, nu obțin rezultatele din trialuri. Costurile și riscul efectelor adverse al dozelor mari apar astfel inutile și determină utilizarea dozelor mici.

Și acest aspect explică probabil lipsa de încredere și de aderență a medicilor practicieni la recomandările din ghiduri. În studiul EUROASPIRE II, în care s-a evaluat efectele programelor de reabilitare în comparație cu tratamentul uzual la peste 5000 pacienți coronarieni din 15 țări europene, s-a găsit că doar 67,9% din pacienții incluși în programe de reabilitare și 57% din cei supuși îngrijirii uzuale erau tratați cu medicamente hipolipemice. Nivelul CT <190 mg % a fost obținut la 49% și respectiv la 52% din cei tratați<sup>19</sup>.

**Cum s-ar putea crește nivelul optim de CT și LDL-C la pacienții cu risc înalt și foarte înalt?** Atingerea acestui obiectiv s-ar putea face teoretic în 3 moduri:

1. Creșterea treptată a dozelor de statine până la cele maxime;
2. Administrarea unor statine cu efect hipolipemiant mai „potent“;
3. Asocierea statinelor cu alte preparate hipolipemice.

1. *Creșterea dozelor de statine* până la obținerea nivelului țintă de LDL-C sau până la doza maximă a fost cercetată în trialul ALLIANCE în care s-a comparat creșterea dozelor de Atorvastatin până la 80 mg cu o terapie uzuală cu statine în teren, la pacienți cu cardiopatie ischemică și LDL-C inițial 146, respectiv 147 mg/dl. Terapia agresivă a determinat o scădere mai mare a LDL-C (95 vs. 110 mg/dl) și o reducere cu 17% a obiectivelor clinice combinate<sup>24</sup>. Observații similare legate de relația între creșterea dozelor de statine și scăderea CT și LDL au fost făcute și în trialurile PROVE-IT<sup>9</sup> și A to Z<sup>29</sup> în sindroame coronariene acute și în trialul TNT în CI stabilă<sup>11</sup> (**Tablelul 2**).

Pe de altă parte, creșterea progresivă a dozelor are un efect hipolipemiant modest, etichetat ca „regula celor 6%“: reducerea cu 6% a LDL-C pentru fiecare dublare a dozei de statine pornind de la 10 mg până la 80 mg<sup>30</sup>. Aceasta înseamnă că dacă o doză de 10 mg de statină produce o scădere cu până la 30% a LDL, doza de 80 mg produce o scădere până la 50% (**Figura 2**).

Dozele mari de statine au 3 dezavantaje: riscul efectelor adverse care crește la doze mari, complianța scăzută la vizite și examene repetate de laborator și costul tratamentului.

Dozele folosite în trialuri au produs foarte rar efectele adverse specifice statinelor: creșterea enzimelor hepatice și musculare, dureri musculare, miopatie și rabdomioliză, ultima având însă risc vital major. Relația dintre doza de statină și riscul miopatiei și al rabdomiolizei a fost demonstrată în trialul A to Z în care, la dozele de Simvastatin de 20-40 mg nu s-a semnalat nici un astfel de caz, în timp ce la doza de 80 mg, incidența acestor efecte adverse, niciunul fatal, a fost de 0,4%<sup>29</sup>. Și în trialul TNT creșterea transaminazelor a fost semnificativ mai frecventă în grupul tratat cu 80 mg Atorvastatin (1,2% vs 0,2%)<sup>11</sup>. Trebuie avut însă în vedere că durata trialurilor cu statine este



relativ scurtă, între 1,5 și 6 ani, iar utilizarea lor în practică pe scară mare este sub 10 ani. Pe de altă parte, un pacient coronarian de 40-50 ani are perspectiva de a efectua un tratament cu statine peste 20 ani. Efectul unor doze mari de statine administrate pe o astfel de durată nu este cunoscut și nu sunt excluse efecte adverse mai frecvente. Din acest motiv, dozele mici și medii sunt de preferat.

Complianța este scăzută la vizite, recoltări de sânge și creșteri repetate ale dozelor de statine pentru atingerea nivelului optim de LDL-C pornind de la doze mici - medii. Această strategie poate dura luni<sup>13</sup>.

Dezavantajele legate de costurile dozelor mari de statine au fost menționate mai sus.

2. *Utilizarea unor statine cu acțiune hipolipemiantă mai mare* pe considerentul că, deși există un efect de clasă, există diferențe ale intensității acestui efect care s-ar putea traduce și în efecte clinice. În favoarea acestei ipoteze pledează rezultatele trialurilor PROVE-IT și REVERSAL în care s-au comparat efectele dozelor maxime de 2 statine, Atorvastatin 80 mg cu Pravastatin 40 mg (**Tablelul 2**). În ambele trialuri scăderea LDL-C a fost semnificativ mai mare sub Atorvastatin decât sub Pravastatin (42% vs. 10% și respectiv 45% vs. 26%), iar evoluția clinică mai favorabilă în trialul PROVE-IT<sup>9</sup>. Interpretarea acestor observații impune prudență, deoarece nu sunt dovezi ferme că dozele de Pravastatin 40 mg și Atorvastatin 80 mg sunt echivalente. Astfel, rezultatele superioare cu Atorvastatin ar putea fi explicate printr-o terapie mai agresivă. În favoarea ipotezei unei absențe a unor diferențe majore între statine pledează faptul că evoluția clinică în trialul PROVE IT a fost asemănătoare la pacienții cu răspuns similar a LDL-C și a proteinei C reactive (PCR) indiferent de tratamentul cu Pravastatin sau Atorvastatin<sup>31</sup>.

O altă statină considerată ca având efect hipolipemiant mai potent este Rosuvastatina. Într-un studiu scurt, de 6 săptămâni (studiul STELLAR) în care s-au comparat doze de 10, 20 și 40 mg Rosuvastatin cu doze de 10-40 mg Pravastatin și de 10-80 de Simvastatin și Atorvastatin procentul de pacienți cu hipercolesterolemie la care s-a obținut ținta <100 mg/dl LDL-C a fost mai mare sub Rosuvastatin<sup>26</sup>. Ca urmare, Ballantyne consideră că la pacienții care necesită scăderi >50% a LDL-C, monoterapia cu statine ar trebui făcute cu Atorvastatin 80 mg sau Rosuvastatin 20-40 mg<sup>17</sup>.

Aceste rezultate promițătoare trebuie privite cu rezerva impusă de durata scurtă a studiului, recrutarea în trialul STELLAR sub 30% de pacienți cu „ateroscleroză” și/sau diabet zaharat<sup>26</sup> și absența unor rezultate pe obiective majore ca mortalitate și morbiditate corelate cu un eventual efect superior de scădere a LDL-C. În plus, existența unor date care sugerează că efectul hipolipemiant nu este corelat evident cu efectele pleiotrope ale statinelor<sup>31,32</sup> nu permite deocamdată

acceptarea preparatului ca fiind din punct de vedere clinic superior celorlalte statine. Trialuri mari care compară direct efectele a 2 statine, inclusiv Rosuvastatina, sunt în derulare și vor clarifica acest aspect.

3. *Asocierile de statine cu preparate din altă clasă*, statinele fiind administrate în doze mai mici, constituie o alternativă rațională la monoterapia cu doze mari.

Statinele au efect de inhibiție a HMG Co A reductazei hepatice cu rezultat reducerea producerii de colesterol din ficat. Efectele RSAB, ale acidului nicotinic (Niacin) și ale fibraților sunt aditive cu cele ale statinelor<sup>18</sup>.

RSAB sunt Colestiramina și Colestipolul. Ele acționează prin legarea acizilor biliari și întreruperea recirculației enterohepatice cu rezultat scăderea CT și LDL-C plasmatic. Acidul nicotinic acționează prin inhibiția eliberării acizilor grași liberi (AGL) din țesutul adipos și a VLDL din ficat. Fibrații sunt agoniști ai PPAR- $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activator receptor  $\alpha$* ), un receptor nuclear din hepatocit și adipocit care fixează și oxidează AGL cu rezultat scăderea TG și creșterea HDL-C<sup>28</sup>. Trialurile FATS (asocierea de statine + rezine fixatoare de acizi biliari sau niacin + rezine), CLAS (niacin și RSAB), UCSF-SCOR asociere triplă niacin + RFAB + statine și trialul HATS (niacin și statine) au avut efecte favorabile asupra profilului lipidic și chiar a leziunilor coronariene (cit. de 30). Cu toate aceste rezultate favorabile în trialuri, asocierile care au inclus RSAB, niacin și fibrați nu sunt folosite pe scară largă. Complianța la rezine a fost redusă și în trialuri din cauza tulburărilor digestive supărătoare (balonări, constipație și flatulență). În plus, rezinele cresc TG și interferează absorbția și efectul unor medicamente. Niacinul produce frecvent valuri de roșeață, poate crește glicemia, uricemia și uneori alterează testele hepatice. Forma cu eliberare lentă și prelungită de Niacin, intrată în uz mai recent, nu produce roșeață, dar poate avea celelalte efecte secundare<sup>18</sup>.

Fibrații (Fenofibratul, Benzafibratul și Gemfibrozilul) au efect modest de scădere a LDL-C și CT, dar sunt și în prezent medicație de primă linie la pacienți cu LDL-C normal, HDL-C scăzut și hipertrigliceridemii, mai ales din diabetul zaharat și sindromul metabolic<sup>28</sup>. Toleranța lor este în general bună, dar au interacțiuni cu alte medicamente<sup>18</sup>. Asocierea fibraților cu statine a fost găsită eficientă și bine tolerată la pacienți cu hiperlipidemie mixtă familială refractară<sup>33</sup>, dar se consideră că ar crește riscul miopatiei<sup>18</sup>. Totuși, această asociere are indicație în hiperlipidemii mixte familiale, în care se asociază cu CT, LDL-C, TG crescute și HDL scăzut.

**Ezetimibe, un candidat nou foarte promițător pentru asocierea cu statine.** O trecere în revistă detaliată și recentă a datelor de farmacodinamie și de aplicare clinică a Ezetimibe este prezentată de Murdoch și

## ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

Scott<sup>34</sup>; Ezetimibe este un produs de sinteză care acționează prin inhibarea transportului și absorbției colesterolului prin mucoasa intestinală. Acest efect este selectiv, neinfluențând absorbția TG și a vitaminelor liposolubile. Substanța este metabolizată rapid prin glicuronidare, excretată prin bilă și recirculată. Metabolitul are efecte mai mari ca substanța primară, ambele având un timp de înjumătățire de 24 ore, fapt ce explică eficiența în doză unică pe zi<sup>34,35</sup>. Un studiu la pacienți cu hipercolesterolemii ușoare și moderate a arătat că o scădere a absorbției colesterolului de peste 50% a fost asociată cu o scădere a LDL-C plasmatic de doar 18%; Acest fapt a fost explicat de creșterea compensatorie cu aproape 90% a sintezei de colesterol hepatic. Asocierea la Ezetimibe a unei statine care inhibă sinteza colesterolului determină un efect aditiv puternic, având ca rezultat o scădere cu 40-50% a LDL-C plasmatic<sup>34</sup> (**Figura 1**).

