

MEDICINA INTERNĂ

COMITETUL REDACȚIONAL

Redactor-șef

Prof. Dr. Leonida Gherasim

Redactor executiv

Prof. Dr. Ion Bruckner

Secretar de redacție

Conf. Dr. Ștefan Blaj

Redactori:

Dr. Cristian Băicuș

Dr. Corina Homentcovschi

Dr. Lucian Ciobîcă

Dr. Silviu Stanciu

Dr. Ciprian Jurcuț

Dr. Dragoș Teodoriu

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Dr. Monica Acalovski
Prof. Dr. Dan Andronescu
Prof. Dr. Eduard Apetrei
Prof. Dr. Aurel Babeș
Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru
Prof. Dr. Miron Bogdan
Prof. Dr. Horațiu Boloșiu
Prof. Dr. Emilian Carașca
Prof. Dr. Radu Căpălneanu
Prof. Dr. Dan Cheța
Prof. Dr. Rodica Chiriac
Prof. Dr. Mircea Cintează
Prof. Dr. Tudorel Ciurea
Prof. Dr. Mihai Coculescu
Prof. Dr. Maria Covic
Prof. Dr. Radu Cristodorescu
Prof. Dr. Georgeta Datcu
Prof. Dr. Mihai Deac
Prof. Dr. Mircea Diculescu

Prof. Dr. Maria Dorobanțu
Prof. Dr. Ștefan Drăgulescu
Prof. Dr. D. D. Dumitrașcu
Prof. Dr. George Georgescu
Prof. Dr. Lia Georgescu
Prof. Dr. Dan Georgescu
Conf. Dr. Dan Andrei Gheorghe
Prof. Dr. Carmen Ginghină
Prof. Dr. Mihai Grigorescu
Prof. Dr. Nicolae Hâncu
Conf. Dr. Alexandru Ineze
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
Conf. Dr. Coman Tănăseanu
Prof. Dr. Ioan Țintoiu
Prof. Dr. Gabriel Ungureanu
Prof. Dr. Marius Vintilă
Prof. Dr. Mihai Voiculescu
Prof. Dr. Florea Voinea
Prof. Dr. Radu Voiosu
Prof. Dr. Ioana Zosin

Editor:

BENETT MEDICAL

Publicitate:

Benett Medical - office@benett.ro

Tehnoredactare computerizată:

Ionuț Ceapă

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

ISSN: SERIE NOUĂ

indapamid

COMPRIMATE FILMATE CU ELIBERARE PRELUNGITĂ

1,5 mg

ANTIHIPERTENSIV
DE PRIMĂ INTENȚIE



RO-IND/TRM-MPP-05/01

eXmedico

ANTIISCHEMIC ȘI ANTIANGINOS
EFICIENT

trimetazidină

COMPRIMATE FILMATE CU ELIBERARE MODIFICATĂ

35 mg

LaborMed Pharma. Tratează cu încredere!

S.C. LaborMed Pharma S.A., Splaiul Independenței 319, sector 6, București, Tel: 021-410.87.50; 021-212.68.25; Fax: 021-221.31.60
Linie telefonică permanentă: 0800 830303; e-mail: clienti@labormedpharma.ro; www.labormedpharma.com

MEDICINA INTERNĂ

CUPRINS

I. EDITORIALE

Comportamentul alimentar al diabeticii adolescenti

Dan Isacoff 5

De la casuta piticilor la patul spitalului - o poveste a necunoasterii

I. Bruckner 7

Hipertrofia ventriculara între fiziologic și patologic

Adriana Gurghean 9

II. REFERATE GENERALE

Hepatitele cronice virale secundar autoimune

Coman Tanasescu, Radu Tanasescu 11

Boala cronica de rinichi - modalitate de abordare integrata a insuficientei renale cronice (partea I)

Gabriel Mircescu, Cristina Capusa 17

Rinichiul în hipertensiunea portala din ciroza

D.Olteanu 29

Importanta diagnosticului precoce al limfoamelor non - Hodgkin

Dan Isacoff 37

III. CONTRIBUTII ORIGINALE

Tulburari ale comportamentului alimentar la adolescentii cu diabet zaharat tip 1

Mihaela Vlaiculescu, Iulia Calota, Ioana Bruckner 41

Adaptarea cardiaca la sportivi - studiu ecocardiografic

Ioana Tudor, Sanda Iliescu, D. Spataru, I.Bruckner 47

Insuficienta hepatica acuta în intoxicatiile cu ciuperci necomestibile

Catalina Lionte, L. Sorodoc, O. Petris, Beatrice Varvara, Victorita Laba, L. Teodorescu, S. Teleman 53

IV. ACTUALITATI ÎN TERAPEUTICA

Rolul actual al nitrailor în tratamentul anginei pectorale stabile

Dragos Vinereanu, Natalia Niculescu, Andrea Ciobanu 59

Noi directii terapeutice în tratamentul pacientilor cu infectie cronica VHC

nonresponderi la terapia conventionala cu Interferon 67

V. PREZENTARE DE CAZ

Trombembolism pulmonar asociat neoplasmului pulmonary

Andrei - Dumitru Margulescu, Roxana Cristina Sisu, Leonida Gherasim 71

Lista reclamelor din acest numar 52



FELOCORD®

Felodipină 5 mg; 10 mg

EFICIENT ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

pentru inima TA



- Cost redus/tratament
- Doză unică zilnică
- Eficient și bine tolerat în HTA și angina pectorală
- Siguranță - adecvat pentru pacienții cu patologie asociată (renală, diabet)
- Se asociază cu alte antihipertensive: eficacitatea crește, tolerabilitatea nu se modifică

Drajeuri cu eliberare prelungită

Substanță activă produsă de Esteve Quimica - Spania



Promedic

Societate mixtă româno-franceză
Splaiul Unirii nr. 313, București, sector 3
Companie certificată GMP

EDITORIALE

COMPORTAMENTUL ALIMENTAR AL DIABETICILOR ADOLESCENȚI

Dan Isacoff

Adolescența este o perioadă a creșterii în care au loc modificări biologice rapide concomitent cu creșterea activității fizice, cognitive și emoționale. În această perioadă de dezvoltare, tinerii caută să-și găsească propria identitate și se pregătesc de separarea de familie. Fiind o perioadă de dezvoltare, la diabetici, adolescența se asociază cu perturbarea controlului metabolic. Dintre adolescenți, fetele au risc mai mare de apariție al dezechilibrării controlului metabolic. În comparație cu băieții, fetele cu diabet tip 1 au creșterea medie a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) de la prepubertate la pubertate cu 0,92%. Dată fiind importanța dietei în managementul diabetului tip 1, acești bolnavi au risc crescut pentru apariția tulburărilor de comportament alimentar. Datele din literatură sunt discordante, unele studii raportând prevalența mare, iar în alte studii au existat diferențe nesemnificative între adolescenții cu și cei fără diabet.

Chiar dacă abaterile alimentare nu sunt mai frecvent întâlnite la adolescenții cu diabet tip 1, ele nici nu par să se însoțească de un control glicemic mai prost și cu risc de apariție a complicațiilor. Totuși, femeile tinere care au avut tulburări de comportament alimentar au avut de peste 3 ori mai frecvent retinopatie decât femeile cu comportament alimentar normal (86% față de 24%). Aproximativ 15-40% din femeile tinere cu diabet manipulează dozele de insulină sau le omit. După publicarea rezultatelor studiului Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) s-a impus identificarea și tratamentul intensiv a redus semnificativ complicațiile diabetului, dar unul din efectele secundare ale acestei terapii a fost creșterea în greutate. Astfel, 48% dintre adolescenții din DCCT au devenit supraponderali, în comparație cu numai 28% din cei care au fost tratați convențional(15). Câștigul ponderal crește posibilitatea apariției unor atitudini și comportamente alimentare particulare, mai ales la adolescente.

Adolescența este o perioadă de dezvoltare în care imaginea corpului capătă interes particular și a fost documentată în această perioadă la femei prevalența crescută a tulburărilor de comportament alimentar. Mărirea corpului, inclusiv creșterea ponderală, imaginea corporală, adolescența și sexul feminin sunt factorii care prezic apariția atitudinilor și comportamentului alimentar, atât la subiecții normali, cât și la diabetici.

Adolescentul, înainte de a fi diagnosticat cu diabet, are scădere ponderală care este percepută, în special de adolescente, ca fiind dorită. După începerea tratamentului cu insulină începe să câștige în greutate și devine nesatisfăcută de propriul corp. Creșterea ponderală și insatisfacția corporală pot duce la comportament alimentar nesănătos, renunță la dozele de insulină pentru a scădea în greutate sau pentru a-și menține greutatea. În managementul adolescentului cu diabet trebuie să existe un parteneriat între părinte-copil armonios, care să nu conducă la riscul apariției unui comportament alimentar ce poate avea implicații asupra sănătății adolescentului. Tulburările alimentare la adolescenții cu diabet zaharat tip 1 pot fi

Spitalul Clinic Colțea, București
Clinica Medicală

EDITORIALE

asociate cu o comunicare deficitară între părinte și adolescent, lipsa de încredere în familie, stare conflictuală și sprijin neadecvat.

Rezultatele publicate în acest număr al revistei de Medicină Internă de către colectivul de la Spitalul Malaxa demonstrează că adolescenții cu diabet zaharat asociază frecvent tulburări ale comportamentului alimentar, dar acestea sunt nespecifice și subclinice, fără complicații metabolice majore. Rezultatele acestui studiu par discordante cu cele din literatură, dar trebuie ținut cont de faptul că la această clinică există o experiență îndelungată în educația bolnavilor. De fapt, un

neajuns al studiului îl consider că nu precizează gradul educației bolnavilor studiați, deoarece tulburările de comportament alimentar raportate de bolnavi nu sunt decât episodice pentru că au avut control metabolic acceptabil.

Rezultatele acestui studiu al colectivului de la spitalul Malaxa impun folosirea pe scară mai largă a chestionarelor de tip Eating Attitudes Test (EAT) completate cu cele Diabetes Eating Problems Survey (DEPS) și scala mediului familial (Family Environment Scale-Revised, FES-R).

EDITORIALE

DE LA CĂSUȚA PITICILOR LA PATUL SPITALULUI - O POVESTE A NECUNOAȘTERII -

Ion Bruckner

În toate cărțile copiilor apare o căsuță de pitici în sau lângă o frumoasă ciupercă cu partea superioară a pălăriei roșie cu puncte albe. Toți cei care au făcut excursii în pădure o cunosc și îi apreciază frumusețea. Dar această frumusețe este, cum de altfel deseori se întâmplă, înșelătoare. Este *Amanita muscaria*, o ciupercă recunoscută ca otrăvitoare. Dar nu aceasta este problema, căci știind că este frumoasă și otrăvitoare, nimeni nu o consumă, ci numai o admiră. Ca în poveștile pentru copii, însă, ea are o rudă mai modestă în aparență, cu pălărie albă, ușor de confundat cu ciuperca de bălegar - comestibilă, dar foarte toxică - *Amanita phalloides*. Cunoșcătorii știu a deosebi ciupercile comestibile de cele otrăvitoare, nu după nume sau frumusețe, ci după criterii de formă foarte clare. Necunoșcătorii sau amatorii, însă, riscă ușor să se intoxice și, în caz de incoștiență sau necinste, să intoxice și pe alții. În lucrarea Cătălinei Lione și a colaboratorilor publicată în acest număr al revistei noastre este descrisă una dintre complicațiile extrem de severe ale intoxicației cu ciuperci - insuficiența hepatică acută. Într-o perioadă de 2 ani au fost urmăriți 61 de pacienți, ceea ce ar da o medie lunară de 2,5 bolnavi pe lună. Dat fiind că în aproximativ 8 luni anual (octombrie - mai) nu se pot întâlni asemenea intoxicații, rezultă că în cele 4 luni rămase, incidența rămâne foarte mare - circa 7-8 cazuri lunar. Tabloul clinic grav, cu dezvoltare progresivă relativ rapidă după o aparentă "indigestie" care urmează ingestiei de ciuperci, trebuie să trezească suspiciunea oricărui medic care se confruntă cu asistenta de urgență. Mortalitatea relativ mică (aproximativ 10%) nu trebuie să inducă în eroare, în literatură se citează serii cu mortalitate peste 50%. Este remarcabil faptul că în seria descrisă, peste două treimi din cazuri apar la persoane peste 30 ani, la care consumul din incoștiență sau teribilism, nu poate fi incriminat. Autorii subliniază valoarea prognostică a hipoglicemiei, a cărei apariție a precedat decesul în toate cazurile. Din păcate, autorii fac numai limitate considerații terapeutice, dar nu trebuie să omitem în asemenea cazuri încercarea de a diminua, înainte de apariția sindromului hepatotoxic, sarcina toxică prin provocarea de vărsături, tratamentul simptomatic (atropina în sindromul muscarinic) și tratamentul de supleere hepatică și renală. Prin incidența ridicată în unele perioade ale anului, gravitatea și, parțial, imprevizibilitatea evoluției, intoxicația cu ciuperci este o clară ilustrare a unui caz în care prevenirea (prin neconsumarea de ciuperci necunoscute sau procurate de la persoane fără calificare) este mai simplă, mai sigură și mai ieftină decât tratamentul.

Spitalul Clinic Colțea, București
Clinica Medicală

Vasilip®. Prietenul inimii tale.

Totdeauna am dorit o viață sănătoasă, fericită și lungă. Am luptat cu tenacitate împotriva bolii și am căutat un aliat care să ne ajute în lupta noastră - un prieten de suflet care să ne stea alături cu loialitate.

**Vasilip**

simvastatină

comprimate filmate de 10 mg, 20 mg, 40 mg



*Ceea ce caută fiecare filozof,
natura a dăruit numai delfinului:
darul prieteniei dezinteresate,
altruiste.*

Plutarh

Compoziție: 1 comprimat conține 10 mg, 20 mg sau 40 mg simvastatină. **Indicații:** Boală coronariană, hiperlipidemie. **Dozare:** Doza inițială recomandată este de 10 sau 20 mg. Doza zilnică maximă este de 80 mg. La pacienții cu insuficiență renală, care iau ciclosporină, doza zilnică de simvastatină este de 10 mg și nu se recomandă o creștere ulterioară a dozei. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la oricare dintre ingredientii medicamentului, boală hepatică activă sau creșterea persistentă, de cauze neclare, ale transaminazelor plasmatiche, porfiria, sarcina și alăptarea. **Precauții:** Dacă nivelele aspartat aminotransferaze (AST) și/sau alanin aminotransferazei (ALT) cresc mai mult de trei ori peste cele normale, tratamentul va fi întrerupt. Poate apărea o creștere a activității creatininkinazei musculare (CK), clinic nesemnificativă, dar, în cazuri rare, poate apărea miopatie. Așadar se poate manifesta printr-o creștere marcată a nivelului enzimelor, de mai mult de 10 ori peste concentrația normală, precum și prin mialgie și/sau rigiditate și slăbiciune musculară. În cazurile cele mai severe, poate apărea rabdomioliză, ce duce la insuficiență renală acută. Riscul miopatiei este crescut la pacienții care fac tratament concomitent cu medicamente ce cresc nivelul plasmatic al simvastatinei sau îl accentuează efectul. Riscul miopatiei este de asemenea crescut la pacienții cu insuficiență renală severă. Siguranța și eficacitatea simvastatinei nu au fost stabilite la copii și adolescenții de până la 18 ani. **Interacțiuni:** Administrarea concomitentă de simvastatină și ciclosporină, derivaj ai acidului folic, nisozid, eritromicină, dantromicină, ketoconazol, itraconazol, nefazodonă și ritonavir, poate produce miopatie cu rabdomioliză și insuficiență renală. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă cu warfarina sau digoxina. **Reacții adverse:** Simvastatina este bine tolerată de majoritatea pacienților. Pot apărea: constipație, greață, flatulență, dispepsie, durere abdominală, diaree, vârsături, oboseală, tulburări de somn și valori crescute ale enzimelor hepatice; mai rar pot apărea amețeli, cășeală, slăbiciune musculară, purici și căderea părului. Un grup de reacții adverse semnificative, dar foarte rare, sunt tulburările musculare (miopatia). Foarte rar poate apărea rabdomioliza, ce poate duce la insuficiență renală. **Supradozare:** În cazul supradozării, se vor aplica măsuri generale: monitorizare și menținerea funcțiilor vitale, prevenirea absorbției medicamentului. **Mod de prezentare:** 28 de comprimate filmate de 10 mg, 20 mg și 40 mg.

Informații suplimentare se pot obține de la producător:
KRKA, s. r. l., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, www.krka.si

50 de ani împliniți



EDITORIALE

HIPERTROFIA VENTRICULARĂ - ÎNTRE FIZIOLOGIC ȘI PATO- LOGIC -

Adriana Gurghean

Interesul legat de adaptarea morfologică și/sau funcțională a cordului determinată de efortul fizic este motivat, pe de o parte, de numărul mare de sportivi de performanță, iar pe de altă parte, de accidente cardiovasculare severe (ex. Moartea subită) la atleți care deși rare, au un impact psihologic considerabil.

În același timp, dezvoltarea tehnicilor imagistice în ultima decadă, a permis o mai bună înțelegere a modificărilor adaptative ce caracterizează cordul sportiv. Cu toate acestea, încercarea de a diferenția aceste modificări fiziologice de cele patologice (cardiomiopatii) este dificilă și face din acest subiect o problemă controversată.

Articolul intitulat "Adaptarea cardiacă la sportivi - studiu ecocardiografic" este original prin faptul că are ca subiect de studiu această categorie aparte de populație, propunându-și evaluarea diferențiată a modificărilor cardiace în funcție de tipul de efort (aerob vs anaerob).

Din punct de vedere morfologic, observațiile studiului se înscriu în datele din literatură; la nivelul întregului lot se remarcă dilatarea cavității ventriculare stângi, precum și creșterea masei și volumului telediastolic ventricular, comparativ cu lotul martor, încadrându-se totuși în limitele normale pentru vârstă.

Raportat la tipul de efort, datele morfologice diferă în ceea ce privește grosimea pereților, hipertrofia ventriculară stângă (la limita superioară a normalului) fiind prezentă numai la tipul de efort aerob.

Modificările funcționale ce rezultă din studiu sugerează adaptarea la efortul aerob printr-o relaxare mai bună exprimată prin creșterea raportului E/A transmitral în condițiile unei funcții sistolice comparabile între cele trei loturi. Date similare privind adaptarea funcțională sunt înregistrate și în literatură, fără a exista o explicație clară pentru aceste modificări. Probabil evaluarea funcției diastolice numai cu ajutorul parametrilor clasici de umplere diastolică (E, A, E/A) este insuficientă și poate constitui o limită a studiului, fiind necesară folosirea unor indicatori suplimentari (viteza de propagare a fluxului — Vp, în M mod color Doppler sau măsurarea vitezelor de relaxare cu ajutorul Doppler tisular) — mai puțin dependenți de condițiile de încărcare.

Dificultatea încadrării modificărilor morfologice și/sau funcționale ale cordului la atleți ca fiziologice sau patologice și trasarea unei limite în acest sens necesită metode suplimentare de investigare. Se pune însă problema dacă acestea sunt justificate din punct de vedere al raportului cost-beneficiu, fiind poate necesare la categoria de sportivi cu risc de evenimente cardiovasculare (istoric familial de sincopă, moarte subită, cardiomiopatii). În același timp, nici metodele de screening la sportivii de performanță nu includ evaluarea ecocardiologică, limitându-se la anamnează (alela D) implicate în răspunsul diferențiat la efort.

SISTEMUL
"GÂNDEȘTE"
PREA RAPID
SAU
PREA LENT ?

Ibutin® este singurul produs care conține trimebutină sub formă de comprimate cu **eliberare prelungită** a substanței active. Ibutin® are rol modulator al activității motorii gastrointestinale.

ibutin® 300 mg
trimebutină

- dispepsia funcțională
- sindromul de intestin iritabil
- constipația funcțională
- patologia digestivă funcțională multiplă



REFERATE GENERALE

HEPATITELE CRONICE VIRALE SECUNDAR AUTOIMUNE

Coman Tănăsescu, Radu Tănăsescu

REZUMAT

Spitalul Clinic Colentina,
București

În cursul evoluției hepatitelor cronice virale produse de virusurile hepatice B, C, D pot apărea autoanticorpi caracteristici diferitelor tipuri de hepatite autoimune. În aceste cazuri se poate discuta despre hepatite cronice virale secundar autoimune. Cunoașterea acestei situații particulare este necesară pentru a putea diferenția acest tip de hepatite cronice virale de hepatitele autoimune asociate cu hepatite cronice virale cu care ele pot fi confundate. Diferențierea are o extrem de mare importanță practică dat fiind tratamentul diferențiat al celor două forme de hepatite cronice. Se fac considerații asupra rolului virusurilor în general și al celor hepatice în particular, în declanșarea procesului autoimun.

Cuvinte cheie: hepatite cronice, virusuri hepatice, autoimunitate

GENERALITĂȚI

Virusurile pot produce hepatite acute (virusurile hepatitice A, B, C, D, E, virusul herpetic, citomegalus, Epstein-Barr) sau hepatite cronice (virusurile hepatitice B, C și D).

Infecțiile cronice cu virusurile hepatitice B, C și D reprezintă o cauză principală a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice.

Virusul hepatitic B (VHB), singurul virus hepatitic ce conține ADN, a infectat aproximativ 2 miliarde de persoane din populația globului și este prezent, în ciuda vaccinării populației, la peste 350 milioane de persoane, fiind cea mai răspândită infecție cronică virală. Indivizii infectați reprezintă aproximativ 5% din populația globului și sunt expuși riscului de deces datorită acestei infecții. Se știe că hepatita cu virus B este a zecea cauză de mortalitate, fiind responsabilă pentru peste 1 milion de decese anual prin ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular (1). În România, incidența portajului cronic de virus B este medie, fiind între 2-7%, comparativ cu arii de incidență maximă (peste 8% - China, Africa, Asia de sud-est) sau de incidență minimă (sub 2% - Europa occidentală, America de Nord, Australia). Hepatita acută produsă de VHB este de obicei asimptomatică și are tendința de autolimitare în majoritatea cazurilor. Modul de evoluție este determinat mai ales de vârsta la care se produce infecția. Astfel nou-născuții rămân purtători ai infecției în 90-95% din cazuri, în timp ce adulții numai în 10%. La persoanele infectate cronic virusul continuă un proces de replicare foarte activă, zilnic producându-se între 10^{11} și 10^{13} virioni. O proporție de 15-40% dintre indivizii infectați cu VHB pot dezvolta peste 15-25 ani de evoluție hepatită cronică, ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular, VHB reprezentând în 80% cauza cancerului hepatic (2).

Virusul hepatitic C (VHC), virus ARN, infectează în prezent 170 milioane de persoane de pe întreg globul. În România incidența acestei infecții este medie, fiind de 2-5%. Tendința de cronicizare a infecției acute este prezentă la 70-80% din persoanele cu hepatită acută. Infecția cronică determină, în medie după 25-40 ani de boală, apariția hepatitei cronice și cirozei hepatice, evoluția fiind mai lentă decât la persoanele infectate cu VHB. De asemenea, infecția cronică poate fi complicată de apariția carcinomului hepatocelular, a limfomului malign non-hodgkinian și de o mare varietate de manifestări extrahepatice, unele consecință sigură a infecției cu VHC, iar altele probabil simple coincidențe. În timpul infecției, ritmul de multiplicare a VHC este foarte susținut, aproximativ 10^{10} virioni pe zi și caracterizat de o mare variabilitate a populației virale, cu o frecvență crescută a mutațiilor. Se prezumează că în anii viitori rata deceselor datorate infecției cu VHC va avea o curbă ascendentă.

Virusul hepatitic delta (VHD) este un virus ARN defectiv care produce hepatită numai în prezența

virusului B. Aproximativ 5-10% dintre indivizii infectați cu virus B au concomitent și virus delta. Infecția are un caracter endemic în Orientul Mijlociu, Africa de Nord și unele țări Mediteraneene și epidemic în America de Sud, în regiunea tropicală. În Europa de Vest și America de Nord infecția este neobișnuită afectând numai populația cu mare risc (ex. drogați i.v.). În Balcani și în România virusul delta continuă să reprezinte o problemă prin incidența sa. Suprainfecția cu VHD a unui purtător de VHB duce la hepatită cronică în 90% din situații. Hepatita cronică cu VHD este cea mai severă formă de hepatită cronică virală, prin caracterul său rapid progresiv.

Terapia actuală a hepatitelor cronice virale este terapia antivirală, care utilizează citokine antivirale (interferon) și analogi de nucleotide (lamivudină, ribavirină).

Hepatita autoimună este o formă de hepatită cronică a cărei etiologie nu este cunoscută. Incidența ei este mult mai redusă decât a hepatitelor virale: 0,1-0,2 cazuri la 100.000 indivizi în Europa de Vest. Ea se caracterizează prin prezența unor autoanticorpi serici față de antigene specifice ficatului sau față de antigene ubicuitare, prin creștere a gamaglobulinelor serice și răspuns favorabil după corticoterapie. În hepatitele autoimune, markerii virusurilor hepatitice sunt absenți. În funcție de autoanticorpii prezenți, hepatitele autoimune se împart în trei tipuri: tip I (antinucleari, antimușchi neted, anti-ASGPR), tip II (anti-LKM 1,2,3 - microsom ficat-rinichi 1,2,3, anti-GOR, anti-LC1-citosol hepatic 1) și tip III (anti-SLA/LP- antigen solubil hepatic/antigen ficat pancreas).

După descoperirea markerilor serici ai VHB, în anii 70 s-a considerat mult timp că formele virale și autoimune de hepatită cronică sunt două categorii strict diferențiate de boală, oarecum antagonice. Această concepție s-a dovedit ulterior ca nefiind corespunzătoare realității. Observații în acest sens au fost efectuate și în România. În 1988 am publicat date despre hepatita cronică activă cu AgHBs prezent secundar autoimună (3).

CADRUL NOSOLOGIC

Hepatitele cronice virale secundar autoimune reprezintă o categorie de hepatite cronice ce îndeplinesc următoarele condiții :

- sunt hepatite cronice definite pe baza semnelor de inflamație hepatică cu durată de peste 6 luni (creștere a aminotransferazelor, semne histologice)
- sunt prezenți markerii ai virusurilor hepatitice B, C, D.
- sunt prezenți autoanticorpi caracteristici hepatitelor autoimune

În practica clinică, asocierea acestor evenimente poate apărea în două situații:

- a. consecința unei evoluții particulare a unor

HEPATITELE CRONICE VIRALE SECUNDAR AUTOIMUNE

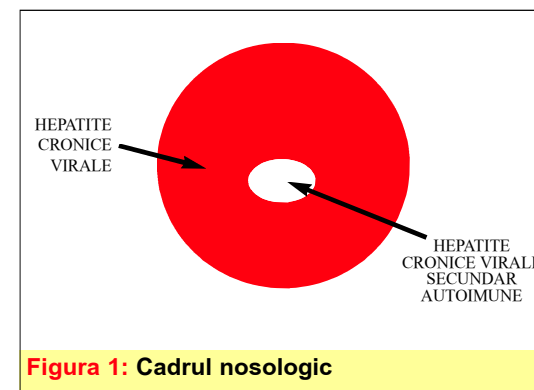


Figura 1: Cadrul nosologic

hepatite cronice virale, pe parcursul cărora infecția cronică virală determină apariția unor manifestări autoimune serice concretizate prin apariția unor autoanticorpi. Astfel, această categorie de bolnavi pot fi încadrați în marea categorie a pacienților cu hepatite cronice virale (figura 1) care au secundar manifestări autoimune;

b. pacienți care au hepatită autoimună ca boală principală, dar au concomitent și hepatită cronică produsă de un virus hepatitic. La această categorie de pacienți este prezent un sindrom overlap între hepatită autoimună și hepatită cronică virală (fig.2), iar aspectul

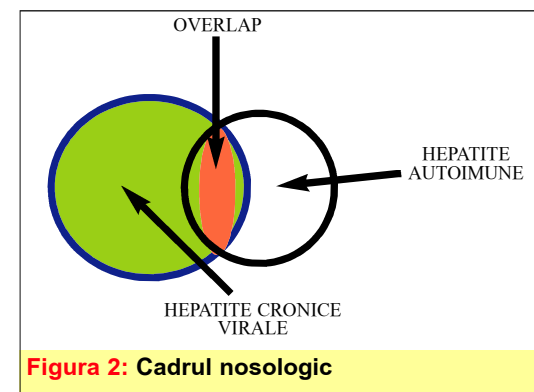


Figura 2: Cadrul nosologic

autoimun al bolii este mult mai bine exprimat decât la prima categorie de pacienți.

Diferențierea acestor două tipuri de boală este esențială nu numai pentru stabilirea unui diagnostic corect, ci mai ales pentru instituirea unui tratament adecvat, fără riscul expunerii la efectele adverse ale terapiei.

PATOGENIE

Deși etiologia hepatitei autoimune nu este cunoscută, asupra mecanismelor patogenice par a se contura unele ipoteze:

- prezența pe suprafața hepatocitelor a depozitelor de IgG ce prezintă un model linear

de imunofluorescență presupune existența unei reacții față de antigene dispuse difuz pe membrana hepatocitară;

- infiltratul inflamator din ficat este alcătuit mai ales din limfocite B și limfocite T helper și are un rol în producerea citolizei mediate imun;
- prezența celulelor dendritice prezentatoare de antigen în zonele de inflamație este dovada existenței unui mecanism imun al necrozei hepatocitare.

Explicația declanșării cascadei de fenomene ce vor determina apariția agresiunii autoimune asupra hepatocitului nu este pe deplin clară. Pe de o parte, este admis unanim rolul terenului genetic ce favorizează producerea de fenomene autoimune - ex. rolul haplotipului HLA A1, B8, DR3 în predispoziția la apariția hepatitei autoimune de tip I. Pe de altă parte, un posibil trigger al autoimunității îl reprezintă infecțiile în general, iar infecțiile virale în particular.

Se consideră că infecțiile pot determina producerea de fenomene autoimune prin trei mecanisme:

1. *mimetismul molecular* - existența unor locusuri antigenice comune între virus și antigenele hepatocitare. Răspunsul imun direcționat inițial către antigenele agentului infecțios, se va dirija ulterior către antigenele hepatocitare asemănătoare acestora, determinând apariția unei boli autoimune. Reacțiile autoimune de acest tip pot continua și după dispariția antigenului viral declanșant. Mimetismul molecular se pare că ar putea să explice fenomenele autoimune declanșate de VHC, virusul herpetic (HSV 1), virusul citomegal (CMV) și virusurile T limfotrope 1 și 2.

2. *activarea limfocitului „by-stander (martor ocular)”* - procesul de apărare față de un antigen microbial conduce la apariția unei reacții autoimune față de un autoantigen, prin activarea limfocitului T prezent, oarecum întâmplător, în mediul de reacție. Inflamația produsă de virus are drept consecință necroza hepatocitară și eliberarea unor antigene autologe față de care limfocitul T autoreactiv va deveni reactiv.

3. *rolul superantigenelor* - care sunt peptide produse de virusuri capabile de activare a limfocitelor T fără restricție HLA și fără sensibilizare specifică a limfocitului T, deoarece ele se fixează pe lanțurile Vβ variabile. Ele pot reactiva astfel de 100.000 ori mai multe celule T decât pe calea clasică, concomitent fiind posibilă activarea limfocitelor T autoreactive și declanșarea reacției autoimune.

În ciuda acestor posibile explicații nu este demonstrată o legătură certă și constantă între virusuri și apariția autoimunității. Dimpotrivă, prezența semnelor de infecție virală este un contra-argument în stabilirea diagnosticului de hepatită autoimună. Numai în cazul hepatitelor cronice virale secundar autoimune cele două procese, cel infecțios și cel autoimun, sunt prezente concomitent, fapt ce face cu atât mai mult necesară găsirea unei explicații pentru acest fenomen.

VIRUSURILE ȘI HEPATITA AUTOIMUNĂ

Virusul hepatitic A (VHA) produce hepatite acute care nu evoluează spre cronicizare, dar, foarte rar, el poate fi cauza apariției unor hepatite autoimune de tip I. VHA nu este un virus citopatic, la fel ca și celelalte virusuri hepatitice. Liza hepatocitului infectat este consecința prezenței pe suprafața hepatocitară a unor antigene hepatocitare sau virale față de care se va dezvolta reacția imună citotoxică. Această reacție este asemănătoare, atât ca aspect umoral, cât și ca aspect histopatologic cu cele din hepatita autoimună (5). În cursul hepatitei acute cu VHA, în perioada ce urmează creșterii maxime a titrului aminotransferazelor, pot apărea anticorpi antinucleari, antimușchi neted sau anti-receptor pentru asialoglicoproteine (ASGPR) (6). În literatură sunt descrise câteva situații când acest fenomen se cronicizează, apărând hepatita autoimună (7, 8, 9) și demonstrând realitatea legăturii între infecția virală și apariția secundară a fenomenelor autoimune. De altfel, aspectul histologic al hepatitei acute HVA este foarte asemănător cu cel al hepatitei autoimune, prin prezența infiltratului inflamator bogat în plasmocite și aspectul de „piecemeal necrosis”, fapt ce poate ridica probleme de diagnostic corect chiar și unui anatomicolog experimentat (5). De asemenea este interesant de remarcat că, deși nici VHB și nici VHC nu sunt virusuri citopatice, acest aspect biptic al inflamației acute nu este prezent decât în hepatita acută VHA.

Aceste cazuri de hepatită autoimună declanșată de VHA reprezintă o exemplificare a posibilului mecanism al legăturii dintre virusurile hepatitice și autoimunitate, prin ilustrarea ipotezei activării limfocitului autoreactiv prezent și el, inițial ca simplu spectator, la procesul în care va fi implicat. În cursul procesului de inflamație ce se desfășoară concomitent cu sensibilizarea limfocitului T față de antigenele VHA, pe suprafața hepatocitului vor fi prezente alături de antigenele virale și antigenele receptorului pentru asialoglicoproteine. Acesta este cel mai cunoscut component al unui complex macromolecular denumit lipoproteina specifică hepatică (LSP — liver specific protein) din care mai face parte și alcool-dehidrogenaza. Receptorul, în mod normal aflat pe partea sinusoidală a membranei hepatocitare, este probabil mai bine exprimat datorită inflamației și modificărilor concomitente ale membranei hepatocitare.

În cursul hepatitei acute VHA, anticorpii anti-ASGPR apar înaintea detectării celulelor T sensibilizate față de acest antigen (6), fapt ce arată că limfocitele B sunt sensibilizate înaintea limfocitelor T față de ASGPR. Ulterior se produce și sensibilizarea limfocitelor T față de ASGPR, dar în mod normal acest proces, firesc în cursul hepatitei acute VHA, se autolimitază.

Pentru ca procesul să se cronicizeze și să se instaleze o hepatită autoimună este necesară prezența

unei defect genetic, care exprimă un deficit al limfocitelor T CD4+ inductoare ale limfocitelor T CD8+ supresoare. Aceste limfocite, prezente la populația normală, determină o limitare a răspunsului imun, care în condițiile sensibilizării limfocitelor T și B și ale deficitului de control al acestui proces va duce la apariția unei reacții autoimune perpetue (10) și instalarea unei hepatite autoimune de tip I.

Virusul hepatitic B nu este asociat cu declanșarea unei hepatite autoimune decât în două cazuri descrise în literatură. (11, 12).

Virusul hepatitic C determină apariția unor fenomene autoimune care au sugerat inițial că el ar fi un potențial agent etiologic al hepatitei autoimune tip II. Anticorpii caracteristici acestei forme de hepatită autoimună - anti-LKM1 - au drept țintă antigenică citocromul P450IID6 (CYP2D6), ce face parte din grupul enzimelor P450. S-a constatat existența unor locusuri antigenice comune între CYP2D6 și VHC sau virusul herpes simplex tip 1 (HSV 1). Astfel există asemănări între secvența 310-324 a aminoacizilor din structura regiunii E1 a VHC, aminoacizii 156-170 ai proteinei IE175 a HSV 1 și aminoacizii 254-271 din structura CYP2D6. (13).

Asemănări antigenice încrucișate, dificil de interpretat, s-au mai constatat între secvențe din regiunea NS5B a VHC, virusul citomegal și CYP2D6₂₀₄₋₂₀₉ (14) sau între proteine din *Salmonella typhimurium*, virusul limfotrop T 1 și 2 și CYP2D6₂₃₉₋₂₇₁ (15). În ciuda acestor fapte, nu există decât un singur caz descris în literatură ce poate demonstra rolul VHC în apariția hepatitei autoimune. În acest caz, în cursul unei hepatite acute cu VHC, apar inițial anti-LKM1 IgM, apoi anti-LKM1 IgG reactivi față de CYP2D6₂₅₇₋₂₆₉, aspecte ce pledează pentru hepatită autoimună produsă de infecția cu VHC (16).

Spre deosebire de această situație, hepatita cronică cu VHC secundar autoimună pare mai frecventă. Deși prima observație asupra prezenței anti-LKM1 la bolnavi cu infecție cronică cu VHC sugerează o frecvență semnificativă a acestui fenomen, fiind considerată un posibil argument în favoarea rolului VHC în producerea hepatitei autoimune tip II (17), studii ulterioare arată pe de o parte, că incidența acestei asocieri este mult mai redusă fiind întâlnită la numai 10% din hepatitele cronice VHC (18,19), iar pe de alta, că anti-LKM1 prezenți în hepatita autoimună diferă de anti-LKM1 ce apar ca fenomen autoimun secundar în hepatitele cronice cu VHC. Astfel, anti-LKM1 din hepatita autoimună reacționează cu CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂ și CYP2D6₂₅₇₋₂₆₉, spre deosebire de anti-LKM1 din hepatita virală secundar autoimună ce reacționează cu alte secvențe antigenice ale CYP2D6 (20, 21)

În concluzie, nu există o corelație etiologică între virusurile hepatitice și hepatitele autoimune. Nici alte virusuri, care ar fi putut fi implicate în etiologia hepatitelor autoimune (Epstein-Barr, HSV, CMV,

virusurile limfotrope) nu s-a demonstrat că pot juca acest rol. Astfel, este dificil să explicăm și patogenia fenomenelor autoimune din hepatitele cronice virale secundar autoimune. Deși în acest caz agentul etiologic potențial este prezent, mecanismul apariției acestor fenomene rămâne încă incert.

Hepatita cronică cu VHB secundar autoimună

Autoanticorpii asociați cu infecția cronică VHB aparțin tipului I de hepatită autoimună. Ei pot fi anticorpi antinucleari sau anticorpi antimușchi neted și apar cu o incidență de 10-40%. În hepatita secundar autoimună titrurile sunt sub 1/320. În România este posibil ca hepatita VHB autoimună secundară să apară mai ales la pacienți purtători ai haplotipului HLA-Bw35-Cw4 (3).

VHB se poate însoți de crioglobulinemie, de obicei asimptomatică, în cca. 10-15 % din cazuri, în comparație cu incidența de cca. 40% a crioglobulinemiei în boala cronică de ficat, indiferent de etiologia ei.

Formele de hepatite dominate de autoimunitate (situații „overlap” între hepatită virală B și hepatită autoimună) sunt definite de prezența unuia sau ambilor anticorpi la titruri peste 1/320, iar uneori și de asocierea anticorpilor pANCA, în absența markerilor VHB.

Hepatita cronică VHC secundar autoimună

În infecția cronică VHC incidența autoanticorpilor este de trei ori mai mare decât incidența manifestărilor clinice corespunzătoare. Acești autoanticorpi se împart în două categorii:

- asociați unei hepatite virale autoimune secundare:
 - anti-LKM1
 - anti-GOR, anti citosol (LC1)
 - antinucleari,
 - antimușchi neted,
 - anti CD69, pANCA
 - anti-antigen nuclear de proliferare celulară (anti-PCNA)
- asociați unor manifestări sistemice - crioglobuline (incidență 40-90%)
 - factor reumatoid (70%)
 - anticardiolipinici
 - antitirodieni
 - antitrombocitari

Anticorpii anti-LKM1 au fost descriși anterior. Prezența lor face necesară diferențierea de sindromul overlap hepatita autoimună tip II/hepatită cronică VHC. Un prim criteriu l-ar putea constitui identificarea secvențelor antigenice din structura CYP2D6 cu care reacționează anti-LKM1 prezenți în respectivul caz, dar acest lucru nu este posibil în practica zilnică. Pacienții cu hepatită virală secundar autoimună sunt

peste 40 ani, au titru al aminotransferazelor moderat crescut, și titruri mici ale anti-LKM1. Pacienții cu overlap hepatită autoimună/hepatită virală sunt de obicei sub 40 ani, au valori mari ale aminotransferazelor și titruri mari ale anti-LKM1. Dacă sunt prezenți și anticorpii anti-LC1, diagnosticul de hepatită virală secundar autoimună este exclus.

Anticorpii anti-GOR par a avea drept epitop o secvență comună nucleului hepatocitar, nucleocapsidei VHC și nucleocapsidei HTLV-1. Apariția anti-LKM1 și anti-GOR sugerează ipoteza intervenției mecanismului patogenetic de mimetism molecular. Totodată antigenul GOR poate fi considerat un exemplu de proteină endogenă retrovirală, care, activată de infecția cu VHC, poate reacționa ca un autoantigen .

Anticorpii anti CD69 au fost observați la pacienți cu hepatită cronică cu VHC în proporție de 38,7%, prezența lor fiind asociată cu un răspuns mai slab la terapia cu interferon alfa (22).

Anti-PCNA este un autoanticorp asociat cu lupusul eritematos sistemic. PCNA este o proteină auxiliară a ADN polimerazei, fiind indispensabilă pentru proliferarea celulară. Producerea acestor anticorpi poate fi întâlnită, atât în infecția cronică cu VHB, cât și cu VHC, fără ca bolnavii să aibă manifestări clinice de boală lupică. Ea este atribuită unei proliferări celulare anormale în cursul infecției cronice cu aceste virusuri hepatitice și este un alt exemplu al modului în care virusurile hepatitice se pot asocia cu manifestări autoimune serologice (23).

Hepatita cronică VHD secundar autoimună

Pacienții pot prezenta anticorpi antitimocitari, anti-lamină nucleară C și anti-LKM3. Anti-LKM3 au ca epitop un membru al familiei glucuronosyltransferazei (UGT). El este exprimat pe exonul 2-5 al familiei 2-UGT. Anti-LKM3 prezent în hepatita cronică VHD diferă de anti-LKM3 ce poate să apară, foarte rar, în hepatita autoimună de tip II, care are drept epitop 1-UGT. Autoanticorpii din hepatita autoimună este mult mai omogen și are ca epitop o regiune bine conservată a proteinei UGT, în timp ce autoanticorpii ce apare în infecția VHD este mai heterogen și recunoaște mai mulți epitopi (24).

TERAPIA HEPATITELOR CRONICE VIRALE SECUNDAR AUTOIMUNE

Stabilirea cât mai precisă a diagnosticului face posibilă evitarea efectelor nedorite ale terapiei. Prezența autoanticorpilor presupune discutarea prezenței hepatitei autoimune concomitente, diagnosticată conform criteriilor de diagnostic admise în prezent, sau numai a unor manifestări serice ale autoimunității.

REFERATE GENERALE

Tratamentul hepatitelor cronice virale secundar autoimune se face, la fel ca și cel al hepatitelor cronice virale, conform ghidurilor în vigoare, utilizând interferon și analogi ai nucleotidelor. Este cunoscut faptul că interferonul, fiind o citokină cu efecte pleiotrope poate exacerba fenomenele autoimune concomitente, mai ales atunci când ele corespund unei boli autoimune.

Acești bolnavi trebuie supravegheați permanent monitorizând titrul virusurilor și al autoanticorpilor

pentru a putea opri la timp o terapie necorespunzătoare. Ori de câte ori, în cursul terapiei antivirale a acestor bolnavi vom constata o creștere inexplicabilă a titrului aminotransferazelor sau apariția unor manifestări sistemice sau serologice de tip autoimun va trebui să revizuim diagnosticul, existând riscul să ne aflăm în situația unui overlap hepatită autoimună/hepatită cronică virală nedagnosticat, situație în care prima indicație terapeutică o reprezintă terapia imunosupresivă.

Bibliografie

1. Lee WM. Hepatitis virus B infection. N Engl J Med 1997; 337:1733-45
2. Lok AS. Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346: 1682-1683
3. C.Tănăsescu, D.Micu, C.Codreanu, Doina Ilinea, N.Manolescu, Luiza Schioiu, S.Purice. HbsAg Positive Secondary Autoimmune Active Hepatitis. Immunogenetic Aspects. Rom J Intern Med 1988, 26, 1, 53-56
4. Mizuno M, Brown WR, Vierling IM. Ultrastructural immunohistochemical localization of the asialoglycoprotein receptor in rat hepatocytes. Gastroenterology 1984;87:763-9
5. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis?. Autoimmun.Rev. 2004; 3:61-69
6. Vento S, Mc Farlane BM, Mc Sorley CG et al. Liver autoreactivity in acute virus A B and non-A, non-B hepatitis. J Clin Lab Immunol 1988;25:1-7
7. Vento S, Garofano T, Di Pierri G et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type I in susceptible individuals. Lancet 1991;337:1183-7
8. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am J Gastroenterol. 1994;89:106-108
9. Huppertz HI, Treichel U, Jeschke R et al. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. J Hepatol 1995;23:204-8
10. Vento S, O'Brien CJ, Mc Farlane IG et al. T-cell inducers of suppressor lymphocytes control liver-directed autoreactivity. Lancet 1987;1:886-8
11. Laskus T, Slusarczyk J. Autoimmune chronic active hepatitis developing after acute type B hepatitis. Dig Dis Sci 1989;34:1294-7
12. Becheur H, Valla D, Liorot MA et al. Concurrent emergence of hepatitis B e antigen-negative hepatitis virus variant and autoimmune hepatitis cured by adenine arabinoside monophosphate. Dig Dis Sci 1998;43:2479-82
13. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. J Clin Invest 1991;88:1370-8
14. Kerker N, Mahmoud A, Muratori L et al. New viral triggers of autoreactivity to cytochrome P450D6, the target of liver kidney microsomal autoantibody. J Hepatol 1999;30(suppl 1):58
15. Gueguen M, Boniface O, Clerc F et al. Identification of the main epitope on human cytochrome P450 IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. J Autoimmun 1991;4:607-15
16. Vento S, Cainelli F, Renyini C et al. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. Lancet 1997;350:1298/9
17. Lenzi M, Balardini G, Fusconi M et al. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. Lancet 1990; 335:258-9
18. Gregorio GV, Bracken P, Mieli-Vergani G et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C and herpes simplex virus type 1 is not increased in children with liver kidney microsomal type 2 autoimmune hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:534-7
19. Vergani D. LKM antibody: getting in some target practice. Gut 2000;46:449-50
20. Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O et al. Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type-1 antibodies (LKM1) Eur J Immunol 1993;23:1105-11
21. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. Liver 2001;21:225-32
22. Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S et al. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C : a candidate marker for predicting the response to interferon therapy. Intervirology. 2003; 46:56-65
23. Tzang BS, Chen TY, Hsu TC et al. Presentation of autoantibody to proliferating cell nuclear antigen in patients with chronic hepatitis B and C virus infection. Ann Rheum Dis 1999; 58:630-634
24. Manns MP, Obermayer-Straub P. Viral induction of autoimmunity : mechanisms and examples in hepatology. J Viral Hepat 1997; 4 Suppl 2:42-47.

REFERATE GENERALE

BOALA CRONICĂ DE RINICHI - MODALITATE DE ABORDARE INTEGRATĂ A INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

- PARTEA I -

Gabriel Mircescu, Cristina Căpușă

REZUMAT

Stadiul terminal al insuficienței renale cronice este rezultatul final al bolilor cronice progresive ale rinichiului. Deoarece efortul medical, social și financiar al îngrijirii bolnavilor prin metode de substituție a funcțiilor renale este foarte mare, merită întreprinse toate eforturile pentru prevenirea sau încetinirea progresiei bolii. Există intervenții terapeutice care pot întârzia evoluția progresivă a bolilor renale dacă sunt aplicate din stadiile incipiente.

Termenii utilizați curent pentru descrierea stărilor patologice cu scăderea ratei de filtrare glomerulară sunt insuficient definiți, ceea ce îngreunează detectarea precoce a bolilor renale cronice și comunicarea între diferitele specialități medicale. Aceasta contribuie la îndrumarea tardivă către nefrolog și, implicit, la îngrijirea suboptimală a bolnavilor renali cronici. Reiese necesitatea unei definiții clare, unanim acceptată și lipsită de ambiguități. Articolul subliniază avantajele conceptului de "Boală cronică de rinichi", explică semnificația și clasificarea sa și pledează pentru utilizarea sa drept instrument unitar de comunicare între diferitele categorii de medici, precum și între medici - factori responsabili ai serviciilor de sănătate pe de o parte, respectiv, medici - pacienți.

Cuvinte cheie: boală cronică de rinichi; epidemiologia bolilor renale; insuficiență renală cronică; comunicare medic-medic și medic-pacient.

Adresa de corespondență:

Dr. Gabriel Mircescu
conferențiar universitar,
UMF Carol Davila București
șef Clinică - Departamentul de
medicină internă și nefrologie
Spitalul Clinic de Nefrologie
"Dr. Carol Davila"
București, Calea Griviței nr. 4, sector 1
tel: 2129194; fax: 2129126
e-mail: cdavilla@rdsnet.ro
gmircescu@hotmail.com

Dr. Cristina Căpușă
Asistent universitar,
UMF Carol Davila București
Departamentul de medicină internă
și nefrologie
Spitalul Clinic de Nefrologie
"Dr. Carol Davila"

ESTE NECESARĂ ABORDAREA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLILOR RENALE?

Importanța medicală, socială și economică majoră a bolilor renale, care sunt considerate a avea o frecvență relativ redusă, derivă din potențialul lor evolutiv spre insuficiență renală cronică (IRC). O serie de studii populaționale au demonstrat că reducerea ratei de filtrare glomerulară (*marker* al IRC) este factor de risc independent pentru evenimentele cardio-vasculare, numărul de spitalizări și decese^{1,2}. Aceste observații subliniază caracterul de problemă de sănătate publică pe care îl are insuficiența renală cronică încă înainte de stadiul care impune terapie de substituție a funcțiilor renale (TSFR).

Abordarea epidemiologică este indispensabilă în nefrologie pentru elaborarea și aplicarea unor programe coerente de profilaxie. Aceasta apare ca o necesitate mai ales în ultimile decenii datorită progreselor continue înregistrate în domeniul TSFR, care au permis supraviețuirea unui număr din ce în ce mai mare de bolnavi, și implicit la creșterea continuă a costurilor medicale. În 2001, aproximativ 1,5 milioane de bolnavi erau sub tratament substitutiv renal în întreaga lume, iar ritmul de creștere este de 6-7% pe an³. Resursele financiare alocate acestei modalități de tratament sunt impresionante: deși bolnavii aflați în tratament substitutiv renal reprezintă numai 0,6% din populația SUA, pentru ei sunt cheltuite 6% din bugetul alocat sănătății⁴, iar în România, numai tratamentul bolnavilor dializați (0,02% din populație) consumă 6,7% din bugetul anual de sănătate⁵.

O serie de programe de sănătate adresate bolilor cronice, mai ales cardio-vasculare, au demonstrat că profilaxia este deosebit de eficientă, atât în termeni medicali, cât și în termeni economici, atunci când este construită pe date valide și are obiective precise. Astfel de programe nu au fost propuse încă în nefrologie, îndeosebi din cauza descrierii incomplete a epidemiologiei bolilor renale. Nu există studii mari care să evalueze frecvența bolilor renale. Date derivate din studiile de supraveghere a stării de sănătate a populației sunt disponibile numai din SUA (NHANES III, condus în perioada 1988-1994) și arată că 6,2 milioane de persoane în vârstă de peste 12 ani au creatininemie 1,5 mg/dL, iar prevalența estimată a nefropatiilor cu sau fără insuficiență renală este de 10,9%^{6,7}. Din cauza condițiilor particulare ale SUA - unde diabetul zaharat și hipertensiunea arterială sunt principalele cauze ale insuficienței renale - această prevalență extrem de înaltă nu poate fi utilizată ca referință pentru alte zone. În plus, descrierea populației la risc și a factorilor de progresie este, în acest moment, puțin conturată pentru bolile renale, deși se discută din ce în ce mai mult în termeni de „epidemie renală”.

Există date convingătoare care susțin că bolnavii cu afecțiuni renale cronice sunt o categorie populațio-

nală expusă riscurilor de complicații serioase și costisitoare, la care aplicarea precoce și sistematică a unor măsuri terapeutice eficiente poate modifica evoluția bolii⁸. Reducerea cu numai 10% a ratei de declin funcțional renal la toți bolnavii cu filtrat glomerular mai mic de 60 ml/min/1,73 m² ar putea reduce costurile cumulative estimate până în 2010 (în SUA) cu 18,56 miliarde \$⁹.

Rezultă că trebuie întreprinse toate eforturile pentru o abordare epidemiologică a bolilor renale cronice, bazată pe terminologie și criterii de diagnostic unitare.

ESTE SATISFĂCĂTOARE DEFINIȚIA ACTUALĂ A INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE ?

Descrierea stărilor clinice cu filtrat glomerular scăzut, cea mai importantă consecință a bolilor renale parenchimatose, nu recunoaște o terminologie unitară sau definiții clare și uniforme. Numeroși termeni folosiți în prezent pentru descrierea acestor cazuri sunt imprecizi și pretează la confuzii și suprapuneri nosologice. Într-un studiu al referințelor bibliografice indexate pe Medline, Hsu și Chertow au conchis că noțiunea de insuficiență renală cronică (*“chronic renal failure”*) este utilizată pentru a descrie un spectru larg al deficitului funcțiilor renale, care variază de la aproape normal (*clearance*-ul creatininei 75 ml/min) până la stări care necesită dializă¹⁰.

Insuficiența renală cronică este definită drept „sindrom caracterizat fiziopatologic prin incapacitatea rinichilor de a-și asigura normal funcțiile, cu etiologie multiplă (peste 300 de cauze), având ca substrat morfopatologic leziuni organice ireversibile (bilaterale sau unilaterale în caz de rinichi unic congenital sau dobândit)¹¹. Are o evoluție cronică, stadială, progresivă către exitus (Figura 1).

Definițiile variază însă de la autor la autor și în tratatele internaționale de referință nu mai este prezentată nici măcar descrierea tuturor stadiilor evolutive. Descrierea se concentrează asupra stadiilor avansate de decompensare sau a acelor în care este necesară introducerea mijloacelor de substituție a funcțiilor renale, caracterizate prin tulburări fiziopatologice extrem de interesante, dar stadiile inițiale, în care intervenția terapeutică este posibilă, sunt trecute cu vederea. Ca urmare, majoritatea practicienilor sunt puțin familiarizați cu acestea.

Termeni ca „uremie” care desemnează „stadiul insuficienței renale în care apar manifestări viscerale” sunt incorect utilizați, cu sensul mai larg de insuficiență renală. De asemenea, semnificația termenului de „*failure*” („decompensare”) se pierde la traducerea din limba engleză și diferența importantă față de „insuficiență” (*insufficiency*) dispăre. Astfel, „*renal failure*” este greșit tradus și înțeles ca insuficiență renală în

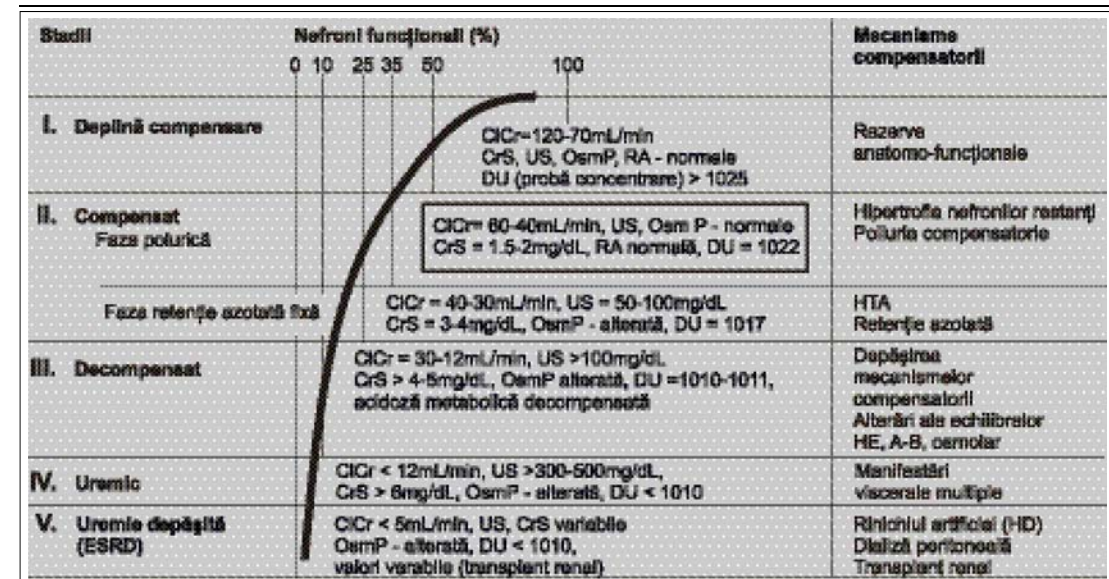


Figura 1: Stadiile insuficienței renale cronice (CICr: *clearance*-ul creatininei endogene; CrS: creatininemie; US: uree serică; OsmP: osmolaritate plasmatică; RA: rezervă alcalină; DU: densitate urinară; HE: hidro-electrolitic; A-B: acido-bazic; ESRD: *end stage renal disease*; HD: hemodializă).

general și nu ca stadiu al IRC. Mai mult, este larg utilizată, de asemenea incorect, noțiunea de „boală renală în stadiu terminal” care în forma originală — *end-stage renal disease* — desemnează numai bolnavii cu insuficiență renală cronică aflați sub tratament substitutiv renal în SUA și are o conotație administrativă (asigură rambursarea costului tratamentului prin programul Medicare al Guvernului SUA).

Elementul fundamental de diagnostic al insuficienței renale cronice îl constituie reducerea filtratului glomerular, dar marea majoritate a practicienilor ignoră că valori stabil mai mari decât 1,2-1,4 mg/dL ale creatininei serice pot reflecta o reducere de peste 50%, potențial ireversibilă, a masei funcționale renale. Mai mult, o disfuncție renală semnificativă poate fi prezentă, chiar dacă valorile creatininei serice (folosită în mod uzual drept indicator al insuficienței renale) sunt normale¹².

Confuziile nosologice inerente datorită multitudinii termenilor incomplet definiți care sunt utilizați pentru descrierea insuficienței renale și a absenței unor criterii comune de diferențiere a stadiilor bolii, conduc la ignorarea frecventă a stadiilor inițiale, tocmai acelea în care intervențiile terapeutice pot întârzia progresia bolii.

Rezultă că în prezent nu există o definiție satisfăcătoare a insuficienței renale cronice, fapt care are implicații conceptuale și practice nedorite. Schimbul valid de informații între diferitele niveluri de asistență medicală este subminat atât pe plan național cât, mai ales, internațional.

SUNT CONCLUDENTE MODALITĂȚILE CURENTE DE EVALUARE A EPIDEMIOLOGIEI BOLILOR RENALE ?

Datele epidemiologice obținute din analiza morbidității și mortalității utilizând codificarea bazată pe Clasificarea Internațională a Bolilor nu sunt suficient de relevante. Pe de o parte, frecvența bolilor renale este aparent redusă: în România, mortalitatea prin boli ale aparatului reno-urinar (cod N00-N99) a fost în anul 2002 de 0,11‰ (0,88% din numărul total de decese), iar în SUA de 0,4‰ (1,6% din totalul deceselor), de peste 20 de ori mai mică decât cea determinată de bolile inimii (Tabelul 1)^{13,14}.

Pe de altă parte, deși o detaliere operantă a afecțiunilor renale a devenit disponibilă după anul 2001, consecutiv reviziei a X-a a Clasificării Internaționale a Bolilor, persistă deosebiri de încadrare determinate de criterii diferite de diagnostic. Lipsa criteriilor unitare de clasificare și de diagnostic este responsabilă într-o măsură notabilă și de dificultățile de comparare (și de interpretare) a datelor epidemiologice existente chiar în diferite registre specializate, cum sunt cele de biopsii renale sau cele de dializă și transplant. Astfel, comparația structurilor etiologice insuficienței renale cronice în diferite părți ale lumii relevă deosebiri importante, care pot fi atribuite și diferențelor de diagnostic, deși datele primare au fost regrupate de un grup internațional de experți, pentru a anula diferențele de clasificare (Tabelul 2)¹⁵.

REFERATE GENERALE

Tabelul 1. Principalele cauze de deces în România (2002) și SUA (2001)

Cauza de deces	România (2002) ¹³			SUA (2001) ¹⁴		
	Decese	% din total	% locuitori	Decese	% din total	% locuitori
Boli ale inimii	56 509	20,96	2,52	700 142	28,97	2,46
Boli cerebro-vasculare	55 210	20,47	2,46	163 538	6,77	0,57
Neoplazii	43 191	16,02	1,93	533 768	22,09	1,87
Boli ale aparatului respirator	15 325	5,68	0,68	123 013	5,09	0,43
Leziuni traumatice	14 509	5,38	0,65	101 537	4,20	0,36
Diabet zaharat	1 687	0,63	0,08	71 372	2,95	0,25
Boli ale aparatului genito-urinar	2 380	0,88	0,11	38 480	1,59	0,14
Total decese	269 666	100,00	12,04	2 416 425	100,00	8,48

Tabelul 2. Principalele cauze ale insuficienței renale cronice la bolnavi tratați prin TSFR în perioada 1980-1994

	ANZDATA ^{15,*}	EDTA ^{15,*}	USRDS ^{15,*}	RRR ^{5,*}
Boli ale arterelor renale (%)	7,8	10,0	28,1	6,0
Glomerulonefrite (%)	35,0	12,4	15,5	48,4
Diabet zaharat (%)	14,2	12,7	31,8	6,6
Nefropatii interstițiale: infectioase, obstructive (%)	10,4	15,9	4,9	15,2
Boli congenitale (%)	0,6	0,9	0,3	0,7
Boli renale familiale, ereditare (%)	9,8	9,5	3,5	8,3
Nefropatii toxice (%)	12,9	3,8	0,6	4,8
Neoplazii (%)	1,3	2,9	1,6	-
Diverse (%)	1,5	2,2	1,7	4,6
Cauze necunoscute/incerte (%)	6,6	29,8	12,2	6,4
Total bolnavi (numar)	13 674	318 315	550 323	2 284

* ANZDATA - Registrul australian; EDTA - Registrul european; USRDS - Registrul SUA; RRR - Registrul Renal Român^{5,15}

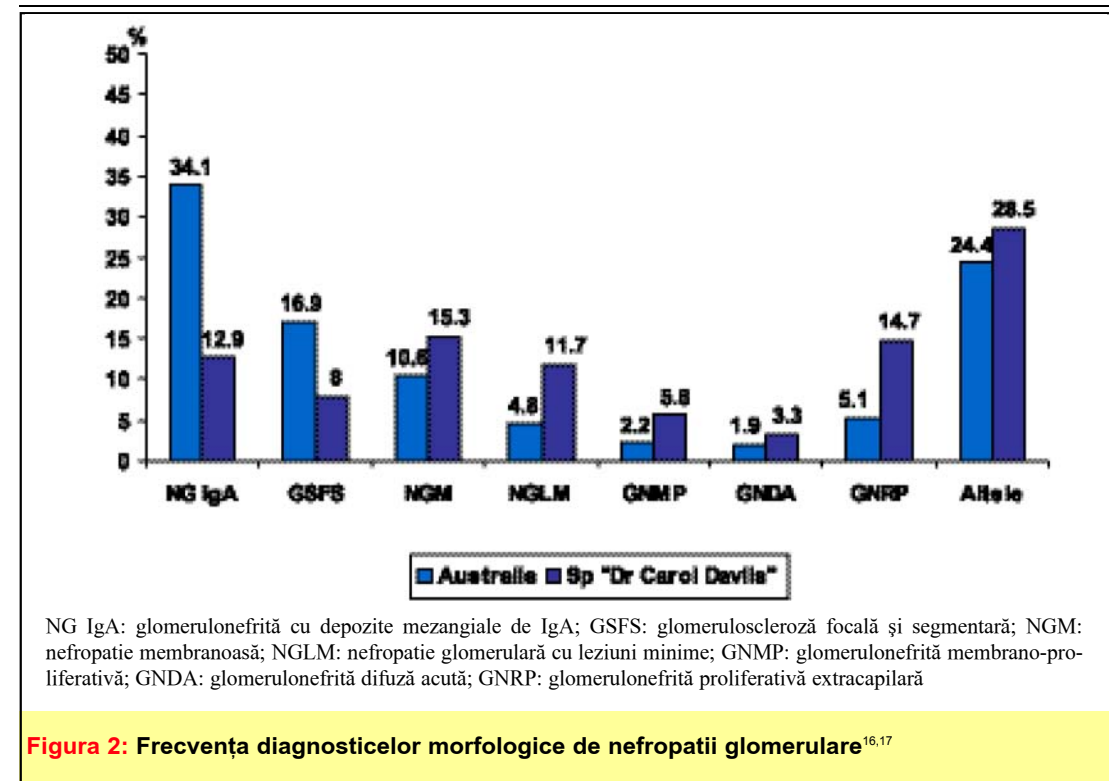
Nici chiar comparațiile datelor histologice nu sunt ușor de interpretat, deoarece sunt influențate de modul cum se face indicația de biopsie renală, de posibilitățile tehnice și de criteriile de diagnostic. În datele registrului australian, cele mai frecvent diagnosticate sunt nefropatiile glomerulare cu depozite mezangiale de IgA, urmate de glomeruloscleroza focală și segmentară, în timp ce în Spitalul „Dr Carol Davila”, cele mai frecvente sunt nefropatiile membranoase, urmate de cele proliferative extracapilare (Figura 2)^{16,17}.

Rezultă că nici una dintre modalitățile curente nu satisface integral cerințele unei descrieri globale a epidemiologiei bolilor renale.

ASIGURĂ DEFINIȚIILE CURENTE COMUNICAREA ?

Îndrumarea tardivă a bolnavului renal cronic către serviciile specializate de nefrologie este recunoscută drept o problemă frecventă în toate țările, asociată cu prevalența ridicată a indicatorilor de prognostic nefavorabil (anemie, hipoalbuminemie), cu îngrijirea insuficientă în etapele pre-dializă (inclusiv utilizarea redusă a eritropoietinei și absența fistulei arterio-venoase native la inițierea hemodializei), precum și cu creșterea mortalității¹⁸. Până la 40% dintre bolnavii cu IRC încep TSFR într-un interval de maxim 6 luni de la luarea în

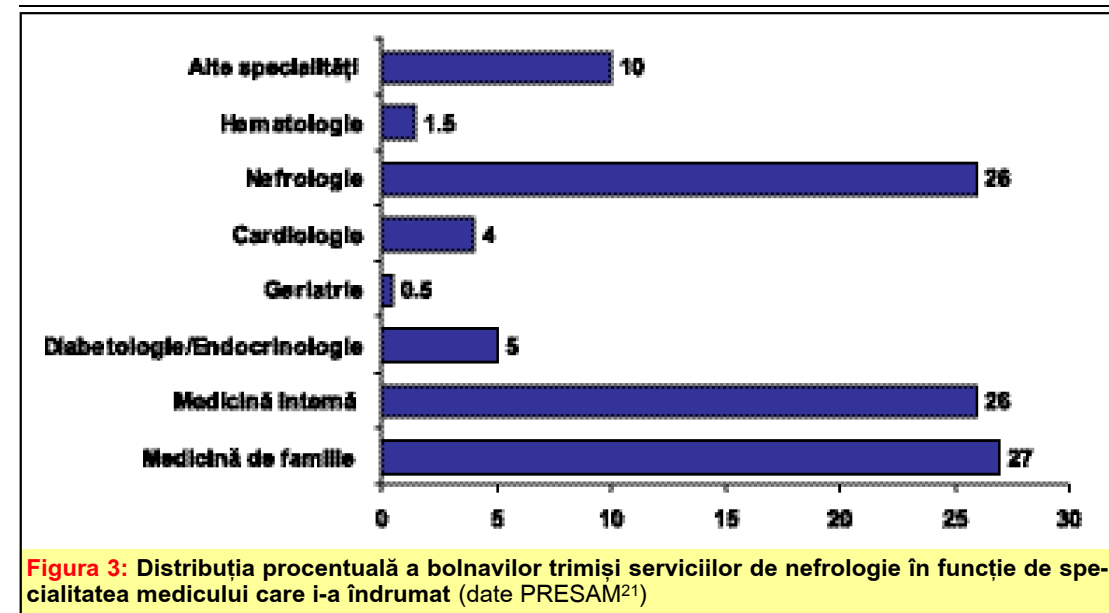
BOALA CRONICĂ DE RINICHI - O ABORDARE INTEGRATĂ A INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE



evidență într-un centru de nefrologie¹⁹. În SUA, numai 52,5% dintre bolnavi au fost examinați prima dată de nefrolog cu mai puțin de un an înaintea inițierii dializei, iar 32% au beneficiat de aceasta cu mai puțin de 4 luni înainte¹⁸. În consecință, în majoritatea cazurilor nu este timp suficient pentru aplicarea strategiilor preventive

de reno- și cardio-protecție sau pentru pregătirea adecvată a pacientului în vederea TSFR^{18,19}.

Cu toate că majoritatea bolnavilor incluși în studiul PRESAM (*Pre-dialysis Survey on Anemia Management*) erau sub îngrijire nefrologică de peste 1 an (57%), totuși o proporție importantă (32%) pot fi



REFERATE GENERALE

considerați drept tardiv trimiși la nefrolog, deoarece au necesitat inițierea dializei în cel mult 6 luni după primul consult nefrologic²⁰. Mai mult, rata de filtrare glomerulară estimată prin *clearance*-ul creatininei la prima vizită în centrul de nefrologie a fost sub 10 mL/min la peste 35% dintre cazuri²¹, ceea ce denotă un grad avansat al declinului funcțional renal, când este improbabil ca inițierea intervențiilor terapeutice să poată influența semnificativ cursul evolutiv al bolii. Au existat diferențe notabile în privința nivelului mediu al RFG în funcție de specialistul care a trimis bolnavul. Cele mai mari valori ale *clearance*-ului mediu al creatininei le-au avut bolnavii proveniți de la medicii de familie (23,1 mL/min) și diabetologi/endocrinologi (23,9 mL/min), în timp ce la polul opus s-au situat cazurile trimise de internști (16,8 mL/min) și alți nefrologi (13,6 mL/min)²¹. Un aspect interesant relevat de studiul PRESAM este și structura bolnavilor ajunși într-un centru de dializă în funcție de specialitatea medicului care a îndrumat bolnavul (**Figura 3**). Este demn de remarcat procentul scăzut al cazurilor trimise de către diabetologi și cardiologi (5%), cele două specialități medicale care au în îngrijire pacienții cu cele mai frecvente cauze de afectare renală cronică secundară (diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și bolile vaselor renale).

Una dintre cauzele îndrumării tardive către nefrologi este și monitorizarea inadecvată a bolnavilor cu risc crescut de dezvoltare a bolilor renale cronice. De exemplu, 86% dintre practicienii care asigură îngrijirea primară au raportat testarea bolnavilor diabetici cu metode de evidențiere a proteinuriei totale și numai 58% au utilizat și test pentru microalbuminurie (dar sub o treime dintre aceștia au ales o metodă adecvată în acest scop)⁴. Mai mult, numai 42% dintre diabeticii urmăriți în sistem de medicină primară timp de 1 an și, respectiv, 62,7% dintre cei spitalizați efectuaseră un examen de urină⁴. Deși 31,3% dintre diabeticii internați au avut proteinurie la examenul sumar de urină, această anomalie a fost înregistrată în fișa medicală de către practicianul de îngrijire primară la numai 7,8% (!)⁴. Sub 10% dintre medicii generaliști chestionați au indicat că ar trimite la nefrolog un diabetic cu microalbuminurie și numai 28% ar trimite bolnavul dacă acesta ar avea creatininemie 3 mg/dl⁴.

Concluzia care se impune din analiza datelor expuse este că detectarea și îngrijirea stadiilor inițiale ale afecțiunilor rinichiului este deficitară și variază notabil între specialitățile medicale. Din păcate, reiese o tendință îngrijorătoare de ignorare a existenței bolii renale manifestată tocmai de acele categorii de medici care îngrijesc numeroși pacienți expuși factorilor de inițiere și agravare a injuriei rinichiului, precum specialiștii în boli de nutriție, cardiologie și medicină de familie.

Deficiențele de comunicare există, de asemenea, între medici și pacienți. Acest fapt este ilustrat de rezul-

tatele unui studiu asupra gradului de conștientizare a bolii de către pacienții cu boală cronică de rinichi în diferite stadii de severitate a declinului funcțiilor renale, conform cărora sub 45% dintre cei cu BCR în stadiile 1-4 aveau cunoștință de afecțiunea lor (iar dintre bolnavii cu filtrare glomerulară moderat scăzută, între 30-59 ml/min/1,73m², numai 22% erau la curent cu această condiție)²². Principalii factori asociați cu necunoașterea bolii cronice de rinichi care au fost identificați în acest studiu (antecedente de hipertensiune arterială, sexul masculin și apartenența etnică - afro-americani) au permis autorilor să sugereze că factorii majori de risc pentru BCR, precum hipertensiunea arterială sunt ignorați, că grupurile de bolnavi cu risc crescut nu sunt investigate corespunzător și că există inegalități în privința accesului la îngrijiri medicale²². Notabil este faptul că, deși peste 90% dintre subiecții cu BCR fuseseră examinați de către un medic în ultimul an înaintea studiului, numai 36,4% deveniseră conștienți de starea lor patologică²². Aceasta este cu atât mai semnificativ cu cât gradul de cunoaștere de către pacienți a altor afecțiuni cronice precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau hipercolesterolemia severă variază între 60-76%²².