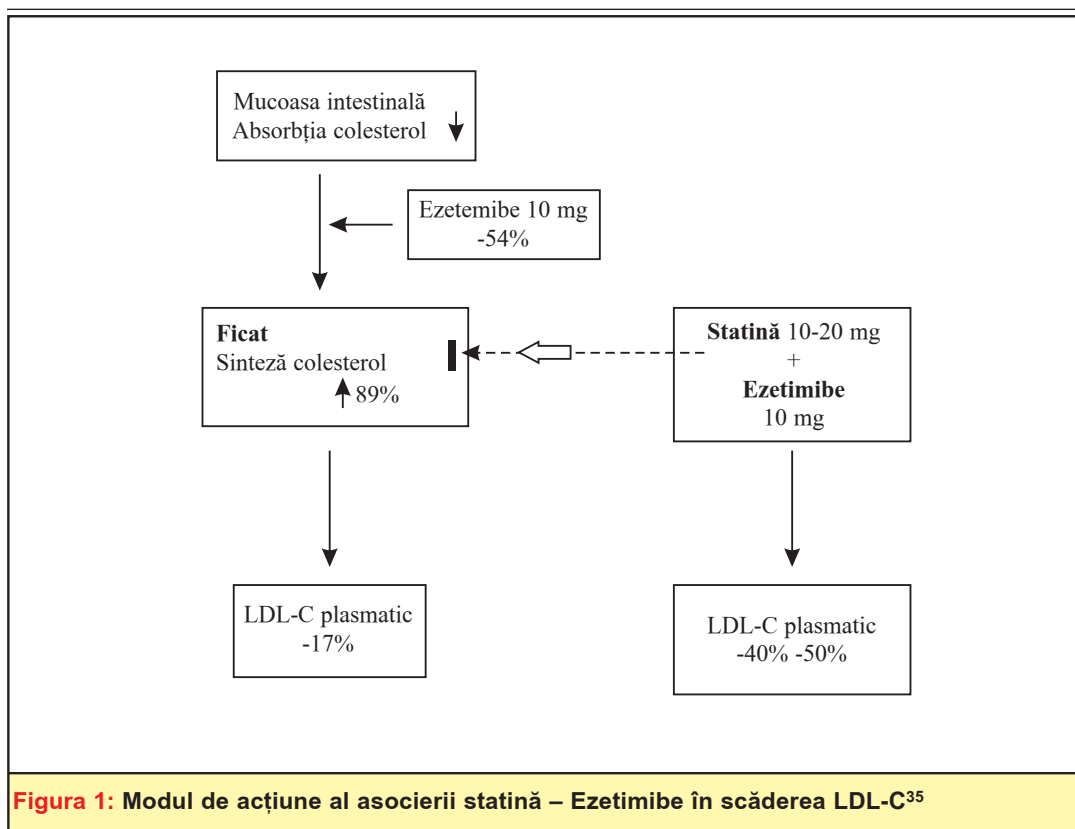
Efectele Ezetimibe administrate singure asupra profilului lipidic au fost cercetate într-un studiu prospectiv de 12 săptămâni controlat cu placebo, la 827 pacienți cu hipercolesterolemie primară. Sub Ezetimibe, LDL-C a scăzut cu 17%, CT cu 12%, TG cu 1,7% și apolipoproteina B cu 15%, iar HDL-C a crescut cu 1%. Exceptând modificările TG, în comparație cu placebo, toate diferențele au fost semnificative statistice, inclusiv HDL, deoarece sub placebo, acesta a

scăzut. Toleranța Ezetimibe a fost foarte bună, incidența efectelor adverse în grupul tratat activ și cel cu placebo fiind similare. Tratamentul a fost întrerupt pentru creșterea enzimelor hepatice doar la 5 pacienți în grupul tratat cu Ezetimibe care însă aveau de la început valori crescute<sup>36</sup>.

Asocierea Ezetimibului 10 mg la statine este intens cercetată la pacienții cu hipercolesterolemie primară de „Ezetimibe Study Group”<sup>25,27,37-39</sup>. Scăderea LDL-C sub monoterapie cu Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin și Lovastatin în doze maxime și sub asocierea de Ezetimibe 10 mg cu aceste statine în doze de 10 mg este rezumată în **Tabelul 3**.

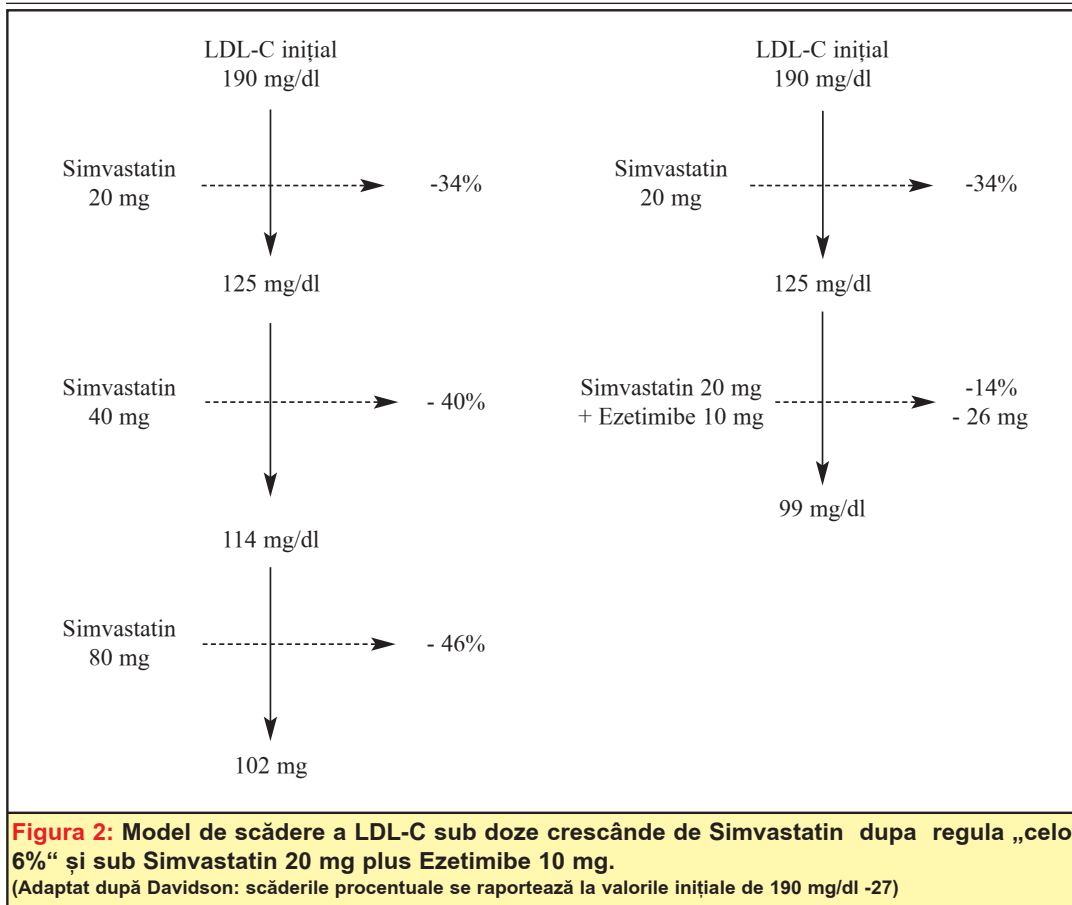
La pacienții la care valorile inițiale ale LDL-C erau peste cele recomandate de NCEP ATP II (>100 mg/dl), monoterapia cu statine a dus la scăderea LDL-C  $\geq 100$  mg/dl la 19 % din pacienți, iar sub asocierea cu Ezetimibe, procentul a fost de 72%<sup>37</sup>.

Într-un studiu recent în care s-a comparat efectul monoterapiei cu 20 mg Simvastatin și combinațiile de Simvastatin 10 mg, 20 mg și 40 mg plus Ezetimibe 10 mg asupra procentului de pacienți cu risc înalt care ating nivelele recomandate de NCEP-ATP III s-au obținut următoarele rezultate: Simvastatin 20 mg 46%, iar în cele 3 combinații 75%, 83% și respectiv 87%<sup>39</sup>. Într-o lucrare recentă a grupului, asocierea Ezetimibe 10 mg – Atorvastatin 10-40 mg a avut efect superior de



**Figura 1: Modul de acțiune al asocierii statină – Ezetimibe în scăderea LDL-C<sup>35</sup>**

## ACTUALITĂȚI ÎN FARMACOTERAPIA HIPOLIPEMIANTĂ



reducere a LDL-C (-34%) decât monoterapia cu Atorvastatin 20-80 mg (-21%)<sup>21</sup>.

În toate studiile, efectul aproape maxim al asocierii apare după a 2-a săptămână de tratament și se menține pe toată perioada de urmărire<sup>37</sup>.

Într-un editorial Sacks, deși admite avantajele menționate, consideră că asocierea statine-Ezetimibe trebuie privită cu rezerve, inclusiv amplitudinea efectului aditiv statinelor de reducere a LDL-C. Ca atare, el consideră că până la finalizarea unor studii mari cu obiective majore, Ezetimibe asociată cu doze mici de statine este indicată doar la pacienții care nu tolerează dozele mari de statine<sup>40</sup>. În practică, nivelul optim de CT și LDL-C, chiar cu doze maxime de statine, este adesea greu de obținut, iar asocierea cu Ezetimibe este o soluție mai eficientă. Acest lucru a fost demonstrat de Davidson<sup>27</sup> care a propus un model ipotetic ca răspuns la editorialul lui Sacks, citat mai sus. Astfel, la un pacient cu LDL-C de 190 mg/dl modelul din **Figura 2** explică de ce dublarea dozei de Simvastatin până la doza maximă de 80 mg are, conform regulii de „6%“, un efect mai redus decât asocierea de 20 mg Simvastatin cu 10 mg Ezetimibe.

**Au dozele mici și medii de statine asociate cu Ezetimibe efecte antiinflamatoare similare cu dozele mari de statine?** Un aspect neclar al asocierii unor doze mici/medii de statine cu Ezetimibe este dacă efectul pleiotrop al statinelor se menține și la astfel de doze și dacă el este asociat cu scăderea suplimentară a CT și LDL-C produsă de Ezetimibe.

Datele asupra relației dintre doza, efectul hipolipemiant și efectele pleiotrope, mai ales antinflama-

**Tabelul 3: Scăderea procentuală a LDL-C sub doza maximă de statină și sub 10 mg statină asociată cu 10 mg Ezetimibe**

Statină/Ezetimib (mg)	- % LDL-C
Simvastatin 80	44
Simvastatin 10 + Ezetimibe 10	44
Atorvastatin 80	51
Atorvastatin 10 mg + Ezetimibe 10	50
Pravastatin 40	29
Pravastatin 10 + Ezetimibe 10	34
Lovastatin 40	29
Lovastatin 10 + Ezetimibe 10	33

*Adaptat după Ballantyne<sup>38</sup>*

torii, ale monoterapiei cu statine sunt contradictorii. Studii experimentale și clinice mici pledează în favoarea unei astfel de relații (cit. de 41). Totuși, în studiul REVERSAL, corelația între nivelul PCR și colesterol a fost semnificativă, dar slabă ( $r = 0,13$ ), iar PCR a fost corelată independent și semnificativ cu progresia volumului plăcii de aterom<sup>32</sup>. Observații similare au rezultat și din trialul PROVE-IT în care sub 3% din variațiile PCR au putut fi explicate prin variațiile LDL-C<sup>31</sup>. Pe baza acestei observații, autorii studiilor consideră că ajustarea tratamentului numai după nivelul LDL-C nu este suficientă, ea trebuind să fie ghidată și de nivelul PCR. În favoarea acestei recomandări, pledează datele analizei relației dintre nivelul atins de LDL-C și PCR pe de-o parte și incidența recurenței infarctului de miocard și decesele de cauză coronariană în trialul PROVE-IT<sup>31</sup>. Pe baza celor 2 parametri s-au identificat 4 grupe de pacienți indiferent de statină utilizată. Evenimentele coronariene cele mai reduse le-au avut pacienții cu LDL-C <70 mg/dl și PCR <2 mg/l, cele mai frecvente s-au observat la cazurile cu ambii parametri peste valorile de mai sus, în timp ce la pacienții cu LDL-C <70 mg/dl și PCR >2 mg/l și cei cu LDL-C >70 mg/dl și PCR <2 mg, rata evenimentelor a fost similară<sup>31</sup>. În 2 lucrări ale „Ezetimibe Study group”<sup>37,42</sup> din care una a inclus în jur de 50 % pacienți cu CI, s-a demonstrat că, deși Ezetimibe în monoterapie nu are efect pe PCR, ea amplifică efectul Simvastatinei de reducere a PCR. Astfel, dacă efectul de scădere a PCR crește paralel cu doza de Simvastatin de la 10 la 80 mg, asocierea cu Ezetimibe 10 mg plafonează acest efect la doza de 40 mg Simvastatin (valorile PCR sub asocierea statină + Ezetimibe 10 mg: - 27% la 10 mg, - 31% la 20 mg, -40% la 40 mg, - 36% la 80 mg)<sup>42</sup>. Într-o lucrare prezentată recent, Ballantyne a arătat că asocierea de 10 mg Ezetimibe cu diverse doze de Simvastatin a avut la doze identice de Atorvastatin, un efect similar de reducere a PCR, dar creșterea HDL-C a fost mai mare sub asocierea Ezetimibe-Simvastatin (7,9% vs 4,3%)<sup>42</sup>.