Șansele de a transmite publicului larg mesaje inteligibile referitoare la insuficiența renală și la măsurile de prevenție secundară a acesteia sunt, în aceste condiții, minime, ceea ce anulează din start unul dintre obiectivele fundamentale ale abordării epidemiologice. Mai mult, cuvântul „renal” care este uzual folosit în limbajul medical este mai dificil de înțeles de către bolnavi și familiile acestora, decât cel de „rinichi”, mult mai accesibil.

Rezultă că modalitățile curente de definire și încadrare a IRC nu corespund cerințelor comunicării eficiente medic-medic și medic-pacient.

POATE FI INFLUENȚATĂ EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE ?

Dată fiind natura progresivă a bolilor cronice de rinichi, au fost propuse numeroase intervenții terapeutice menite să reducă ritmul deteriorării funcționale renale, apreciată prin rata de filtrare glomerulară: controlul valorilor crescute ale presiunii arteriale, reducerea proteinuriei, restricția dietetică de proteine, combaterea hiperlipemiei și hipercolesterolemiei, corecția anemiei și a hiperfosfatemiei.

Dacă în privința efectelor unora dintre aceste modalități (corecția anemiei sau hiperfosfatemiei, de exemplu) nu există în prezent date concludente, în schimb beneficiul altora a fost susținut de studii controlate și meta-analize.

Reducerea presiunii arteriale sistolice cu 10 mmHg sub valoarea de 145 mmHg a fost asociată cu scăderea vitezei de reducere a filtrării glomerulare cu 1ml/min pe an²³. Administrarea inhibitorilor enzimei de conver-

BOALA CRONICĂ DE RINICHI - O ABORDARE INTEGRATĂ A INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

sie a angiotensinei a dovedit beneficii independente asupra încetinirii progresiei BCR față de efectele lor de scădere a presiunii arteriale⁶. O meta-analiză a studiilor clinice controlate a arătat reducerea declinului RFG cu 1,6 ml/min pe an la bolnavii tratați cu inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei față de cei care nu au primit acest tratament (*Maki* și col, citat de *Fried*)²⁴.

Terapia hipolipemiantă a fost dovedită a reduce ritmul de deteriorare a ratei de filtrare glomerulară cu 1,9 ml/min pe an într-o meta-analiză a studiilor prospective, controlate²⁴.

Spre deosebire de acestea, dieta hipoproteică are efecte favorabile mai restrânse, reducerea declinului RFG fiind de numai 0,53 ml/min pe an, într-o meta-analiză similară²⁵.

În concluzie, există argumente suficiente pentru a afirma că, în prezent, sunt disponibile mijloace eficiente, capabile să încetinească viteza de reducere a funcțiilor renale pe parcursul bolilor cronice de rinichi.

Din cele expuse, reiese că nu există un acord privind definiția și criteriile de stadializare a IRC, ceea ce crează dificultăți de diagnostic (mai ales al fazelor incipiente), dar și de comunicare între diferite categorii de medici și între medic și pacient. Din aceste motive, aplicarea metodelor terapeutice care pot încetini progresia bolii nu este posibilă pe scară largă. Rezultă necesitatea unui concept unitar de abordare epidemiologică a bolilor cronice ale rinichiului. *National Kidney Foundation (NKF)* a elaborat un asemenea concept: „Boala cronică de rinichi” (*Chronic Kidney Disease*), concretizat în K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), ghid de evaluare, clasificare și stratificare a bolii cronice de rinichi⁶.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Boală cronică de rinichi (BCR) desemnează un spectru larg de suferințe ale rinichilor, de la leziuni subclinice fără reducerea ratei de filtrare glomerulară, până la insuficiența renală în stadiul uremic care impune TSFR⁶. Este, mai degrabă, un concept epidemiologic decât unul clinic. Permite evaluarea în populația generală a epidemiologiei bolilor renale, precum și definirea complicațiilor și evoluției acestora. Oferă un limbaj comun diferitelor categorii de medici, publicului larg (inclusiv bolnavilor) și responsabililor serviciilor de sănătate, în scopul elaborării unor planuri terapeutice pe termen lung, adecvate fiecărui stadiu al BCR. Sistemul de clasificare stadială a BCR asigură cadrul pentru abordarea unitară a diagnosticului și tratamentului bolnavilor renali cronici, favorizează aplicarea măsurilor terapeutice preventive de încetinire a progresiei bolilor renale²⁶ și planificarea necesităților de tratament substitutiv renal⁵.

Deoarece introduce o nouă clasă diagnostică, parțial suprapusă peste noțiunea de insuficiență renală cronică, ar putea exista reticență la implementarea con-

ceptului atât din partea organizatorilor de sănătate, cât și a practicienilor și cadrelor didactice din învățământul medical. Principala limită care poate fi imputată noului concept este riscul de reducere a interesului pentru stabilirea diagnosticului de boală renală primară.

De aceea, subliniem că utilizarea conceptului de boală cronică de rinichi nu trebuie să înlocuiască diagnosticul entității anatomo-clinice de afecțiune renală și nu exclude terapia specifică adresată acestora.

DEFINIȚIE

Afirmarea bolii cronice de rinichi are la bază identificarea prin metode de laborator curente a afectării persistente a rinichiului și evaluarea funcției renale prin determinarea ratei de filtrare glomerulară, indiferent de tipul bolii renale (diagnosticul bolii de bază)^{6,27}.

Boala cronică de rinichi este definită drept (1) afectarea rinichiului sau (2) reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub 60 ml/min/1,73 m², cu durată de minim 3 luni⁶.

Afectarea rinichiului poate fi diagnosticată în absența cunoașterii etiologiei și constă în anomalii structurale sau funcționale reflectate prin:

- anomalii ale examenelor de urină: proteinurie, albuminurie, hematurie, leucociturie;
- anomalii ale analizelor din sânge: retenție azotată, diselectrolitemie, acidoză metabolică;
- anomalii ale investigațiilor imagistice renale;
- leziuni morfopatologice ale rinichilor la biopsia renală.

De obicei, afectarea rinichiului este certificată mai degrabă pe baza indicatorilor săi din investigațiile de urină, sânge și imagistice decât prin biopsie renală²⁷. Proteinuria persistentă este considerată *marker*-ul principal al afectării rinichiului²⁸. Inițial, afectarea rinichiului nu este obligatoriu asociată cu alterarea funcției renale, însă, în evoluție poate conduce la scăderea ratei de filtrare glomerulară^{6,26}. Pentru a fi considerați sugestivi pentru boala cronică de rinichi, indicatorii de leziune renală trebuie să persiste timp de cel puțin 3 luni.

Determinarea ratei de filtrare glomerulară este cea mai bună metodă pentru evaluarea globală a funcției rinichiului, atât la oameni sănătoși, cât și la bolnavi²⁷. Valoarea normală a RFG la adultul tânăr este 120-130 ml/min/1,73m² și scade progresiv pe măsura înaintării în vârstă, în medie cu 10 ml/min/1,73 m² pentru fiecare decadă peste 20-30 ani, astfel încât valoarea medie normală este de 70 ml/min/1,73 m² la vârsta de 70 ani⁶. Cu toate că reducerea filtrării glomerulare este o componentă a procesului de îmbătrânire, scăderea RFG la vârstnici este un factor predictiv independent al riscului de deces sau morbiditate cardio-vasculară²⁹. De asemenea, reducerea RFG la vârstnici impune ajustarea dozelor de medicamente în mod similar altor categorii de pacienți cu boală cronică de rinichi²⁷. Valoarea normală a RFG este influențată și de alți factori în afară de vârstă, astfel încât valori scăzute pot fi înregistrate în

REFERATE GENERALE

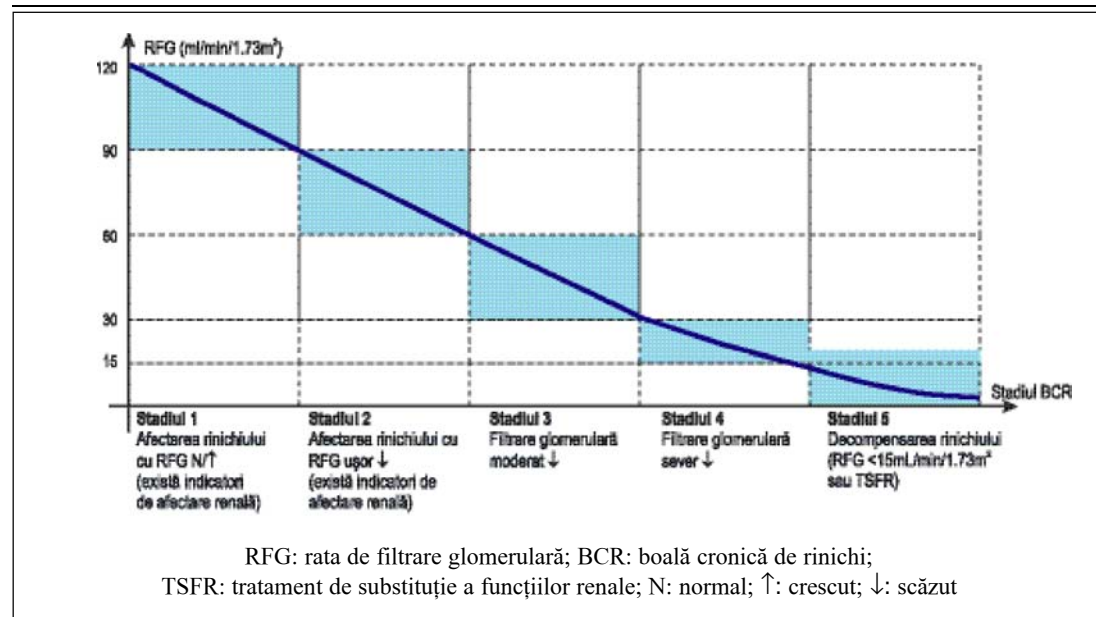


Figura 4: Standardizarea bolii cronice de rinichi

absența unei boli renale la subiecți cu vârste extreme, vegetarieni sau cei cu nefrectomie unilaterală. Din aceste motive, numai scăderea ratei de filtrare glomerulară sub 60 ml/min/1,73 m² este definitorie pentru boala cronică de rinichi, în timp ce pentru valorile cuprinse între 60-89 ml/min/1,73 m² BCR este afirmată doar dacă se asociază un indicator de afectare renală⁶.

Reducerea acută a RFG nu este obligatoriu semn de afectare a rinichiului, în schimb scăderea persistentă a filtrării glomerulare este deseori asociată cu leziuni renale. Limita de timp necesară pentru a defini scăderea cronică a RFG, care permite diagnosticul de boală cronică de rinichi a fost arbitrar stabilită la 3 luni⁶.

STADIALIZARE

Odată instalată, boala cronică de rinichi are o evoluție progresivă, patogenia progresiei fiind complexă, însă cu mecanisme finale comune, indiferent de natura afectării inițiale¹². Când RFG scade la mai puțin de jumătate din valoarea normală, se poate instala pierderea în continuare a funcției renale, chiar dacă boala de bază a devenit inactivă³⁰.

Modificările adaptative hemodinamice la nivelul nefronilor rezanți care produc creșterea filtrării glomerulare per nefron în scopul menținerii funcției excretorii a rinichiului lezat au efecte nefavorabile pe termen lung, în sensul că inițiază și perpetuează distrucția glomerulară^{12,30}. Creșterea presiunii capilare intraglomerulare prin mecanisme dependente de angiotensina II este principala adaptare a hemodinamicii glomerulare care este responsabilă de progresia

leziunilor renale³⁰.

Ca expresie a tendinței progresive a bolii cronice de rinichi a fost introdusă clasificarea stadială a acesteia, definită pe baza nivelului funcției renale evaluată prin rata de filtrare glomerulară (Figura 4).

Au fost descrise 5 stadii ale bolii cronice de rinichi⁶:

- stadiul 1: afectarea rinichiului cu filtrare glomerulară normală sau crescută - RFG = 90 ml/min/1,73m²;
- stadiul 2: afectarea rinichiului cu filtrare glomerulară ușor scăzută - RFG = 60-89 ml/min/1,73 m²;
- stadiul 3: filtrare glomerulară moderat scăzută - RFG = 30-59 ml/min/1,73 m²;
- stadiul 4: filtrare glomerulară sever scăzută - RFG = 15-29 ml/min/1,73 m²;
- stadiul 5: decompensarea rinichiului - RFG 15 ml / min/1,73 m² sau necesitatea tratamentului substitutiv renal.

Conform stadializării prezentate, decompensarea rinichiului este definită drept (1) scăderea RFG sub 15 ml/min/1,73 m² care este însoțită, în majoritatea cazurilor de simptome ale intoxicației uremice, sau (2) necesitatea inițierii terapiei de substituție a funcțiilor renale (dializă sau transplant renal) care, la unii pacienți, poate apare la valori mai mari ale RFG pentru a trata complicații ale insuficienței renale cu risc de creștere a mortalității și morbidității⁶.

Decompensarea rinichiului nu este sinonimă cu "end-stage renal disease" (tradusă curent, dar incorect drept "boală renală în stadiul terminal"), care este un termen administrativ utilizat în SUA și care cuprinde exclusiv bolnavii aflați sub tratament substitutiv renal²⁷.

Ghidul de practică medicală NKF-K/DOQI intro-

BOALA CRONICĂ DE RINICHI - O ABORDARE INTEGRATĂ A INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

Tabelul 3. Definiții operaționale ale stadiilor BCR și IRC

Boala cronică de rinichi			Insuficiența renală cronică	
Stadiu	Descriere	RFG (ml/min/1,73 m ²)	Stadiu	RFG (ml/min/1,73 m ²)
0	Risc crescut	>90 + factori de risc	Deplin compensat	120-70
1	Afectare renală cu RFG N/↑	>90		
2	Afectare renală cu RFG ușor ↓	60-89	Compensat	69-30
3	Afectare renală cu RFG moderat ↓	30-59		
4	Afectare renală cu RFG sever ↓	15-29	Decompensat	29-12
5	Decompensare renală	<15 sau TSFR	Uremic	<12
			Uremie depășită	<5 (TSFR)

duce în clasificarea BCR un "stadiu 0" care cuprinde persoanele cu risc crescut de a dezvolta boală cronică de rinichi. Acestea sunt definite ca persoane cu RFG =90 ml/min/1,73 m², fără semne de afectare renală, dar cu factori de risc pentru BCR⁶. Această categorie este importantă mai ales în scopul sensibilizării diferitelor specialități medicale privind grupurile populaționale care trebuie sistematic investigate pentru depistarea apariției stadiilor incipiente ale BCR.

Tabelul 3 redă tentativa de corelare a stadiilor recent definite ale bolii cronice de rinichi cu stadiile insuficienței renale cronice, așa cum sunt ele utilizate în practica medicală curentă din România (definite în Figura 1). O noutate introdusă de clasificarea NKF-K/DOQI este individualizarea categoriei de "risc crescut" care, fiind lipsită de semne ale afectării renale, nu este cuprinsă în descrierea stadială a insuficienței renale cronice, deși prezintă un interes deosebit mai ales sub aspectul aplicării măsurilor de profilaxie primară. De asemenea, ceea ce este curent catalogat drept stadiu deplin compensat și compensat al IRC, suferă o nuanțare mai detaliată în noua clasificare, funcție de limite cantitative ale ratei de filtrare glomerulară care au fost corelate cu instalarea unor complicații metabolice (de exemplu, prevalența anomaliilor metabolismului mineral osos este ridicată la bolnavii cu RFG 60 ml/min/1,73 m², dar expresia biochimică uzuală a acestora apare diferențiat: hiperfosfatemia este des întâlnită la RFG 60 ml/min/1,73 m², în timp ce hipocalcemia poate să nu apară decât la RFG 30 ml/min/1,73 m²)⁶. Aceasta oferă stadiilor nou definite avantajul unei mai bune omogenități din punct de vedere al tabloului clinico-biologic și al co-morbidităților. În sfârșit, stadiul 5

al BCR reunește stadiile uremic și de uremie depășită care, de fapt, cuprind bolnavi cu tablou mai mult sau mai puțin complet al intoxicației uremice, imposibil de corectat integral prin metodele de epurare extrarenală care asigură supraviețuirea, dar nu suplinesc funcțiile metabolică și endocrino-humorală ale rinichiului. O mențiune specială trebuie făcută pentru bolnavii cu transplant renal funcțional, la care ar fi, poate, mai corectă încadrarea în stadiul 2 al BCR.

Clasificarea stadială expusă a BCR este bazată pe gravitate, asemănător clasificărilor din alte discipline medicale (cardiologie, diabetologie etc), deoarece evoluția clinică a bolilor cronice de rinichi este spre agravare, iar riscul complicațiilor crește cu severitatea declinului funcțional renal⁶.

Principalul avantaj al noțiunii de "boală cronică de rinichi" constă în faptul că furnizează un instrument conceptual pentru încadrarea unitară a spectrului larg al afecțiunilor cronice ale rinichilor. Astfel, oferă un limbaj comun diferitelor categorii de furnizori și beneficiari ai serviciilor de sănătate. Totodată, subliniază caracterul cronic, progresiv al majorității bolilor renale și pune accent pe stadiile incipiente, în care aplicarea măsurilor terapeutice de protecție a rinichiului poate întârzia semnificativ evoluția bolii, dar care sunt ignorate de clasificările actuale. Pornind de la acest concept este posibilă elaborarea unor programe coerente de analiză epidemiologică, de educație a populației și, mai ales, de prevenție primară și secundară.

Bibliografie

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004, 351(13):1296-1305
2. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int*, 2003, 64(Suppl 87):S24-S31
3. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17:2071-2076
4. St Peter WL, Schoolwerth AC, McGowan T, McClellan WM. Chronic kidney disease: issues and establishing programs and clinics for improved patient outcomes. *Am J Kidney Dis*, 41(5):903-924, 2003
5. Ursea N, Mircescu G. Nefrologia în România în anul 2003. Program de dezvoltare 2003-2007. *Nefrologia*, 2003, 8(22):115-130
6. *** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2, suppl 1):S1-S246
7. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(6):992-999
8. Barrett BJ. Applying multiple interventions in chronic kidney disease. *Seminars Dial*, 16(2):157-164, 2003
9. Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(4):721-729
10. Hsu C-Y, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(2):415-418
11. Ursea N. Insuficiența renală cronică. În Manual de nefrologie sub red Ursea N. Edit. Fundației Române a Rinichiului, București, 2001:534-638
12. Parmar MS. Chronic renal disease. *BMJ*, 2002, 325(7355):85-90
13. *** Decedați în anul 2002. Ministerul Sănătății, Institutul Național de Statistică, 2003
14. Anderson RN, Smith BL. Deaths: Leading causes for 2001. National vital statistics reports, 52(9). Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2003
15. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciati G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney APS, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Distribution of Primary Renal Diseases Leading to End-Stage Renal Failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: Results From an International Comparative Study. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35:157-165
16. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, Sinclair R, McNeil JJ, Atkins RC. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(7):1364-1367
17. Răuță M, Gherghiceanu M, Stancu S, Zugravu A, Mandache E. Corelații clinico-histopatologice la un grup de 199 de nefropatii glomerulare. *Nefrologia*, 2003, 8(22):330 (Rezumat)
18. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(2):310-318
19. Jungers P. Late referral: loss of chance for the patient, loss of money for society. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(3):371-375
20. Valderrabano F. Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(Suppl 1):13-18
21. Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP, Valderrabano

REFERATE GENERALE

- F. Predialysis Survey on Anemia Management: patient referral. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(1):49-61
22. Nickolas TL, Frisch GD, Opatowsky AR, Arons R, Radhakrishnan J. Awareness of kidney disease in the US population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(2):185-197
23. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, PhD, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(3):646-661
24. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int*, 2001, 59:260-269
25. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(6):954-961
26. Perazella MA, Reilly RF. Chronic kidney disease: A new classification and staging system. *Hospital Physician*, 2003, 39(3):18-22,45
27. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 2003, 139:137-147
28. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33(5):1004-1010
29. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*, 2002, 63(3):1121-1129
30. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest*, 2002, 110(12):1753-1758

MELARTRIN[®] 15mg
Meloxicam

Mereu în mișcare

- ▶ Poliartrită reumatoidă
- ▶ Spondilită anchilozantă
- ▶ Boli artrozice

GMP
Medicament COMPENSAT

MELARTRIN[®]
Meloxicam
20 comprimate
Promedic

Promedic
Societate mixtă româno-franceză
Splaiul Unirii nr. 313, București, sector 3
Companie certificată GMP

În data de 21 Februarie 2005 a avut loc lansarea oficială a INSTITUTULUI ROMÂN AL SINDROMULUI METABOLIC

Printre invitații de onoare s-au numărat:

Acad. Eugen SIMION - președintele Academiei Române

Prof. Dr. Jean-Pierre DESPRES - vicepreședintele Institutului Internațional al Sindromului Metabolic

Dr. Jean-Claude COUBARD - secretar general al Institutului Internațional al Sindromului Metabolic

Participanții la lansare au abordat subiectul incidenței bolilor cardiovasculare, care reprezintă principala cauză de mortalitate (aproximativ 40%) în toate țările dezvoltate, precum și în țările în curs de dezvoltare. În România se menține un procent crescut, de aproximativ 65% din mortalitatea generală. O explicație pentru epidemia bolilor cardiovasculare este creșterea incidenței afecțiunii numită "Sindrom Metabolic" (SMet). Sindromul Metabolic a fost recunoscut și definit recent, atât de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), cât și de Programul Național de Educație privind Colesterolul al Statelor Unite ale Americii (National Cholesterol Education Program, NCEP-ATP III).

Prin implicarea activă a FOURNIER PHARMA ROMÂNIA și la inițiativa experților în domeniu s-a decis crearea în România a Institutului Român al Sindromului Metabolic.

Scopul acestui institut este:

1. Să aprofundeze cunoștințele despre Sindromul Metabolic
2. Sa răspândească aceste cunoștințe la cei care activează în domeniul sănătății, autorităților sanitare și publicului general
3. Să stimuleze și să sprijine cercetările în Sindromul Metabolic.

Institutul Român al Sindromului Metabolic:

Co -președinte : Prof. dr. Eduard APETREI

Co -președinte : Prof. Dr. Constantin IONESCU-TÎRGOVISTE

Consiliul științific : Acad. Prof. Dr. Victor VOICU
Prof. Dr. Nicolae HÂNCU
Prof. Dr. Dan CHETA
Prof. Dr. Mircea CİNTEZĂ
Prof. Dr. Carmen GINGHINA
Prof. Dr. Cezar MACARIE
Prof. Dr. Ion BRUCKNER
Prof. Dr. George I.M. GEORGESCU
Prof. Dr. Cătălina ARSENESCU
Prof. Dr. Dan GHEORGHE

Secretar general : Dr. Bogdan IOACHIM

REFERATE GENERALE

RINICHIUL ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ DIN CIROZĂ

D. Olteanu

REZUMAT

Ascita, hiponatremia de diluție și sindromul hepatorenal sunt manifestări clinice ale acelorași perturbări fiziopatologice: exces de oxid nitric (în condițiile hipertensiunii portale) cu scăderea volumului arterial eficace, ceea ce antrenează stimularea sistemului renină - angiotensină - aldosteron și a sistemului simpatic, ca și hiperproducția (stimulare nonosmotică) de vasopresină. Perturbările hemodinamice intrarenale cu vasoconstricție corticală și afectarea excreției de Na⁺ încep în faza preascitică. Blocanții receptorilor pentru vasopresină (V₂) din celulele tubilor colectori renali promovează diureza și sunt probabil singura măsură eficientă în terapia hiposodemie de diluție.

Infuzia de albumină i-v previne sindromul hepatorenal în peritonita bacteriană spontană. Albumina i-v asociată unui vasoconstrictor reversează sindromul hepatorenal tip I în 60 % din cazuri. Transplantul hepatic este terapia de elecție în sindromul hepatorenal, ascita refractară și peritonita bacteriană spontană recurentă. El trebuie evaluat la toți bolnavii cu ascită deoarece nici o altă metodă terapeutică în afara transplantului nu prelungește viața. Supraviețuirea medie după 5 ani este de 30-40 % în ciroza cu ascită în lipsa transplantului și de 70-80% după transplantul hepatic.

Cuvinte cheie: hipertensiune portală, ciroză, rinichi, ascită, transplant hepatic

Spitalul Clinic Universitar de Urgență,
București,
Clinica Medicală I

REFERATE GENERALE

Rinichiul este afectat în ciroză atât independent față de hipertensiunea portală INTRL, dar și ca o consecință a acesteia (**figura 1**). Afectarea renală în ciroză, fără relație cu HTP este frecventă: circa 50% din bolnavii cirofici prezintă o nefropatie însoțitoare care de obicei trece nedignosticată deoarece evoluează adesea subclinic. Nefropatiile din ciroză presupun prezența unei modificări morfologice renale: glomeruloscleroza întâlnită în ciroza non-virală (îngroșarea peretelui capilar și a axului mezangial); depozitarea de IgA și complement în glomerulonefrita proliferativă din ciroza alcoolică; glomerulonefrita crioglobulinemică în vasculita leucocitoclastică din crioglobulinemia mixtă în ciroza virală VHC (evoluează cu p-ANCA prezenți; se manifestă prin sindrom nefrotic în 70% cazuri și proteinurie non-nefrotică în 30%); glomerulonefrita și leziunile renale prin vasculită tip poliarterită nodoasă în ciroza virală VHB.

Afectarea renală care survine ca o consecință a HTP este o tulburare funcțională (hemodinamică), intrarenală însoțită de activarea excesivă a sistemului renin-angiotensin-aldosteron (RAA) și de creșterea vasopresinei circulante^{1,2,3,6}.

HTP, prin intermediul citokinelor și endotoxemie, este cauza hiperproducției locale de oxid nitric (NO) și alte substanțe vasodilatatoare (peptide ca glucagon, adrenomedulină), care determină vasodilatație arterială importantă, predominant în teritoriul splanhnic. La vasodilatație contribuie și răspunsul cardiovascular redus la catecolamine și alți vasoconstrictori circulanți. Rolul prostaglandinelor vasodilatatoare sau al serotoninei nu este încă cuantificat. Vasodilatația arterială explică scăderea volumului arterial eficace (VAE) și explică scăderea tensiunii arteriale (TA) și creșterea fluxului portal. În aceste condiții apare o sem-

nificativă stimulare simpatică (prin stimularea receptorilor de volum cu vasoconstricție renală corticală și în alte teritorii), ca și stimularea sistemului RAA și hiperproducția (ne-osmotică) de vasopresină.

Aceste mecanisme au numai un timp valoare adaptativă, de refacere a TA și a VAE, care în stadii inițiale ale cirozei nu scad semnificativ. Mecanismele implicate sunt: creșterea volumului plasmatic prin retenția de apă și sodiu prin sistemul RAA, vasoconstricția arterială sistemică prin stimularea receptorilor V_1 vasculari de către vasopresină, creșterea debitului cardiac.

Instalarea patologiei induse de aceste mecanisme inițial adaptative, apare în stadii mai avansate ale cirozei și constă în (**figura 2**):

- Constituirea ascitei prin funcția excesivă a mecanismelor de retenție de Na^+ și H_2O (sistemul RAA);
- Constituirea hiponatremiei de diluție prin excesul de vasopresină care stimulează receptorii V_2 , ceea ce declanșează reabsorbția tubulară renală de apă fără sodiu;
- Instalarea sindromului hepatorenal (SHR) prin vasoconstricție renală.

Perturbările hemodinamice intrarenale încep în etapa preascitică (când eliminarea renală a Na^+ este deja afectată, dar este evidentă numai în condițiile unui aport crescut de Na^+ (**tabelul 1**). Se explică prezența uneori în ciroza compensată, fără ascită, a edemelor retromaleolare (mai ales la sfârșitul zilei) care se retrag la reducerea aportului de Na^+ . În aceste stadii precoce, vasodilatația splanhnică arterială este moderată și VAE poate fi restabilit prin creșterea volumului plasmatic (retenție renală de apă și de Na^+) și creșterea debitului cardiac. Vasoconstricția renală este modestă și poate fi contracarată prin mecanismele vasodilatatoare renale (prostaglandine vasodilatatoare intrarenale).

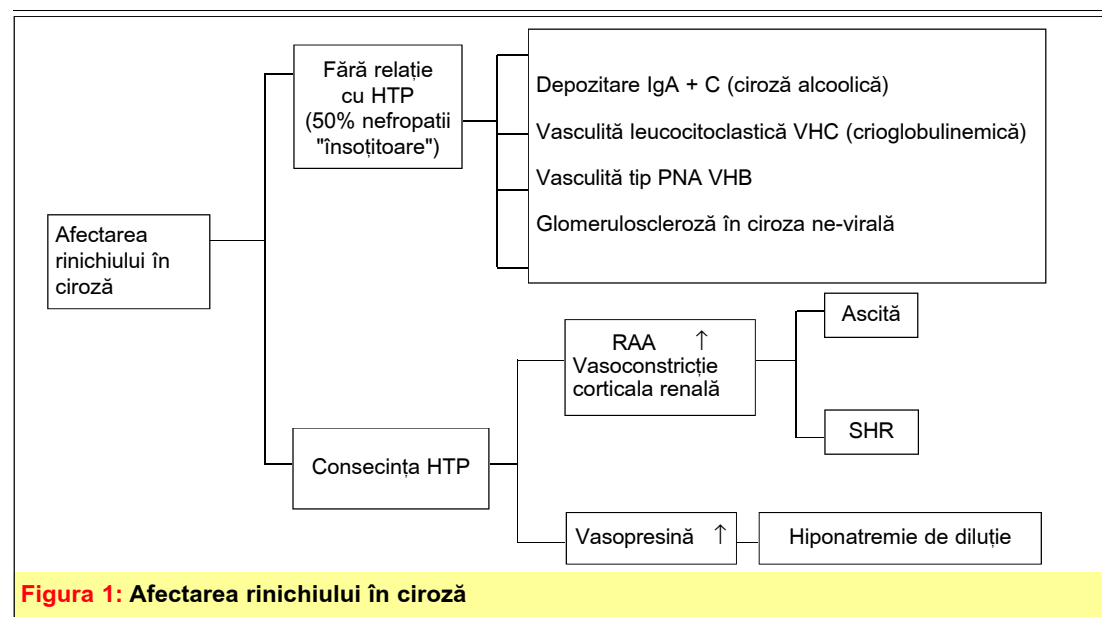


Figura 1: Afectarea rinichiului în ciroză

RINICHIUL ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ DIN CIROZĂ

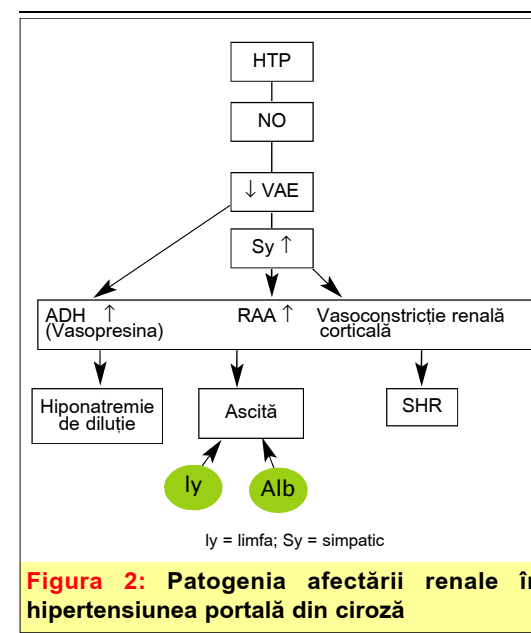


Figura 2: Patogeneza afectării renale în hipertensiunea portală din ciroză

În stadii mai avansate, VAE și TA scad: vasodilatația arterială viscerală este foarte pronunțată, iar stimularea baroreceptorilor arteriali și cardiopulmonari determină stimulare simpatică și a sistemului RAA cu vasoconstricție renală corticală puternică și retenție de Na^+ și apă (și vasoconstricție cerebrală, splenică, musculară și cutanată). Natriuria scade dramatic la <10 mEq/L. Se reface volemia, dar fluidul reținut se distribuie dominant în sectorul venos visceral (sechestrare în circulația portă). Vasodilatația splanhnică arterială crește fluxul portal și împreună cu HTP preexistentă, cresc presiunea capilară și alterează permeabilitatea capilarelor intestinale, determinând transudarea apei și hiperproducția de limfă viscerală. Se formează ascita predominant prin volemie, ceea ce reduce în plus VAE. Formarea ascitei este favorizată de hipoalbuminemia ciroticului, care facilitează deplasarea apei din vase spre interstiții. Hipertensiunea portală dirijează această pierdere de fluid în cavitatea peritoneală.

În etapa ascitică vasoconstricția preglomerulară renală este mai importantă decât în etapa preascitică și se traduce prin afectarea excreției de Na^+ la un aport normal de Na^+ , ulterior la un aport redus de Na^+ și în final, chiar sub tratament diuretic. De asemenea, afectarea funcției renale se manifestă prin scăderea ratei de filtrare glomerulară cu creșterea creatininei serice față de valorile de bază (în ascita voluminoasă) și apoi creșterea creatininei serice și scăderea RFG spre 50 ml/min în ascita refractară. Aceste situații au mortalitate mai mare decât cele cu creatinină serică normală, deși nu intră încă în sfera SHR, dar predispun la instalarea lui.

La ciroficii cu ascită, peptidele natriuretice atriale și cerebrale sunt crescute, căutând să contracareze retenția renală crescută de Na^+ și de apă.

Dacă vasoconstricția renală progresează și mecanismele vasodilatatorii intrarenale sunt depășite, se instalează sindromul hepatorenal. În această etapă intervin ca factori constrictori suplimentari creșterea endotelinelor plasmatiche, ca efect al endotoxemie (endotelina 1 de sursă endotelială și endotelina 2 de sursă tisulară), creșterea nonosmotică a vasopresinei (reflex baroreceptor) și creșterea semnificativă a angiotensinei II. Apare o invazie de substanțe vasoconstrictorii intrarenale, prin dezechilibrul între substanțele vasoconstrictorii și vasodilatatorii intrarenale: reducerea producției intrarenale de prostaglandine vasodilatatorii și de kalikreină (ruperea echilibrului kinină-kalikreină), creșterea producției de tromboxani vasoconstrictori, de leucotriene vasoconstrictoare și de adozină.

Dezechilibrul prostaglandinelor intrarenale în dauna celor vasodilatatorii și în favoarea celor vasoconstrictorii, explică sensibilitatea ciroticului la antiinflamatorii nesteroidiene neselective (inhibitori ai ciclooxigenazei 1 - cox 1, cât și a ciclooxigenozei 2 - cox -2). AINS prin efectul lor antiprostaglandinic pot agrava hemodinamica renală deja perturbată și pot genera o insuficiență renală care, spre deosebire de SHR, este reversibilă după sistarea administrării drogului dacă acesta a fost administrat pentru o perioadă scurtă de timp. Nu se cunoaște evoluția acestor insuficiențe renale în caz de perioade lungi de administrare. AINS neselective trebuie evitate la ciroficii cu ascită. În privința inhibitorilor selectivi ai cox-2 sunt încă necesare studii; un studiu pilot din 2001 nu semnaleză vreo afectare renală la ciroficii cu ascită tratați cu celecoxib¹¹.

ASCITA

Ascita mică, depistată uneori numai imagistic, nu produce disconfort și nu necesită terapie medicamentoasă. Este suficientă limitarea aportului de Na^+ . Rinichiul nu poate elimina, în această etapă, un aport excesiv de Na^+ , dar poate elimina un aport normal de Na^+ .

Ascita moderată nu presupune afectarea ratei de filtrare glomerulară, insuficiența renală lipsește, excreția apei libere este normală, iar disconfortul clinic este minor. Sodiul seric este normal, dar sodiul urinar înregistrează o ușoară scădere și explică retenția ușoară și lentă de Na^+ și o rată lentă de reacumulare a ascitei. Bolnavii au o capacitate scăzută de eliminare a unui aport de Na^+ situat în limite normale. Alături de restricția aportului de Na^+ (1,5-2 g NaCl/24h) este necesară (și suficientă) terapia cu doze mici de spironolactonă: 50-100 mg/24h până la cel mult 200 mg/24h.

Ascita importantă (mare) generează disconfort important care împiedică bolnavul în activitățile sale curente. Excreția apei libere este de obicei normală. O ascită voluminoasă poate proveni dintr-o ascită moderată dacă aportul de Na^+ crește peste normal; dacă aportul de Na^+ rămâne normal, ascita moderată rămâne ca

REFERATE GENERALE

atare. Rata de filtrare glomerulară este normală sau puțin scăzută, iar insuficiența renală este absentă sau se înregistrează ușoare creșteri ale creatininei serice în raport cu valorile de bază, fără a depăși însă limita superioară a valorilor normale.