Aceste observații pledează pentru efecte hipolipemice și antiinflamatoare importante al dozelor mici/medii de statine asociate cu Ezetimibe. Trialuri clinice mari în derulare vor confirma probabil și efectele benefice ale acestei asocieri pe obiective clinice majore.

**Farmacoterapia hipocolesterolemiantă în practică și locul actual al Ezetimibe.** Pentru medicul practician care îngrijește pacienții coronarieni, scăderea continuă a nivelului țintă al LDL-C și mai nou, recomandarea de ghidare a dozelor de statine și după PCR, fac ca asimilarea acestor date să fie dificilă și poate crea confuzie.

Datele actuale care au documentat efectele benefice ale statinelor la pacienții coronarieni la care LDL-C inițial a fost sub 100 mg/dl (HPS, TNT etc.), iar valorile țintă ale LDL-C să fie  $\leq 70$  mg/dl, chiar la pacienții cu CI stabilă, fac ca terapia cu statine să fie indicată practic la toți pacienții. Modul de aplicare practică a acestei terapii depinde de valorile inițiale ale CT și LDL-C, de accesul la controlul profilului lipidic și de resursele financiare.

După valorile CT și LDL-C inițiale și amplitudinea probabilă de scădere a LDL-C sub o doză de statină, pacienții cu CI sau cu risc echivalent pot fi împărțiți în 3 categorii, cu strategii diferite de tratament:

1. *LDL-C 100-110 mg /dl sau CT <180 mg/dl.* Deși în trialul TNT, comparativ cu dozele de 10 mg, dozele de 80 mg Atorvastatin au avut efectele clinice superioare menționate mai sus, Simvastatin sau Atorvastatin în doze mici-medii (10-20 mg), producând o scădere de 30-40% a LDL-C și a CT, aduc valorile acestor fracțiuni lipidice în limite optime sau aproape de acestea, la majoritatea pacienților și sunt de preferat. În cazul în care acest obiectiv nu este realizat, asocierea de Ezetimibe 10 mg permite atingerea acestui obiectiv (**Figura 2**) și pare de preferat creșterii dozelor de statine. În România, unde accesul la dozarea LDL-C este mai redus, obținerea valorilor menționate de CT pot fi considerate suficiente.

2. *Pacienții cu valori net crescute de LDL-C și/sau CT și care necesită o scădere cu aproximativ 50 % a LDL-C.* Acest obiectiv poate fi realizat după Ballantyne prin monoterapie cu Rosuvastatin 20-40 mg, cu Atorvastatin 80 mg sau cu o asociere de Ezetimibe – Simvastatin 10/20 mg sau poate cu altă statină<sup>17</sup>. Dozele mari de Atorvastatin putând avea efectele defavorabile menționate mai sus, iar FDA impunând recent modificări în instrucțiunile ce însoțesc și ambalajele de Rosuvastatin cu referire la riscul dozelor mari (40 mg)<sup>43</sup>, asocierile de Ezetimibe cu doze mici-medii de statine par cele mai raționale la această categorie de pacienți (**Figura 2**). O alternativă la această strategie ar fi asocierea unei statine cu Niacin cu eliberare lentă, dar experiența cu această asociere este redusă; în România acceptabilitatea Niacinului este oricum redusă.

**Tabelul 4: Pacienții ideali pentru tratament cu Ezetimibe**

Pacienții cu LDL-C crescut și cu una din următoarele condiții:	
• Toleranță redusă la statine	- Ezetimibe monoterapie
• LDL-C crescut sub dozaj corespunzător de statine	- asociere statina Ezetimibe
• Hipercolesterolemia familială la homozigoți (foarte rară)	- asociere statină Ezetimibe
• Sitosterolemie crescut (extrem de rară)	- Ezetimibe monoterapie
Modificat după Bruckert și colab. <sup>44</sup>	



3. *La pacienții cu hipercolesterolemii severe* obținerea cu mijloacele actuale a unor nivele optime de LDL-C și de CT este iluzorie. Terapia combinată Ezetimibe-doze medii de statine sau cu doze maxime de statine, alternative ce se pot alege și în funcție de costurile financiare, reduc LDL-C cu aproximativ 50%, reducere asociată și cu scăderea riscului cardiovascular cu 1/3 sau chiar mai mult<sup>17,28</sup>. Beneficiile asocierii Ezetimibe cu doze mari de statine sunt semnalate în formele rare de hipercolesterolemii familiale la homozigoți<sup>34</sup>.

Datele de mai sus sunt în concordanță cu o sinteză recentă a lui Bruckert și colab. asupra pacienților care reprezintă „ținta ideală“ pentru tratamentul cu Ezetimibe<sup>44</sup> (Tabelul 4)

**Perspectivile aplicării în România a asocierii Ezetimibe – statină la pacienții cu CI.** Ezetimibe tablete de 10 mg și asocierea Ezetimibe 10 mg – Simvastatin 10 mg într-o tabletă sunt deja disponibile în SUA și Europa. În România, Ezetimibe 10 mg (Ezetrol) este în curs de lansare, iar asocierea cu Simvastatin (Vytorin) va fi disponibilă în viitorul apropiat.

Deoarece prevalența CI și a BVA este în România printre cele mai mari din Europa, utilizarea unei terapii capabile să crească numărul de pacienți cu valori mai joase de LDL-C și CT este de așteptat să reducă morbiditatea și mortalitatea CV. Acest efect ar avea și eficiența economică, chiar dacă prețul Ezetimibe va fi mai mare.

Studiile de farmaco-economie efectuate asupra rezultatelor trialurilor 4S și HPS au demonstrat un raport cost/eficiență foarte favorabil pentru Simvastatin (cit. de 34). Cook și colab., utilizând un model analitic acceptat în diverse țări europene, arată că la pacienții la care nu se obține nivelul optim de CT sub o statină în doze mici, asocierea Ezetimibe 10 mg este mult mai rentabilă economic decât creșterea spre doze maxime a statinei utilizate (cit. de 34).

Dacă și în România se vor aplica principiile rentabilității pe termen lung a unei terapii, măsuri administrative de tipul compensării consistente vor face și Ezetimibe și asocierea Ezetimibe-statină larg accesibilă, cu efecte benefice asupra reducerii mortalității și morbidității prin CI și BVA.

### Bibliografie

- Wilson JD, Braunwald E, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 12th Ed. Vol. 2. Appendix and Index. McGraw-Hill, Inc., New York, 1991
- Ballantyne CM. Evolving concepts and a new approach for management of hyperlipidemia. Eur. Heart J Supplements 2002 ;4 (Suppl J): J 1- J 3
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344, 1383-1389.
- The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol level. N Engl J Med 1998 ; 339, 1349-1357
- Lewis S, Moye LA et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol level in the average range. Results of Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. Ann Intern Med 1998; 129, 681-689
- Staffa JA, Chang J, Green L. Food and Drug Administration, Rockville. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med. 2002; 346 539-540
- Bonetti PO, Lerman LO, et al. Statin effects beyond lipid lowering. Are clinically relevant? Eur Heart J 2003; 24,225-248
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360,7-25
- Cannon CP, Braunwald E, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350,1495-1504
- Niessen SE, Tuzcu EM, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291, 1071-1080
- La Rosa JC, Grundy SM, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352 (nejm.org March 12, 2005)
- Ballantyne C. High-dose monotherapy versus dual inhibition. Symposium, "Lower is better (on HDL and CRP)-But how can we meet the challenge, Orlando, March 5, 2005
- Feldman T. Lower is better: cholesterol management and cardiovascular protection. Symposium, "Lower is better (on HDL and CRP)-But how can we meet the challenge, Orlando, March 5, 2005
- Grundy SM, Cleeman JI et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guideline. Circulation 2004; 110,227-239
- Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice European guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2003; 24, 1601-1610
- Gherasim L. Tratarea dislipidemiilor și a condițiilor patologice cardiovasculare asociate în lumina recomandărilor NCEP-ATP III. Med. Interna 2004; 1, 7-11
- Ballantyne CM. Update of the USA Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III Guideline: An Expert Interview. Medscape Cardiology 8 (1) 2004
- Gotto AM, Opie LH. Lipid-lowering and antiatherosclerotic drugs. In Drugs for the Heart 5th Ed., L. Opie, B.J. Gersh Eds., W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, 2001.
- Kotseva K, Wood DA et al. On the behalf of the EUROAPIRE II Study Group. Cardiac rehabilitation for coronary patients: lifestyle, risk factor and therapeutic management. Results from the EUROASPIRA II survey. Eur Heart J 2004; 6,(suppl J), J 17-J 26
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Panel III). JAMA; 285, 2486-2497
- Stein E, Stender S, et al. for the Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goal in patients at high risk with severe hypercholesterolemia :efficacy and safety of

## ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

- ezetimibe co-administration with atorvastatin. *Am Heart J* 2004; 148,447-455
- 22 Al 3-lea Comitet Reunit al Societății Europene și al altor Societăți de prevenție a Bolilor Cardiovasculare în Practica Clinică. Ghid de buzunar pentru prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică. 2003. (Traducere: Societatea Română de Cardiologie, coordonator Dr. I. Kulcsar)
- 23 Fonarow GC, Watson KE. Effective strategies for long-term statine use. *Am J Cardiol* 2002; 92, (suppl 27 i- 34 i
- 24 Koren MJ, Hunnigake DB, on the behalf of the ALLIANCE investigators. Clinical outcome in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid – lowering disease management clinics. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1772-1779
- 25 Melani L, Mills R, et al., for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *EurHeart J* 2003; 24,717-728
- 26 Jones PH, Davidson MH et al for the Stellar Study Group. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) *Am.J. Cardiol.*, 2003; 93: 152-160
- 27 Davidson MH. Efficacy of simvastatin and ezetimibe in treating hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42, 398-399
- 28 Grundy SM. Alternative approaches to cholesterol-lowering therapy. *Am.J Cardiol.* 2002;90,1135-1138
- 29 deLemos JA, Blazing MA, et al. Early intensive vs. delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292, 1307- 1316
- 30 Stone N. Combination therapy : its rationale and the role of ezetimibe. *Eur.Heart J* 2002 4 (Suppl. J) J 19-J 22
- 31 Ridker PM, Cannon CP et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J. Med* 2005; 352: 20-28
- 32 Nissen SE, Tuzcu EM, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005; 352, 29-38
- 33 Athyros VC, Papageorgiu AA, et al. Safety and efficacy of long-term statin – fibrate combination in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am. J Cardiol* 1997; 80, 608 -613
- 34 Murdoch D, Scott L J. Ezetimibe/simvastatin. A review of its use in the management of hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004 4,405-422
- 35 v. Heek M Davis H. Pharmacology of ezetimibe *Eur. Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl J): J 5- J 8
- 36 Knopp RH, Gitter H, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24,729
- 37 Gangé C, Bays HE, et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-1091
- 38 Ballantyne CM Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur.Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl J): J 9-J 18
- 39 Feldman T, Korea M, et al. Treatment of high risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult: Panel III low-density cholesterol goal. *Am J Cardiol*; 2004 93,1481-1486
- 40 Sacks FM. Low-density lipoprotein lowering therapy: An analysis of options. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40, 2135-2138
- 41 Gupta S. Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment *International J Cardiol*; 2003, (in press).
- 42 Sager PT, Melani L, et al. For the Ezetimibe Study Group. Effect of co-administration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-protein. *Am J Cardiol* 2003; 92,1414-1418
- 43 FDA. FDA provides updated patients and healthcare provider information concerning Crestor, part of an ongoing agency effort to provide public with early access to emerging safety information. March 2, 2005
- 44 Bruckert E., Giral P., Tellier P. Perspective in cholesterol – lowering therapy. The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation*, 2003; 107 3124-3128

# NOII INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI ÎN TRATAMENTUL PATOLOGIEI ASOCIATE HIPERACIDITĂȚII GASTRICE

E. F. Georgescu

## Baze farmacofiziologice

Stomacul este un organ complex capabil să secrete o varietate de factori în lumenul gastric, vas și interstițiu. Majoritatea receptorilor importanți pentru funcția gastrică au fost clonați. Aceștia sunt receptori pentru histamină H<sub>2</sub>, pentru somatostatină, receptori muscarinici M<sub>3</sub> și receptori pentru gastrină sau colecistokinină (CCKB). Ei fac parte din familia heptahelic sau a receptorilor G-protein-linkați, fiind constituiți dintr-un singur lanț de aminoacizi cu șapte domenii hidrofobe care traversează membrana celulelor.

Celulele parietale ale glandelor oxintice se află în contact cu celulele enterocromafin-like (ECL), care sunt celule endocrine care conțin histamină. ECL au receptori pentru gastrină și acetilcolină de tip M<sub>1</sub>, stimulii lor fiziologici fiind reprezentați de acetilcolina eliberată din terminațiile nervoase colinergice de la nivelul plexului nervos mienteric și de gastrina provenită din celulele G antrale. Stimularea colinergică sau gastrinică a ECL determină eliberarea de histamină, care va acționa la nivelul celulei parietale. Celula parietală conține receptori stimulatori pentru gastrină, acetilcolină (M<sub>3</sub>) și histamină (H<sub>2</sub>) și receptori inhibitori pentru somatostatină<sup>17</sup>. Stimularea receptorilor H<sub>2</sub> determină activarea unei „guanin-nucleotid binding protein” (proteina G), care activează adenilat-ciclaza cu producerea AMPc, în timp ce activarea receptorilor M<sub>3</sub> sau gastrinici determină creșterea calciului intracelular. Într-o fază ulterioară, AMPc și Ca<sup>2+</sup> activează protein-kinazele și în final ATP-aza H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (Figura 1).

Agenții farmacologici activi asupra secreției gastrice au fost grupați în antisecretoare, neutralizante ale acidității gastrice, substanțe care stimulează secreția de mucus și bicarbonat, ori care au capacitate de a forma peliculă protectoare. În afara acestor categorii „clasice”, ultimii ani au adus în centrul atenției problema efectelor infecției cu HP, unii autori adăugând grupului și medicamentele destinate eradicării acesteia. Ultima decadă a dovedit superioritatea inhibitorilor pompei de protoni (IPP) față de celelalte antisecretoare, permițând dezvoltarea succesivă de noi produși.

Toți IPP sunt derivați de benzimidazol care au ca și componentă centrală 2-piridil-metil-sulfonil benzimidazolul, cu variate substituții care modifică reactivitatea acestor produși și le scad toxicitatea<sup>13</sup>. Capul de serie al tuturor IPP, Omeprazolul, este un promedicament care la pH 7,4 este stabil în sânge și umori. Este lipofil și trece ușor membranele, ajungând în veziculele celulei parietale și canaliculele secretorii. Aici fixează un proton și devine sulfonamidă care este inhibitorul activ. Această moleculă încărcată electric nu mai poate fi excretată și este „capturată” în vezicule unde este concentrată de câteva mii de ori. Sulfonamida formează o legătură covalentă ireversibilă cu o grupare cisteinică a ATP-azei (lanțul alfa) inactivând-o complet. După formarea lor, sulfonamidele stabilesc legături de tip S – S cu cisteinele localizate pe buclele extracelulare secundare, terțiare și cuaternare a subunității alfa a ATP-azei, respectiv cys 892, cys 822 și cys 813<sup>6</sup>. Secreția indusă de orice secretagog este astfel blocată până când o nouă ATP-ază se sintetizează în aproximativ 18 ore. Localizarea situsurilor de

Spitalul Clinic „Filantropia” - UMF Craiova, Clinica Medicală II

legare a IPP s-a putut realiza prin utilizarea derivaților marcați radioactiv, în acest mod putând fi identificare rezidiile de cisteină cu rol critic pentru inhibiția ATP-azei H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Astfel, s-a stabilit că Lansoprazolul folosește pentru legare rezidiile de cisteină din pozițiile 321, 813 sau 822 și 892 ale ATP-azei H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (la fel ca și Rabeprazolul), în timp ce Omeprazolul se fixează pe rezidiile cys 813 sau 822 și 892, iar Pantoprazolul acționează numai asupra rezidiilor cys 813 și 822.

Toți IPP sunt metabolizați în ficat de către membrii superfamiliei citocromului P450 (CYP3A4, CYP2C). Izoformele CYP2C implicate în metabolizarea IPP includ CYP2C18, CYP2C19 și probabil CYP2C8. Metaboliții sunt inactivi și se excretă în principal pe cale urinară, însă *clearance*-ul IPP nu este alterat în insuficiența renală. Există un procent mic de subiecți normali la care metabolismul Omeprazolului este întârziat, probabil datorită unei anomalii în activitatea izoformei CYP2C19. În cazul Lansoprazolului, existența unor astfel de „*slow metabolizers*“ este incertă<sup>4</sup>.

Ultimii ani au marcat o nouă cotitură în dezvoltarea IPP, prin punerea în circulație a izomerilor optici. Aceștia, sunt substanțe farmacologice cu aceeași structură chimică, dar cu proprietăți diferite datorită configurației spațiale „în oglindă“ (Figura 2). Izomerii optici ai unei anumite substanțe medicamentoase au adesea efecte farmacologice diferite, datorită căilor de metabolizare diferite la nivelul citocromilor. Circa 25% din totalul agenților farmacologici utilizați în prezent se prezintă sub formă de amestec racemic, inclusiv toți IPP sintetizați până în prezent. Totuși, stereozomerii ce alcătuiesc aceste amestecuri au proprietăți farmacologice diferite, deoarece sistemele enzimatică și receptorii acestora au anumite particularități de „randament metabolic“ pentru unul sau altul din stereozomeri. Aplicarea acestor proprietăți în cazul

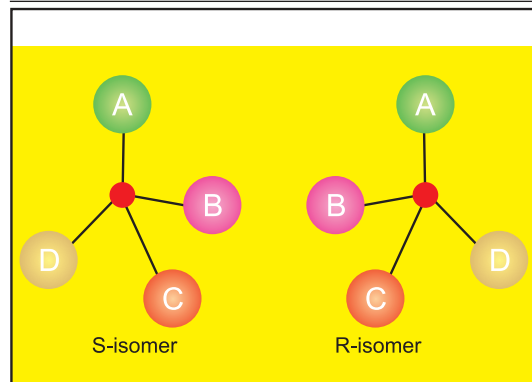


Figura 2: Principiul structural al izomerilor optici

derivaților de Benzimidazol, a condus la sintetizarea unor compuși cu un profil farmacodinamic mai favorabil, care pot fi incluși astăzi în grupul „IPP de generația a II-a“.

Astfel, prin prisma dezvoltărilor actuale, inhibitorii pompei protonice pot fi clasificați astfel:

1. IPP de prima generație, reprezentați de amestecuri racemice neselectionate: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol.
2. IPP de generația a II-a, incluzând izomeri selecționați: S-Omeprazol, S-Tenatoprazol.

Primul IPP sintetizat ca stereozomer și intrat în folosință la scară mondială a fost Esomeprazolul. S-Tenatoprazolul este izomerul S al unui IPP cu o durată lungă de acțiune care nu este încă aprobat în Europa și SUA, fiind în curs de testare în zona Asia-Pacific.

Avantajele IPP de generația a II-a, și în special ale Esomeprazolului față de ceilalți produși din prima generație constau în metabolizarea hepatică mai favorabilă la nivel de citocrom P450 (CYP), soldată cu un *clearance* mai redus din circulația sistemică și o acțiune mai eficientă la nivelul ATP-azelor active.

În cazul S-Omeprazolului, care se metabolizează integral la nivelul izoformelor CYP2C19 și CYP3A4, nivelul plasmatic maxim se atinge după 1-2 ore, iar biodisponibilitatea este de 64%. Metabolizarea pe calea izoformei CYP2C19 este în general mai rapidă, și se produce în proporție de 73% pentru Esomeprazol și de 98% pentru R-Omeprazol, în timp ce inactivarea pe calea izoformei CYP3A4 este în general lentă, și se produce în procent de 26% pentru Esomeprazol și numai 2% pentru R-Omeprazol. Acest fenomen face ca după o singură administrare, *clearance*-ul plasmatic al substanței active să fie mai mic de circa trei ori în cazul Esomeprazolului comparativ cu izomerul R fapt reflectat și de comparația concentrațiilor medii plas-

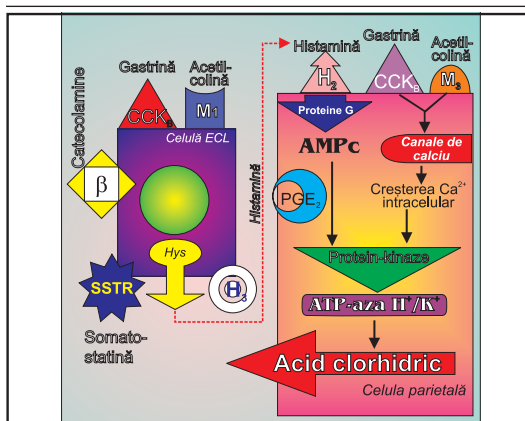
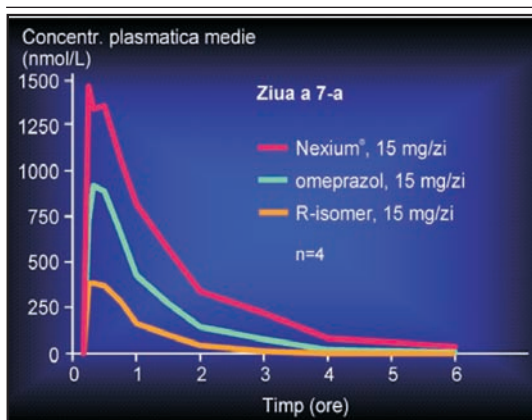


Figura 1: Conexiunile funcționale ale ECL cu celula parietală (adaptat după Modlin)





**Figura 3: Comparațiile concentrațiilor medii plasmatice ale izomerilor S și R ai Omeprazolului față de amestecul racemic** (după Andersson)

matice pentru S-Omeprazol, R-Omeprazol și racemic după atingerea unui *steady-state* la 7 zile de administrare a unor doze egale din cei trei compuși (Figura 3). Mai mult, unele studii recente<sup>1</sup> demonstrează o reproductibilitate mai mare a variațiilor concentrației plasmatice a Esomeprazolului comparativ cu amestecul racemic și o eficiență superioară în menținerea unui pH gastric mai mic de 4, comparativ cu toți ceilalți IPP de primă generație. Aceste fenomene sunt explicabile prin metabolizarea hepatică mai avantajoasă în cazul izomerului S, soldată cu o biodisponibilitate mai mare a substanței active la nivelul de efectului final reprezentat de ATP-aza H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (Figura 4).