Bolnavii nu pot elimina nici cantitățile de Na⁺ furnizate de un aport de Na⁺ zilnic mai mic decât cel normal. Na⁺ urinar scade net la <10 mEq/l explicând ritmul rapid de acumulare și reacumulare a ascitei. Na⁺ seric este normal sau scăzut.

Terapia recunoaște două metode: paracenteza și diureticele în doze progresive. Paracenteza se impune în multe centre ca metodă de preferat⁶. Paracenteza mare cu extragerea a ≥ 9 l de lichid de ascită trebuie însoțită de infuzia i.v. de albumină umană, 8 g pentru fiecare litru de lichid de ascită extras. Infuzia de albumină menține apa în vase și previne hipovolemia (întrucât ascita se reacumulează pe seama volumului circulant). În lipsa infuziei de albumină, hipovolemia cu scăderea în plus a VAE, stimulează suplimentar axa fiziopatologică ↑ NO → ↑ RAA și determină creșterea producției de vasopresină, cu agravarea vasoconstricției renale, posibil sindrom hepatorenal, hiponatremie de diluție, recurența ascitei și scurtarea duratei de viață. SHR și hiponatremia de diluție apar la 20 % din ascitele voluminoase, după paracenteze mari în lipsa infuziei de albumină. Paracentezele mici de 3-5 l (repetate la 2-3 zile) pot fi însoțite de infuzia și a altor expandanți volemici în afara albuminei (dextran 70, gelatină).

Paracenteza este urmată de terapie diuretică de întreținere. În caz de ascită în tensiune, cu afectarea ventilației și a umplerii diastolice a cordului sau ulcerarea cicatricii ombilicale evaginate, paracenteza este indicată ca măsură imediată.

Diureticele presupun administrarea de spironolactonă în doze progresive de la 100-200 mg /24 ore, cu creștere cu 100 mg/24h la 4-5 zile până la 400 mg/24 h.

Spironolactona singură are eficiență în 75% din cazuri. În lipsa efectului, la doza de 400 mg spironolactonă pe zi, se adaugă furosemid 40-80 mg/24h până la 160 mg/24h. În caz de ginecomastie, spironolactona se înlocuiește cu amilorid sau canrenone (metabolit al spironolactonei cu efecte antiandrogenice mai mici). Spironolactona se poate asocia de la început cu furosemidul (furosemidul crește oferta de Na⁺ la tubii renali distali, crescând eficiența spironolactonei) în proporție de 40 mg furosemid la 100 mg spironolactonă. Rezistența la spironolactonă se explică în situațiile în care nivele de renină și aldosteron sunt normale (25-30% din cirozele cu ascită). Rinichiul acestor bolnavi reține totuși Na⁺ și apă. Explicația ar putea fi un baroreflex hepato-renal¹² plecat din sinusoidale hepatice sau o sensibilitate crescută a rinichiului la nivele normale de renină și aldosteron.

Asocierea spironolactonă + furosemid este eficientă în 90% din cazuri. Alternativa la furosemid poate fi Torasemid (diuretic de ansă mai potent decât furosemidul). Pentru a preveni o insuficiență renală

RINICHIUL ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ DIN CIROZĂ

prin terapia diuretică se urmărește o pierdere în greutate zilnică care să nu depășească 0,5 kg în lipsa edemelor și 1 Kg în caz de edeme asociate.

După obținerea controlului ascitei, dozele de diuretice pot fi scăzute până la 100-200 mg/zi spironolactonă și 20-80 mg furosemid la fiecare 2 zile, pentru ca ulterior să se încerce sistarea furosemidului și apoi prin tatonare, chiar a spironolactonei.

Ascita refractară apare la 5-10% din cirozele cu ascită fără retenție azotată și se caracterizează printr-un prognostic prost deoarece se constituie la ciroze aflate în stadiul avansat. Ascita refractară este ascita care nu răspunde la doze maxime de diuretice și a cărei recurență nu poate fi prevenită prin terapie medicală. Recurența ascitei se afirmă la reapariția ei în patru săptămâni. În sfera ascitei refractare intră și cazurile cu contraindicație pentru diuretice sau la care efectele adverse împiedică administrarea dozelor optime. Excreția apei libere este deficitară. Na⁺ se acumulează (nu poate fi eliminat) chiar la un aport zilnic redus de Na⁺, în prezența terapiei diuretice în doze maxime¹.

Na⁺ urinar este ≤10 mEq/l sau chiar ≤5 mEq/l; Na⁺ seric este scăzut la 50% din bolnavi. Insuficiența renală este prezentă. Valorile creatininei serice se ridică la 1,2-1,4 mg/dl, iar 40% din ascitele refractare evoluează la sindrom hepatorenal tip II (creatinina >1,5 mg/dl). Terapeutic, soluția este transplantul hepatic. În așteptarea acestuia sunt indicate paracenteze mari, repetate la 14-30 de zile însoțite de infuzie de albumină i.v. Ascita are rată ridicată de recurență după paracenteză. TIPS poate fi de folos, dar paracentezele sunt de preferat. TIPS obține efecte la prima vedere atractive: scade necesarul de diuretice, ameliorează până la dispariție ascita refractară și hidrotoraxul refractar solitar, ameliorează VAE, reduce vasopresina serică, renina și aldosteronul plasmatic, crește debitul cardiac, crește perfuzia renală și excreția de Na⁺, crește excreția apei libere.

TIPS are însă dezavantajul de a se complica cu obstrucția șuntului în 40% - 75% din cazuri în 12 luni cu recurența ascitei, induce frecvent (40%) encefalopatia hepatică, are cost ridicat și mai ales, TIPS nu prelungeste viața. În stadiul Child C poate chiar scurta durata de viață. Numai foarte rar, un bolnav cu scor Child Pugh >13 va supraviețui instalării TIPS. TIPS nu va fi instalat la bolnavii cu episoade de encefalopatie în istoric, la cei >70 de ani, la cei cu scor Child Pugh >12. În ascita refractară TIPS este indicat, în așteptarea transplantului, numai când paracenteza nu se poate practica (ascită locuțată, tulburări ale hemostazei - INR ≤ 1,6 sau TP > 21 sec., trombocite < 50.000/mm³ sau când sunt necesare paracenteze frecvente >3/lună).

HIPONATREMIA DE DILUȚIE

La 33% din bolnavii cirolici cu ascită, există hiponatremie de diluție (Na⁺ seric <130 mEq/l în

prezența ascitei ± edeme). Prezența hiponatremiei de diluție are consecințe clinice negative: reduce eficiența terapiei ascitei; scade calitatea vieții (restricție de lichide); predispune la encefalopatie hepatică promovând edem cerebral prin tumefierea astrocitelor, ceea ce perturbă funcția neuronală; se asociază cu prognostic sever (nu se știe dacă prin însăși hiponatremia sau prin boala hepatică de fond); permite apariția complicațiilor neurologice după transplantul hepatic.

În HTP din ciroză, secreția de vasopresină poate fi normală sau este crescută. În cazul secreției normale de vasopresină, activarea sistemului de retenție a Na⁺ și a apei (RAA) promovează retenția izotonică de Na⁺ și apă, și explică ascita care evoluează cu Na⁺ seric normal.

O secreție crescută de vasopresină are, la nivelul circulației arteriale sistemice un efect vasoconstrictor prin intermediul receptorilor arteriali V₁, cu efectul adaptativ de refacere a TA (care tinde să scadă în condițiile vasodilatației splahnice cu VAE scăzut). La nivel renal, un exces de vasopresină determină, prin intermediul receptorilor V₂ retenție de apă disproporționat față de retenția de Na⁺, cu hiponatremie de diluție și promovează diureza. Mecanismul reabsorbției apei, dependent de receptorii V₂ stimulați de vasopresină presupune activarea receptorilor V₂ de la nivelul polului sanguin al celulelor tubului colector și a tubilor distali, intervenția AMP ciclic (după activarea adenilciclazei), transferul apei din lumenul tubular prin polul tubular, și apoi prin însăși celula tubulară.

În final, se realizează transferul apei conform gradientului osmotic creat de medulara renală hiperosmolară spre sânge prin polul laterobazal al celulei tubulare. Urina se concentrează. Aceste etape presupun intervenția canalelor de apă alcătuite din structuri proteice numite aquaporine (AQP) (figura 3).

Transferul apei presupune inserția la nivelul polului luminal al celulei tubulare renale, a „canalelor de apă” alcătuite din aquaporina 2 (AQP2).

Activarea V₂ induce și sinteza AQP2 în citoplasmă și apoi deplasarea ei spre membrana luminală a celulelor tubulare renale. Canalele de apă AQP2 permit deplasarea liberă a apei din lumenul tubular în citoplasmă. Apa va părăsi apoi celula prin zona laterobazală utilizând canalele de apă alcătuite din aquaporinele 3 și 4 (AQP 3 și AQP 4); aceste canale există permanent în structura polului sanguin al celulei renale tubulare. În lipsa vasopresinei, AQP2 dispar din polul luminal al celulei renale și deasemenea, dispare sinteza AQP2.

Până la descoperirea antagoniștilor selectivi ai receptorilor V₂, terapia hiponatremiei de diluție se limita la restricția aportului de apă (1000 ml/24 h) cu efecte puțin satisfăcătoare. Antagoniștii de receptori V₂ sunt foarte eficienți. Se obține o diureză de 3-9 l/24 h și de 3-5 l după o singură doză, crește Na⁺ urinar, se reduc ascita și edemele. Aceste preparate pot fi utile și în afara hiponatremiei de diluție pentru terapia și pre-

Tabelul 1: Afectarea renală în hipertensiunea portală.

Etapa	Excreția apei libere	Rata de filtrare glomerulară	Creatinina serică	Na ⁺ Urinar	Na ⁺ seric	Afectarea excreției de Na ⁺			
						Aport - Na ⁺	Aport N Na ⁺	Aport - Na ⁺	Aport - Na ⁺ plus diuretic
Preascitică	N	N	N	N	N	+	N	N	N
Ascita mică	N	N	N	N (Retenție mică de Na ⁺ posibilă)	N	+	+N	N	N
Ascita moderată	N	N	N	↓ ușor (Retenție mică de Na ⁺)	N	+	+	+N	N
Ascita voluminoasă (mare)	N (sau ↓)	N (sau ↓)	-N	<10 mEq/l (Retenție moderat-severă de Na ⁺)	N sau ↓	+	+	+	N
Ascita refractară	↓ (retenție de apă)	↓	- 1,2—1,4 mg/dl - la 40% sindrom hepatorenal tip II	<5-10 mEq/l (Retenție severă de Na ⁺)	↓ în 50% cazuri	+	+	+	+
Sindromul hepatorenal	↓ (retenție de apă)	↓	>1,5 mg/dl	<5-10 mEq/l	+	+	+	+	+

Excreția de Na⁺ este apreciată în patru situații: aport crescut, normal, scăzut de Na⁺ și aport scăzut de Na⁺ asociat cu diuretice. Excreția afectată de Na⁺ se notează cu +, iar excreția normală cu N. Scăderea Na⁺ urinar indică retenția de Na⁺. Scăderea excreției apei libere se corelează cu retenția de apă.

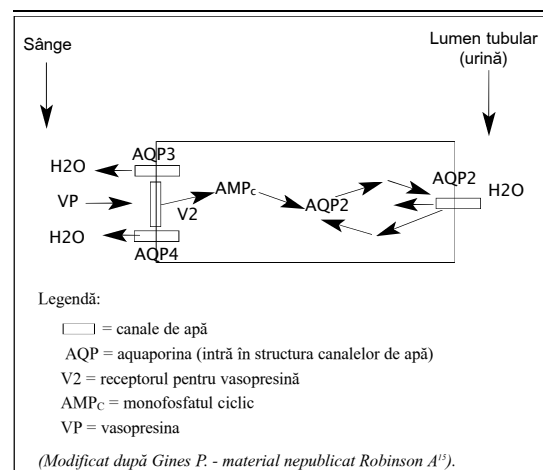


Figura 4: Mecanismul reabsorbției apei la nivelul celulei tubului colector renal.

venirea recurenței ascitei, prevenirea hiponatremiei induse de diuretice și în insuficiența cardiacă refractară. Antagoniștii de receptori V_2 previn encefalopatia după transplantul hepatic.

Potența diuretică deosebit de mare a antagoniștilor de V_2 poate antrena ca efecte adverse setea și deshidratarea (cu hipo-TA, lipotimie) și insuficiența renală. De asemenea o creștere prea rapidă de Na^+ seric poate conduce la hipernatremie și se poate însoți de complicații neurologice prin liza mielinei pontine ("mielinoliza central pontină"). Efectele adverse pot fi prevenite prin administrarea inițială a unor doze mici de blocant V_2 , cu creștere progresivă ulterior. Medicamentul este sistat sau dozele se reduc în caz de alterare a stării mentale. Se află în studiu și alte preparate cum sunt agoniștii Kappa opioizi, care inhibă eliberarea hipofizară a vasopresinei.

SINDROMUL HEPATORENAL (SHR)

În 1863 Austin Flint a observat că insuficiența renală (IR) din ciroză nu se însoțește de obicei de leziuni morfologice renale. După mai mult de 90 de ani, în 1956, Sheila Sherlock și R. Hecker au oferit prima descriere detaliată a SHR pe baza a 9 cazuri (*Lancet*, 1956;2:1221). SHR este o insuficiență renală funcțională care complică ciroza avansată cu ascită și mai rar alte boli hepatice (hepatita fulminantă, hepatita alcoolică). Perturbarea hemodinamică intrarenală evoluează cu vasoconstricție corticală forte care determină șuntarea glomerulilor corticali, cu prăbușirea ratei de filtrare glomerulară, dar cu relativa păstrare a funcției tubulare. Transplantul hepatic este urmat de restaurarea funcției renale. Rinichii bolnavilor cu SHR pot fi transplantați chiar și când funcționează normal.

SHR apare la 10% din toate cirozele cu ascită internate în spital, dar se constituie la 40% din ascitele refractare și la 33% din peritonite bacteriene spontane. Pentru diagnosticul de SHR sunt necesare criteriile majore (1): creatinină serică $> 1,5$ mg/dl (sau clearance creatinină < 40 ml/min); absența proteinuriei (sau max. 500 mg/24h) și hematuriei (< 50 hematii /câmp); ecografie reno-uretero-vezicală normală; ireversibilitate (creatinina nu scade $< 1,5$ mg/dl) la expandarea volumului plasmatic, după oprirea diureticelor; absența șocului și a infecției severe, a drogurilor nefrotice.

Alte criterii (minore) aduc argumente pentru diagnostic, dar nu sunt necesare întrucât nu sunt întotdeauna prezente și sunt grevate de factori de eroare: Na^+ seric < 130 mEq/l; Na^+ urinar < 10 mEq/l; osmolalitatea urinară $>$ osmolalitatea plasmatică; oligurie (< 1000 ml/24h).

În unele cazuri (puține) de SHR, Na^+ urinar poate fi > 10 mEq/l și osmolalitatea urinară poate fi scăzută așa cum se întâlnește de obicei în necroza tubulară acută. Pe de altă parte, în necroza tubulară acută la cirotici, uneori, Na^+ urinar este scăzut și osmolalitatea urinară crescută. Diagnosticul pe baza acestor criterii devine imprecis.

Sindromul hepatorenal de tip I se prezintă ca o insuficiență renală acută². Creatinina serică se dublează (și de obicei depășește 2,5 mg /dl) în mai puțin de 14 zile. Supraviețuirea medie este mai puțin de 4 săptămâni (cca 14 zile) și aproape toți bolnavii mor în 8-10 săptămâni SHR de tip I recunoaște de obicei factori precipitanți: scăderea volemiei (diureză excesivă, paracenteză în lipsa expandanților volemicici, hemoragie, diaree), operații, hepatită acută (virală, etilică), infecții sistemice. Astăzi, cel mai frecvent factor precipitant este peritonita bacteriană spontană (PBS) care în 33 % din cazuri evoluează la SHR. Rareori, factorii precipitanți lipsesc și atunci se vorbește de SHR spontan.

Sindromul hepatorenal tip II are o evoluție lentă, cu creștere lentă, în timp de luni de zile, a creatininei serice până la valori situate puțin sub 2 mg /dl și se menține apoi la aceste valori. Mortalitatea este de 50% în 5 luni și 80% în 12 luni.

Cauzele de moarte în SHR: coma hepatică (cel mai frecvent). Retenția de uree în ser permite creșterea cotei de uree secretate în lumenul intestinal (colon și intestinul subțire) unde, flora bacteriană produce amoniac din uree. Creșterea ofertei de amoniac este implicată în patogenia encefalopatiei hepatice. Alte cauze de moarte în SHR: hemoragia digestivă superioară și hipo-TA cu necroză tubulară acută.

Profilaxia SHR presupune evitarea factorilor precipitanți. În peritonita bacteriană spontană (PBS) cu ușoară afectare renală (creșteri ale creatininei serice în raport cu valorile de bază, fără a depăși limita superioară a normalului, ușoară scădere a ratei de filtrare glomerulară) are rol profilactic adăugarea infuziei de albumină i.v. la terapia antibiotică: cefotaxim + albumină i.v. 1,5 g/kg în prima zi și 1 g/kg după 48 de ore

(ziua a 3-a). Rezultatele adăugării albuminei i.v. la terapia antibiotică sunt semnificative: scade mortalitatea în PBS și se reduce rata apariției SHR de la 33% la 10%⁴.

Albumina i.v. diminuează efectele scăderii VAE în condițiile infecției (PBS); infecția eliberează citokine și NO în plus față de NO circulant deja crescut în condițiile HTP din ciroză și prăbușește în plus VAE cu accentuarea vasoconstricției renale și precipitarea SHR. În peritonita bacteriană recurentă se va evalua prioritar ca alternativă terapeutică, transplantul hepatic.

În *hepatita alcoolică* pentoxifilina (efect anti-factor necrozant tumoral TNF) 1200 mg/24h oral, divizat în 3 prize a 400 mg, timp de 4 săptămâni, previne SHR și reduce mortalitatea⁵.

Tratamentul SHR. Singura metodă eficientă de tratament este transplantul hepatic care obține în SHR tip II, restaurarea funcției renale cu o supraviețuire medie de 65-70% la 5 ani. Celelalte mijloace terapeutice: vasoconstrictor + albumină i.v., TIPS, dializa au rolul de "punte" până la transplant. Prostaglandinele, dopamina, recircularea ascitei, furosemid, manitolul, și alte mijloace nu au efect.

Expandarea volemiei cu albumină i.v. asociată cu medicamente vasoconstrictoare a fost studiată mai ales în SHR tip I. Combinația albumină + vasoconstrictor permite ameliorarea funcției renale la 60% din bolnavi cu asigurarea posibilității transplantului. Se urmărește scăderea creatininei serice sub 1,5 mg/dl. Se administrează^{6,7,8} albumină 1g/kg în prima zi și apoi 20-40 g albumină /24 h zilnic, timp de 5-15 zile, asociat cu norepinefrină¹⁰ sau terlipresină i.v.⁸ sau cu combinația midodrine oral + octreotid s.c.; octreotidul, singur nu este eficace.

Dozele recomandate sunt: norepinefrină 0,5-3 mg/h i.v., Midodrine: 22,5 mg/24 h oral, divizat în 3 prize cu creștere după caz la 37,5 mg /24 h în 3 prize;

Octreotid 300 μg/24 h, divizat în 3 prize cu creștere până la 600 μg/24 h divizat în 3 prize; Terlipresină 0,5-2 mg i.v. la fiecare 4 -12 ore.

Administrarea medicației vasoconstrictoare poate părea o măsură greu de înțeles într-o condiție în care vasoconstricția renală este factorul care provoacă insuficiența renală. Întrucât, însă, vasoconstricția renală este rezultatul unor reflexe declanșate de vasodilatația viscerală, anularea vasodilatației apare rațională, având efectul de a întrerupe, împreună cu albumina i.v., cascada vicioasă.

*Hemodializa, dializa peritoneală, MARS*⁹ se indică în caz de lipsă de răspuns la combinația vasoconstrictor și albumină, ca mijloc de supraviețuire (punte) până la transplantul hepatic. TIPS necesită încă evaluare. Nici TIPS, nici dializa nu modifică supraviețuirea în SHR.

În *perspectivă*, este probabilă utilizarea a o serie de medicamente care reduc hipertensiunea portală diminuând factorul dinamic al genezei HTP și anume spasmul venular hepatic și contracția miofibroblastilor. În această categorie se înscriu medicamente alfa-blocante (prazosin), blocați de receptori ai angiotensinei (sartani), blocați ai receptorilor pentru endotelină (Bosentan - care are și efect antifibrozant și reduce activarea celulelor stelate)¹³. Reducerea aportului de sânge spre ficat care este crescut secundar vasodilatației viscerale datorate excesului de NO se poate obține prin administrarea inhibitorilor sistemici de NO; aceștia pot reduce HTP, dar au riscul de a scădea în plus NO hepatic care este deja scăzut în ciroză. Ar trebui ca medicamentul să nu pătrundă în ficat ceea ce este greu de obținut. Mai sigură apare livrarea selectivă de NO spre ficat, aflată în studiu; creșterea cotei de NO intrahepatic contracarează constricția venulară și reduce HTP; se află în studiu un derivat de acid ursodeoxicolic care livrează selectiv NO către ficat și previne apariția hipertensiunii portale¹⁴.

Bibliografie:

- Arroyo V., Gines P., Gerbes A., et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23 : 164 - 176.
- Gines A., Escorsell A., Gines P., et al. Incidence, predictive factors and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105 : 229 - 236.
- Cardenas A., Gines P., Rodes P., Rodes J., "Renal Complications" in Schiff's Diseases of the liver", ed. 9th, 2003, vol.1 : 497 - 509.
- Sort P., Navasa M., Arroyo V., et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 5 : 403 - 409.
- Akriviadis E., Botla R., Briggs W., et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 2000; 119: 1637-1648.
- Gines P., Cardenas A., Arroyo V., Rodes J., Management of cirrhosis and ascites. *N. Engl. J. Med* 2004; 350: 1646-53.
- Angeli P., Volpin R., Geruda G., et al. Reversal of type I HRS with midodrine and octreotide. *Hepatology*, 1999; 29 : 1690 - 1693.
- Moreau R., Durand F., Poynard T., et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I Hepatorenal syndrome; a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122 : 923 - 930.
- Mitser S. R., Stange J., Klammt S., et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialyses MARS: results of a prospective, randomized controlled clinical trial. *Liver Transpl*, 2000; 6 : 277.
- Duvoux C., Zanditenas D., Hezode C., et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 2002; 36 : 374 -80.
- Guevara M., Abecasis R., Jimenez Wetal. Effect of celecoxib on renal function in cirrhotic patients with ascites. A pilot study. *Hepatology*, 2001; 34 : 59 A.
- Di bona G.F., Sawin L.L., Hepatorenal baroreflex in cirrhotic rats. *Am . J Physiol* 1995 ; 269: g29-g33.
- Cho J.J., Mocher B., Herbst M., et al. An oral endothelin A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat secondary fibrosis. *Gastroenterology* 2000; 118 : 1169 - 1178.
- Fiorucci S., Antonelli E., Morelli O., et al. NCX — 1000, an NO releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98 : 8897 - 8902.
- Robinson A. G., Posterior Pituitary .in: Cecil Textbook of Medicine 22ed., 2004, Saunders (p. 1386).



**Terapie țintită cu anticorpi monoclonali
în limfoamele non-Hodgkin indolent sau agresiv, CD20+**

MABTHERA®
R I T U X I M A B
REBUILDING LIVES



- Primul anticorp monoclonal, anti-CD20, destinat pacienților cu limfom non-Hodgkin indolent sau agresiv
- Terapie țintită cu o rată de răspuns superioară schemelor de tratament citostatic¹⁻⁵
- Tratament de primă linie în combinație cu CHOP în limfoamele non-Hodgkin indolent sau agresiv¹⁻⁵
- Creștere semnificativă a supraviețuirii pacienților recent diagnosticați¹⁻⁵
- Mecanism de acțiune țintit¹⁻⁵
- Tolerabilitate superioară citostaticelor; fără toxicitate cumulativă¹⁻⁵

1. Coiffier B. N Engl J Med 2002;346:23542
2. Pfreundschuh M. Abstract 6500. ASCO 2004; Proc. ASCO 2004
3. R. Marous. Proc. ASH 2003; Proc. EHA 2004
4. Czuczman M. Blood. 2003;102:4114 (Abstract 1493); ASH 2003
5. Hiddemann W. ASCO 2004. Abstract 6501

Acest medicament se eliberează cu prescripție medicală.
Înainte de prescriere, vă rugăm consultați informațiile complete disponibile la cerere.



F. HOFFMANN LA ROCHE
Reprezentanța pentru România
Str. Cpt. Av. N. Drossu nr. 9, BUCUREȘTI
Tel. : 021-224 03 96,97 ; Fax : 021-224 03 99

REFERATE GENERALE

IMPORTANȚA DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

Dan Isacoff

GENERALITĂȚI

Limfoamele non-Hodgkin reprezintă un grup heterogen de afecțiuni cu mai multe subtipuri. În funcție de rata progresiei, în afara tipului celular din care derivă, limfoamele non-Hodgkin sunt clasificate în indolente și agresive. Majoritatea limfoamelor non-Hodgkin își au originea din limfocitele B și mai puține din limfocite T și celule nediferențiate. Limfomul difuz cu celule B mari este cea mai frecventă formă de limfom non-Hodgkin agresiv, fiind responsabil de aproximativ 33% din cazuri, răspunde la chimioterapie, dar fără tratament este rapid fatal.

În țările occidentale limfoamele non-Hodgkin au incidența anuală de 14-15 per 100.000 de persoane și incidența crește cu 3-5%/an. Incidența limfoamelor non-Hodgkin în România este de aproximativ 5,1 la 100.000 de locuitori, ceea ce reprezintă 1141 cazuri noi/an.

SEMNE ȘI SIMPTOME CLINICE

Manifestările clinice ale limfoamelor non-Hodgkin variază în funcție de sediul și gradul bolii.

Simptomul principal este adenopatia laterocervicală (la numai 25% din cazuri), axilară sau inghinală. Poate exista durere abdominală prin hepato-splenomegalie sau durere lombară produsă de adenopatiile para-aortice. Febra, transpirațiile nocturne și/sau scăderea ponderală sunt simptome importante pentru prognostic, atunci când există mai mult de unul dintre acestea, limfomul este clasificat cu simptome "B". Mai există manifestări legate de determinările extra-ganglionare care sunt prezente, de regulă, la aproximativ 25% din cazuri în momentul diagnosticului:

- în **limfomul gastrointestinal** există hemoragie gastrointestinală, perforare sau obstrucție intestinală.
- determinările la nivelul **inelului Waldeyer** produce durere sau disconfort local.
- limfomul non-Hodgkin cu determinări la nivelul **sistemului nervos central** produce creșterea presiunii intracraniene cu cefalee, vărsături și convulsii, diplopie și manifestări datorate paraliziei bulbare cu paralizie progresivă a buzelor, limbii și gâtului.
- **limfomul cutanat** se prezintă cu tumefieri asimptomatice și *mycosis fungoides* (are un lung stadiu pretumoral cu placcarde pruriginoase care mimează dermatita).

Semnele clinice sunt reprezentate de adenopatii găsite la examenul fizic. Adenopatiile din limfomul non-Hodgkin sunt nedureroase, ferme, cauciucate. Determinările extra-ganglionare ale limfoamelor au culoare purpurie, cu țesuturile supraiacente întinse, fără ulcerare, de obicei. Indiferent de tipul de incriminare, ganglionară sau extra-ganglionară, hepatosplenomegalia este frecvent întâlnită.

Frecvent, pacienții cu limfom non-Hodgkin se prezintă cu adenopatii aproape generalizate. Aproximativ 25% din bolnavi se prezintă cu adenopatii cervicale, deși acestea sunt clasic considerate ca sediul tipic al prezentării. Alți aproximativ 25% din bolnavi se prezintă cu boală extra-ganglionară, în principal la nivelul tractului gastrointestinal, capului, gâtului și pielii; în aceste cazuri, limfomul are mai mult de un sediu.

Limfoamele indolente se prezintă adesea cu adenopatii periferice care se agravează și se ameliorează în timp, fără alte simptome până când nu apar compresii de organ (ureter, măduva spinării sau ochi).

Limfoamele agresive se caracterizează prin creșterea rapidă a tumorii și prin rapiditatea deteriorării stării clinice a pacientului. Mai rar, bolnavul cu limfom non-Hodgkin se prezintă cu simptome și fără adenopatie sau tumoră care sa poată fi biopsiată.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Explorarea paraclinică a pacientului cu limfom non-Hodgkin are drept obiective:

- confirmarea diagnosticului
- determinarea stadiului și prognosticului bolii
- luarea unei decizii terapeutice adecvate

În afara examenului clinic complet care include toate grupele ganglionare și inelul Waldeyer, trebuie obținută anamneza cu culegerea informațiilor despre simptomele "B".

Diagnosticul este confirmat de biopsia ganglionară pentru examen histopatologic. Puncția-biopsie medulară este necesară pentru a determina dacă există infiltrarea măduvei osoase și în unele cazuri poate diagnostică limfomul non-Hodgkin, fără a mai fi necesară biopsia ganglionară.

Testele necesare investigației și stadializării limfoamelor non-Hodgkiniene sunt:

- **examen hematologic complet** (poate exista anemie ușoară sau pancitopenie dacă este incriminată măduva osoasă; limfocitele pot predomina uneori); VSH este frecvent crescută
- **examen biochimic:** testele funcționale hepatice (pot arăta semne de infiltrare hepatică); lactat dehidrogenaza (LDH) este indicator al activității bolii și un important factor de prognostic; rareori există insuficiență renală prin obstrucția ureterelor de către adenopatii
- **examene imagistice:** radiografie toracică și examen CT al toracelui și abdomenului pentru a stabili gradul bolii, sediul tumorii, invazivitatea și efectele pe alte organe
- **examenul citologic al revărsatelor** (pleural, peritoneal, pericardic)
- **examenul lichidului cerebrovascular** (în cazul în care este sugerat de anamneză, examenul fizic sau dacă există factori de risc)
- **imunofenotiparea** (este cea mai importantă analiză pentru clasificarea diferitelor tipuri de limfoame în funcție de care se stabilește conduita terapeutică adecvată; se folosesc anticorpi marcați care se leagă numai de un antigen specific de pe suprafața celulelor - CD, *cluster determinants*) și analiza moleculară a biopsiilor (tehnica PCR - *polymerase chain reaction* - pentru detectarea translocării genei bcl-2) care s-ar corela cu prognosticul clinic și cu răspunsul la tratament.

CLASIFICARE

În funcție de rata progresiei și prognostic, clasele majore de limfoame non-Hodgkin după sistemul WHO (World Health Organization)/REAL (Revised European America Lymphoma) sunt **agresive** sau **indolente**.

O clasificare a limfoamelor non-Hodgkin, versiunea simplificată a clasificării WHO este:

1. Limfoame indolente

- limfom folicular (22%)
 - gradul 1 (centroblaștii ocupă <50% din suprafața foliculului)
 - gradul 2 (centroblaștii ocupă >50% din suprafața foliculului)
- limfomul zonei marginale (8%)
 - limfomul cu celule B al zonei marginale al țesutului limfoid asociat mucoasei (MALT)
 - limfomul cu celule B al zonei marginale a ganglionilor
 - limfom cu celule B al zonei marginale a splinei
- limfomul limfocitar cu celule mici (small lymphocytic lymphoma) - 7%
- limfomul limfoplasmocitic (1%)
- **2. Limfoame agresive**
 - limfomul difuz cu celule B mari (33%)
 - mediastinal (limfom timic cu celule B mari)
 - limfomul pleural primar
 - limfomul cu celule ale zonei de manta (8%) (poate avea comportament indolent sau agresiv)
 - limfomul Burkitt (2%)
 - leucemia cu precursor al celulelor B (1%)

În limfoamele non-Hodgkin indolente supra-viețuirea mediană a pacienților este de 8-12 ani dar, diagnosticate în stadiile avansate nu sunt curabile. Bolnavii au serii de răspuns și recăderi înainte ca limfomul să devină refractar și letal. Fiecare răspuns la tratament are de regulă durată progresiv mai mică. Majoritatea acestor limfoame sunt de tip folicular.

Limfoamele non-Hodgkin agresive se caracterizează prin evoluție mai rapidă, limfoamele difuze cu celule B mari fără tratament produc decesul în 4-12 luni. Chimioterapia combinată și intensivă poate produce vindecarea la 40-50% din cazuri. Prin tratament agresiv supra-viețuirea la 5 ani este de 50-60%.

În condițiile în care limfoamele non-Hodgkiniene au incidența în creștere este necesară din partea clinicianului diagnosticarea cât mai precoce a formelor de limfoame indolente care au supra-viețuire bună dacă tratamentul este administrat precoce. *Rolul clinicianului este de a se gândi la diagnosticul de limfom non-Hodgkin în cazul fiecărui bolnav cu adenopatie și de a recomanda biopsie ganglionară și fenotipare.* Astfel, internștii nu vor mai fi suspecți de către hematologi de întârzierea diagnosticului și a tratamentului, precum și de creșterea numărului limfoamelor agresive.

Internistul are rolul de a diagnostica limfomul și de a-l încadra după clasificarea WHO în unul din tipurile majore: indolent sau agresiv. După aceasta, este transferat hematologului care stadializează și calculează indexul internațional de prognostic (IPI).

TRATAMENT

Un nou tip de tratament al neoplaziilor limfocitelor B este terapia cu anticorpi monoclonali îndreptați împotriva unui antigen de pe suprafața celulelor.

Rituximab (MabThera®) este anticorp monoclonal chimeric (uman-murin) care are drept țintă specifică antigenul de suprafață CD20 de pe limfocitele B. CD20 este exprimat pe suprafața limfocitelor B normale și maligne, dar nu și pe precursorii acestora, nu circulă liber în plasmă și nu este îndepărtat sau internalizat după legarea de anticorpii anti-CD20. Mecanismele prin care rituximab (MabThera) distruge celulele CD20 pozitive includ:

- citotoxicitate dependentă de complement

- citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi
- inducția apoptozei.

Rituximab (MabThera) sensibilizează celulele maligne la chimioterapia citotoxică, ceea ce recomandă asocierea medicamentului la chimioterapia convențională. Tratamentul cu rituximab (MabThera®) în combinație cu chimioterapia citotoxică al limfoamelor maligne non-Hodgkin, indolente sau agresive, s-a dovedit a fi un real progres în creșterea supra-viețuirii acestor pacienți. Trialurile realizate de către grupul GELA (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adult), cât și de alte grupuri de studiu al limfoamelor din Marea Britanie și Germania au demonstrat importanțele beneficii aduse supra-viețuirii acestor pacienți, fără să crească toxicitatea cunoscută a chimioterapiei clasice. Ca urmare a rezultatelor deosebite obținute cu rituximab (MabThera®) în trei studii multicentrice internaționale randomizate, acest medicament este înregistrat în întreaga lume ca tratament de primă intenție pentru limfoamele non-Hodgkin indolente și agresive.

Bibliografie

1. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 6th ed. Edinburgh: Mosby, 2001.
2. Stevens A, Lowe JS. Human histology. London: Mosby, 1997.
3. Longo DL, DeVita VT, Jaffe ES, Mauch P, Urba WJ. Lymphocytic lymphomas. In: DeVita VT HS, Rosenberg SA, ed. Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993: 1859-1927.
4. Constine LS, Qazi R, Rubin P. Malignant lymphomas. In: P R, ed. Clinical Oncology. A Multidisciplinary Approach for Physicians and students. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 217-250.
5. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003;362:139-146.
6. Harris NL, Stein H, Coupland SE, et al. New approaches to lymphoma diagnosis. Haematology 2001;194-220. Available at <http://www.asheducationbook.org/cgi/content/full/2001/1/194>. Accessed 17 December 2003.
7. Neal AJ, Hoskin PJ. Clinical Oncology. London: Arnold, 2003.
8. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Robinson MH. Localized non-Hodgkin's lymphoma. In: Hancock BW SP, McLennan K, Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 133-157.
9. Pappa VI, Young BD. Molecular biology. In: Hancock BW SP, McLennan K, Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 133-157.
10. MacLennan KA. Lymphoma classification. In: Hancock BW SP, McLennan K, Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 3-8.
11. Stien RS, Greer JP. Non-Hodgkin's Lymphoma. In: Skeel RT, ed. Handbook of Cancer Chemotherapy. 6th edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 503-524.
12. Institute NC. Cancer.gov - Adult Non-Hodgkin's Lymphoma (PDQ) (r): Treatment. 2003: Available at: http://www.cancer.gov/templates/page_print.aspx?viewid=8c41ee68-659f-4bf8-8d08-8caea163e8ef&version=healthprofessional. Assessed 14 January 2004.
13. MacLennan KA. Follicular lymphoma. In: Hancock BW SP, McLennan K, Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 21-26.
14. MacLennan KA. Diffuse indolent B cell lymphomas. In: Hancock BW SP, McLennan K, Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 43-47.
15. Radford JA. Other low-grade non-Hodgkin's lymphomas. In: Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 325-330.
16. Child FJ, Russell-Jones R, Woolford AJ, et al. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphomas. Br J Dermatol. 2001;144(4):735-744.
17. MacLennan KA. Diffuse aggressive B cell lymphoma. In: Hancock BW SP, McLennan K, Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 21-26.
18. Gaynor ER, Fisher RI. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma. In: Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 288-307.
19. Kallab AM. Lymphoma, diffuse large cell. e-medicine 2002: Available at <http://www.emedicine.com/med/topic1306.htm> Accessed on 22 January 2004.
20. Weisenberger DD, J A. Mantle cell lymphoma. In: Hancock BW SP, McLennan K, Armitage JO, ed. Malignant L. London, 2000.
21. Kotz EA, Anderson D, Thiers BH. Cutaneous T-cell lymphoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17(2):131-137-50
22. Oshimi K. Leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. Int J Hematol 2003;78(1):18-23.
23. Sandrasegaran K, P.J. R, Sprigg A. Imaging of lymphoma. In: Armitage JO, ed. Malignant Lymphoma. London: Arnold, 2000: 205-220.
24. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. Blood 1998;91:2955-2960.
25. Gribben JG, Neuberger D, M. B, et al. Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predicative for relapse than detection in bone marrow. Blood 1994;83:3800-3807.
26. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med 1993;329:987-994.
27. Solal-Celigny P, Roy P. Follicular Lymphoma International Prognostic Project. Ann Oncol 2002;13(suppl 2):18 (abstract 54).
28. Mocharnuk RS. Highlights from the Plenary Session: FLIP Index and TTP. Medscape: Coverage of 7th Congress of the European Haematology Association 2002: Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/437502>, accessed 20 January, 2004.