#### Scheme terapeutice și indicații ale noilor IPP

De mai bine de 20 de ani, IPP s-au impus ca standard de aur în tratamentul patologiei legate de hiperaciditatea gastrică, incluzând dispepsia acidă, refluxul gastroesofagian, ulcerul gastroduodenal și infecția cu *Helicobacter pylori* (HP). Noii IPP, apăruiți în ultima decadă a anilor 2000, aduc elemente inovatoare prin prisma eficienței și profilului de siguranță terapeutic, permițând modificarea unor scheme deja împământenite.

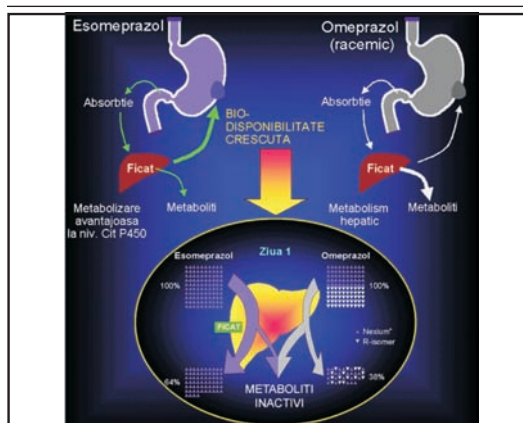
#### 1. Boala de reflux gastroesofagian

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă ansamblul manifestărilor de reflux asociate sau nu cu leziuni endoscopice, apărute în absența unor leziuni care să genereze stază gastrică și/sau hiperaciditate. Mecanismul principal al refluxului acid este reprezentat de alterarea barierei antireflux a joncțiunii gastroesofagiene, cu crearea unui dezechilibru între factorii de agresiune (acid clorhidric și pepsină) și mijloacele de apărare (tonusul sfincțierian și *clearance*-ul esofagian alterat). În producerea leziunilor de reflux există o succesiune de factori reprezentați de pierderea tonusului sfincțierului esofagian inferior soldat cu reflux acid cu scăderea pH-ului esofagian, agresiunea pepsinei și

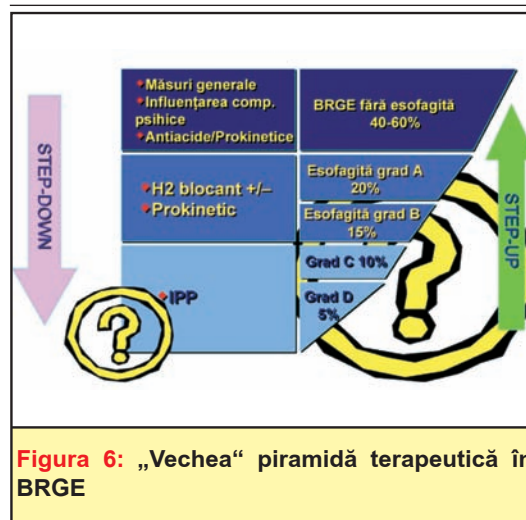
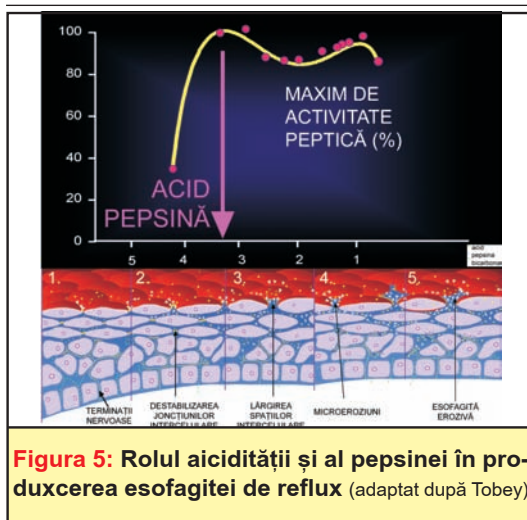
incapacitatea de a se asigura *clearance*-ul esofagian cu persistența produșilor de secreție clorhidropeptică asociați sau nu cu secrețiile bilio-pancreatice<sup>14</sup>.

Valorile pH-ului intraesofagian se corelează cel mai bine cu apariția leziunilor de esofagită, (limita minimă sub care refluxul nu este agresiv pentru mucoasă fiind 4) deoarece transformarea pepsinogenului în pepsină, realizată de mediul acid, și probabil de către acizii biliari ajunși din duoden în esofag pe calea refluxului duodenogastric are loc atunci când pH-ul scade sub 4. Această valoare trebuie corelată suplimentar și cu durata de expunere a esofagului la pH-ul acid, deoarece refluxul care persistă mai mult în zi va determina leziuni mai severe comparativ cu un reflux care survine tranzitor. Mecanismul de producere la injuriei tisulare de către refluxatul acid constă în liza joncțiunilor intercelulare, cu producerea unor leziuni inițial inframicroscopice, prin care acidul clorhidric și pepsina penetrează bariera mucoasei joncțiunii esogastrice.

La început agresiunea clorhidropeptică slăbește joncțiunile intercelulare și determină iritarea terminațiilor senzitive prin lărgirea spațiilor intercelulare, provocând apariția manifestărilor clinice de reflux, între care pirozisul este simptomul care apare cu cea mai mare frecvență. În această fază, leziunile morfologice sunt neidentificabile la examinarea clasică (dar pot fi vizualizate prin endoscopie cu magnificare), definind boala de reflux endoscopic-negativă (non-erosive reflux disease, NERD)<sup>9</sup>. Ulterior, prin distrugerea joncțiunilor intercelulare se permite o agresiune acidă din ce în ce mai mare, se lărgesc breșele din epiteliul de acoperire (Figura 5) și apar manifestările inflamatorii vizibile endoscopic, care se încadrează în grupul esofagitei peptice de diferite grade, definind boala de reflux cu esofagită erozivă (gastroesophageal erosive reflux disease, GERD)<sup>12,15</sup>. În



**Figura 4: Avantajul metabolismului favorabil al esomeprazolului și explicația beneficiului doză-eficiență** (adaptat după Abeloo)



final, prin agresiunea clorhidropeptică susținută, apar fie leziuni definitive, de tipul stenozelor joncțiunii esogastrice, fie leziuni metaplazice și/sau displazice definind esofagul Barrett, stadiu premergător carcinomului joncțiunii esogastrice<sup>2</sup>.

Meritul noilor IPP este acela de a crește pH-ul joncțiunii esogastrice la valori peste 4 pe o durată ce depășește 12-16 ore din zi, ajungând până la 18 ore în cazul unora, obținându-se astfel un control superior al acidității gastrice prin realizarea unui „câștig” de 2-4 ore de hipoaciditate comparativ cu derivații de benzimidazol mai vechi<sup>8,18-20</sup>. Cum timpul de expunere la acid și valoarea pH-ului sunt direct proporționale atât cu severitatea manifestărilor clinice ale BRGE, cât și cu cea a leziunilor de esofagită, este evident că noii IPP reprezintă o opțiune terapeutică de primă intenție<sup>3,11</sup>.

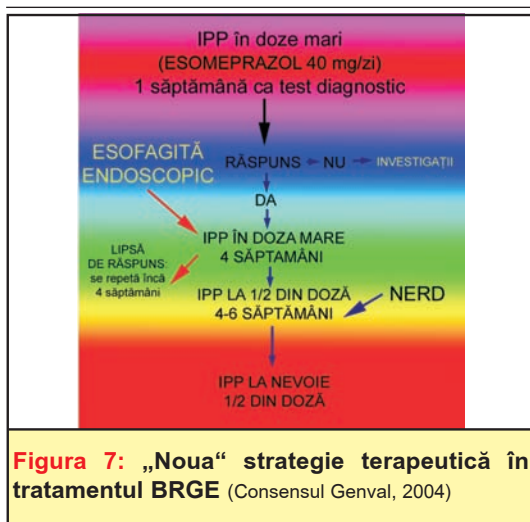
Deși majoritatea autorilor consideră că recurența clinică sau endoscopică este regula în boala de reflux, iar aceasta trebuie așteptată la mai mult de 80% din pacienți după 30 de săptămâni de la oprirea terapiei, schemele terapeutice folosite până în prezent se evidențiază printr-o remarcabilă diversitate și lipsa unei strategii unitare. În raport cu „preferințele” autorilor, se recomandă administrarea „de weekend” (*week-end therapy*), posologii în doze reduse (de exemplu „*half-dose therapy*”), administrarea în zile alternative<sup>22</sup>. În general, formele de boală de reflux fără manifestări endoscopice de esofagită dau o rată de recidivă mai redusă comparativ cu pacienții cu leziuni inflamatorii esofagiene severe și necesită un tratament mai puțin agresiv. Până nu demult, pe baza acestor principii, se indica inițial un tratament în doze standard cu antisecretor și/sau prokinetic timp de trei luni, urmat de un tratament de întreținere cu medicamentele care s-au dovedit eficiente, administrate în doze reduse la 1/2 sau în zile alternative, cu obiectivul de a menține pacientul asimptomatic. A fost chiar imaginată o

„piramidă terapeutică” (Figura 6) cu o variantă de „*step-up*” și una de „*step-down*” în raport cu prezența sau absența leziunilor de esofagită, dar care păcătuiește prin faptul că implică explorarea endoscopică a tuturor pacienților, recomandând în plus, la peste 80% din bolnavi H<sub>2</sub>-blocante, medicamente cu eficiență dovedit inferioară IPP<sup>27,28</sup>.

Apariția stereozomerilor, susținută de mai multe studii recente reconfigurează strategia tratamentului bolii de reflux, pornind de la câteva premise simple, care se referă la faptul că simptomele sunt direct legate de durata expunerii esofagului la pH sub 4, potența H<sub>2</sub>-blocantelor de a crește pH-ul este inferioară IPP, măsurile dietetice nu au beneficiu în tratamentul BRGE, obiceiurile alimentare neinterferând semnificativ cu patogenia bolii, calitatea vieții este superioară la pacienții tratați cu IPP față de cei sub H<sub>2</sub>-blocante, iar riscul de adenocarcinom esofagian este de opt ori mai mare în cazul pacienților cu BRGE (indiferent de esofagul Barrett). Mai mult, studii controlate susțin ideea că administrarea IPP de primă intenție se corelează mai bine cu vindecarea leziunilor de esofagită, modificând radical conceptul terapiei piramidale<sup>18,23-25</sup>.

În linia utilizării cu maximă eficiență a acestor noi resurse terapeutice, Consensul de la Genval (Belgia) din 2004<sup>5</sup>, recomandă inițierea unui tratament de probă cu IPP de generație nouă la doze maximale timp de o săptămână pentru toți pacienții cu manifestări de reflux, urmărindu-se evoluția clinică (Figura 7). Dacă la bilanțul efectuat la 7 zile se remarcă ameliorarea simptomatologiei și nu există semne de alarmă, se continuă încă trei săptămâni cu IPP în aceleași doze, urmând ca apoi posologia să fie redusă la jumătate, pentru alte încă 4-6-8 săptămâni, iar în final să se treacă la o schemă cu zile alternative sau „*on demand*”, timp nedefinit. De aceeași schemă terapeutică vor beneficia și pacienții cu esofagită dovedită endoscopic,

## NOII INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI



indiferent de grad, cu mențiunea că în acest caz evaluarea tratamentului după prima săptămână nu mai este necesară. În cazul în care pacientul nu răspunde la tratamentul de probă cu doze maximale de IPP ori prezintă semne de alarmă, este necesară explorarea sa agresivă, în timp ce în cazul bolnavilor la care nu se dovedesc endoscopic leziuni de esofagită (NERD) posologia de start este redusă la jumătate, iar durata tratamentului zilnic este de 4-6 săptămâni<sup>8</sup>. Dificultatea de a se obține un răspuns terapeutic susținut sub tratament cu doze maximale zilnice justifică prelungirea acestei faze a tratamentului cu încă 4 săptămâni înainte de schimbarea agentului farmacologic.

### 2. Infecția cu *Helicobacter pylori* și patologia asociată

Mecanismele prin care HP este implicat în patologia legată de hiperaciditatea gastrică sunt insuficient cunoscute, implicând factori care includ anumite particularități morfologice cum sunt lipopolizaharidele din sistemul flagelar, molecule de adeziune ale sistemului monocito-macrofag (CD14), citokinele și celulele ECL. Deoarece există o corelație semnificativă cu infecția HP, recomandările Consensului Maastricht II-2000 consideră că eradicarea este indicată cu putere pentru ulcerul gastro-duodenal, limfoamele MALT, gastrita atrofică (indicație discutabilă după unii), după intervențiile chirurgicale recente pentru cancer gastric, ori la rudele de gradul I ale acestor pacienți, precum și la solicitarea pacientului (indicație discutabilă după unii). Eradicarea HP<sup>7</sup> este de dorit în cazul tratamentului de lungă durată cu IPP pentru boala de reflux gastroesofagian, în dispepsia funcțională și în cazul tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene (toate aceste indicații sunt echivoce și ca atare, discutabile după unii).

Tratamentul infecției HP se face pe baze empirice<sup>16</sup>. IPP cresc pH-ul intragastric la valori mai

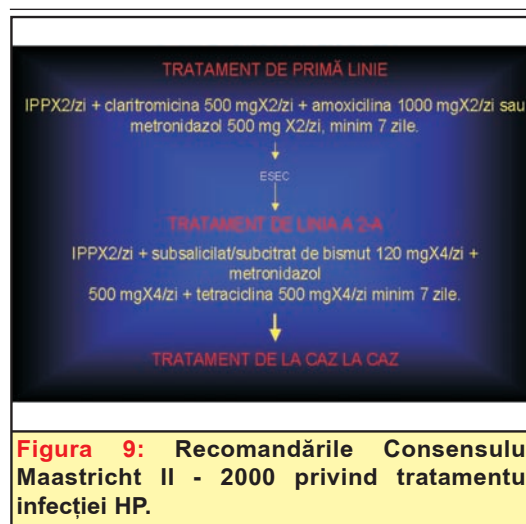
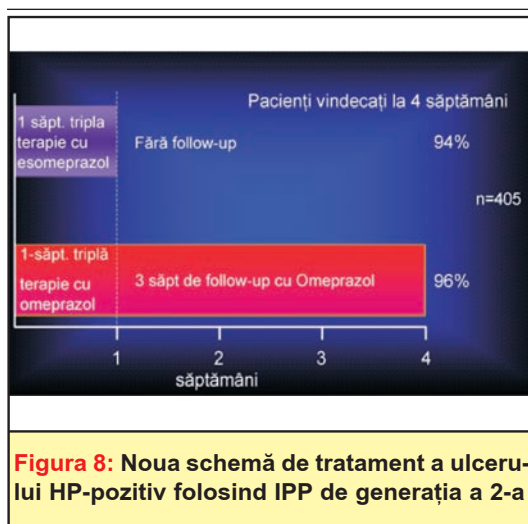
mari de 3, pe perioade ce depășesc 16-18 ore pe zi, iar gradientul de pH între suprafața stratului de mucus și cea a celulelor epiteliale se reduce considerabil, realizând condițiile necesare pentru inhibarea și/sau provocarea migrării HP. Prin creșterea pH-ului se optimizează acțiunea imunoglobulinelor specifice anti-HP, timpul de demi-viață al lor se prelungeste, iar degradarea acestora este redusă. În plus, IPP interferează cu multiplicarea și proliferarea HP și prin favorizarea colonizării altor microorganisme cu care acesta intră în competiție. Principalul mecanism prin care IPP au o acțiune indirectă asupra HP este însă reprezentat de faptul că eficiența antibioticelor crește în condițiile creșterii pH-ului, datorită scăderii concentrației minime inhibitorii, fapt evident în special pentru macrolide și Amoxicilină. Astfel, creșterea pH-ului peste 4 induce intrarea în diviziune a tulpinilor de HP, care devin receptive la acțiunea bactericidă a celor două antibiotice. Cu cât perioada în care valorile pH-ului depășesc pragul critic de 4 va fi mai mare, cu atât eficiența antibioticului va fi mai ridicată, permițând o eradicare mai eficientă.

Întrucât nici agent terapeutic nu s-au dovedit 100% eficient în tratamentul infecției HP în condițiile de monoterapie, conduita actuală impune asocierea a două, trei sau chiar 4 substanțe medicamentoase pentru obținerea unor rate de eradicare de peste 80%.

Biterapia anti-HP compusă dintr-un antibiotic plus un IPP a fost rapid abandonată, datorită rezultatelor slabe, în timp ce triterapia anti-HP este alcătuită din două antibiotice plus un agent cu rol adjuvant (IPP sau bismut). Schema „tradițională” cu Metronidazol, Tetraciclină și bismut produce rate de eradicare de 85-90%, în special în cazul tulpinilor sensibile. Deși acest regim are rezultate excelente, efectele secundare alături de complexitatea administrării și de creșterea rezistenței la Metronidazol fac ca această schemă să nu mai fie de actualitate. Combinarea IPP cu două antibiotice determină rezultate superioare, procente de eradicare ajungând la 90%. Astfel, studiile europene MACH1 și MACH2 au dovedit eficiențe de 95-98% pentru variantele care asociază IPP cu Claritromicină și Amoxicilină sau Metronidazol. Durata acestor scheme este de 7 zile în Europa și de 10-14 zile în Statele Unite, unde studiile europene sunt suspectate de exces de „optimism”, atât din punctul obținerii unor procente de eradicare de 95-98%, cât și din cel al duratei terapiei, considerată a fi prea scurtă.

În general, în tratamentul bolii ulceroase, conduita terapeutică acceptată până de curând recomanda efectuarea unei cure de eradicare cu IPP asociați cu două antibiotice (de regulă Amoxicilină plus Claritromicină sau Metronidazol) timp de 7 zile, după care se continuă cu IPP în monoterapie cu doze standard încă 21 de zile. Apariția noilor IPP a modificat radical această conduită, deoarece mai multe studii controlate au dovedit că administrarea unui IPP de generația a





doua, în doze maxime în asociere cu două antibiotice eficiente (Amoxicilină plus Claritromicină/ Metronidazol) timp de 7 zile este suficientă atât pentru obținerea cicatrizării și controlului deplin al simptomatologiei, cât și pentru eradicarea infecției HP<sup>26</sup> (Figura 8).

Mai mult, pornind de la unele critici aduse schemelor europene de eradicare a infecției HP, considerate fie prea optimiste, fie exagerat de scurte, Consensul Maastricht II din 2000 a revizuit în parte schemele clasice OAC și OAM, recomandându-le ca tratament de primă linie pe durată de minim 7 zile, fără a mai accepta variații ale aceluiași asocieri terapeutice în linia a doua și dând totodată o mai mare libertate de alegere în cazul eșecurilor la variantele de rezervă (Figura 9).

## CONCLUZII

Apariția noilor IPP cu configurație stereoizomerică a modificat semnificativ abordarea patologiei legate de hiperaciditatea gastrică. Prin metabolizarea favorabilă, cu biodisponibilitate crescută și profil de siguranță satisfăcător, ei realizează un mai bun control al acidității gastrice, cu rezultate majore în boala de reflux gastroesofagian și ulcerul gastric și duodenal cu sau fără infecție HP. Departe de a constitui un instrument terapeutic de excepție, ei reprezintă o primă opțiune de tratament în segmentul de patologie căruiia îi sunt dedicate, cu impact economic, asupra calității vieții și nu în ultimul rând profilactic, prin prevenirea unor stări precanceroase.

## Bibliografie

- Andersson T, Röhss K, Brödberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1563-9.
- Carlsson R, Fandriks L, Jonsson C, Lundell L, Orlando RC. Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 1999;34:454-8.
- Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; 23:998-1017.
- Castell DO, Kahrlas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-83.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrlas PJ et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 Suppl 2:S1-16.
- Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the maintenance of healed reflux oesophagitis. *J Outcome Res* 2002;6:1-14.
- European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
- Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001;96:27-34.
- Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989;298:30-2.
- Kulig M, Leodolter A, Schulte E, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J et al. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2002;122 Suppl 1:A197.
- Lauritsen K, Devilre J, Bigard M-A, Bayerdörffer E, Mózsik G, Murray F et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole Study Results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:333-41.
- Levine D, Hamelin B, Magner D, Rogers P, Barrett R, Joelsson B. Correlation between patient demographics and heartburn severity with Los Angeles (LA) classification of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2591.
- Lindberg P, Brandstrom A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann KJ. Omeprazole: the first proton pump



## NOII INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI

- inhibitor. *Med Res Rev* 1990;10:1-54.
- 14 Long RG, Scott BB - *Gastroenterology & Liver Disease*. Elsevier Mosby, 2005, 44
  - 15 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
  - 16 Malfertheiner P, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Saballek W et al. The impact of *Helicobacter pylori* status on healing of erosive and non-erosive GERD with esomeprazole: an analysis based on the ProGERD Study Initiative. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:A230
  - 17 Modlin I, Sachs G. - Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor -Verlag GmbH. D-Konstanz: 263, 1998.
  - 18 Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
  - 19 Smout AJ. Endoscopy-negative reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl 2:81-5.
  - 20 Talley N, Junghard O, Wiklund I. Improvement in health-related quality of life following esomeprazole treatment in patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl: A18.
  - 21 Talley NJ, Junghard O, Wiklund I. Why do patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) have a poor health-related quality of life (HRQL)? *Gastroenterology* 2001;120 Suppl 1:A423.
  - 22 Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:347-54. 10.
  - 23 Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:857-63.
  - 24 Vakil N, Johnson D, Hwang C, D'Amico D, Levine J. Effect of baseline grade of esophagitis on maintenance of healing rates. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2439.
  - 25 Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, Kovacs T, Baerg RD, Hwang C et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:926-35.
  - 26 Veldhuyzen van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1605-11.
  - 27 Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of esomeprazole compared with omeprazole in the acute treatment of patients with reflux oesophagitis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2002;20:279-87.
  - 28 Wilder-Smith C, Röhss K, Claar-Nilsson C, Lundin C. Esomeprazole 40 mg provides faster and more effective acid control than lansoprazole 30 mg in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2002; 122 Suppl 1:A200.

Un produs  **Terapia**

# Protejează-ți zilnic inima cu **Aspenter!**

**75 mg acid acetilsalicilic**  
**DOZA OPTIMĂ în profilaxia cardiovasculară**



- ♥ protejează inima și vasele
- ♥ sigur în tratamentul de lungă durată
- ♥ ușor de administrat

[www.terapia.ro](http://www.terapia.ro)

## HISTIOCIATOM FIBROS MALIGN TRAHEAL

Irina Calangea, Anca Mihăilescu, Luminița Welt, Adriana Gurghean,  
D. Spătaru, D. Isacoff, I. Bruckner

---

### REZUMAT

---

Spitalul Clinic Colțea - București,  
Clinica Medicală

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 89 de ani care s-a internat pentru dispnee inspiratorie, disfonie și disfagie. Examenul clinic și examenele paraclinice au sugerat prezența unui sindrom mediastinal.