**Acum
puterea**

NUROFEN[®]

are formă de **gel**

● **Fără culoare, fără miros.**

● **Tratează durerile
musculare și
articulare.**



CONTRIBUȚII ORIGINALE

TULBURĂRI ALE COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR LA ADOLESCENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1

Mihaela Vlăiculescu, Iulia Calotă, Ioana Bruckner

REZUMAT

Context: Traversarea adolescenței, în evoluția fiziologică spre vârsta adultă, este recunoscută ca fiind o perioadă vulnerabilă pentru apariția tulburărilor de comportament alimentar.

Scopul studiului a fost acela de a evalua în ce măsură diabetul zaharat (DZ) și, implicit, managementul său, pot fi implicate în apariția tulburărilor de comportament alimentar la adolescenți.

Metodă: Prin intermediul chestionarului Eating Attitudes Test - 26 (EAT-26) au fost evaluate atitudinile alimentare a 41 adolescenți cu DZ tip 1 și comparate cu cele ale unui lot-control de 50 adolescenți fără DZ cunoscut.

Rezultate: Adolescenții cu DZ au obținut scoruri mai mari, atât global, cât și pe diferitele subscale; 34,2% dintre aceștia au raportat scoruri globale mai mari de 20, acestea fiind recunoscute ca fiind asociate cu un risc foarte înalt pentru atitudini alimentare anormale. O diferență, statistic semnificativă, între cele 2 loturi s-a înregistrat între scorurile obținute pe scala dieting, semnificând o tendință a adolescenților cu DZ către anomalii nespecifice ale comportamentului alimentar, scorurile obținute pe celelalte 2 subscale, bulimia și anorexia fiind relativ similare în cele 2 loturi. În mod neașteptat, adolescenții cu diabet și scoruri mai mari de 20 nu au relatat o incidență mai mare a accidentelor metabolice.

Concluzii: Adolescenții cu diabet zaharat tip 1 asociază frecvent tulburări ale comportamentului alimentar, cel mai adesea nespecifice și subclinice, în inducerea lor fiind implicat accentul pus pe abordul dietetic în cadrul managementului terapeutic al afecțiunii metabolice.

Cuvinte cheie: adolescența, comportament alimentar, diabet zaharat tip 1, chestionar EAT-26

Spitalul Clinic "N. Malaxa", București

Adresa pentru corespondență:
Dr. Mihaela Vlăiculescu, Spit. Cl. "N.Malaxa",
Clinica Diabet, Șos. Vergului nr.12, București.
Fax: 2553548.
E-mail: mihaela267@xnet.ro

INTRODUCERE

Este binecunoscut faptul că în cursul adolescenței se produc modificări majore hormonale ce au ca rezultat creșterea și dezvoltarea armonioasă a tinerilor.

Mecanismele ce stau la baza câștigului ponderal și tulburărilor psihoemoționale ce acompaniază pubertatea la tinerii cu DZ tip 1 nu sunt însă precis conturate. Creșterea concentrației hormonului de creștere, scăderea nivelului seric al *insulin-like growth factor-1* alături de modificările concentrației leptinei și insulinoterapia sunt tot atâtea mecanisme implicate în reglarea satietății, apetitului și metabolismului energetic, cu câștig ponderal consecutiv și insatisfacție privind propria imagine corporală^{1,2}. Conturarea propriei identități, dezvoltarea independenței față de părinți, dorința de minimalizare a diferențelor față de colegi, prieteni și necesitatea menținerii controlului permanent al afecțiunii metabolice completează tabloul complex al etapei adolescenței la tinerii cu DZ tip 1.

În acest context fiziologic și psihosocial, plasarea focusului pe aportul alimentar și greutatea corporală poate contribui la apariția de atitudini alimentare anormale³⁻⁷.

Experții în anomalii ale comportamentului alimentar la adolescenți atrag atenția asupra tentativelor de control ponderal la tinerii cu DZ prin omisia prizelor de insulină, atitudini alimentare anormale de tip binge-eating, folosirea diureticelor, laxativelor sau a altor metode, ce antrenează dezechilibre metabolice majore și facilitează apariția complicațiilor specifice diabetului pe termen lung^{8,11}.

SCOPUL STUDIULUI

Prezentul studiu a avut ca scop atât demonstrarea existenței unor modificări ale comportamentului alimentar specifice adolescenților cu diabet zaharat, cât și motivarea acestor atitudini alimentare anormale prin abordarea terapeutică a afecțiunii metabolice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Principiul studiului a constat în compararea atitudinilor alimentare a 41 adolescenți cu DZ tip 1 în evoluție de peste 1 an (22 F, 19 B, cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani) cu cele a 50 adolescenți fără DZ cunoscut (25 F, 25 B), ce au constituit lotul - control. Cele două loturi au fost similare în ceea ce privește repartiția pe sexe și grupe de vârstă.

Pentru aprecierea atitudinilor alimentare am folosit chestionarul Eating Attitudes Test - 26, completat anonim și condus de către o persoană ce nu era implicată în mod curent în urmărirea clinică a acestor copii. EAT - 26 este considerat ca fiind un test screening fidel în depistarea tulburărilor de comportament alimentar.

Cele 26 întrebări cuprinse în chestionar sunt grupate, funcție de anomalia comportamentului alimentar pe care o sugerează, în trei scale: **dieting**, semnificând predispoziția către tulburări nespecifice și/sau subclinice ale comportamentului alimentar, **bulimia** și **anorexia**, semnificând o tendință către cele două afecțiuni clasice omonime. Scorul maxim ce poate fi obținut prin completarea acestui chestionar este de 78. În acest sens, în literatura de specialitate¹² există un consens conform căruia scoruri globale peste 20 se asociază cu tendința la atitudini alimentare anormale, ajutând la identificarea persoanelor aflate la risc pentru afecțiuni ale comportamentului alimentar.

În vederea stabilirii unor corelații cu comportamentul alimentar s-au luat în considerare parametrii antropometrici (greutate, înălțime, indice de masă corporală, calculat ca greutate/înălțime² și exprimat în kg/m²) în ambele loturi, echilibrul metabolic, apreciat prin valoarea medie a HbA1c în ultimele 6 luni (valoarea normală a laboratorului local fiind de 4,5-6%), precum și prezența situațiilor extreme metabolice (cetoacidoza, hipoglicemii severe) în antecedente la lotul cu DZ.

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut folosind testul ANOVA și testul t-test, semnificația statistică a rezultatelor fiind analizată pentru intervalul de încredere de 95%.

REZULTATE

Urmărind inițial scorul global EAT, am observat că adolescenții cu diabet zaharat au obținut într-o proporție semnificativ statistic mai mare scoruri peste 20, semnificând prezența unui risc înalt pentru tulburări ale comportamentului alimentar în lotul cu DZ (**grafic 1**). Tot în acest sens pledează și valoarea semnificativ mai mare a scorului mediu global EAT la adolescenții cu DZ comparativ cu lotul control (19 vs. 9, $p < 0.001$) (**grafic 2**).

Grupa de vârstă cea mai afectată în rândul tinerilor cu DZ a fost 15 - 16 ani și, respectiv 17 - 18 ani (**grafic 3**).

Prin analiza scorurilor obținute pe fiecare scală am obținut, pentru scala **dieting**, scoruri net superioare pentru adolescenții cu DZ (**grafic 4**), semnificând tendința acestor copii către tulburări nespecifice sau subclinice ale comportamentului alimentar. Trebuie subliniată însă și importanța acestei scale în aprecierea atitudinilor alimentare ale adolescenților cu DZ, scorul mediu obținut pe scala **dieting** reprezentând cca. 65% din scorul global EAT.

În ceea ce privește scorul obținut pe scalele **bulimia** și **anorexia**, nu am observat diferențe semnificative între cele două grupuri de adolescenți, aceasta reflectând o tendință relativ similară în rândul adolescenților din ambele loturi către bulimie sau anorexie (**grafic 5**).

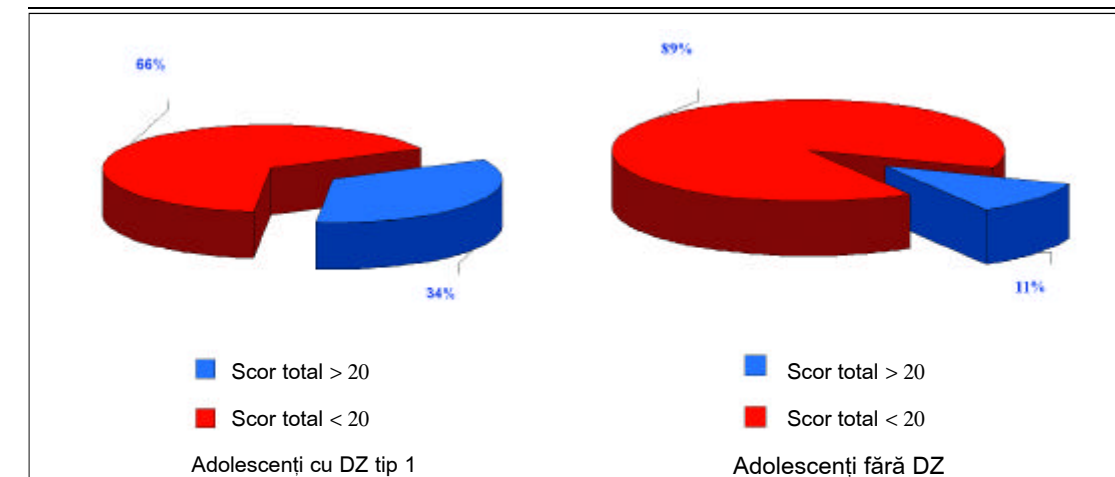


Figura 1: Aprecierea riscului pentru apariția tulburărilor de comportament alimentar prin scorul EAT global

Analiza statutului ponderal al adolescenților a relevat date concordante cu cele din literatura de specialitate^{13,14} și anume prezența unor valori semnificativ statistic mai mari ale indicelui de masă corporală în lotul cu diabet (**grafic 6**). În ce măsură însă acest exces ponderal este consecința tulburărilor de comportament alimentar sau a stat la baza inducerii apariției acestora, a fost dificil de apreciat, dat fiind că nu am putut decela o corelație între valorile indicelui de masă corporală și prezența unor atitudini alimentare anormale, apreciate prin scorul global EAT (**grafic 7**).

În mod surprinzător, nu am putut decela prezența vreunei corelații între echilibrul metabolic al acestor adolescenți, reflectat în valoarea hemoglobinei glicozilate A1c, și tendința lor către atitudini alimentare anormale, evaluată prin scorul EAT (**grafic 8**). Analiza prin

segregare a valorilor HbA1c și a scorurilor EAT a dus la aflarea unei valori de 15 pentru scorul global ce se asociază cu un echilibru metabolic mai precar, datele obținute neîntrunind criteriile semnificației statistice (**grafic 9**).

DISCUȚII

Discordant cu datele din literatura de specialitate (13), adolescenții cu diabet, considerați a avea un risc înalt pentru tulburări ale comportamentului alimentar (scor global > 20) nu au relatat o creștere a incidenței cetoacidozei sau omisia deliberată a prizelor de insulină.

22% din adolescenții cu diabet au afirmat, în cadrul chestionarului, prezența unor episoade de tip binge-eating, legând acest comportament alimentar strict de corecția hipoglicemiilor.

Nici unul dintre adolescenții cu diabet nu a relatat folosirea laxativelor, diureticelor sau a altei medicații cu scop de control ponderal.

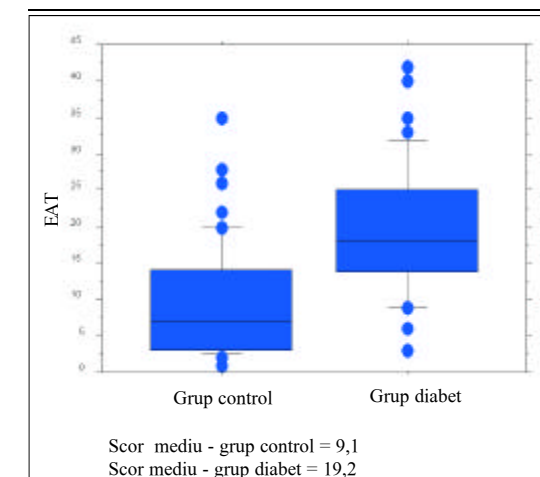


Figura 2: Valoarea medie a scorului global EAT în loturile studiate

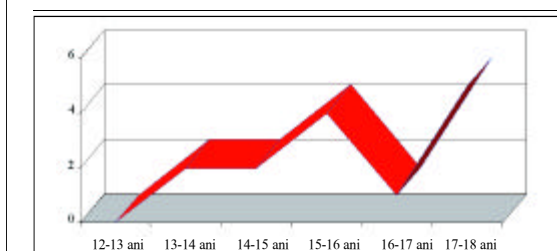


Figura 3: Distribuția pe grupe de vârstă la adolescenții cu diabet cu scoruri EAT > 20

CONTRIBUȚII ORIGINALE

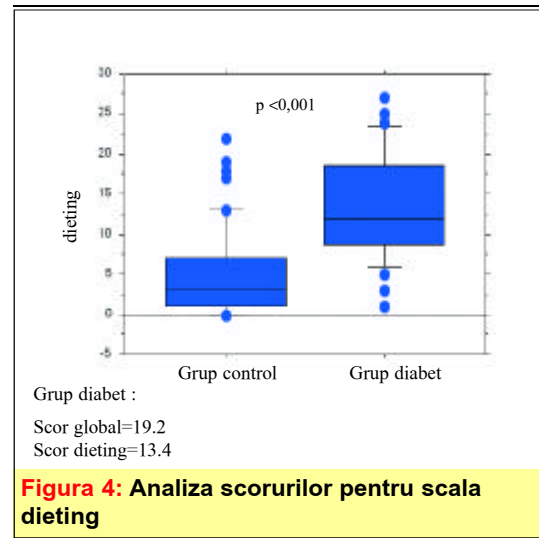


Figura 4: Analiza scorurilor pentru scala dieting

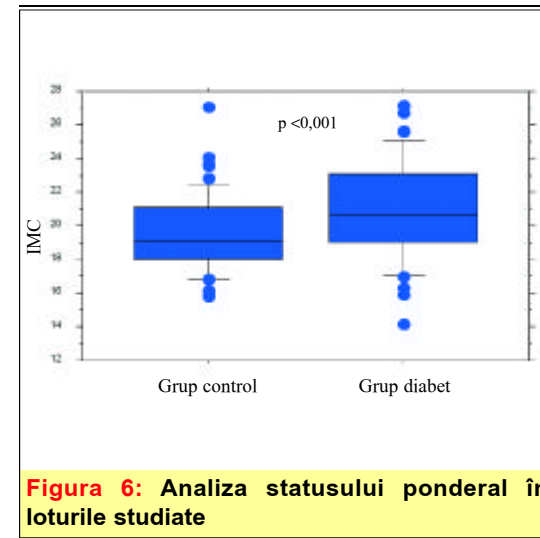


Figura 6: Analiza statusului ponderal în loturile studiate

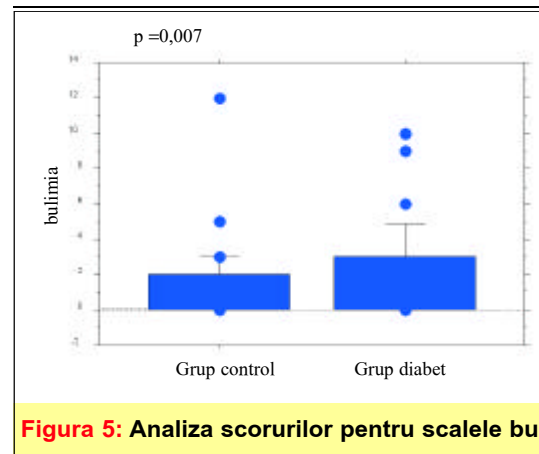


Figura 5: Analiza scorurilor pentru scalele bulimia și anorexia

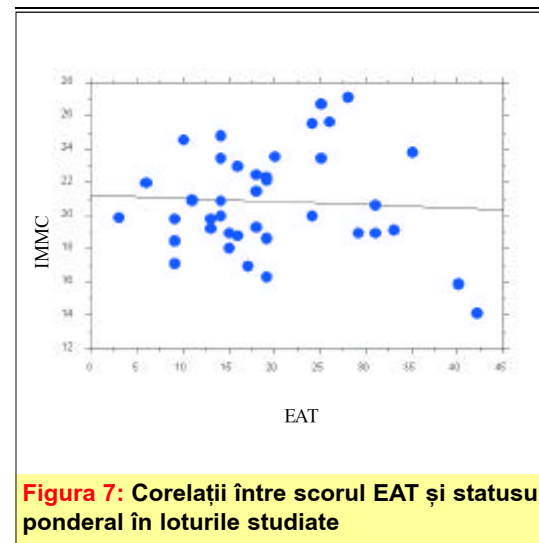
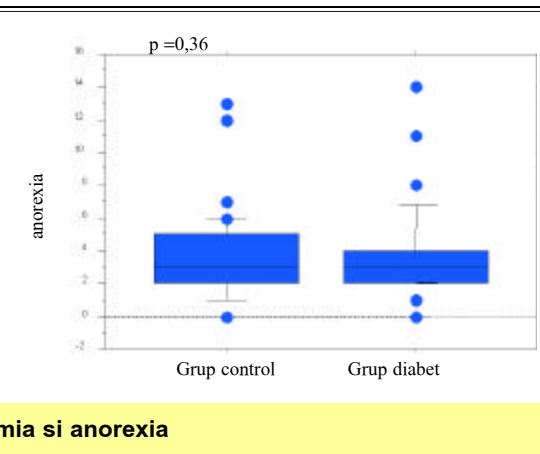


Figura 7: Corelații între scorul EAT și statusul ponderal în loturile studiate

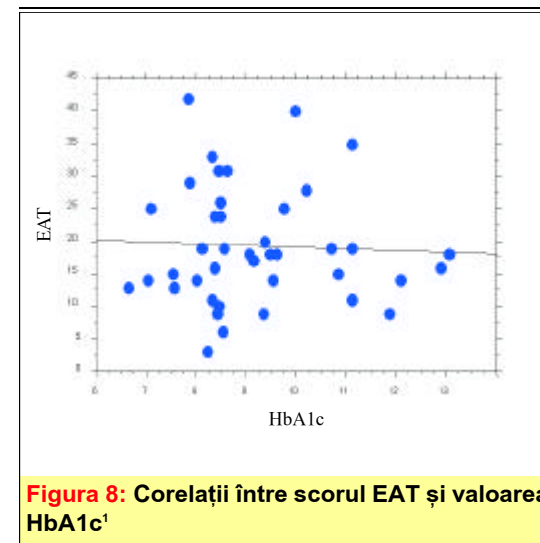


Figura 8: Corelații între scorul EAT și valoarea HbA1c'

TULBURĂRI ÎN ALIMENTAȚIA ADOLESCENȚILOR CU DIABET ZAHARAT TIP 1

CONCLUZII

Adolescenții cu diabet zaharat tip 1 dezvoltă tulburări de comportament alimentar la baza cărora pare să stea accentul pus de echipa medicală și totodată de pacient, pe aportul alimentar și statutul ponderal.

În practica clinică, evaluarea de rutină a atitudinilor alimentare la adolescenții cu diabet prin teste screening tip EAT-26, poate contribui la depistarea tinerilor cu tendință la comportamente alimentare anormale, oferind echipei de îngrijire o posibilitate de abordare integrativă, cu considerarea tuturor factorilor biologici, psihoemoționali și comportamentali.

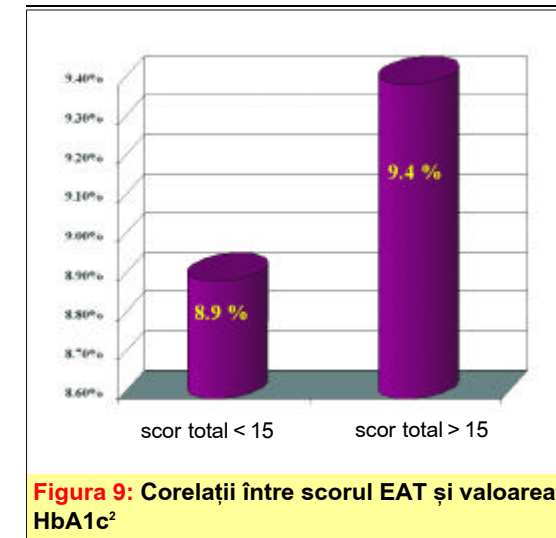


Figura 9: Corelații între scorul EAT și valoarea HbA1c²

Bibliografie

1. JM Steel, RJ Young, GG Lloyd, CC Macinyre: Abnormal eating attitudes in young insulin - dependent diabetics. The British Journal of Psychiatry, 1998; 155: 515-521.
2. Leonard Jack, Jr: Biopsychosocial factors affecting metabolic control among female adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Spectrum, 2003; 16: 154-159.
3. D Neumark-Sztainer, PJ Hannan: Weight-related behaviors among adolescent girls and boys: results from a national survey. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000 ; 154:569-577.
4. Fairburn CG, Peveler RC, Davies B, Mann JI, Mayou RA: Eating disorders in young adults with insulin dependent diabetes mellitus: a controlled study. BMJ, 1991; 303: 17 - 20.
5. D Daneman, G Rodin, Jennifer Jones, Patricia Colton, Anne Rydall, Sherry Maharaj, Marion Olmsted: Eating disorders in adolescent girls and young adult women with type 1 diabetes. Diabetes Spectrum, 2002; 15: 83 - 105.
6. Patricia Colton, Marion Olmsted, D. Daneman, Anne Rydall, G. Rodin: Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes. Diabetes Care, 2004; 27: 1654-1659.
7. J Jones, ML Lawson, D Daneman, MP Olmsted, G Rodin: Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes mellitus: cross-sectional study. BMJ, 2000; 320: 1563-1566.
8. Daniel P Krowchuk, Shelley R Kreiter, Charles R Woods, Sara H Sinal, Robert Durant: Problem dieting behaviors among young adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med., 1998; 152: 884-888.
9. KS Bryden, A Neil, RA Mayou, RC Peveler, CG Fairburn, DB Dunger: Eating habits, body weight and insulin misuse: a longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care, 1999; 22: 1956-1960.
10. SG Affenito, JR Backstrand, GW Welch, CJ Lammi-Keefe, NR Rodriguez, CH Adams: Subclinical and clinical eating disorders in IDDM negatively affect metabolic control. Diabetes Care, 1997; 20: 182-184.
11. S. Herpetz, C Albus, R Wagener, M Kocnar, R Wagner, A Henning, F Best, H Foerster, B Schultze Schleppinghoff, W Thomas, K Kohle, K Mann, W Senf: Comorbidity of diabetes and eating disorders. Does diabetes control reflect disturbed eating behavior? Diabetes Care, 1998; 21: 1110-1116.
12. RM Gardner, K Stark, BN Friedman, NA Jackson: Predictors of eating disorders scores in children ages 6 through 14: a longitudinal study. J Psychosom Res, 2000; 49: 199-205.
13. Lisa J Meltzer, Suzanne Bennett Johnson, JM Prine, RA Banks, PM Desrosiers, Janet H Silverstein: Disordered eating, body mass and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care, 2001; 26: 678 - 682.
14. A Domargard, S Sarnblad, M Kroon, I Karlsson, G Skeppner, J Aman: Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. Acta Paediatr, 1999; 88: 1223-1228.

Fraxiparine[®]

nadroparin



**Simplu
De încredere
Eficient**



Informații minime de prescriere:

Denumire comercială: FRAXIPARINE. **Ingredienți activi:** Nadroparină calcică, soluție injectabilă condiționată în seringi preumplute, conținând: 0,3 ml (2.850 UI anti-factor Xa); 0,4 ml (3.800 UI anti-factor Xa); 0,6 ml (5.700 UI anti-factor Xa); 0,8 ml (7.600 UI anti-factor Xa). **Indicații terapeutice:** Profilaxia tulburărilor tromboembolice - în special, a celor asociate chirurgiei generale sau ortopedice; tratamentul tulburărilor tromboembolice; prevenția coagulării în timpul hemodializei; tratamentul anginei instabile și al infarctului de miocard fără undă Q. **Doze și mod de administrare:** Fraxiparine nu se administrează pe cale intramusculară. În profilaxia și tratamentul tulburărilor tromboembolice, administrarea este pe cale subcutanată. În prevenția coagulării în timpul hemodializei, administrarea se face în linia arterială, la începutul fiecărei sesiuni. **Profilaxia tulburărilor tromboembolice:** Chirurgie generală: doză zilnică unică de 0,3 ml, minimum 7 zile; profilaxia trebuie continuată de-a lungul perioadei de risc și cel puțin până la externarea pacientului. Prima doză trebuie administrată cu 2-4 ore înainte de intervenția chirurgicală. Chirurgie ortopedică: Dozele inițiale trebuie administrate cu 12 ore înainte de intervenție și la 12 ore după terminarea intervenției chirurgicale. Dozele trebuie adaptate la greutatea corporală: <50 kg: 0,2 ml o dată pe zi pe zi pre-operator și până în ziua a 3-a, apoi 0,3 ml o dată pe zi din ziua a 4-a în continuare; 50-69 kg: 0,3 ml o dată pe zi pre-operator și până în ziua a 3-a apoi 0,4 ml o dată pe zi din ziua a 4-a în continuare; >70 kg: 0,4 ml o dată pe zi pre-operator și până în ziua a 3-a apoi 0,6 ml o dată pe zi din ziua a 4-a în continuare. **Tratament:** minimum 10 zile; profilaxia trebuie continuată de-a lungul perioadei de risc și cel puțin până la externarea pacientului. **Tratamentul tulburărilor tromboembolice:** de două ori pe zi (la fiecare 12 ore), timp de 10 zile, în doza ajustată la greutatea corporală: <50 kg: 0,4 ml; 50-59 kg: 0,5 ml; 60-69 kg: 0,6 ml; 70-79 kg: 0,7 ml; 80-89 kg: 0,8 ml; >90 kg: 0,9 ml. **Tratamentul cu Fraxiparine[®]** nu trebuie întrerupt înainte de a se atinge nivelul INR dorit. **Prevenția coagulării în timpul hemodializei:** La pacienții fără risc hemoragic crescut dozele inițiale raportate la greutatea corporală: <50 kg: 0,3 ml; 50-69 kg: 0,4 ml; >70 kg: 0,6 ml. La pacienții cu risc hemoragic, dozele pot fi reduse la jumătate. În cazul sedintelor care durează mai mult de 4 ore, o doză suplimentară mai redusă poate fi administrată. **Tratamentul anginei instabile și al infarctului de miocard fără undă Q:** administrare subcutanată de două ori pe zi (la fiecare 12 ore), în asocieri cu acid acetilsalicilic în doză de până la 325 mg pe zi. Doza inițială trebuie administrată sub formă de bolus i.v. de 86 UI anti-factor Xa/kg și este urmată de doze injectate s.c. de 86 UI anti-factor Xa/kg. Durata uzuală a tratamentului este de 6 zile, cu doze ajustate în funcție de greutatea corporală: <50 kg: bolus i.v. inițial: 0,4 ml apoi injecții s.c. (la fiecare 12 ore) 0,4 ml; 50-59 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,5 ml; 60-69 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,6 ml; 70-79 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,7 ml; 80-89 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,8 ml; 90-99 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 0,9 ml; >100 kg: aceeași schemă dar cu o doză de 1,0 ml. **Contraindicații:** hipersensibilitate la nadroparină; antecedente de trombocitopenie datorată nadroparinei; sângerare activă sau risc hemoragic crescut, corelate cu tulburări de hemostază, cu excepția coagulării intravasculare diseminate neindusă de heparină; leziuni organice susceptibile de sângerare (cum ar fi ulcerul peptic activ), accident vascular cerebral hemoragic, endocardită infecțioasă acută. **Atenționări speciale:** Datorită riscului posibil de trombocitopenie indusă de heparină, trebuie să se efectueze monitorizarea periodică a numărului de trombocite. Au fost raportate unele cazuri rare de trombocitopenie, ocazional severă, acestea pot fi asociate (sau nu) cu tromboză arterială sau venoasă. În aceste cazuri tratamentul trebuie întrerupt, acest diagnostic trebuie luat în considerare în următoarele situații: trombocitopenie sau orice scădere semnificativă a numărului de trombocite; 30-50% din valoarea inițială; agravarea trombozei inițiale în cursul tratamentului; tromboza survenită sub tratament; coagulare intravasculară diseminată. Aceste efecte apar între zilele 5 și 21 de terapie; ele pot apărea însă mult mai devreme dacă există un antecedent de trombocitopenie datorată heparinei. Utilizarea concomitentă de salicilați sau antiinflamatoare nesteroidiene, antiagregante plachetare reprezintă o contraindicație relativă pentru administrarea nadroparinei. **Precauții speciale:** insuficiență hepatică; insuficiență renală (în insuficiența renală severă poate fi luată în considerare reducerea dozelor); hipertensiune arterială severă; antecedente de ulcer peptic sau alte leziuni organice cu risc de sângerare; afecțiuni vasculare coro-arteriene; în perioada post-operatorie, consecutivă intervenției chirurgicale pe creier, măduva spinării sau ochi. Heparina poate suprima secreția corticosteroizilor de aldosteron, conducând la hiperkaliemie (atenție la pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală cronică, acidoză metabolică pre-existentă, sau asocieri cu: inhibitori enzimici de conversie, antiinflamatoarele nesteroidiene). Potasiul plasmatic trebuie monitorizat la pacienții cu risc. Riscul de hematoame spinale/epidurale este crescut în cazul utilizării de catetere epidurale sau în cazul administrării concomitente a altor medicamente ce pot afecta hemostaza (antiinflamatoarele nesteroidiene, antiagregantele plachetare sau alte anticoagulante). Riscul pare să fie crescut în punctele epidurale sau spinale repetate sau traumatiche. Astfel, în următoarele situații, prescrierea concomitentă a unui anesthetic general cu un anticoagulant trebuie să fie decisă după o atenă evaluare individualizată a raportului beneficiu / risc: la pacienții aflați deja sub tratament cu un anticoagulant, la pacienții ce urmează a fi supuși unor intervenții chirurgicale programate, cu anestezie generală, în cazul pacienților cu puncte lombare, rahianestezie sau anestezie epidurală, trebuie păstrat un interval de timp suficient de mare între momentul injectării și inserția sau retragerea spinală sau epidurală a cateterului sau a acului. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome de afectare neurologică, iar în cazul depistării unui deficit neurologic, tratamentul trebuie început de urgență. **Reacții adverse:** Manifestări hemoragice în diferite țesuturi, mai frecvente la pacienții care au și alți factori de risc asociați, trombocitopenie, uneori trombopenă, rar necroză cutanată la locul injectării, precedată de purpură sau de placarde eritematoase dureroase sau infiltrate, cu sau fără semne sistemice, reacții cutanate, eozinofilie reversibilă, reacții de hipersensibilitate generalizate, inclusiv angioedem, creșterea transaminazelor, de obicei tranzitorie; extrem de rar, s-au raportat priapism și unele cazuri de hiperkaliemie reversibilă, datorată supresiei aldosteronului indusă de către heparină, în special la pacienții cu factori de risc. Acest medicament se eliberează numai cu prescripție medicală.

Acest medicament se află în procedura de transfer APP.

CONTRIBUȚII ORIGINALE

ADAPTAREA CARDIACĂ LA SPORTIVI - STUDIU ECOCARDIOGRAFIC -

Ioana Tudor¹, Sanda Iliescu¹, D. Spătaru², I. Bruckner²

REZUMAT

Scop: evaluarea modificărilor adaptative morfofuncționale ce apar la sportivii de performanță, în funcție de tipul de efort depus: aerob vs. anaerob.

Material: lot de 61 de sportivi de sex masculin, cu vârste între 17-35 ani, împărțiți în 2 grupe, în funcție de tipul de efort depus: gr. A (30 sportivi) ce practică un sport ce presupune un efort anaerob; gr. B (31 sportivi) ce depun în principal un efort fizic aerob; lotul martor compus din 20 de tineri sănătoși cu vârste între 21-27 ani.

Metoda: ecocardiografie mod-M, 2D și Doppler

Rezultate: comparativ cu lotul martor se observă o creștere semnificativă a dimensiunilor pereților VS în gr. B ($p=0,004$, $p=0,01$); diametrul diastolic al VS, masa VS și indexul de volum (volum VS/SC) au fost mai mari la toți sportivii, indiferent de tipul de efort depus; funcția sistolică nu s-a modificat semnificativ la sportivii față de martor; s-a constatat o mai bună relaxare diastolică a VS în gr. B față de lotul martor ($p=0,02$).

Concluzii: creșterea grosimii pereților VS apare ca o modificare adaptativă numai la sportivii ce depun un efort aerob, pe când modificări ale cavității, masei și volumului telediastolic ale VS apar la ambele loturi de sportivi; funcția sistolică se pare că nu este influențată de efortul fizic, indiferent de tipul acestuia; la sportivii ce fac efort aerob se constată o funcție diastolică mai bună decât în lotul martor.

Cuvinte cheie: adaptare cardiacă, ecocardiografie, efort fizic, aerob, anaerob

1 - Spitalul Clinic Colțea,
Ambulatoriul de specialitate
pentru sportivi
2 - Spitalul Clinic Colțea,
Clinica de cardiologie
București

INTRODUCERE

Modificările morfofuncționale cardiace ce apar la sportivii de performanță ca o adaptare la efortul fizic depus au fost descrise încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea și au fost grupate sub denumirea de "cord al sportivului" (*athlete's heart*). Multă vreme au existat controverse dacă aceste modificări sunt patologice sau se înscriu în limita fiziologică și abia târziu, în 1970, odată cu introducerea ecocardiografiei în practica medicală, s-au putut face studii noninvazive mult mai precise, pe un număr mult mai mare de sportivi. Aceste studii au arătat că efortul fizic depus pe termen lung conduce adesea la creșterea masei ventriculului stâng prin creșterea dimensiunii telediastolice a cavității și/sau a pereților ventriculului stâng. Aceste modificări sunt relativ ușoare, în termeni absoluți, și diferențele între populația athletică și cea nonathletică sunt în general mici, deși cu semnificație statistică. Cei mai importanți parametri care determină acest proces de remodelare, precum și variatele aspecte ale cordului sportiv, sunt reprezentați de suprafața corporală, sex și tipul de sport efectuat, respectiv tipul de efort fizic depus.

Efortul fizic este definit ca o activitate ce implică generarea unei forțe prin activarea mușchilor.

În mare, activitățile sportive pot fi grupate, în funcție de tipul de efort fizic depus, în două categorii: sporturi în care efortul fizic este de intensitate relativ mică (max. 500W), dar de lungă durată (ore) și sporturi în care efortul fizic este extrem de intens (poate ajunge până la 1000-1500W), dar cu durată de secunde, maxim 1 minut (**figura 1**). În prima situație energia este furnizată de către organism prin metabolism aerob al carbonhidraților și acizilor grași, care produce nivele mici de energie, dar pentru o perioadă de timp mai mare; este situația sporturilor aerobe, cu solicitare mai mare cardiovasculară (alergare pe distanțe mari, ciclism, canotaj, fotbal, tenis, baschet, înot, etc.). În cea de-a doua situație, energia este furnizată prin glicoliza anaerobă (cu formare secundară de acid lactic), cu producerea unor energii foarte mari, dar pe perioade externe de scurtă durată; este situația sporturilor anaerobe care dezvoltă forța (haltere, lupte, alergare viteză, sărituri, etc.) (**Tabelul 1**).