Se discută diagnosticul diferențial și histopatologic, precum și frecvența foarte mică a acestor forme de tumori traheale raportate în literatura medicală.

*Cuvinte cheie:* sindrom mediastinal, tumoră traheală, histiocitom fibros malign

## PREZENTARE DE CAZ

Pacientul I.G. în vârstă de 89 de ani s-a internat în secția Medicală pentru dispnee inspiratorie, disfonie și disfagie. Suferința a debutat insidios cu aproximativ 3 luni anterior internării, prin dispnee inspiratorie progresivă, disfonie, disfagie, inițial pentru solide, ulterior și pentru lichide, tuse iritativă inițial și apoi productivă cu expectorație mucoasă redusă cantitativ. Pacientul afirma, de asemenea, scădere ponderală semnificativă, în ciuda apetitului păstrat, într-o perioadă de aproximativ 1-2 luni. Până la internare, pacientul nu a urmat nici un tratament în ambulator pentru simptomatologia descrisă, care s-a agravat progresiv. Din antecedentele personale patologice, menționăm valori crescute ale tensiunii arteriale, valoarea maximă 180/90 mmHg, de aproximativ 20 de ani, pentru care pacientul urma tratament cu Metoprolol 50 mg/zi și cu Captopril 25 mg × 2/zi. Atât antecedentele heredo-colaterale, cât și condițiile de viață și de muncă sunt nesemnificative pentru patologia actuală.

Examenul clinic obiectiv a evidențiat un pacient subponderal, afebril, cu cianoză evidentă a extremității cefalice, cu circulație colaterală la nivelul toracelui anterior bilateral, și cu edem în „pelerină“. La nivel temporal stâng s-a observat o ulcerare cu baza eritematoasă (epiteliom bazocelular). Pacientul avea tiraj suprasternal și supraclavicular, cornaj, matitate la percuția sternului, rare raluri ronflante și sibilante, difuz bilateral; AV: 100 bătăi/minut, regulat, TA: 190/80 mmHg, ficat cu marginea inferioară la 2 centimetri sub rebordul costal, diametrul prehepatic 12 centimetri, diametrul cardiohepatic 6 centimetri, cu suprafața netedă și marginea anterioară rotunjită, splina nepalpabilă. În rest, examenul clinic a fost în limite normale.



**Figura 1: Radiografie pulmonară**

Probele biologice, reprezentate de constantele hematologice prezentate în **Tabelul 1** și de constantele biochimice prezentate în **Tabelul 2**, sunt în limite normale, cu excepția unui ușor sindrom inflamator, exprimat prin creșterea valorilor VSH-ului și a fibrinogenului.

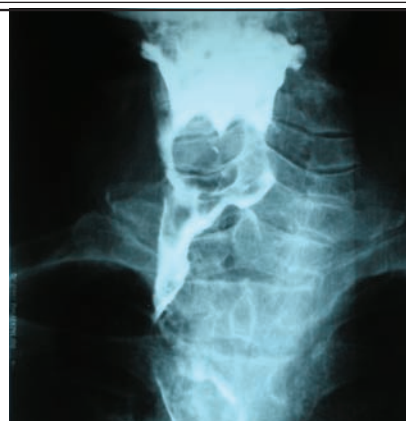
Radiografia pulmonară de față (**Figura 1**) evidențiază lărgirea mediastinului superior printr-o masă cu contur poliociclic, de 7/6 centimetri, fără deplasarea traheei și fără modificări la nivelul hilurilor pulmonare.

Tranzitul baritat (**Figura 2**) arată o masă mediastinală în mediastinul superior și mijlociu, care împinge posterior esofagul care își păstrează peristaltica și suplețea parietală, atât faringele, cât și esofagul neprezentând modificări radiologice.

La examenul ecografic al glandei tiroide se descriu imagini chistice multiple, cea mai mare cu

**Tabelul 1: Constantele hematologice**

Test	Rezultat	Valori normale
WBC	8,9	4,00-10,00 × 10 <sup>3</sup> /μL
RBC	4,59	4,50-5,90 × 10 <sup>3</sup> × 10 <sup>3</sup> /μL
HCT	43,1	34,0-54,0%
HGB	14,3	11,0-16,5 g/dl
MCH	31,2	28,00-33,00 pg
MCV	93,9	80,00-96,00 fL
MCHC	33,2	33,00-36,00 g/dl
PLT	173	150-350 × 10 <sup>3</sup> /μL
LY	2,1	1,0-4,0 × 10 <sup>3</sup> /μL
MO	0,7	0,1-0,6 × 10 <sup>3</sup> /μL
GR	6,1	3,0-7,0 × 10 <sup>3</sup> /μL
EO	<0,7	0,05-0,4 × 10 <sup>3</sup> /μL
GR%	66,9	53,0-75,0%
LY%	24,6	25,0-40,0%
MO%	8,5	2,0-6,0%
VSH	36	2-14 mm/1 oră



**Figura 2: Tranzit baritat**



## HISTIOCITOM FIBROS MALIGN TRAHEAL

diametrul de 1 centimetru, iar în încercarea de a evidenția mediastinul superior din incidența suprasternală se evidențiază o formațiune solidă, în contact cu tiroida, dar aparent fără legătura cu aceasta.

Ecocardiografia (aorta: 3,3 cm, atriul stâng: 3,4 cm, septul interventricular: 1,3 cm, cu mișcare paradoxală, sugerând bloc de ram stâng, ventriculul stâng: 4,3 cm, cu hipokinezie globală, moderată, peretele posterior: 1,1 cm, fracție de ejeție: 40%, raport E/A: 0,4) evidențiază hipertrofie septală, hipokinezie globală de ventricul stâng cu mișcare paradoxală de sept, disfuncție diastolică de tip relaxare întârziată, fără modificări la nivelul pericardului. Ecografia abdominală arată ficat, colecist, căi biliare, splină, rinichi de dimensiuni normale.

Electrocardiograma evidențiază bloc de ramură stângă.

Examenul ORL a pus în evidență pareză de coardă vocală dreaptă.

Se solicită examen computer tomograf și se obține programare.

Din datele de anamneză, examen clinic obiectiv și examinări paraclinice se stabilește diagnosticul de etapă de sindrom mediastinal, determinat de o formațiune aflată în mediastinul superior și mijlociu, hipertensiune arterială stadiul II OMS, cardiopatie hipertensivă, epiteliom bazocelular temporal stâng.

În diagnosticul diferențial al acestui pacient am inclus:

- gusă plonjantă endotoracică (exclusă parțial de examenul ecografic al glandei tiroide, care a descris o formațiune tumorală în contact cu tiroida, dar aparent nelegată de aceasta);
- limfomul (în parte exclus datorită lipsei hepatosplenomegaliei și a adenopatiilor);
- timomul (însoțit în cele mai multe cazuri de sindrom miasteniform, absent în cazul pacientului nostru, făcând astfel improbabilă această etiologie);
- chisturile bronhogene (excluse de vârsta avansată a pacientului);
- tumorile mezenchimale;
- metastazele de carcinom gastric, bronho-pulmonar, esofagian.

Pe perioada spitalizării, pacientul a primit tratament cu bronhodilatatoare (Miofilin I fiolă/zi), HHC (400 mg/zi), antibiotic (Ampicilină 1 gram la 8 ore), oxigenoterapie pe sondă nazală, glucoză 5% piv (500 ml/zi), antihipertensive (Captopril 25 mg, 1 cp/zi, Indapamid 1,5 mg/zi), sub care simptomatologia nu s-a ameliorat și în așteptarea investigațiilor complementare, evoluția bolnavului a fost cu dispnee inspiratorie marcată, neinfluențată de poziție, disfagie progresivă, agitație psihomotorie, halucinații, agravarea tirajului, cornajului și apariția febrei.

Consultul oncologic confirmă prezența tumorii mediastinale și indică radioterapie paliativă ghidată

**Tabelul 2: Constantele biochimice**

Test	Rezultat	Valori normale
GLU	110	75,00-110 mg/dl
UREA	34	19,00-43,00 mg/dl
CREA	1,1	0,70-1,50 mg/dl
AST	18	14,00-59,00 U/L
ALT	19	17,00-72,00 U/L
TBIL	0,7	0,20-1,30 mg/dl
BU	0,6	0,00-1,10 mg/dl
DBIL	0,1	0,00-0,4 mg/dl
LDH	329	313-618 U/L
CK	46	55,00-170,00 U/L
CK-MB	7	0,20-16,00 U/L
CHOL	199	130-240 mg/dl
FIBRINOGEN	386	180-350 mg/dl

radiologic, întreruptă după prima sedință, datorită agravării stării clinice a pacientului.

După 10 zile de la internare pacientul decedază subit.

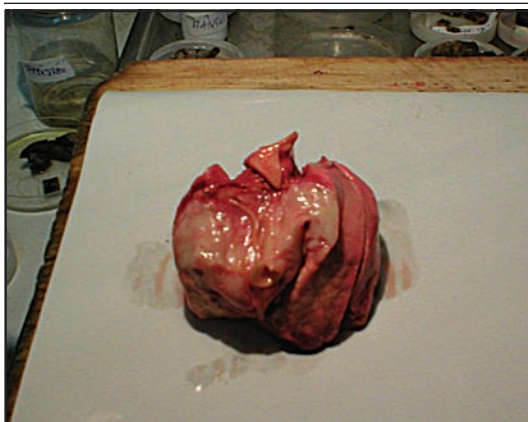
La examenul necroptic s-a decelat o formațiune tumorală de 7/8/10 centimetri care manșona și infiltra traheea (**Figura 3, 4, 5, 6**) și o formațiune tumorală pediculată de 2/2,5 centimetri în lumenul traheal, ateroscleroză sistemică, hipertrofie ventriculară stângă concentrică, epiteliom bazocelular temporal stâng. Formațiunea tumorală pediculată sugera neoplasm primitiv de trahee, cu următoarele tipuri histopatologice posibile: adenocarcinom, carcinom epidermoid, carcinom cu celule mari, carcinom cu celule mici, carcinom cu celule scuamoase, limfom, sarcom<sup>1</sup>. Această etiologie a fost ulterior exclusă de examenul histopatologic.

La examenul histopatologic al formațiunii tumorale traheale (**Figura 7, 8, 9, 10**) s-au evidențiat numeroase histiocite, fibroblaști, celule gigantice cu grad jos de atipie nucleocitoplasmatică, benzi fibroase, vase de neoformație, arii de necroză, sugestive pentru histiocitom fibros malign traheal.

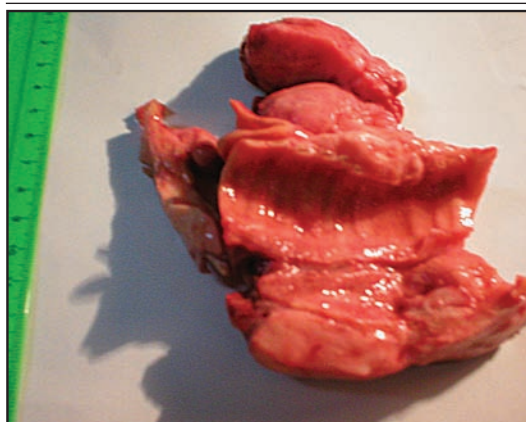
## DISCUȚII

Histiocitomul fibros malign, descris pentru prima dată în anul 1964 de către O'Brien și Stout este cel mai frecvent sarcom de țesuturi moi la bătrâni și are cinci tipuri histologice: pleiomorfic, mixoid, cu celule gigante, inflamator și angiomatoid. Din totalul sarcoamelor de țesuturi moi descrise, histiocitomul fibros malign se găsește la 20-24% din cazuri<sup>8</sup>. Din 23 de cazuri de pacienți cu sarcoame de țesuturi moi, 13 cazuri au avut leiomiomasarcom, 1 caz rabdomiomasarcom, 1 caz fibrosarcom, 1 caz liposarcom și 7 cazuri histiocitom fibros malign, cu un singur caz de histiocitom traheal<sup>4</sup>.

## PREZENTARE DE CAZ



**Figura 3: Formațiunea tumorală traheală**



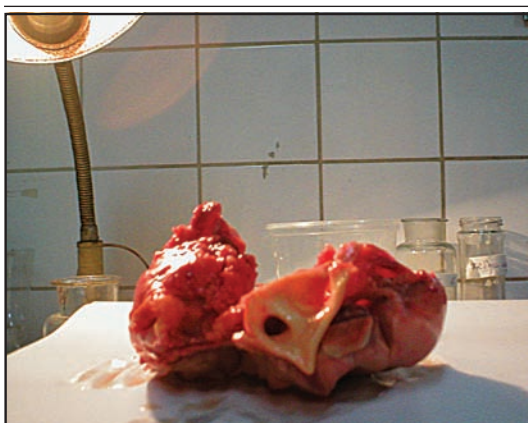
**Figura 5: Formațiunea tumorală traheală**

Histiocitomul fibros malign este întâlnit cel mai frecvent la vârste cuprinse între 60 și 70 de ani, apare rar peste vârsta de 85 ani și în două treimi din cazuri pacienții sunt bărbați caucasieni. Etiologia este necunoscută, studiile de până acum nereușind să identifice un factor declanșator, dar se descrie asocierea acestei tumori cu alte formațiuni neoplazice în 10% din cazuri (pacientul nostru avea epiteliom bazocelular ignorat).

Cele mai frecvente localizări sunt descrise la membre (75%), dar tumora poate afecta orice organ, fiind însă extrem de rare cazurile de histiocitom fibros malign traheal descrise în literatură. Tumora prezintă în general o creștere rapidă, iar simptomele sunt date de compresia și/sau de invazia organelor adiacente. Astfel, se poate explica simptomatologia pacientului nostru, cu debut de aproximativ 2 luni și cu evoluție

rapidă spre exitus. Pacienții pot prezenta simptome variate în funcție de organul principal afectat. În 240 de cazuri de neoplasm traheal 103 pacienți aveau dispnee, 90 aveau hemoptizie, 68 de pacienți prezentau tuse, 44 de cazuri wheezing, 26 de cazuri stridor, 2 pacienți scăzuseră ponderal semnificativ, iar 12 cazuri au fost asimptomatice<sup>1</sup>.

Aribas O.<sup>9</sup> prezintă cazul unui bărbat de 56 ani care s-a internat pentru tuse, dispnee marcată, durere toracică de intensitate mare, și pe a cărui radiografie se putea observa atelectazia totală a plămânului stâng. Bronhoscopia a evidențiat tumora la emergența bronhiei principale stângi, care s-a dovedit a fi histiocitom fibros malign. Tumora a fost rezecată și nu s-au evidențiat recidive la controalele periodice efectuate timp de trei ani.

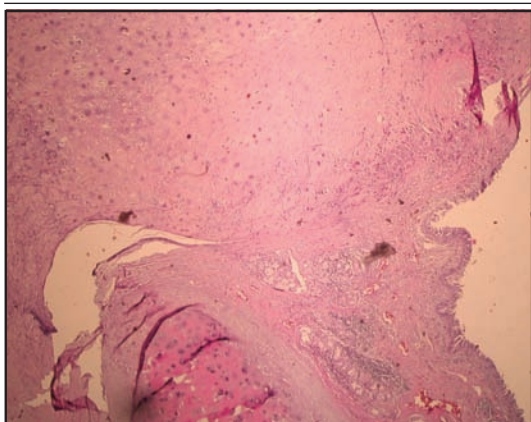


**Figura 4: Formațiunea tumorală traheală**

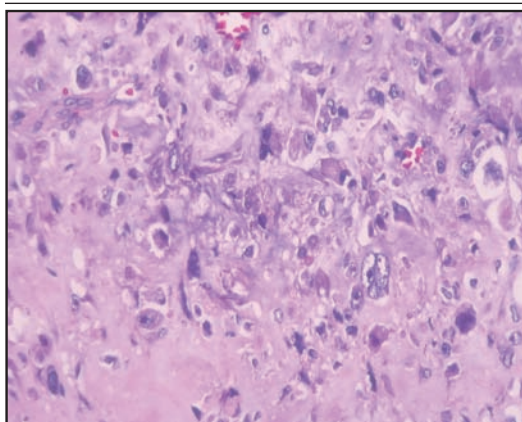


**Figura 6: Formațiunea tumorală traheală**

## HISTIOCITOM FIBROS MALIGN TRAHEAL



**Figura 7: Examen histopatologic**



**Figura 9: Examen histopatologic. Colorație hematoxilina-eozină**

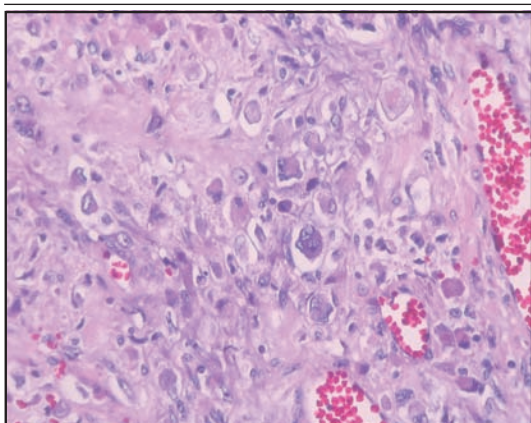
Prognosticul histiocitomului fibros malign este în funcție de gradul de atipie, de mărime, de prezența metastazelor, de subtipul histologic, de situarea anatomică. Histiocitomul fibros malign cu celule gigante prezintă în jumătate din cazuri metastaze în momentul diagnosticului, și la 66% din pacienți recidivează după extirpare chirurgicală. Spre deosebire de tipul histologic cu celule gigante, histiocitomul fibros malign angiomatoid are un prognostic mai bun, așa cum o dovedește Shoji Asakura<sup>7</sup> într-un studiu efectuat pe 100 de pacienți la care au fost întâlnite metastaze la distanță la 4% din cazuri și recidivă locală la 12% din cazuri, după extirparea chirurgicală a tumorii.

Formațiunea tumorală poate fi detectată în funcție de localizarea sa prin examen radiografic, ecografic, scintigrafic, computer tomograf, rezonanță magnetică nucleară, dar examenul histopatologic este cel care stabilește diagnosticul de certitudine.

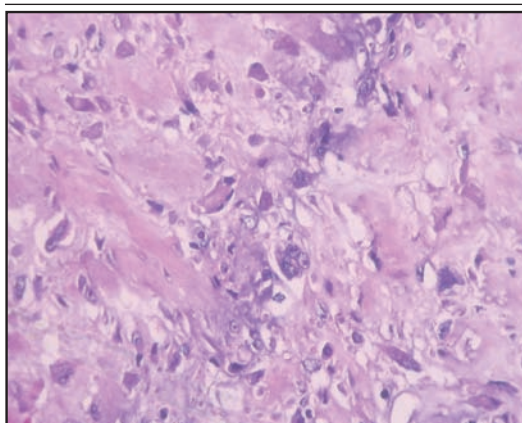
Într-un studiu efectuat pe o perioadă de 22 de ani, care a inclus 35 cazuri de histiocitom fibros malign mediastinal s-a găsit numai un singur caz de histiocitom traheal<sup>3</sup>.

Într-un alt studiu efectuat pe 45 de pacienți cu vârste peste 70 ani și cu tumori de țesuturi moi, histiocitomul fibros malign a fost descris al doilea ca frecvență după condrosarcom, fiind diagnosticat la 10 cazuri, dar la un singur pacient a avut localizare mediastinală<sup>6</sup>.

Vinod S și Craig A<sup>4</sup> au prezentat cazul unui pacient de 72 ani, diagnosticat cu histiocitom fibros malign traheal, tratat prin rezecție endoscopică, chimio- și radio-terapie. Tumora a recidivat după 6 luni de la tratamentul chirurgical, pacientul decedând la scurt timp după aceasta.



**Figura 8: Examen histopatologic**



**Figura 10: Examen histopatologic. Colorație hematoxilina-eozină**



## PREZENTARE DE CAZ

Histiocitomul fibros malign a fost descris și la pacienții cu transplant de organ, fiind raportat cazul unui bărbat de 56 de ani cu transplant de cord, care la 38 de luni de la transplant a prezentat dispnee marcată și tuse și la care bronhoscopia a pus în evidență obstrucția totală a bronhiei principale stângi de către o formațiune tumorală ce s-a dovedit a fi histiocitom

fibros malign. Starea pacientului s-a degradat rapid și acesta a decedat la câteva zile de la debutul acestei simptomatologii<sup>5</sup>.

Histiocitomul fibros malign are în general un prognostic rezervat, dependent de parametri multipli, în cele mai multe cazuri pacienții beneficiind în mică măsură de tratamente paliative<sup>2</sup>.

### Bibliografie

- 1 Meyers B, Mathisen D. Management of Tracheal Neoplasms. *The Oncologist* 1997;2:245-253
- 2 O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthoma. *Cancer* 1964;17:1445-1455.
- 3 Toshiaki Kunimura, Tomoko Inagakia, Kyoko Matsukawaa, et al. An autopsy case of mediastinal malignant fibrous histiocytoma completely occluding right pulmonary artery. *International Journal of Cardiology* 2005 in press.
- 4 Vinod S, Craig A. Malignant fibrous histiocytoma of the trachea. *Respirology* 1999;4:271-274
- 5 Alhadab T, Alvarez F, Phillips N. Malignant Fibrous Histiocytoma of the Lung Presenting as Bronchial Obstruction in a Heart Transplant Recipient. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1140-1143.
- 6 Buchner M, Bernd L, Zahlten-Hinguranage A, Sabo D. Primary malignant tumours of bone and soft tissue in the elderly. *EJSO* 2004; 30: 877-883.
- 7 Shoji Asakura, Noriaki Tezuka, Shuhei Inoue. Angiomatoid Fibrous Histiocytoma in Mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2001;72:283-5
- 8 Gibbs JF, Huang PP, Lee RJ, et al. Malignant fibrous histiocytoma: an institutional review. *Cancer Invest* 2001; 19: 23-27
- 9 Aribas O K, Gormus N. Obstructing endobronchial malignant fibrous histiocytoma *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 19 (2001) 716-718

## LISTA RECLAMELOR DIN ACEST NUMĂR

AstraZeneca (Nexium) . . . . .	.coperta 2
CSC Pharmaceuticals (Erdomed) . . . . .	.pag. 2
LaborMed Pharma (Simvastatin) . . . . .	.pag. 4
CSC Pharmaceuticals (Aulin) . . . . .	.pag. 6
Vim Spectrum Group (Carvedilol) . . . . .	.pag. 10
Servier Pharma România (Noliprel) . . . . .	.pag. 16
Servier Pharma România (Osseor) . . . . .	.pag. 40
Vim Spectrum Group (Lipivim) . . . . .	.pag. 48
Terapia (Aspenter) . . . . .	.pag. 66
Abbott Laboratories (Tarka) . . . . .	.coperta 3
Sanofi Aventis (Actonel) . . . . .	.coperta 4