Prin această lucrare ne-am propus să evaluăm aceste modificări adaptative caracteristice cordului sportiv în funcție de tipul de efort fizic depus: aerob vs. anaerob.

MATERIAL ȘI METODE

Lotul de studiu a fost compus din 61 de sportivi de performanță, toți de sex masculin, cu vârste cuprinse între 17 și 35 de ani. Lotul a fost împărțit în 2 grupe, în

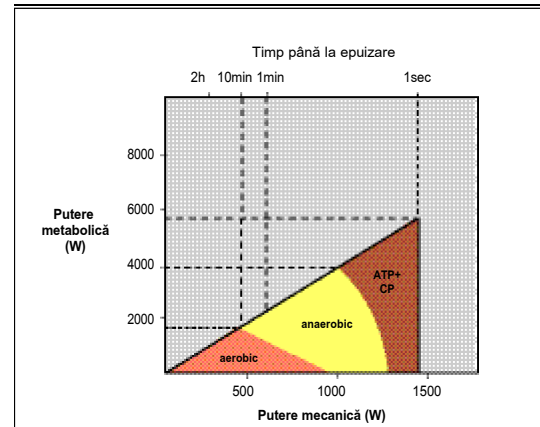


Figura 1: Relația dintre puterea mecanică produsă în mușchii scheletici, puterea metabolică și timpul până la epuizare

funcție de tipul de efort fizic: grupul A, format din 30 de sportivi ce practicau un sport anaerob (haltere, lupte, judo, alergare viteză) și grupul B, format din 31 de sportivi ce practicau un sport aerob (polo, înot, ciclism, cross); toți sportivii alegeau sport de performanță de cel puțin 5 ani (durata aleasă arbitrar). Fiecare din aceste două grupuri a fost comparat cu un lot martor format din 20 de tineri cu vârste între 21-27 ani, băieți, studenți la medicină.

Metoda utilizată a fost reprezentată de un examen clinic (care a fost în limite normale la toți sportivii), urmat de examinarea ecocardiografică completă-mod M, 2D și Doppler. Examinarea s-a făcut cu un ecograf ATL - HDI 1500, folosind o sondă microconvexă de 2,5MHz. Au fost urmăriți: • grosimea telediastolică a pereților ventriculului stâng (VS), respectiv septul interventricular (SIV) și peretele posterior (PP); • diametrul telediastolic al VS (VSDd) și masa VS (MVS) raportate la suprafața corporală. Măsurătorile au fost făcute în 2D din secțiune parasternală ax lung, respectându-se recomandările Societății Americane de

Tabelul 1: Sursele de energie pentru mușchii scheletici*

Sursa de energie	Forța max.(W/kg)	Timp de epuizare
ATP+CP	800	20 sec.
Glicoliză anaerobă	325	60 sec.
Metabolism anaerob HHC	150	60 min. peste 6 h
Acizi grași liberi	75	

ATP=adenosintrifosfat, CP=creatinfosfat, HHC=carbonhidrați (Modificat după Howard G. Knuttgen-The Physician and Sportsmedicine, vol.3, no.3, march 2003)

ADAPTAREA CARDIACĂ LA SPORTIVI

Ecocardiografie. S-au mai urmărit: • indexul de volum al VS (I.V.), respectiv volumul telediastolic al VS raportat la suprafața corporală, determinat prin metoda Simpson, din secțiune apicală patru camere; • funcția sistolică exprimată prin fracția de ejeție (FE) a VS, calculată prin metoda Teicholtz, după formula:

$$FE\% = ((VSDd^3 - VSDs^3) \times 100) / VSDd^3$$

unde VSDd = diametrul diastolic al VS și VSDs = diametrul sistolic al VS; măsuratoarea s-a făcut în mod M, din parasternal ax lung; • funcția diastolică a VS, exprimată prin raportul E/A, măsurat prin examen Doppler pulsat al fluxului transmitral la nivelul inelului mitral, din secțiune apicală patru camere; s-au măsurat viteza maximă în timpul umplerii diastolice pasive (unda E) și viteza maximă în timpul umplerii ventriculare active (unda A).

REZULTATE

După cum se poate vedea în tabelul 2 și în graficele de mai jos, *grosimea pereților VS* (respectiv SIV și PP) a fost mai mare în grupul B, adică la sportivii care fac efort aerob, diferența față de lotul martor având semnificație statistică (p=0,004, p=0,01). În grupul A nu se observă vreo modificare față de lotul martor în ceea ce privește PP, dar SIV este mai mare, fără semnificație statistică însă (p=0,06) (**figura 2 și 3**).

Diametrul telediastolic al VS a fost raportat la suprafața corporală; valorile obținute au fost: pentru martor 2,3 ± 0,1 cm/mp, iar pentru ambele grupuri de sportivi valorile au fost semnificativ mai mari, respectiv 2,6 ± 0,3 cm/mp pentru grupul A și 2,6 ± 0,2 cm/mp pentru grupul B (p= 0,01) (**figura 4**).

În lotul martor, *masa VS* raportată la suprafața corporală, a fost 84 ± 15 g/mp; atât în grupul A, cât și în grupul B, valorile au fost mai mari: în grupul A 110 ± 30 g/mp, iar în grupul B 120 ± 24 g/mp. Se observă diferențele mari dintre grupurile de sportivi și lotul martor (p=0.0001) (**figura 5**).

Indexul de volum în lotul martor a fost 45 ± 9 cmc/mp, în grupul A: 68 ± 12 cmc/mp, iar în grupul B: 72 ± 10 cmc/mp, cu o creștere semnificativă în ambele grupuri de sportivi față de lotul martor (p=0.0001) (**figura 6**).

Fracția de ejeție a VS nu este semnificativ modificată în grupurile de sportivi comparativ cu lotul martor: 65 ± 7 % la martor, 63 ± 4 % în grupul A și 61 ± 7 % în grupul B (**figura 7**). Deși FE a fost mai mică în grupul B, diferența nu este semnificativă statistic.

În ceea ce privește funcția diastolică, ea a fost exprimată prin *raportul E/A*. În lotul martor E/A a fost 1,4 ± 0,2; în grupul A: 1,6 ± 0,4; în grupul B: 1,7 ± 0,4. Diferența este semnificativă statistic numai în grupul B (efort aerob) (p=0,02) (**figura 8**).

Tabelul 2: Valorile medii și derivațiile standard pentru parametri urmăriți în studiu*

	SIV (cm)	PP (cm)	VSDd (cm/mp)	MVS (g/mp)	I.V. (cmc/mp)	FE (%)	E/A
Martor	0,89 ± 0,01	0,87 ± 0,11	2,3 ± 0,1	84 ± 15	45 ± 9	65 ± 7	1,4 ± 0,2
Gr.A	0,94 ± 0,13	0,88 ± 0,12	2,6 ± 0,3	110 ± 30	68 ± 12	63 ± 4	1,6 ± 0,4
Gr.B	0,99 ± 0,15	0,95 ± 0,13	2,6 ± 0,2	120 ± 24	72 ± 10	61 ± 7	1,7 ± 0,4

Modificat după Howard G. Knuttgen-The Physician and Sportsmedicine, vol. 3, no. 3, march 2003

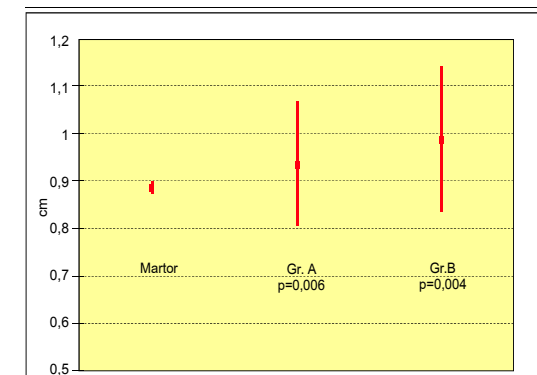


Figura 2: Septul inter ventricular

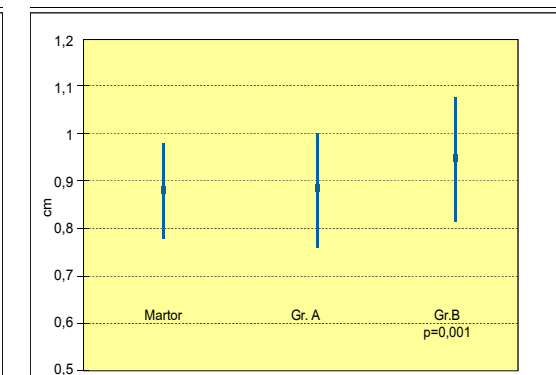


Figura 3: Peretele posterior

CONTRIBUȚII ORIGINALE

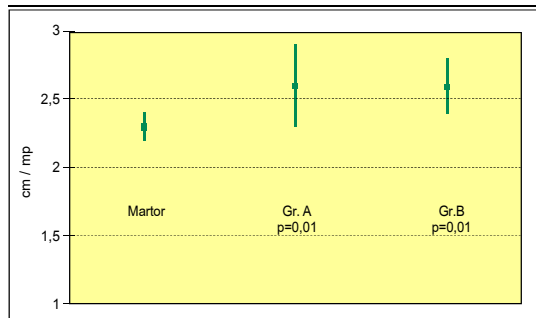


Figura 4: Diametrul VS

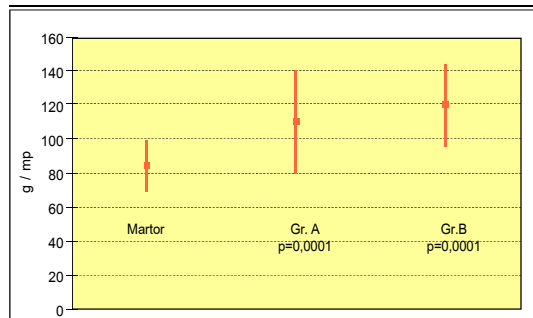


Figura 5: Masa VS

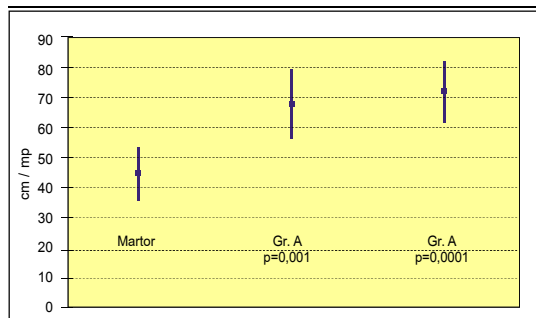


Figura 6: Index de volum

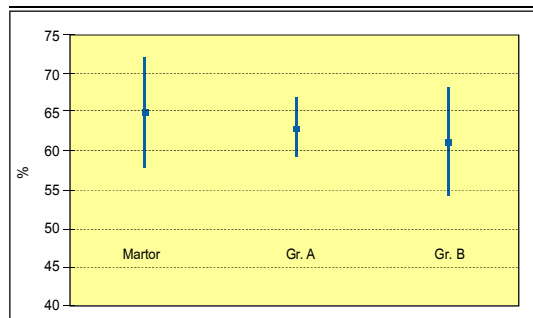


Figura 7: Frația de ejecție

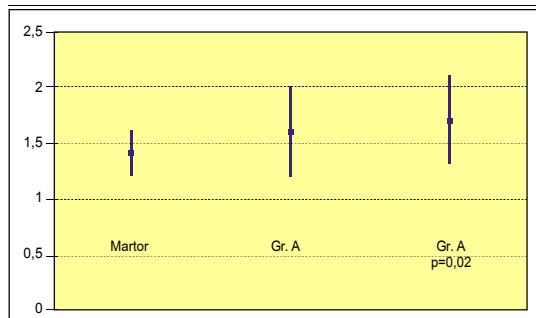


Figura 8: Raportul E/A

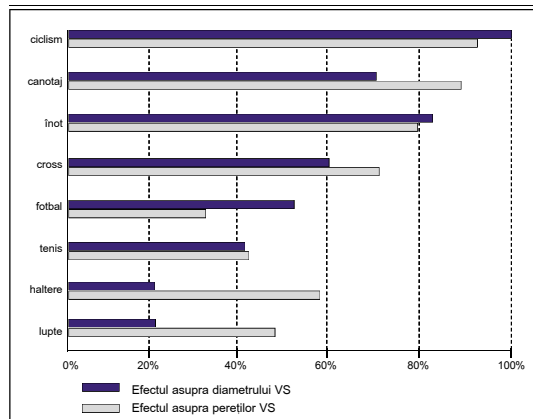


Figura 9: Influența tipului de sport asupra dimensiunilor cardiace* (Modificat după J.Topol-Cardiovascular Medicine,1998)

DISCUȚII

În studiul nostru, împărțirea sportivilor în două grupe, în funcție de tipul de efort fizic pe care îl depun, s-a făcut din rațiunea că modificările adaptative pe care le presupune termenul de "cord sportiv" sunt diferite la atleții care practică un sport aerob (dinamic sau isotonic) față de cei care fac un sport anaerob (static sau isometric) (figura 9).

După cum am văzut în studiul nostru, diametrul VS a fost mai mare la toți sportivii, indiferent de tipul de efort depus, iar grosimea pereților VS a fost mai mare numai în grupul de sportivi ce făceau efort aerob. E

adevărat însă, că și în grupul cu activitate anaerobă SIV a fost mai mare față de lotul martor, dar modificarea nu are semnificație statistică și nu se regăsește și la nivelul PP. Toate acestea au determinat o creștere semnificativă a masei VS și a indexului de volum la toți sportivii comparativ cu lotul martor.

Datele din literatură arată că sportivii care fac efort aerob se adaptează prin dilatarea și hipertrofia VS, pe când sportivii care depun o activitate anaerobă se

ADAPTAREA CARDIACĂ LA SPORTIVI

adaptează mai ales prin creșterea grosimii pereților VS, fără modificarea cavității. Aceasta se explică prin următorul fapt: efortul aerob necesită creșterea capacității de transport a oxigenului, ceea ce determină creșterea debitului-bătaie, cu scăderea frecvenței cardiace, permițând inimii să pompeze sânge cu maximum de eficiență; în efortul fizic anaerob, creșterea grosimii pereților VS contribuie la generarea unei presiuni sangvine mai mari, dar fără un debit-bătaie mai eficient sau scăderea frecvenței cardiace. Modificările apar gradat după 2 luni de antrenamente și regresează semnificativ după 3 luni de repaus.

La cei mai mulți sportivi dimensiunile cardiace sunt în limitele normale stabilite de Societatea Americană de Ecocardiografie, dar există și o categorie la care se poate crea confuzie cu o serie de afecțiuni cardiace structurale, în special cardiomiopatii. Asemenea dileme diagnostice apar atunci când grosimea pereților VS este ≥ 12 mm sau diametrul diastolic al VS este ≥ 60 mm. Aceste cazuri se situează într-o așa numită "zonă gri" în care modificările cordului sportiv și formele ușoare de cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă se suprapun (figura10). În literatură se citează că aproximativ 2% dintre sportivii de elită au grosimea pereților VS în valoare absolută ≥ 13 mm (până la 15-16 mm) și că aproximativ 15% din populația athletică are diametrul telediastolic al VS = 60 mm.

În studiul nostru, 4% dintre sportivi au avut pereții VS = 13 mm (nu s-au găsit valori mai mari), și 6% dintre ei au avut diametrul telediastolic al VS ≥ 60 mm (între 60-62 mm în valoare absolută), toți aceștia făcând parte din lotul de polo, cu o singură excepție, un sportiv de la canotaj. Trebuie menționat, însă, că la acești sportivi care au o suprafață corporală de peste 2,25 m², diametrul VS raportat la suprafața corporală a fost în limite normale (= 2,7 cm/m²).

Diagnosticul diferențial între modificările adaptative ce caracterizează cordul sportiv și diferitele forme de cardiomiopatie se poate face prin măsurarea masei cardiace după o perioadă scurtă de repaus fizic (aproximativ 3 luni) sau prin aprecierea funcției diastolice a VS sau, așa cum am văzut, prin corectarea dimensiunilor cardiace în funcție de suprafața corporală.

Abilitatea de a face distincție clinică între modificările fiziologice ale cordului sportiv și o posibilă cardiomiopatie este de o importanță covârșitoare pentru sportiv, deoarece descalificarea din competiții are consecințe atât psihologice, cât și financiare.

Modificările funcționale cardiace din cadrul cordului sportiv au fost mai puțin studiate și descrise decât cele morfologice. Din datele din literatură existente până în prezent reiese că funcția sistolică nu este influențată de efortul fizic, indiferent de ce tip este acesta, iar funcția diastolică este îmbunătățită, prin creșterea complianței VS. Cu toate acestea, se pare că exercițiul susținut și prelungit duce la o depresie a funcției sistolice și diastolice a VS, care este tranzitorie; astfel a apărut termenul de "oboseală cardiacă indusă de efort" (exercise induced cardiac fatigue - EICF). Studiile care au pus în evidență EICF s-au făcut pe sportivi foarte bine antrenați în regim de ultrarezistență cu durata de până la 24 de ore.

În studiul nostru, funcția sistolică nu a fost semnificativ modificată în nici unul din loturile de sportivi, comparativ cu lotul martor. FE a VS a fost măsurată prin metoda Teicholtz, care aproximează că volumul VS este cel al unei sfere și-l calculează pornind de la o singură dimensiune; aspectul geometric al VS este însă mult mai complicat, iar acuratețea măsurării volumului prin aceasta metodă poate fi pusă sub semnul întrebării, dar s-a dovedit că există o corelație bună cu angiografia. Se poate observa totuși, că în grupul B, cu

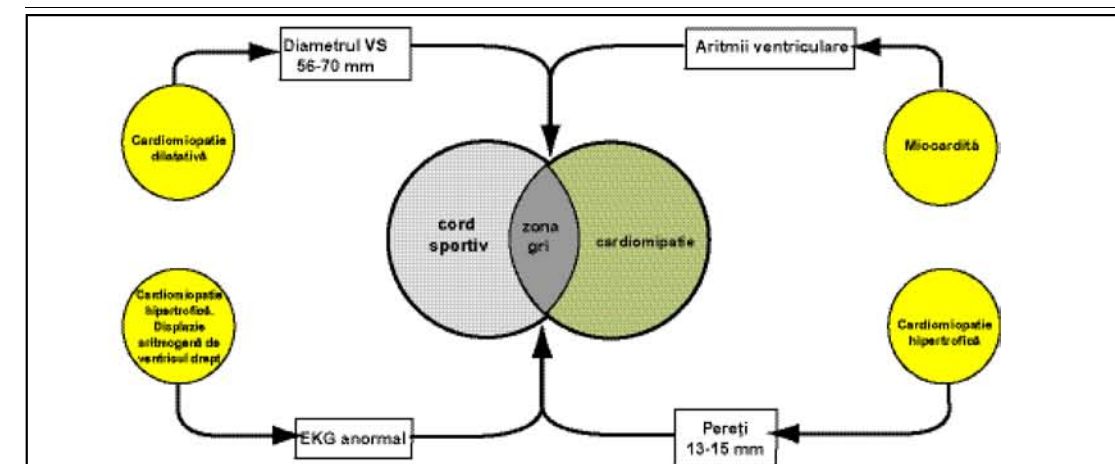


Figura 10: Zona gri de suprapunere între cordul sportiv și cardiomiopatii (Modificat după Barry J. Maron-Sudden Death in Young Athletes- NEJM vol. 349, sept. 2003)

CONTRIBUȚII ORIGINALE

sportivi care fac sporturi aerobe (de rezistență), FE e ceva mai mică decât în lotul martor, deși modificarea nu are semnificație statistică. Dacă lipsa modificărilor semnificative la loturile de sportivi se datorează unui nivel relativ slab de pregătire fizică al acestora, este greu de spus.

În ceea ce privește funcția diastolică, în studiul nostru rezultatul a fost similar cu cele din literatură: am constatat o mai bună relaxare diastolică, exprimată printr-un raport E/A mai mare comparativ cu lotul martor, la sportivii ce depun un efort fizic aerob. Este greu de explicat acest rezultat. Dacă umplerea diastolică este mai sensibilă la efortul fizic prelungit și/sau susținut decât este funcția sistolică, este destul de speculativ. Funcția diastolică este destul de complexă și de puțin înțeleasă.

Pentru a înțelege mai bine modul în care inima se adaptează din punct de vedere funcțional la efort fizic sunt necesare mai multe studii, pe un număr mai mare

de sportivi mai bine antrenați, folosind parametri suplimentari de funcție sistolică și diastolică derivați din examenul Doppler tisular.

În concluzie, rezultatele studiului nostru arată că efortul fizic aerob determină mărirea, atât a pereților VS, cât și a cavității VS (hipertofie eccentrică), pe când efortul fizic anaerob determină doar dilatarea cavității VS, fără modificări semnificative ale pereților; că masa VS și indexul de volum al VS sunt crescute la toți sportivii, indiferent de tipul de efort pe care aceștia îl fac; că funcția sistolică nu este influențată de efortul fizic, și că funcția diastolică este mai bună la sportivii care fac un sport aerob.

Limitele studiului sunt reprezentate de un număr prea mic de sportivi, probabil cu un nivel mai scăzut de pregătire fizică și de faptul că sporturile în sine presupun un amestec de efort aerob și anaerob (cu unele excepții) și nu se poate vorbi de un sport pur aerob sau anaerob.

Bibliografie

1. Howard G. Knuttgen "What is exercise" - The Physician and Sportmedicine vol. 31, no. 3, martie 2003
2. J. Topol "Athlete's Heart and Sudden Cardiac Death", Cardiovascular Medicine, 1998
3. James C. Puffer "The Athletic Heart Syndrome", The Physician and Sportmedicine, vol. 30, no. 7, iulie 2002
4. Barry J. Maron "Sudden Death in Young Athletes", The New England Journal of Medicine, vol. 349, septembrie 2003
5. K.P. George "Left ventricular systolic function and diastolic filling after intermittent high intensity team sports", British Journal of Sports Medicine 2004;38:452-456
6. Feigenbaum, Echocardiography, 1994
7. Nottin Stephane "Left ventricular function in endurance-trained children by tissue Doppler imaging", Medicine & Science in Sport & Exercise, septembrie 2000

LISTA RECLAMELOR DIN ACEST NUMĂR

Sanofi Aventis (Plavix).....	coperta 2
LaborMed Pharma (Indapamid + Trimetazidina)	pag. 2
Promedic (Felocord)	pag. 4
KRKA (Vasilip)	pag. 8
Sicomed (Ibutin)	pag. 10
Promedic (Meloxicam)	pag. 27
F. Hoffmann La Roche - Reprezentanța pentru România (MabThera).....	pag. 36
Boots Healthcare (Nurofen Gel)	pag. 40
GlaxoSmithKline (Fraxiparine)	pag. 46
Sicomed (Mononitron)	pag. 58
Boots Healthcare (Nurofen pentru copii)	pag. 66
Abbott Laboratories (Tarka).....	coperta 3
F. Hoffmann La Roche - Reprezentanța pentru România (Pegasys).....	coperta 4

CONTRIBUȚII ORIGINALE

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ ÎN INTOXICAȚIILE CU CIUPERCI NECOMESTIBILE

Cătălina Lionte¹, L. Șorodoc¹, O. Petriș¹, Beatrice Varvara¹,
Victoria Laba¹, L. Teodorescu², S. Teleman³

REZUMAT

Majoritatea cazurilor fatale de intoxicație cu ciuperci necomestibile sunt datorate speciilor de ciuperci care conțin amatoxine. Am studiat un lot de 61 cazuri de intoxicație acută cu ciuperci necomestibile, internate în Spitalul Clinic de Urgențe în cursul unui an, dintre care 5 au fost complicate cu insuficiență hepatică acută letală. Toate cele 5 cazuri au avut un tablou clinic sugestiv pentru sindromul faloidian, iar examenul anatomopatologic, la cazurile decedate, a pus în evidență sporii de Amanita, precum și leziunile specifice hepatice și renale. Tabloul clinic se instalează cu o latență de 10-12 ore de la ingestie, dar și la 40 ore, ceea ce determină prezentarea tardivă la medic, atunci când epurarea extrarenală a toxinelor din sânge nu se mai poate realiza. Spitalizarea este obligatorie la toate cazurile de intoxicație cu ciuperci, mai ales când debutul semnelor clinice se face tardiv, la peste 6 ore de la ingestie, chiar dacă inițial probele biologice hepatice și renale sunt normale, fiindcă în evoluție există riscul afectării hepatice sau renale grave, cu prognostic rezervat. Intoxicația cu *A. phalloides* nu beneficiază de antidot specific. Supraviețuirea este dependentă de cantitatea de toxine ingerate, diagnosticul precoce și tratamentul instituit. Singura metodă care a scăzut mortalitatea de la 90% la 30-40% este transplantul hepatic, mijloc de tratament costisitor, dificil de efectuat în condiții de rutină. Această operație este grevată de diverse complicații, de aceea prevenția rămâne cea mai bună soluție în intoxicația cu ciuperci necomestibile.

Cuvinte cheie: ciuperci necomestibile, insuficiență hepatică acută, necroză centrolobulară și tubulară renală.

¹ Clinica Medicală, Spitalul Clinic de Urgențe, U.M.F. „Gr.T.Popa” Iași
² Institutul de Medicină Legală Iași
³ Disciplina Morfopatologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

INTRODUCERE

Insuficiența hepatică acută (IHA) sau fulminantă este un sindrom caracterizat prin asocierea encefalopatiei hepatice cu semne de insuficiență hepatocelulară (icter și coagulopatie) și adesea cu semne de suferință multisistemică, instalate la un pacient cu o boală hepatică acută, la care nu se cunoștea existența unei boli hepatice anterioare. (Grigorescu et al. 1997)

Definiția include de obicei un interval de timp de 8 săptămâni de la debutul icterului. În orice caz, trebuie făcută o distincție între insuficiența hepatică fulminantă, dezvoltată în 2 săptămâni și insuficiența hepatică sub-fulminantă, dezvoltată între 2 și 8 săptămâni de la debutul icterului. Distincția este importantă în descrierea evoluției. Decizia de transplant hepatic trebuie luată mai rapid în cazul unui pacient cu insuficiență hepatică fulminantă, comparativ cu unul cu insuficiență hepatică sub-fulminantă. (Sherlock et al., 1993)

Insuficiența hepatică acută nu este o condiție rară, iar evoluția rapidă, imprevizibilă, prezența a numeroase complicații și dificultatea tratamentului fac din ea una din urgențele majore, de o mare complexitate în hepatologie. Spectrul etiologic al IHA este foarte larg, fiind dominat de hepatitele virale, toxice și medicamentoase.

Patogenic, IHA reprezintă o prăbușire a funcțiilor hepatocelulare, determinate de o necroză acută a hepatocitelor, în urma unor agresiuni toxice, virale, ischemice sau de altă natură. Necroza hepatocelulară extensivă constituie substratul IHA determinate de cauze virale și agresiuni toxice (paracetamol, CCl₄, Amanita).

Tabloul clinic are ca substrat encefalopatia hepatică și edemul cerebral, care sunt două complicații ale IHA cu patogeneză distinctă, dar cu expresie clinică superpozabilă. Alte manifestări clinice prezente sunt cele ale insuficienței hepato-celulare (icter, sângerări cutaneo-mucoase), hipertensiunea portală și ascita, oligoanuria (are ca substrat insuficiența renală funcțională, sindromul hepato-renal sau nefrotoxicitatea medicamentoasă), tahipneea cu hiperventilație înlocuită în evoluție de detresă respiratorie și apnee, EPA necardiogen (la peste 30% din bolnavii în comă de gradul IV, din intoxicația cu paracetamol), hipertensiunea arterială sistolică (indicator al agravării edemului cerebral la cei cu IHA), tulburări de ritm induse de diselectrolitemii, tulburări metabolice între care hipoglicemia este o complicație frecventă și gravă prin potențialul de agravare a manifestărilor cerebrale.

Deși morbiditatea și mortalitatea prin intoxicație cu ciuperci necomestibile reprezintă o problemă de sănătate mai ales în Europa, unde bucătăria tradițională folosește pe scară largă preparatele de ciuperci, Statele Unite și Australia se confruntă cu aceeași situație, în special în rândul emigranților din Europa (Bryngil,

1999). Aceste ciuperci apar în pădurile de conifere și foioase, în condiții de vreme favorabilă, în timpul toamnei sau în sezonul ploios. Speciile de ciuperci recunoscute că determină afectare hepatică severă, până la insuficiență hepatică fulminantă sunt cele care au perioadă lungă de latență a debutului simptomelor, cum sunt *Amanita phalloides* și *Galerina marginata*. Toxinele acestor ciuperci nu sunt distruse prin fierbere, congelare sau uscare. Principala categorie de toxine (amatoxinele) pătrund în hepatocite și determină hepatită acută severă cu evoluție spre insuficiență hepatică fulminantă. Doza letală de amatoxine este estimată la 0,1-0,3 mg/kg, cantitate ce poate fi conținută într-o singură ciupercă. (Bryngil, 1999, Klein et al, 1989)

Studiul efectuat de noi a avut ca obiectiv evidențierea insuficienței hepatice acute ce poate să apară în intoxicația acută cu ciuperci necomestibile, identificarea factorilor de risc pentru afectarea hepatică în această intoxicație și a consecințelor practice ce decurg privind diagnosticul, prognosticul și tratamentul acestor bolnavi.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada ianuarie 2001 - decembrie 2002 s-a efectuat un studiu clinic prospectiv pe 61 pacienți nedibetici, cu intoxicație acută cu ciuperci necomestibile, care au fost internați în Clinica Medicală și secția ATI a Spitalului Clinic de Urgențe Iași. La acești pacienți s-a urmărit evidențierea semnelor clinice și paraclinice de insuficiență hepatică asociate tabloului clinic de intoxicație acută. La toți acești pacienți s-au recoltat probe biochimice și un examen toxicologic, care au fost urmărite în dinamică. Prevalența intoxicației acute cu ciuperci necomestibile a reprezentat 12% din totalul intoxicațiilor acute exogene urmărite pe perioada desfășurării studiului (1034 pacienți).

Verificarea semnificației diferențelor constatate s-a realizat cu testul "t" Student (pentru compararea valorilor medii sau a procentelor) și cu testul chi² (pentru compararea frecvențelor sau testarea ipotezelor).

REZULTATE

Lotul de pacienți internați pentru intoxicații cu ciuperci necomestibile, a fost de 61 de cazuri, din care 27 bărbați (44,26%) și 34 femei (55,74%). Dintre aceștia, 27 (44,26%) au provenit din mediul rural, iar 34 (55,74%) din mediul urban. Repartiția acestor cazuri pe grupe de vârstă a evidențiat următoarele: 3 cazuri (4,92%) au aparținut grupei de vârstă 16-19 ani, 17 cazuri (27,87%) grupei de vârstă 20-29 ani, 11 cazuri (18,03%) au aparținut grupei de vârstă 30-39 ani, 13 cazuri (21,31%) grupei de vârstă 40-49 ani, câte 6 cazuri (9,84%) au aparținut grupelor de vârstă 50-59

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ ÎN INTOXICAȚIILE CU CIUPERCII NECOMESTIBILE

ani și 60-69 ani și 5 cazuri (8,20%) au aparținut grupei de vârstă de peste 70 ani.

Perioada de incubație (latență) până la apariția simptomelor a fost mai mică de 6 ore la 44 pacienți (72,13%) și peste 6 ore la 17 pacienți (27,87%).

Fondul patologic a fost inexistent sau neprecizat pentru 40 de cazuri (65,57%), a cuprins afecțiuni respiratorii la un caz (1,64%), hepatice la 6 cazuri (9,84%) și cardiovasculare la 11 cazuri (18,03%), 12 pacienți (19,67%) fiind etilici cronici.

Sindromul clinic de intoxicație a fost reprezentat de: sindromul resinoidian (indigest) la 33 cazuri - 54,1%; muscarinic la 10 cazuri - 16,39%; giromitriean la 10 cazuri - 16,39%; sindrom faloidian în 7 cazuri - 11,48% și psalidian la 1 caz - 1,64% (figura 1).

Toate cazurile cu sindroame clinice cu perioadă lungă de incubație au prezentat afectare hepatică și/sau renală. Citoliza a fost prezentă în 22 cazuri (36,07%), iar colestaza în 15 cazuri (24,59%). Complicațiile au fost absente în 43 de cazuri (70,49%), toți fiind pacienți cu sindroame clinice cu perioadă scurtă de incubație, sub 6 ore. Din restul pacienților, 17 au prezentat complicații hepatice (27,87%) și 1 caz (1,64%) complicații pancreatice.

Prezența citolizei, este semnificativ mai frecvent asociată sindromului faloidian (100%) comparativ cu sindromul muscarinic (10%, p = 0,001) și sindromul resinoidian (12,12%, p = 0,0000). De asemenea, la sindromul giromitriean, frecvența citolizei este semnificativ mai mare (90%) comparativ cu cea de la sindromul muscarinic (10%, p = 0,001) și resinoidian (12,12%, p = 0,0000).

Colestaza este semnificativ mai frecvent asociată sindromului faloidian (100%) comparativ cu sindromul muscarinic (0%, p = 0,001), resinoidian (6,06%,

p = 0,0000) și giromitriean (50%, p = 0,02). Aceste date sunt în concordanță cu cele din literatură, care descriu în intoxicațiile cu perioadă lungă de incubație, respectiv în sindromul giromitriean și faloidian apariția de hepatită toxică, care se caracterizează prin prezența sindromului de citoliză și/sau de colestază.

Au fost înregistrate 5 cazuri de hipoglicemie (8,2% din totalul intoxicațiilor cu ciuperci), la pacienți la care au fost prezente fenomene de insuficiență hepatică. Toate cele 5 cazuri cu hipoglicemie au avut un tablou clinic sugestiv pentru sindromul faloidian (debut la aproximativ 10 ore de la ingestie, prezența simptomelor la toți cei care au consumat din prânzul cu ciuperci, atingere hepatică și renală severă), iar examenul anatomopatologic, la cazurile decedate, a pus în evidență spori de Amanita, precum și leziunile specifice hepatice și renale (figurile 2, 3, 4).

Valorile transaminazelor și bilirubinei au fost normale în primele 24 ore de la ingestia ciupercilor, începând să crească la 48 ore, atingând un maximum în a patra - a cincea zi de la ingestie, după care au revenit lent la normal în cazul pacienților care au supraviețuit intoxicației. La pacienții care au decedat, au avut o tendință la scădere (transaminazele) și la creștere (bilirubina), după care a urmat decesul. Am remarcat creșterea modestă a ureei și creatininei serice, în contrast cu leziunile de necroză tubulară prezente la examenul anatomopatologic la 3 din cazurile cu sindrom faloidian, care au decedat. Unul dintre pacienți a prezentat de la începutul spitalizării valori mult crescute ale ureei și creatininei (fiind la 3 zile de la ingestie), iar clinic s-a instalat anuria ce a precedat decesul.

În ce privește hipoglicemia, aceasta s-a înregistrat în perioada terminală, simultan cu prăbușirea funcțiilor hepatice (ficatul având rol central în metabolismul glucidic).

Majoritatea cazurilor au evoluat favorabil, doar 6 din cele 61 de cazuri (9,84%) sfârșind prin deces.

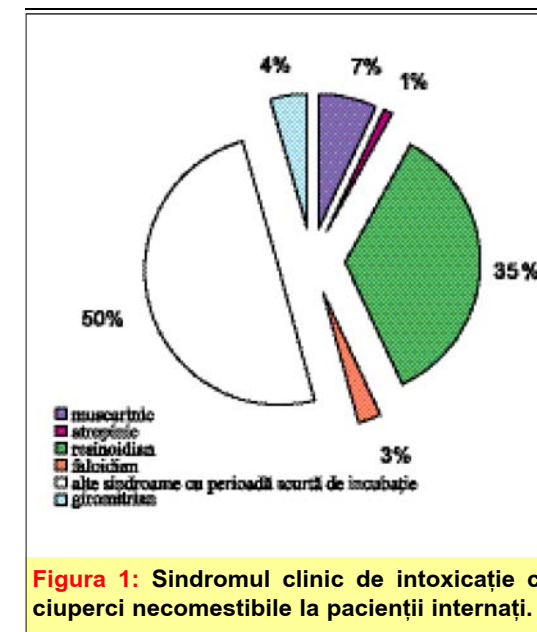


Figura 1: Sindromul clinic de intoxicație cu ciuperci necomestibile la pacienții internați.

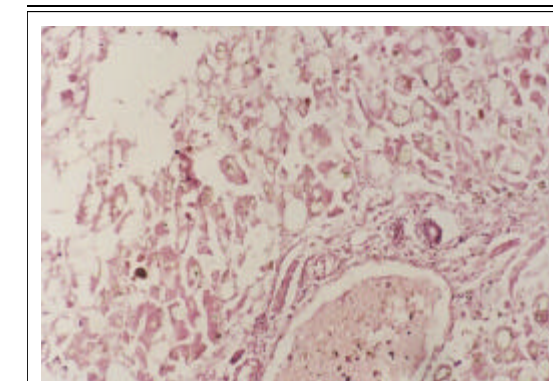


Figura 2: Fragment din spațiul portobiliar, necroză masivă a hepatocitelor, trombi biliari. Colorație hematoxilina-eozină x 20.

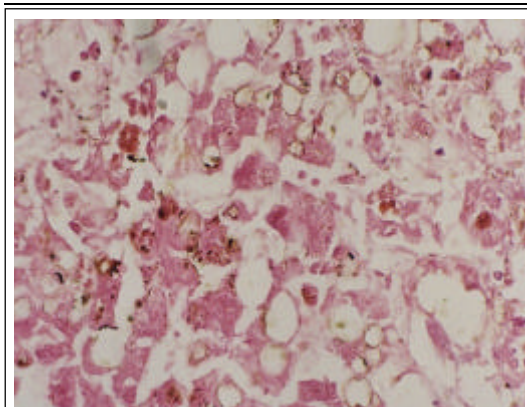


Figura 3: Necroză masivă și stază biliară accentuată (trombi biliari). Colorație hematoxilina-eozină, x 20.

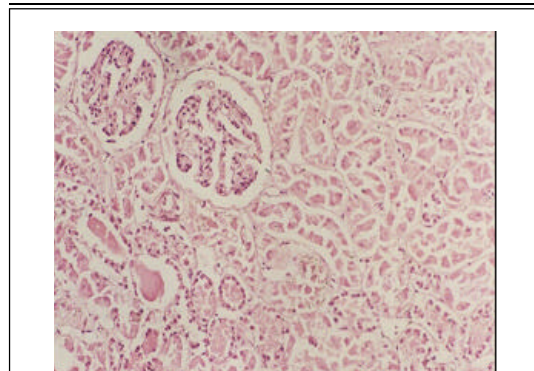


Figura 4: Fragment din rinichi unde se evidențiază glomeruli normali, tubi necrozați, cu rare imagini de regenerare tubulară. Colorație hematoxilina-eozină, x 40.

Decesul s-a înregistrat la pacienții care au prezentat insuficiență hepatică fulminantă și a fost precedat de apariția hipoglicemiei.

DISCUȚII

Intoxicația acută cu *A. phalloides* are ca manifestare clinică sindromul faloidian (holeriform tardiv). Acesta poate fi produs și de alte specii de ciuperci necomestibile care conțin toxine de tipul amatoxinelor (*Amanita verna*, *A. virosa* și ciuperci din grupul *Galerina* și *Lepiota*).^{4,14}

În patogenia sa intervin două tipuri de toxine, amatoxine și falotoxine, care determină necroză intestinală, hepatică și tubulară renală, potențial fatale (Bryngil, 1999; Lionte et al, 2002). Simptomele intoxicației cu amatoxine la om sunt grupate în 4 faze: faza de latență de 6-12 ore, când pacienții sunt asimptomatici; faza de agresiune caracterizată printr-o gastroenterită cu debut brusc; a treia fază începe când simptomele se atenuează, pacientul resimțind o perioadă de bine; faza finală (parenchimatoasă) constă în afectare hepatică (creșterea enzimelor hepatice, a bilirubinei, scăderea factorilor de coagulare, a fibrinogenului, cu risc de coagulare intravasculară diseminată, hipoglicemie, encefalopatie), afectare renală (insuficiență renală funcțională, precoce, secundară pierderilor digestive sau insuficiență renală organică prin efect toxic tubular direct al amanitinelor, la 5-8 zile de la ingestie) și disfuncție miocardică (Lionte, 2004; Voicu et al, 1999). Între a patra și a opta zi de la ingestie, se instalează coma hepatică, la care se asociază insuficiența renală, ce duc la producerea decesului (mortalitate 40-90%).

Diagnosticul pozitiv este susținut de aspectele clinice (debut tardiv, la peste 6 ore de la ingestie, cu evoluție caracteristică în mai multe etape) și confirmat de: teste paraclinice de rutină, teste funcționale hepatice, ce evaluează severitatea afectării hepatice; teste

toxicologice: dozarea radioimunologică în ser a amanitinelor, cromatografie lichidă de înaltă performanță; examen micologic efectuat de specialist pe exemplarul întreg de ciupercă proaspătă și examinarea microscopică a sporilor recuperați din lichidul de vărsătură, aspiratul gastric, materii fecale, din ciupercile parțial ingerate sau de pe veselă, sau cu ocazia examenului anatomopatologic (Bryngil 1999; Ellenhorn 1997; Lionte, 2002).

Valorile transaminazelor și bilirubinei au fost normale în primele 24 ore de la ingestia ciupercilor, începând să crească la 48 ore, atingând un maximum în a patra - a cincea zi de la ingestie, după care au avut o tendință la scădere (transaminazele), respectiv la creștere (bilirubina), după care a urmat decesul. Două dintre cazuri, datorită internării tardive, la 2-4 zile de la ingestie, au avut de la început valori mari ale constantelor amintite, sugestive pentru afectarea severă hepatică și respectiv renală.

Am remarcat creșterea modestă a ureei și creatininei serice, în contrast cu leziunile de necroză tubulară prezente la examenul anatomopatologic la 3 din cazurile care au decedat. Unul dintre pacienți a prezentat de la începutul spitalizării valori mult crescute ale ureei și creatininei, fiind la 3 zile de la ingestie, iar clinic s-a instalat anuria ce a precedat decesul.

Hipoglicemia, complicație frecventă și gravă în insuficiența hepatică fulminantă, se întâlnește la 40% din bolnavii adulți. Hipoglicemia este considerată ca un semn al insuficienței hepatice acute și se produce prin creșterea insulinei circulante, scăderea neogluco-genezei și a stocurilor de glicogen, datorită necrozei masive hepatocitare, precum și prin incapacitatea de glicogenoliză (Lionte, 2004).

Manifestările clinice sunt mascate de encefalopatie, iar pentru identificarea hipoglicemiei se impune determinarea orară a glicemiei (Grigorescu, Pascu, 1997).

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ ÎN INTOXICAȚIILE CU CIUPERCII NECOMESTIBILE

Evoluția pacienților din studiul nostru și prognosticul au fost cu atât mai rezervate, cu cât internarea a fost mai tardivă (după 2-5 zile de evoluție), vârsta a fost mai tânără și cantitatea de ciuperci ingerată a fost mai mare. Toți pacienții au primit tratament de susținere a funcției hepatice, cu evoluție favorabilă doar la unul dintre cazurile prezentate, restul pacienților decedând. Nu au existat condiții pentru efectuarea transplantului hepatic, iar ședințele de dializă hepatică, pentru susținerea funcției hepatice până la regenerarea ficatului, au fost eficiente numai într-un singur caz.

Până în prezent, nici un dispozitiv de asistare a funcției hepatice nu s-a dovedit eficient în a îmbunătăți prognosticul acestor pacienți. S-au testat în practică diverse modalități de suport hepatic temporar, de la cele mai puțin invazive, cum ar fi hemoperfuzia sau hemodializa, sisteme de asistare hepatică extracorporeală ("dializă hepatică"), până la cele mai invazive, cum ar fi transplantul de hepatocite, transplantul heterotopic auxiliar și în fine, transplantul hepatic ortotopic. Hemoperfuzia și hemodializa au avut un beneficiu modest în scăderea gradului de comă, dispozitivele de asistare hepatică extracorporeală, constând în cartușe ce conțin hepatocite vii de la alte specii sau din culturi de țesuturi, par promițătoare în susținerea funcției hepatice până la recuperarea spontană sau până la efectuarea transplantului hepatic (Lionte, 2004).

Decesul s-a produs la apoximativ 8-10 zile de la ingestie, prin complicațiile insuficienței hepatice (comă

hepatică, tulburări de coagulare cu sindrom hemoragipar, colaps) și prin insuficiență renală.

CONCLUZII

1. Intoxicațiile acute cu ciuperci necomestibile au un maxim de incidență în lunile iulie-noiembrie.
2. Aspectul macroscopic este adesea înșelător, confuziile cu speciile comestibile fiind frecvente, chiar și la persoane cunoscătoare (lucrători silvici etc).
3. Tabloul clinic sever se instalează cu o latență variabilă, ceea ce determină prezentarea tardivă la medic, atunci când epurarea extrarenală a toxinelor din sânge nu se mai poate realiza (toxinele fiind deja fixate pe celulele-țintă și leziunile ireversibile hepato-renale deja constituite).
4. Spitalizarea este obligatorie la toate cazurile de intoxicație cu ciuperci, mai ales când debutul semnelor clinice se face tardiv, la peste 6 ore de la ingestie, chiar dacă inițial probele biologice hepatice și renale sunt normale, fiindcă în evoluție există riscul afectării hepatice sau renale grave, cu prognostic rezervat.
5. Hipoglicemia în intoxicația cu ciuperci necomestibile apare odată cu prăbușirea funcțiilor hepatice, fiind un factor de prognostic rezervat în această intoxicație.

Bibliografie

1. Bryngil Jacqueline M. - Clinical Toxicology Review - Amanita phalloides, Clin Tox Rev, Massachusetts Poison Control System, vol 21, no.4, 1999.
2. Ellenhorn Mathew J. - Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 6th edition, 1997.
3. Grigorescu M., Pascu O. - Tratat de gastroenterologie clinică, vol.2, Ed. Tehnică, 1997.
4. Klein A.S., Hart J., Brems J.J., Goldstein L., Lewin K., Busuttill R.W. - Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. Am J Med; 86:187-93, 1989.
5. Lionte Cătălina, Telesman S., Bologa Cristina, Teodorescu L., Manoilescu Elisabeta, Petriș O. - Aspecte clinice, morfologice și terapeutice în intoxicația acută cu Amanita Phalloides. Revista de Terapeutică Farmacologie și Toxicologie Clinică, vol.VI, nr.3, pg. 9-16, 2002.
6. Lionte Cătălina - Hipoglicemiile în practica medicală și toxicologică, Ed. Junimea Iași, Colecția Esculap, 2004.
7. Sherlock S., Dooley J. - Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
8. Voicu V., Macovei R., Miclea L. - Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, 1999.

mononitron®
isosorbid - 5 - mononitrat
redă libertatea inimilor



Mononitron® reprezintă alegerea optimă în tratamentul și profilaxia anginei pectorale.

mononitron® EP 60mg

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.
Înainte de prescriere consultați informațiile complete disponibile la cerere.

sicomed®

S.C. SICOMED S.A.
0040 21 3047229
B-dul Theodor Pallady nr. 50
Sector 3, 032266
București, România

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

ROLUL ACTUAL AL NITRAȚILOR ÎN TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE STABILE

Dragoș Vinereanu,
Natalia Niculescu, Andrea Ciobanu

REZUMAT

Nitrații reprezintă cea mai veche și mai larg utilizată medicație în tratamentul bolii cardiace ischemice. Articolul de față își propune să descrie proprietățile și reacțiile adverse ale diverselor tipuri de nitrați, să precizeze locul pe care îl ocupă ei în tratamentul anginei pectorale stabile în condițiile dezvoltării a numeroase alternative terapeutice conservatoare și invazive și să indice cum se pot obține beneficii pe termen lung, în ciuda riscului dezvoltării rapide a toleranței.

Cuvinte cheie: nitrați, boală cardiacă ischemică, toleranță, angină pectorală stabilă, angină pectorală refractară

Adresa pentru corespondență:

Conf. Dr. Dragoș Vinereanu
Cardiologie,
Spitalul Clinic Universitar de Urgență
Splaiul Independenței 169
București, Sector 5
Tel: 021 411 3040/0722 67 0013
Fax: 021 411 3040
Email: dvinereanu@yahoo.com

SCURT ISTORIC ȘI COMPUȘI DISPONIBILI

Terapia vasodilatatoare cu nitrați a fost utilizată de peste 100 de ani pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu angină pectorală. În 1879, Murrell a arătat că administrarea orală de nitroglicerină 1% avea ca efect dispariția anginei și prevenirea altor atacuri¹. Ulterior însă, s-a observat dezvoltarea toleranței după folosirea îndelungată a nitraților, cu diminuarea rapidă a acestor efecte².

Cei mai folosiți nitrați organici sunt nitroglicerina (gliceril-trinitrat), isosorbid-dinitratul (ISDN) și isosorbid-mononitratul (ISMN), disponibili în mai multe variante farmacologice, cu diferite căi de administrare (tabelul 1). Astfel, există 3 căi prin care nitrații ajung în circulație prin absorbție: de la nivelul tractului gastrointestinal, a pielii și a mucoaselor³. După absorbție nitrații sunt metabolizați la primul pasaj hepatic, excepție făcând 5-ISMN, care are și timpul de înjumătățire cel mai lung și este în întregime biodisponibil^{3,4}.

Tabelul 1. Forme farmacologice de nitrați organici.					
Preparat	Doza	Ritm	Interval liber	Durata eficacității	Toleranța
NTG "patch"	0,2-0,8 mg/oră	1/zi	12 ore	8-12 ore	+++
ISDN	10-80 mg	3/zi	14 ore	18 ore	++
ISDN SR	20-80 mg	1-2/zi	16-18 ore	12 ore	?
ISMN	10-20 mg	2/zi	16-18 ore	12 ore	+
ISMN SR	30-240 mg	1/zi	-	24 ore	-/+

NTG = nitroglicerină; ISDN = isosorbid-dinitrat; SR = sustained release (cu eliberare lentă); ISMN = isosorbid-mononitrat.

MECANISME DE ACȚIUNE

Efect hemodinamic. Nitrații organici devin activi printr-un proces de denitrare, insuficient precizat, eliberând astfel oxid nitric. Acesta este o moleculă labilă, care traversează cu ușurință membrana celulară și, printr-o serie de transformări, induce relaxarea musculaturii netede vasculare, cu vasodilatație în teritoriul respectiv⁵ (figura 1). Administrarea nitraților este urmată de efecte similare cu ale oxidului nitric, determinând vasodilatație în două teritorii:

- Venos: dilatația vaselor de capacitanță reduce presarcina și umplerea ventriculară, cu scăderea presiunii telediastolice ventriculare. În consecință, se reduce consumul miocardic de oxigen și crește perfuzia în special în zonele subendocardice, care sunt cel mai sensibile la ischemie. Reducerea presarcinii prin venodilatație reprezintă efectul cel mai important al nitraților

la pacienții cu angina pectorală stabilă și este mecanismul care-i deosebește de blocantele canalelor de calciu, care acționează predominant prin arteriodilatație⁶.

- Arterial: dilatația arterelor de conductanță reduce postsarcina, alt determinant important al consumului miocardic de oxigen.

Aceste efecte se pot însoți uneori de o ușoară scădere a tensiunii arteriale sistolice, fără alterarea semnificativă a frecvenței cardiace. Administrați în doze excesive, nitrații pot duce la scăderea tensiunii arteriale diastolice, cu stimularea reflexă a activității simpatică, urmată de tahicardizare reflexă și vasoconstricție periferică secundară⁵.

Efect antiischemic/antianginos. Există 3 mecanisme care explică efectul antiischemic al nitraților (tabelul 2):

- scăderea presarcinii, cu reducerea consumului miocardic de oxigen și creșterea aportului sanguin către zonelor subendocardice;

- vasodilatația coronarelor epicardice, dar și a circulației colaterale, cu creșterea aportului sanguin la nivelul microcirculației coronariene;

- scăderea postsarcinii, cu diminuarea stress-ului parietal și, în consecință, a consumului miocardic de oxigen.

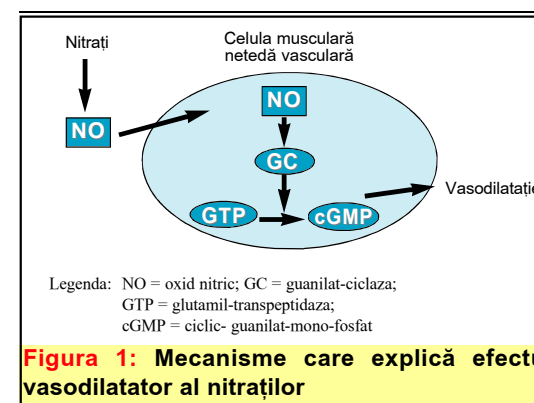
Astfel, efectul antiischemic al nitraților se explică prin scăderea consumului miocardic de oxigen, alături de creșterea aportului sanguin la nivel miocardic, direcționat în special spre zonele subendocardice care sunt cele mai sensibile la ischemie.

TRATAMENTUL ÎN ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

Dacă modul în care nitrații influențează global supraviețuirea în angina stabilă rămâne un subiect încă insuficient studiat, valoarea acestora în controlul simptomatologiei și, implicit, în creșterea calității vieții pacienților cu angină pectorală stabilă este de necontestat și puternic susținută de o îndelungată experiență clinică. În timp, au fost imaginate diverse tipuri de preparate (tabelul 1) în încercarea de adaptare la contextual particular al bolii, de creștere a complianței terapeutice prin comoditatea administrării, sau de evitare, prin mijloace farmacocinetice, a fenomenului de toleranță.

Tratamentul episoadelor anginoase

Nitroglicerina administrată sublingual acționează cel mai rapid dintre toate medicamentele antianginoase, ca urmare a absorbției sale imediate¹. Este disponibilă sub formă de spray sau tablete. Acestea din urmă prezintă dezavantajul deteriorării sub acțiunea aerului și trebuie înlocuite după trei luni. Forma de spray mai are încă un avantaj, acela al acțiunii mai rapide deoarece nu necesită dizolvare. Educația medicală a oricărui pacient anginos trebuie să cuprindă obligatoriu sfatul de a avea în permanență la dispoziție flaconul cu nitroglicerină.



Prevenția crizelor anginoase. Pentru evitarea atacurilor anginoase trebuie inițiat un tratament continuu, evitând riscul dezvoltării toleranței prin folosirea unor doze și a unei administrări adecvate.

Nitroglicerina sublingual. Deseori se omite eficiența preparatului în profilaxia anginei pectorale. Aceasta este utilă în special la pacienții cu durere cu prag fix de efort la care se recomandă administrarea tabletei de nitroglicerină cu 2-5 minute înaintea activității presupuse a induce durere coronariană^{7,8}.

Nitroglicerina unguent sau platură transdermic (NTG patch). Avantajul unor astfel de preparate este evidențiat la pacienții cu dureri anginoase frecvente, însă în terapie continuă, aceste efecte pot să se reducă până la dispariție^{9,10}. Explicația constă din realizarea unei concentrații sanguine constante de nitroglicerină pe o perioadă de 24 de ore, cu dezvoltarea rapidă a toleranței și imposibilitatea de a mai asigura o protecție antianginoasă. Acest inconvenient nu a putut fi depășit nici prin creșterea dozelor de nitroglicerină¹¹.

Încercând evitarea apariției toleranței s-a propus o altă schemă de administrare, cu păstrarea unui interval liber de 12 ore¹². Studii mai recente demonstrează însă că tratamentul intermitent cu un platură de nitroglicerină folosit timp de 12 ore, urmat de o perioadă liberă de alte 12 ore, are ca dezavantaj fenomenul de "rebound", cu accentuarea ischemiei miocardice și agravarea simptomelor anginoase în cursul ultimelor ore dinaintea următoarei doze. Cauza o constituie scăderea concentrației sanguine de nitroglicerină la un nivel sub necesarul care să asigure protecția antianginoasă¹³.

Isosorbid dinitrat (ISDN) sublingual. ISDN sublingual este și el eficient în prevenirea crizelor anginoase, până la o oră, având în vedere timpul mai lung de înjumătățire (cca 40 de minute)¹⁴.

Isosorbid dinitrat (ISDN) standard. Pe termen scurt, se pot folosi diverse doze de ISDN standard, cu efect cert antianginos. Absorbția lui este rapidă și trebuie administrat la 4-6 ore pentru a-și menține concentrația plasmatică terapeutică. Pe termen lung însă, ISDN administrat de 4 ori pe zi, cu ultima doză seara înainte de culcare, dezvoltă o toleranță parțială la efectele sale hemodinamic și antiischemic. Studiile au

demonstrat că administrarea ISDN de 3 ori pe zi, cu păstrarea unui interval liber de 14 ore (excentric), nu duce la apariția toleranței¹⁵. Totuși, și în aceste condiții rămâne incert dacă ISDN asigură protecție antianginoasă reală pe tot parcursul zilei.

Isosorbid dinitrat "sustained release" (ISDN SR). ISDN SR are o rată mai lentă de absorbție și realizează concentrații terapeutice pentru 12 ore. Administrarea a 80 mg/zi cu 12 ore interval liber duce rapid la dezvoltarea toleranței¹⁶. Pe de altă parte, una - două doze de ISDN SR, cu cel puțin 12 ore interval liber între ele, asigură protecție antiischemică continuă. Eficacitatea acestui preparat necesită încă dovezi ale studiilor clinice pentru confirmare.

Isosorbid mononitrat (ISMN). În urma metabolizării hepatice a ISDN se formează doi compuși activi: isosorbid-2-mononitrat (2-ISMN) și isosorbid-5-mononitrat (5-ISMN), acesta din urmă având un timp de înjumătățire mai lung și deci protecție antianginoasă superioară. 5-ISMN este metabolit activ major al ISDN, este 100% biodisponibil după administrarea orală și exercită efecte antiischemice prelungite.

Terapia continuă cu o doză de 50 mg de 5-ISMN de 3-4 ori/zi duce la dezvoltarea rapidă a toleranței la acești pacienți. Rezultate nesatisfăcătoare s-au obținut și cu un regim de 20-40 mg/zi (administrat la 12 ore, orele 08.00 și 20.00), situație în care intervalul liber de 12 ore este insuficient, favorizând, de asemenea, instalarea toleranței. Un studiu multicentric, dublu-orb și-a propus administrarea a 20 mg de 5-ISMN de 2 ori/zi, dimineața și 7 ore mai târziu, în încercarea de a evita diminuarea efectelor nitraților, chiar și în condițiile menținerii unor concentrații plasmatice constante. S-a demonstrat că această administrare de tip excentric, la 7 ore (cu prize la orele 08.00 și 15.00) previne instalarea toleranței, iar performanța la efort se ameliorează și se menține chiar și la 5 ore după priza de prânz¹⁷.

Recent, s-au dezvoltat și preparate "sustained release" (SR) care permit o administrare unică. Astfel, un studiu ce a comparat administrarea unică a 5-ISMN

Tabelul 2. Mecanismele principale care explică efectul antiischemic al nitraților.

Reducerea consumului miocardic de oxigen	Creșterea aportului sanguin miocardic
<p>A. Diminuarea presarcinii cu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. reducerea întoarcerii venoase 2. scăderea dimensiunilor VS și VD 3. reducerea PTDVS și PTDVD 3. reducerea stress-ului parietal 	<ol style="list-style-type: none"> 1. dilatarea arterelor coronare epicardice 2. dilatarea stenozelor aterosclerotice non-circumferențiale (prin relaxarea segmentelor normale) 3. reducerea PTDVS, cu ameliorarea perfuziei subendocardice 4. creșterea circulației colaterale 5. prevenirea spasmului coronarian
<p>B. Diminuarea postsarcinii cu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. scăderea presiunii sistolice 2. scăderea stress-ului sistolic 3. creșterea complianței aortice 	

Legenda: VS = ventriculul stâng; VD = ventriculul drept; PTDVS = presiunea telediastolică ventriculară stânga; PTDVD = presiunea telediastolică ventriculară dreapta.

SR cu administrarea 5-ISMN în 2 prize la 12 ore a relevat după două săptămâni o atenuare semnificativă, datorită toleranței, în cazul regimului cu 2 prize la interval egal. Astfel, dacă în cazul primului regim s-au observat prelungiri semnificative ale timpului total de efectuare a testului de efort sau a timpului până la apariția subdenivelărilor de segment ST, asociat cu o scădere a frecvenței crizelor anginoase și a consumului de nitroglicerină, acestea nu au fost notate și în cazul celui de-al doilea regim¹⁸.

În ceea ce privește avantajele față de ISDN, într-un studiu efectuat pe 221 de pacienți cu angină pectorală stabilă tratați timp de 6 luni cu 5-ISMN, dintre care 181 primiseră anterior tratament cu ISDN SR, s-a observat o reducere a dozei medii zilnice necesare (de la 77 mg ISDN la 45 mg ISMN), un procent de 54% de pacienți complet asimptomatici față de numai 5% în timpul tratamentului anterior cu ISDN SR, și o creștere subiectivă semnificativă a toleranței la efort. În plus, s-a redus și incidența cefaleei (8% în prima săptămână, care s-a redus ulterior sub 1% până la sfârșitul studiului)¹⁹. Nu este însă clar dacă ISMN determină cefalee mai rar decât ISDN. Ceea ce se știe însă în prezent este că inițierea terapiei cu doze mici de ISMN scade frecvența și severitatea episoadelor de cefalee, fără a diminua efectele antianginoase, iar pe de altă parte, incidența acestor episoade pare a se reduce în timp²⁰.

În concluzie, pentru terapia pe termen lung cu nitrați, soluția optimă pare a fi în prezent administrarea excentrică sau în doze unice de preparate de tip retard²¹. În ceea ce privește influența globală asupra calității vieții a acestor preparate, un studiu efectuat pe 1212 pacienți cu angină pectorală stabilă a arătat o superioritate înalt semnificativă statistic față de regimul cu doze multiple în îmbunătățirea clasei de angină ($p < 0.0001$), asociat cu o complianță terapeutică superioară²². ISMN pare superior ISDN sub raportul efectelor antianginoase, necesită doze mai mici și prezintă reacții adverse mai rare și, în consecință, raportul cost-eficient mai avantajos îl recomandă cu precădere pentru prevenirea crizelor anginoase.

Problemele terapiei intermitente. Administrarea în priză unică sau dublă de tip excentric determină apariția unui interval în care nivelul plasmatic al nitraților tinde spre zero. Dacă acest aspect reprezintă "soluția" prevenirii toleranței, se pune totodată problema riscului de inducere a unui "rebound" al ischemiei miocardice și deci a apariției episoadelor anginoase și a scăderii capacității de efort la sfârșitul acestui interval liber. Fenomenul s-a numit "efectul de ora zero" și a fost observat la administrarea platurilor transdermici. În termeni practici, se referă la scăderea capacității de efort la testul de stress în perioada imediat anterioară administrării dozei de nitrați²³. În cazul ISMN SR s-a constatat absența acestui fenomen, explicabilă probabil prin profilul concentrației plasmatice a acestui preparat, care în intervalul critic este mult mai scăzută, dar nu absentă, așa cum se întâmplă în cazul patchu-

rilor¹³. "Efectul de ora zero" are importanță mai ales în cazul pacienților cu angină pectorală, sechelari de infarct miocardic sau cu infarct recent, la care o exacerbare a ischemiei prin scăderea prea brutală a concentrației plasmatice a nitraților ar putea avea efecte negative importante. La această categorie de pacienți, alegerea terapiei cu mononitrați pare soluția optimă.

Locul nitraților în tratamentul medical al anginei pectorale stabile. Dacă eficiența nitroglicerinei în rezoluția unui episod anginos este de necontestat, rămân de discutat criteriile după care trebuie selectați pacienții cu angina stabilă care vor beneficia de terapia pe termen lung cu nitrați, în condițiile extinderii importante a indicațiilor cardiologiei intervenționale. Datele științifice actuale indică o scădere semnificativă a frecvenței episoadelor anginoase în cazul strategiei invazive (coronarografie urmată de revascularizare percutană sau chirurgicală), cu scăderea marcată a mortalității și cu o tendință de reducere a mortalității.

Astfel, indicațiile terapiei pe termen lung cu nitrați în angina pectorală stabilă sunt:

- pacienții care nu au acces la coronarografie (dat fiind faptul că în țara noastră numărul acestor proceduri este încă limitat);
- pacienții care refuză coronarografia;
- pacienții care au contraindicații de coronarografie (neoplasme terminale, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă, SIDA, etc);
- pacienții care nu pot fi revascularizați complet din diferite motive (anatomie coronariană inadecvată, eșec al procedurii, motive sociale/financiare, etc);
- pacienții după revascularizație coronariană care prezintă angină pectorală reziduală;
- pacienții cu angină microvasculară (denumită și sindrom X coronarian), care au coronare epicardice angiografic normale.

Terapia combinată. De obicei, decizia de a prescrie nitrați în combinație cu alte medicamente antiischemice/antianginoase este luată numai dacă nu se poate controla simptomatologia sau dacă angina apare în intervalul liber de nitrați. Există puține dovezi care să susțină eficacitatea terapiei combinate față de monoterapie¹. Rezultatele unor studii mici menite să determine beneficiile asocierii nitraților cu beta-blocante au fost contradictorii. Rămâne astfel neclar dacă această combinație este mai eficientă decât optimizarea tratamentului cu nitrați sau cu beta-blocante în monoterapie.

În prezent, dispunem de și mai puține informații în ceea ce privește rolul adăugării blocantelor canalelor de calciu la nitrați sau despre tripla asociere dintre nitrați, beta-blocante și calciu-blocante. Ținând cont de potențialul efect tahicardizant al nitraților, este logic să considerăm că, acolo unde această terapie combinată este necesară, asocierea se va face cu un medicament cronotrop-negativ, de tipul calciu-blocantelor non-dihidropiridinice¹.

În concluzie, pare mai avantajos să folosim monoterapia în doze maxime, înainte să începem trata-

mentul combinat. Eficiența antiischemică/antianginoasă și numărul redus de reacții adverse importante ne determină să luăm în considerare nitrații ca tratament inițial în angina pectorală stabilă, mai ales dacă ea răspunde la administrarea sublinguală de nitroglicerină. Nitrații reprezintă medicația de primă alegere la pacienții cu prag anginos variabil, impredictibil, precum și la cei cu disfuncție ventriculară stângă (simptomatică sau nu) și/sau cu insuficiență mitrală, deoarece ei reduc presiunile de umplere și gradul regurgitării mitrale. Din contră, ei nu reprezintă medicația de primă alegere la pacienții cu infarct miocardic acut, pentru că nu și-au dovedit eficacitatea în prevenția secundară postinfarct. La aceștia, un rol bine stabilit în scăderea mortalității îl au însă beta-blocantele¹.

TRATAMENTUL ÎN ANGINA PECTORALĂ REFRACTARĂ

De la prima intervenție chirurgicală de by-pass aorto-coronarian (CABG) în 1966 și angioplastie coronariană transluminală percutană (PTCA) în 1977, s-au făcut progrese remarcabile în domeniul revascularizării coronariene. Totuși, un număr din ce în ce mai mare de pacienți suferă de angina pectorală refractară, în ciuda unui tratament optim medical și intervențional²⁴. Pacienții cu angină refractară au un număr limitat de activități fizice pe care le pot efectua sau, mai mult, nu pot face nici un efort fără angină (clasa funcțională III și IV după Societatea Cardiovasculară Canadiană - CCS). Pentru a putea spune că un pacient are angină pectorală refractară, trebuie îndeplinite 4 criterii^{25,26}:

- angină pectorală cu o durată de peste 3 luni;
- angină să fie provocată de ischemie obiectivată (prin teste ECG de efort și/sau teste imagistice de stress);
- simptomatologie anginoasă persistentă în ciuda terapiei medicamentoase maxim tolerate, în condițiile stabilizării ineficienței unei proceduri de revascularizare coronariană percutane sau chirurgicale;
- se exclud cauzele secundare de angină, cum ar fi anemia, tireotxicoza sau hipertensiunea arterială necontrolată.

În aceste condiții, se recurge la una din următoarele opțiuni terapeutice, în speranța îmbunătățirii calității vieții pacienților cu angină refractară²⁷:

- optimizarea tratamentului medical;
- reconsiderarea procedurilor de revascularizare prin re-analizarea raportului risc-beneficiu în funcție de profilul specific pacientului respectiv (funcția ventriculară stângă, anatomia coronariană, vârsta, comorbidități, experiența medicului, etc.);
- utilizarea de tratamente "non-convenționale", a căror utilitate este insuficient demonstrată:
 - stimularea angiogenezei;
 - revascularizarea miocardică cu laser;
 - neuromodulare, cu scopul creșterii pragului de durere.

Primul pas în tratamentul anginei pectorale

refractare îl reprezintă reevaluarea riguroasă a schemei de tratament antianginos. Studii efectuate pe pacienți care aparent aveau angină pectorală refractară au arătat că un procent considerabil au avut o evoluție favorabilă după creșterea și/sau optimizarea dozelor de medicamente administrate²⁶. În acest sens, terapia combinată este de obicei utilă și constă din^{28,29}:

- aspirină (asociată eventual cu clopidogrel) și/sau anticoagulare orală pe termen lung (mai ales la pacienții care mai au și alte indicații de anticoagulare, cum ar fi cei cu fibrilație atrială cronică);
- nitrați, de preferință mononitrați, în doze mari administrate o dată pe zi;
- beta-blocante cu titrarea dozelor până la scăderea frecvenței cardiace < 60 bătăi/minut;
- calciu-blocante de tip dihidropiridinic, cu acțiune lungă, eventual diltiazem sau verapamil;
- trimetazidină, care are beneficii semnificative datorită modului complementar de acțiune, cu ameliorarea metabolismului celulei ischemice;

Un rol cheie îl joacă și variația circadiană a episoadelor ischemice, cu o frecvență maximă devreme, dimineața. De aceea pare justificată administrarea de preparate calciu-blocante seara, înainte de culcare și a mononitraților dimineața, cu păstrarea unui interval liber în a doua parte a zilei pentru evitarea instalării toleranței.

Alte măsuri utile în vederea optimizării tratamentului antianginos sunt²⁸:

- controlul drastic al factorilor de risc: fumat, diabet, hipertensiune arterială, obezitate, factori psihosociali, etc;
- corectarea unor posibili factori favorizanți: anemie, aritmii, infecții, anxietate/depresie etc;
- scăderea agresivă a LDL-colesterolului cu statine în doze mari; efectul antiischemic ar putea fi atribuit îmbunătățirii funcției endoteliale la nivelul vaselor epicardice;
- asocierea de inhibitori de enzimă de conversie, mai ales la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă; efectul antiischemic ar putea fi datorat reducerii post-sarcinii și a stress-ului parietal sistolic cu reducerea consumului miocardic de oxigen;

În concluzie, angina pectorală refractară reprezintă o problemă dificilă de terapie cardiovasculară. Nitrații și în special mononitrații în doză mare și cu administrare unică reprezintă un element esențial al terapiei combinate optime a acestor pacienți.

TOLERANȚA LA NITRAȚI

Principala problemă pe care o ridică tratamentul cu nitrați o reprezintă apariția frecventă și relativ precoce a fenomenului de toleranță, definit ca o diminuare progresivă a efectelor hemodinamice și antianginoase în timpul terapiei susținute¹ sau, altfel spus, un necesar de doze tot mai mare pentru inducerea acestor efecte³⁰.

Toleranța nu pare a fi consecința alterării farmacocineticii nitraților, deoarece, pe parcursul tratamentului, se realizează concentrații plasmatiche similare sau chiar mai ridicate decât la inițierea terapiei²³. Cauza instalării toleranței la nitrați este încă destul de neclară. Inițial s-a bănuit că este vorba de o pierdere a efectelor vasodilatatoare ale acestora, ipoteză bazată pe studii in vitro, care demonstau dispariția acestor efecte după expunerea îndelungată la nitrați. Fără îndoială, că o parte din acțiunile hemodinamice vasodilatatorii diminuează în timp, însă cu siguranță, restul persistă în administrarea continuă, de lungă durată. Mai degrabă, pare a fi implicată o alterare a proprietăților țesuturilor țintă, care devin mai puțin sensibile la acțiunea nitraților³⁰. Pentru elucidarea, încă incompletă, a mecanismului apariției toleranței, au fost ridicate de-a lungul timpului mai multe ipoteze, fără ca vreuna dintre acestea să fi fost suficient validată științific.

Ipo-teza depleției grupărilor sulfhidril. Aceasta este ipoteza cea mai intens studiată, conform căreia pierderea eficacității nitraților în timpul tratamentului continuu este cauzată de depleția grupărilor sulfhidril (tiolice), necesare în biotransformarea nitraților în oxid nitric (NO). Rolul exact al grupărilor tiol este controversat: in vitro, prezența lor nu împiedică apariția toleranței^{31,32}, iar in vivo, studiile recente nu au reușit să demonstreze depleția acestor grupări din țesuturi în timpul terapiei cu nitrați³³. Astfel, depleția grupărilor -SH nu este, probabil, o cauză a instalării toleranței la nitrați.

Ipo-teza neurohormonală. Administrarea nitroglicerinei se poate asocia cu eliberarea reflexă a unor hormoni vasoconstrictori, de exemplu catecolamine, renina, endotelina, reducând astfel efectul vasodilatator al nitraților³⁴. Existența unei astfel de activări neurohormonale, precum și ipoteza că administrarea inhibitorilor enzimei de conversie ar putea preveni fenomenul toleranței, rămân insuficient susținute de studiile de până acum.

Ipo-teza expansiunii volemice. Expansiunea volumului plasmatic reprezintă un fenomen ce contracarează efectul pe care îl au nitrații pe sistemul venos, cu scăderea presarcinii ventriculare. Cauza este neclară, dar pare a nu fi legată de retenția de sodiu³⁴. Tot în scopul elucidării unei relații de cauzalitate, s-au realizat studii clinice cu hidroclorotiazida la pacienții care foloseau plasturi cu nitroglicerina, însă aceasta nu a avut nici un efect pe apariția toleranței.

Ipo-teza radicalilor liberi. În studii experimentale pe animale s-a arătat că toleranța la nitrați se asociază cu creșterea producției endoteliale de anion superoxid, fenomen reversibil după introducerea de antioxidanți în țesutul vascular incriminat, de unde se presupune că au fost eliberați radicalii³⁵. Prin urmare, generarea de specii reactive de oxigen va inactiva oxidul nitric, responsabil de efectele vasculare ale nitraților. Creșterea angiotensinei II ca răspuns la terapia cu nitrați printr-un mecanism neclar ar putea avea un rol în

creșterea producției de radicali liberi și, de asemenea, a endotelinei, cu favorizarea instalării toleranței³⁶.

Prevenirea toleranței la nitrați. Consecința ipotezelor menționate mai sus a fost inițierea unor experimente farmacologice menite să prevină fenomenul toleranței. S-a încercat, fără succes, obținerea unui efect folosind inhibitorii enzimei de conversie, diuretice, sau medicamente care să conțină grupări sulfhidril (acetilcisteina).

Singura metodă unanim acceptată de prevenire a toleranței este spațierea corespunzătoare a dozelor, cu un interval de timp în care nivelul plasmatic al agentului să fie mult scăzut. Deși se va dezvolta rapid toleranța, ea este la fel de rapid reversibilă în perioada liberă de nitrați³⁷. Odată rezolvată problema toleranței, prin păstrarea unui interval liber între două administrări, un alt inconvenient pare să împiedice realizarea unei protecții antianginoase eficiente. Este vorba tocmai de acele ore "neacoperite" de nitrați, când ar putea apărea fenomenul de rebound al manifestărilor ischemice. Astfel, pacienții care urmează tratament intermitent cu nitrați ar risca agravarea crizelor anginoase. Așa cum am arătat și anterior, studii multicentrice au demonstrat că administrarea a 20 mg de 5-ISMN de 2 ori pe zi, cu un interval liber de 7 ore, nu determină un rebound al crizelor anginoase și nici "efectul de ora zero". Aceste avantaje se justifică prin persistența concentrației sangvine a nitraților pe tot parcursul celor 24 de ore, însă în concentrații scăzute¹⁷. Similar, se poate opta pentru o doză zilnică unică de 5-ISMN SR, complianța pacientului crescând odată cu reducerea numărului de doze pe zi³⁸.

CONCLUZII

Nitrații reprezintă o clasă de medicamente folosită de peste 100 de ani în tratamentul tuturor formelor de ischemie miocardică, de la angina pectorală stabilă la insuficiența cardiacă, validați de proba timpului și a experienței practice. Diversele forme de prezentare își găsesc utilitatea în funcție de scopul administrării lor, de la cuparea crizelor anginoase acute, având ca rezultat ameliorarea rapidă a durerii și a semnelor electrice de ischemie, până la profilaxia altor episoade ischemice. Mecanismul fiziopatologic principal prin care ei acționează în angina stabilă este reprezentat de scăderea presarcinii prin venodilație, cu diminuarea consumului miocardic de oxigen. Dezavantajul principal este reprezentat de instalarea fenomenului de toleranță, exprimat prin pierderea gradată a efectelor antiischemice. Până în prezent, singura cale de a evita acest inconvenient major pare a fi spațierea corectă a dozelor administrate, pentru obținerea unui interval în care concentrația să fie mult scăzută, dar fără a atinge nivelul zero, care crește riscul de rebound al fenomenelor ischemice. Dacă în cazul plasturilor transdermici nu există încă date clare asupra intervalului liber necesar,

pentru preparatele orale s-a dovedit că administrarea în doză unică a preparatelor de tip retard sau în două prize la aproximativ 7 ore distanță a celor non-retard previne apariția toleranței fără riscul de rebound. ISMN pare a avea față de ISDN avantajul unei biodisponibilități superioare și al inducerii în mai mică măsură a cefaleei, cu o complianță bună la tratament. Dincolo de valoarea

certă a eficacității asupra simptomelor și a calității vieții, rămâne de studiat în continuare modul în care nitrații influențează sau nu, supraviețuirea și riscul de evenimente coronariene majore la pacienții cu angină cronică stabilă, la care nu s-a optat pentru o strategie invazivă, precum și combinațiile terapeutice optime recomandate în angina refractară.

Bibliografie

- Parker J D, Parker J O. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *NEJM* 1998; 338(8): 520-31.
- Stewart DD. Remarkable tolerance to nitroglycerine. *Polyclinic* 1888; 6:43.
- Murad F. Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers and beta-adrenergic antagonists. In : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press 1990:764-83.
- Armstrong PW, Moffat JA, Marks GS. Arterial-venous nitroglycerine gradient during intravenous infusion in man. *Circulation* 1982;66:1273-6.
- Darius H. Role of Nitrates for the therapy of coronary artery disease. Patients in the years beyond 2000. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: S15-20.
- Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38 Suppl 1:S35-51.
- Reichek N, Priest C, Ghandler T, Bolton S, Laskey W, Sutton MS. Comparison of time of onset of hemodynamic effects of sustained-release buccal nitroglycerin and sublingual nitroglycerine. In: Goldberg AAJ, Parkson DG, eds. *Modern concepts of nitrates delivery systems*. London: Royal Society of Medicine, 1983:143-9.
- Parker J O, Vankoughnet KA, Farrell B. Nitroglycerin lingual spray: clinical efficacy and dose-response relation. *Am J Cardiol* 1986;57:1-5.
- Reichek N, Priest C, Zimrin D, Chandler T, Sutton MS. Antianginal effects of nitroglycerin patches. *Am J Cardiol* 1984;54:1-7.
- Parker J O, Fung HL. Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984;54:471-6.
- Steering Committee, Transdermal Nitroglycerin Cooperative Study. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous twenty-four hour application of transdermal nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1991;68:1263-73.
- Ferratini M, Pirelli S, Merlini P, Silva P, Pollavini G. Intermittent transdermal nitroglycerin monotherapy in stable exercise-induced angina: a comparison with a continuous schedule. *Eur Heart J* 1989;10:998-1002.
- Olsson G, Allgen J, Amtorp O, Nyberg G, Parker JO. Absence of pre-dose rebound phenomena with once-daily 5-ISMN in a controlled-release formulation. *Eur Heart J* 1992;13(6):814-7
- Goldstein RE, Rosing DR, Redwood DR, Beiser GD, Epstein SE. Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate: comparison with nitroglycerin. *Circulation* 1971;43:629-40.
- Parker JO, Farrell B, Lahey KA, Moe G. Effect intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987;316:1440-4.
- Silber S, Vogler AC, Krause KH, Vogel M, Theisen K. Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Am J Med* 1987;83:860-870.
- Thadani U, Maranda CR, Amsterdam E, Spaccovento L, Friedman RG, Chernoff R, Zellner S, Gorwit J, Hinderaker PH. Lack of pharmacological tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mnionitrate. *Ann Intern Med*. 1994;120(5):353-9.
- Nordlander R, Walter M. Once-versus-twice-daily administration of controlled-release isosorbide 5-mnionitrate 60 mg in the treatment of stable angina pectoris. A randomized, double-blind, cross-over study. The Swedish Multicentre Group, *Eur Heart J* 1994; 15 (1): 108-13
- Uberbacher HJ, Steinorth G, Glocke M, Abshagen U. An open, long-term, multicentre study of the anti-anginal efficacy and safety of isosorbide 5-mnionitrate at low doses in patients with coronary heart disease. *Pharmatherapeutica* 1983; 3 (5): 331-41
- Cleophas TJ, Niemeyer MC, van der Wall EE, van der Meulen J. Nitrate-induced headache in patients with stable angina pectoris: beneficial effect of starting on a low dosage. 5-ISMN headache study group. *Angiology* 1996 Jul; 47 (7): 679-85
- Conti CR. Nitrate therapy for ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1985 Jan; 6 Suppl A: 3-11
- Niemeyer MG, Kleinjans HA, de Ree R, Zwinderman AH, Cleophas TJ, van der Wall EE. *Angiology* 1997 Oct; 48 (10): 855-62
- Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in the treatment of angina pectoris: dose-response relationship and duration of action during acute therapy. *Circulation* 1980;62:491-502.
- Sharma SK, Kim MC, Kini A. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J AM Coll Cardiol* 2002;39:923-34.
- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the treatment of refractory angina. *Eur Heart J* 2002;23:323-55.
- Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. *Intl J Clin Pract* 2000;54:351-2.
- Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine, a metabolic antianginal, in combination with a hemodynamic antianginal in stable exertion angina. TRIMPOL I, a multicenter study. *Presse Med* 2000;29(10):533-8.
- Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18(3):394-413.
- Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable angina. Safety considerations. *Drug Saf* 1998;19(1):23-44
- Parker JO. Nitrate tolerance. *Am J Cardiol*. 1985 Dec 27; 56 (17): 281-311
- Fung HL, Chong S, Kowaluk E, Hough K, Kakemi M. Mechanisms for the pharmacological interaction of organic nitrates with thiols: existence of an extracellular pathway for the reversal of nitrate vascular tolerance by N-acetylcysteine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:524-30
- Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE, Loft S, Anderson ME, Meister A. Nitrate tolerance in vivo is not associated with depletion of arterial or venous thiol levels. *Circ Res* 1994;74:115-20.
- Packer M, Lee WM, Kessler PD, Gottlieb SS, Medina N, Yushak. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:799-804.
- Parker JD, Farrell B, Fenton T, Cohan M, Parker JO. Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation* 1991;84:2336-45
- Munzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance and cross-tolerance: a novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 1995;95:187-94.
- Munzel T, Giaid A, Kurs S, Steward DJ, Harrison DG. Evidence for a role of endothelin1 and protein kinase C in nitroglycerin tolerance. *Proc Natl Acad Sci U SA*. 1995;92:5244-8.
- Parker JO, Fung HL, Ruggirello D, Stone JA. Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. *Circulation* 1983;68:1074-80.
- Russek HI. Propranolol and isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1968;21:44-54.

E nevoie de cel puțin 8 ani pentru ca sistemul imunitar al unui copil să se dezvolte complet.



www.nurofen.co.uk

Până la această vârstă, nimic nu poate reduce simptomele febrei mai repede și mai bine decât Nurofen pentru copii.

Pentru a reduce temperatura copilului tău și pentru a-i înlătura rapid durerile, încearcă Nurofen pentru copii. E creat special pentru copii mai mari de trei luni.

NUROFEN ÎNȚELEGE COPIII.



Conține ibuprofen. Citiți întotdeauna instrucțiunile din prospect.

ACTUALITĂȚI ÎN TERAPEUTICĂ

NOI DIRECȚII TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU INFECȚIE CRONICĂ VHC NONRESPONDERI LA TERAPIA CONVENȚIONALĂ CU INTERFERON

M. Voiculescu

Virusul hepatitei C (VHC) reprezintă una dintre principalele probleme de sănătate ale lumii contemporane și probabil că în absența unui vaccin situația epidemiologică se va agrava. OMS estimează că 170 de milioane de oameni sau 3% din populația lumii este infectată VHC și că anual se adaugă alte 3-4 milioane de noi cazuri, astfel încât infecția VHC este de 5 ori mai răspândită față de infecția HIV (Alter, MJ, 1999; Shaw-Stiffel, T, 2004). Se apreciază că rata cronicizării cazurilor noi infectate este de 80-90%, cu apariția cirozei hepatice după 15-20 de ani, la 2-3% din cazuri pe an și a cancerului hepatic în 1,5-2% din cazuri pe an, VHC fiind principala cauză de transplant hepatic și a doua cauză de carcinom hepatic (Williams, I, 1999; Armstrong, GL, 2000).

Deși în ultimii ani s-au înregistrat succese importante în tratamentul infecției VHC prin introducerea terapiei combinate Interferon Pegylat și Ribavirină, un număr important dintre pacienți nu răspund sau recad după încheierea tratamentului. Astfel, rata răspunsurilor negative este de 43-50% pentru genotipurile 1 și 4 și de 10-15% pentru genotipurile 2 și 3. Studii recente au identificat factorii predictivi ai răspunsului terapeutic, spre a depista cât mai devreme subgrupul pacienților nonresponsivi sau care recad terapeutic și pentru care sunt necesare noi strategii terapeutice.

Studii de răspuns al cineticii VHC la tratamentul antiviral au demonstrat că răspunsul virusologic rapid (RVR) și precoce (RVP) definit ca reducerea ARN VHC la 4 și respectiv 8 săptămâni până la niveluri nedetectabile sau mai puțin de 2 log sunt factori predictivi ai răspunsului terapeutic cu acuratețe ridicată. Analiza valorii predictive a RVR față de RVP a relevat că acuratețea diagnostică a RVP la 8 săptămâni este superioară RVR la 4 săptămâni și că peste 1/3 dintre pacienții RVR negativi răspund virusologic susținut

(RVS) dacă tratamentul antiviral este continuat. Studii de cinetică VHC în timpul tratamentului antiviral publicate ulterior au confirmat că RVS se corelează invers cu intervalul de timp necesar atingerii nivelului prag ARN VHC și direct cu durata tratamentului după atingerea nivelului prag. Aceste date au condus la ipoteza că extinderea tratamentului antiviral poate crește eficacitatea terapiei, inclusiv la pacienții RVR și RVP negativi.

Recent, la Congresul AASLD (Boston, 2004) s-au prezentat rezultatele mai multor studii care au demonstrat că pacienții RVR sau RVP negativi răspund într-un procent semnificativ de cazuri dacă terapia combinată Pegasys cu Copegus este prelungită de la 48 la 72 de săptămâni sau este reluată.

Astfel, într-un studiu prospectiv multicentric randomizat (TeraViC-4) Sanchez-Tapias, JM și colab. au comparat eficiența și siguranța terapeutică a combinației Peg-IFN alfa 2a (40 KD, Pegasys) plus Ribavirină (Copegus) administrată timp de 48 sau 72 de săptămâni la un grup de 326 de pacienți ARN VHC pozitivi la 4 săptămâni de la începerea tratamentului și care nu au înregistrat un răspuns virusologic rapid (RVR). La încheierea perioadei de urmărire de 24 de săptămâni, la o rată asemănătoare a efectelor adverse, subgrupul de pacienți la care durata tratamentului a fost mai lungă (72 vs 48 de săptămâni) a înregistrat un procent semnificativ mai mare de RVS (45% vs 32%, $p=0,01$) (figurile 1, 2 și 3). Avantajele tratamentului prelungit de la 48 la 72 de săptămâni apar și mai evidente în cazul genotipului 1 pentru care rata RVS este semnificativ mai mare la 72 față de 48 de săptămâni (44% vs 28%, $p<0,001$). De asemenea, rata recăderilor la sfârșitul tratamentului este semnificativ mai mică la pacienții tratați timp de 72 săptămâni față de 48 de săptămâni (13% vs 48%, $p<0,005$). Autorii ajung la con-

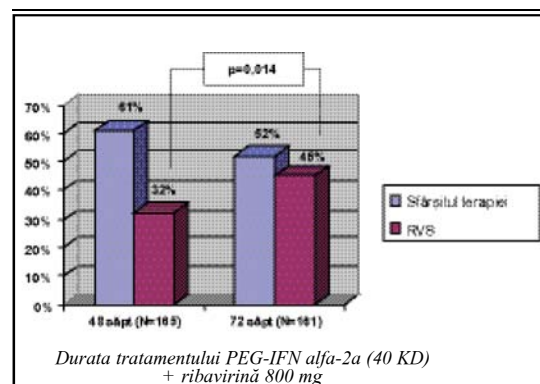


Figura 1: Răspunsul virusologic la sfârșitul terapiei și RVS în studiul TeraViC-4

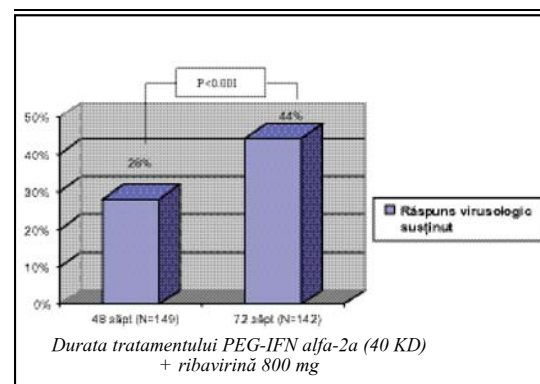


Figura 3: Rata de răspuns virusologic susținut la pacienții cu genotip 1 în studiul TeraViC-4

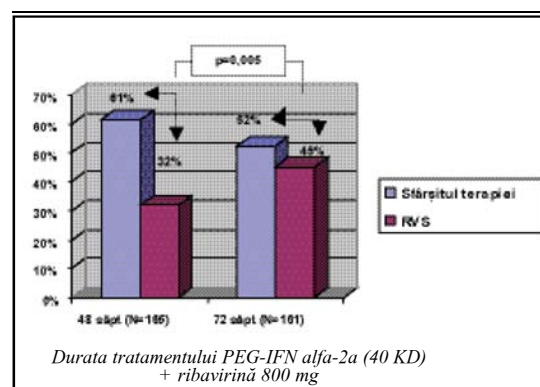


Figura 2: Rata recăderilor în studiul TeraViC-4

cluzia că extinderea duratei tratamentului cu Pegasys 180 μg plus Copegus 800 mg de la 48 la 72 de săptămâni crește semnificativ rata RVS, mai ales la pacienții infectați cu genotipul 1 și reduce frecvența recăderilor fără a mări incidența efectelor adverse. Principala cauză a opririi tratamentului a fost decizia voluntară a pacientului.

Un al doilea studiu multicentric, randomizat, cu un design asemănător s-a desfășurat în Germania și a fost comunicat de M. Wagner și S. Zeuzem. Un număr de 453 de pacienți ARN VHC+ naivi terapeutic au fost randomizați în două grupe tratate cu Pegasys 180 μg/săptămână plus Copegus 200 mg/zi timp de 48 săptămâni (231 cazuri) sau 72 de săptămâni (222 cazuri). Caracteristicile virusologice și biologice ale celor două loturi au fost comparabile. Rata răspunsului virusologic la sfârșitul tratamentului (RVT) și a perioadei de urmărire (RVS) au fost asemănătoare la cele două loturi de pacienți. Rata recăderilor a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați 72 față de 48 de săptămâni (19% vs 26%) (figura 4).

Analiza răspunsului terapeutic în subgrupul pacienților cu răspuns virusologic precoce RVP față de

pacienții cu răspuns virusologic tardiv RVT definit ca pacienți cu ARN VHC+ detectabil sau în declin <2 log la 12 săptămâni și ARN VHC > la 6 luni, a arătat că prelungirea duratei tratamentului Pegasys plus Copegus de la 48 la 72 de săptămâni are cel mai ridicat impact în subgrupul pacienților cu RVT -18% din totalul pacienților cu genotip 1. Astfel, RVS crește semnificativ -18% vs 30%, p=0,08, iar frecvența recăderilor se reduce semnificativ -34% vs 60%, p=0,02 (figura 5). Autorii ajung la concluzia că un procent însemnat - 18% dintre pacienții ARN VHC genotip 1 răspund tardiv la tratament și că prelungirea duratei tratamentului de la 48 la 72 de săptămâni crește semnificativ eficiența tratamentului prin reducerea recăderilor și creșterea RVS (figura 6).

Aceste date pot constitui un punct de plecare pentru creșterea eficienței tratamentului cu Interferon și Ribavirină prin creșterea selectivă a duratei tratamentului la categoria de pacienți dificil de tratat infectați cu genotipul 1 și care nu înregistrează un răspuns virusologic precoce (la 4 săptămâni) sau devreme (la 12 săptămâni), dar care au un răspuns virusologic tardiv (la 24 de săptămâni). Prin adaptarea tratamentului la această categorie de pacienți se speră creșterea RVS cu cel puțin 10-15% și reducerea recăderilor cu 25-30%.

Un alt grup de studii s-au adresat problemei pacienților ARN VHC+ nonresponderi la terapia convențională cu interferon și ribavirină. O echipă de cercetători de la Hospital Universitario Valencia (Spania) condusă de M. Diego a comunicat recent rezultatele unui studiu în care un grup de 72 de pacienți ARN VHC+ genotip 1 rezistenți la tratamentul convențional cu Interferon alfa și Ribavirină timp de 22 de săptămâni au fost randomizați în trei grupe și tratați cu Pegasys 180 μg, 270 μg și 360 μg pe săptămână timp de 12 săptămâni plus Copegus 800 mg/zi după care toți pacienții au primit 180μg pe săptămână plus Copegus 800 mg/zi. Analiza rezultatelor a arătat că RVP la sfârșitul perioadei de inducție terapeutică și RVS la sfârșitul perioadei de urmărire a fost semnificativ mai

bun la subgrupul tratat cu 360 μg față de grupurile tratate cu 180 μg și 270 μg/săptămână (37,5% vs 17,9% vs 30%) (figura 7). Reacția adversă cea mai importantă și frecventă a fost neutropenia, dar nici un bolnav nu a necesitat terapie cu factori de creștere hematopoietici. Un singur pacient a abandonat tratamentul datorită depresiei.

Aceste date arată că prin creșterea dozei de Pegasys în primele 3 luni de tratament putem retrata cu succes 1/3 dintre pacienții ARN VHC + genotip 1 rezistenți la terapia convențională cu Interferon alfa și Ribavirină. Alte 50 de studii care se desfășoară în 20 de țări testează noi modalități terapeutice cu Pegasys și Copegus pentru pacienții care nu au răspuns la alte terapii.

Comunicările și prezentările în cadrul EASL, AASLD (Boston, 2004) sau ARSF (București, 2004) demonstrează o preocupare susținută de ameliorare a performanțelor actuale ale tratamentului antiviral VHC

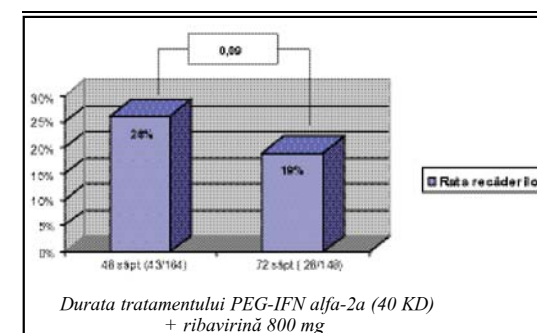


Figura 4: Rata recăderilor în studiul German Study Group PEG-IFN alfa 2a + Riba în HCV Type 1

cu tendința de a personaliza tratamentul în raport cu genotipul viral și cu resursele imunologice ale gazdei. Pacienții dificil de tratat infectați cu genotipul 1 sau care, datorită unui răspuns imun deficitar nu înregistrează RVR sau RVP sunt astăzi orientați către protocoale terapeutice dedicate cu doză de inducție (270 sau 370 μg/săptămână) și durată crescută (72 săptămâni). Experții viitorului ghid terapeutic al infecției VHC vor lua cu siguranță în discuție categoriile de pacienți dificil de tratat, pentru care sunt necesare protocoale terapeutice agresive cu doză de inducție și durată de tratament crescută.

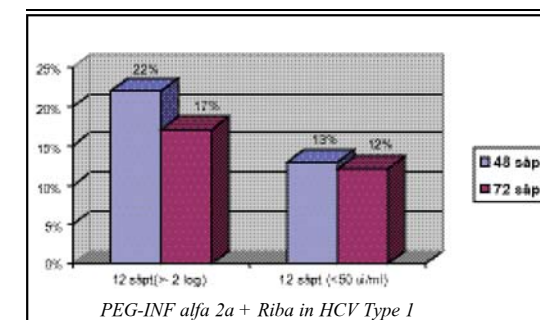


Figura 5: Rata recăderilor la pacienții cu RVP în studiul German Study Group

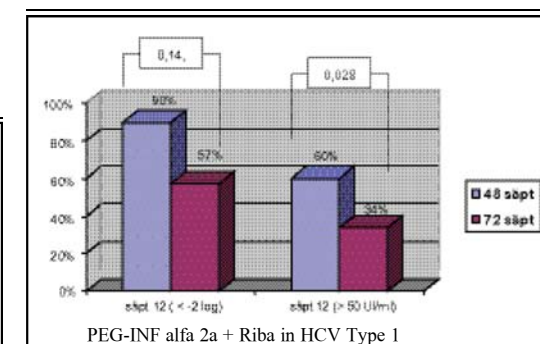


Figura 6: Rata recăderilor la pacienții cu RVT în studiul German Study Group

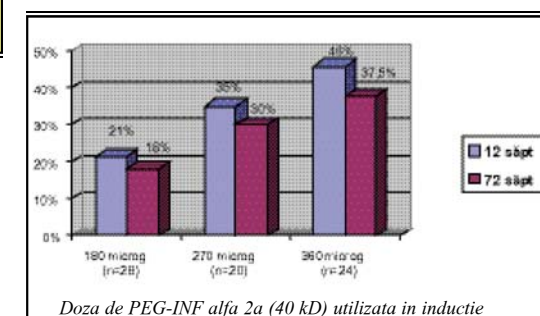
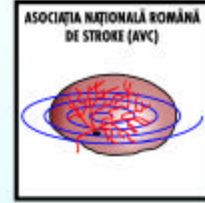


Figura 7: Rata răspunsului virusologic la sfârșitul fazei de inducție (săpt. 12) și la sfârșitul perioadei de urmărire (72 săpt.).



Societatea Română de Cardiologie
Societatea de Neurologie din România
Asociația Națională Română de Stroke (AVC)

vă invită la

A 5-a Conferință Națională de Aterotromboză

București, Opera Română, 1-2 aprilie 2005



Pentru înscrieri și informații suplimentare vă rugăm contactați:

Sanofi-aventis, B-dul Carol I 34-36, IBC Modern, Et. 6, Sector 2, București,
Tel: 021 250 73 92/ 250 73 93, Fax: 4021 250 73 80



PREZENTARE DE CAZ

TROMBEMBOLISM PULMONAR ASOCIAT NEOPLASMULUI PULMONAR

Andrei-Dumitru Mărgulescu, Roxana Cristina Șișu, Leonida Gherasim

REZUMAT

Spitalul Clinic Universitar de Urgență,
București
Clinica Medicală

Circa 10% dintre cazurile de trombembolism venos (TEV, boală tromboembolică) asociază boală neoplazică malignă ocultă sau manifestă. Complicațiile tromboembolice reprezintă a doua cauză de deces la pacienții cu cancer. Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 40 ani, fumător, diagnosticat cu trombembolism pulmonar masiv și tromboză venoasă profundă proximală, recurentă sub anticoagulare orală, asociate cu pleurezie malignă, având ca punct de plecare cel mai probabil un adenocarcinom bronhiolo-alveolar. Tratamentul TEV asociat cu neoplazia nu diferă semnificativ față de tratamentul TEV izolat. Prevenția recurenței TEV se realizează în general prin anticoagulare orală, însă aceasta este frecvent ineficientă și asociază risc crescut de hemoragie. Recent s-a dovedit că administrarea de heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), ca prevenție secundară a recurenței TEV, este mai eficientă decât anticoagulare orală la pacienții cu neoplazie, fără să crească incidența complicațiilor hemoragice. În cazul pacientului prezentat, TEV nu a putut fi controlată decât prin administrare de HGMM. Evoluția a fost însă nefavorabilă, datorită bolii neoplazice avansate și a tulburărilor asociate.

Cuvinte cheie: trombembolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, heparine cu greutate moleculară mică, neoplasm pulmonar

PREZENTARE DE CAZ

PREZENTARE DE CAZ

Pacient în vârstă de 40 ani, de profesie dulgher, fumător (20 țigări/zi), se internează de urgență în Clinica de Cardiologie a Spitalului Universitar București prin transfer dintr-un spital de provincie cu profil de pneumoftiziologie, pentru dispnee de repaus, brusc instalată, însoțită de durere retrosternală cu caracter de junghi, neiradiată. Pacientul fusese internat în urmă cu două săptămâni în acel spital pentru dispnee la eforturi medii și scădere importantă în greutate (aproximativ 20 kg) de 2 luni, fără tuse. Pacientul a prezentat revărsat pleural bilateral cu aspect serocitrin, fără alte precizări. A fost instituit tratament tuberculostatic sub schema HRZE (izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol), simptomatologia și explorările realizate fiind interpretate ca tuberculoză activă.

La internarea în clinica noastră, starea pacientului era gravă, prezentând cianoză periferică și desaturare importantă (SO₂ fără oxigen = 75-80%), dispnee cu polipnee importantă (RR = 40/min) fără tendință la ortopnee și fără expir prelungit. Examenul fizic pulmonar arăta sindrom lichidian pleural mic bilateral, fără alte modificări. Pacientul prezenta jugulare ușor turgide, cu reflux abdomino-jugular prezent și ușoară hepatomegalie (aprox 1-2 cm sub rebord), tahicardie regulată importantă, fără sufluri cardiace și fără galop. Tensiunea arterială era 80/60 mmHg. Nu existau semne

de tromboză venoasă profundă (TVP) clinic și la examinarea ecografică Doppler.

ECG la internare a arătat tahicardie sinusală cu AV=140/min și supradenivelare ST 2-3 mm V1-V3. În primele 24 ore, a dezvoltat semne de suprasolicitare ventriculară dreaptă, cu aspect S1Q3T3 și supradenivelare 4-5 mm V1-V4 cu unde T negative în aceste derivații. Ulterior, aspectul ECG s-a normalizat lent (figura 1).

Radiografia toracică realizată la internare a arătat opacități difuze bilaterale, omogene, cu aspect de edem alveolar și interstițial, precum și artere pulmonare de calibru crescut.

Explorările biologice la internare au evidențiat o concentrație sangvină a D-dimerilor de 4 ng/ml (intens pozitiv) și troponină T de 1,1 ng/ml (leziune miocardică masivă).

Ecografia cardiacă de urgență a arătat semne de suprasolicitare cardiacă dreaptă, cu dilatație ușoară de VD (38 mm), mișcare paradoxală de SIV, fără regurgitare tricuspidiană semnificativă, fără trombi vizibili în cavitatea dreaptă sau trunchiul arterei pulmonare. Presiunea sistolică în artera pulmonară a fost apreciată la cca 30 mm Hg; cavitatea stângă avea morfologie și cinetică normală, iar aparatul valvular era normal.

În acest context s-a suspionat diagnosticul de tromboembolism pulmonar masiv. Diagnosticul a fost confirmat prin tomografie computerizată spirală de urgență care a evidențiat tromboză masivă de arteră

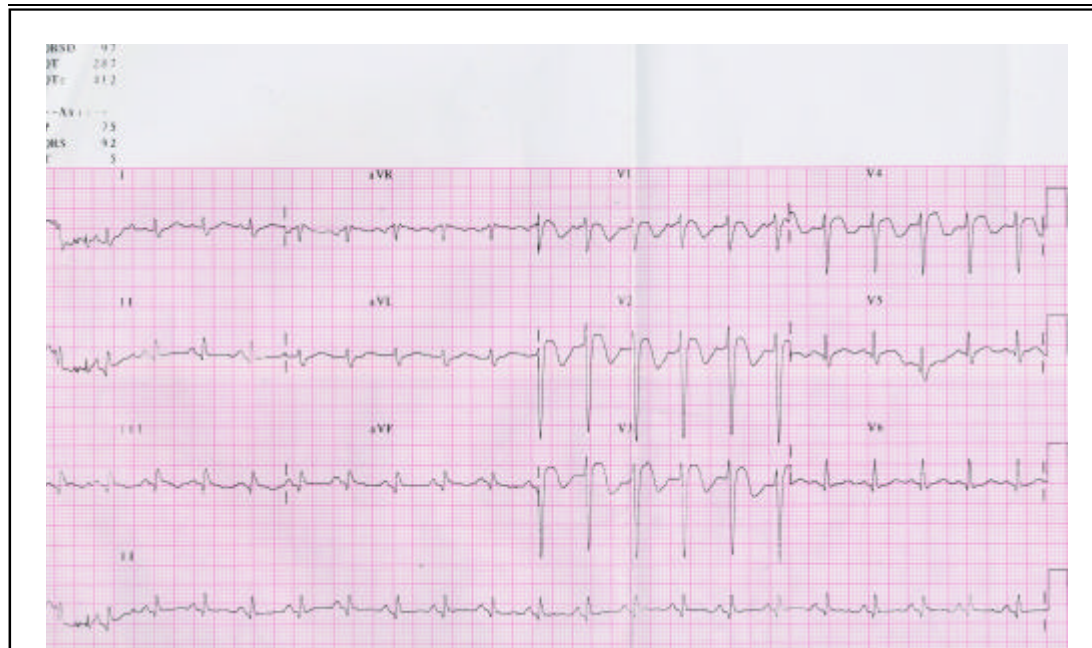


Figura 1: ECG la 24 de ore de la internare. Aspect de suprasolicitare cardiacă dreaptă în context de tromboembolism pulmonar masiv: S1Q3T3, supradenivelare și unde T negative în derivațiile care privesc ventriculul drept dilatat (V1-V4).

TROMBEMBOLISM PULMONAR ASOCIAT NEOPLASMULUI PULMONAR



Figura 2: Reconstrucție CT pulmonar în plan frontal. Se observă tromboză masivă a arterei pulmonare stângi cu ocluzia ramurilor lobare principale (săgeți) și zone de condensare perihilar bilaterale și în lobul superior drept placată la scizură (vârfuri de săgeată).

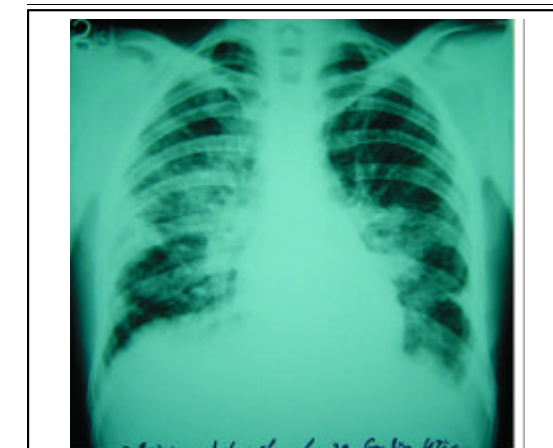


Figura 3: Radiografie toracică. Opacități întinse, difuz conturate, situate intercleidohilar, în câmpul pulmonar mijlociu extern drept și parahilar stânga, accentuarea desenului interstițial cu aspect reticulonodular, hiluri mari și revărsat pleural bilateral.

pulmonară stângă, de la bifurcația arterei pulmonare, cuprinzând inclusiv ramurile lobare superioare și inferioare și ramificațiile lor. Alături de acestea existau leziuni micro- și macronodulare diseminate bilaterale predominant în lobi inferiori, zone de condensare perihilar bilaterale și în lobul superior drept placată la scizură, precum și adenopatii paratraheale, în fereastra aorto-pulmonară și infracarinal, de 1-2 cm (figura 2).

Modificările ECG (inclusiv supradenivelările ST V1-V4) și valoarea înalt pozitivă a troponinei s-au datorat infarctului de ventricul drept, secundar suprasolicitării acute a acestuia. Pacientul a fost trombolizat cu Actilyse (tPA) în doză de 100 mg în 2 ore, după protocolul de TEP masiv, după care s-a instituit tratamentul anticoagulant, inițial cu heparină și acenocumarol, apoi doar anticoagulare orală odată ce INR-ul a atins limitele terapeutice. Inițial, evoluția a fost favorabilă, semnele de suprasolicitare cardiacă dreaptă dispărând.

Întrucât leziunile pulmonare erau nespecifice pentru tuberculoză, IDR la tuberculină (2 UI) a fost anergic, iar examenul citologic din spută nu a evidențiat bacili acid-alcool rezistenți (repetat de 2 ori pe parcursul internării) s-a renunțat la tratamentul tuberculostatic.

În continuare, investigațiile s-au axat pe decelarea cauzei tromboembolismului venos (TEV). Întrucât pacientul era tânăr, fără antecedente tromboembolice familiale și personale, fumător și prezenta pe CT toracică imagini parenchimoase pulmonare de condensare însoțite de adenopatii mediastinale, principala suspiciune de diagnostic a fost boala neoplazică. La 3 zile de la internare aspectul radiologic avea să evidențieze opacități întinse, difuz conturate, situate intercleidohilar, în câmpul pulmonar mijlociu extern drept și parahilar stânga, accentuarea desenului interstițial cu aspect reticulonodular, hiluri mari și revărsat pleural bilateral (figura 3).

Puncția pleurală a evidențiat lichid serohemoragic (după tromboliză și sub anticoagulant) bogat în celule cu aspect neoplazic, interpretate ca metastază de adenocarcinom cu punct de plecare neprecizat. Rezultatul a fost confirmat ulterior și de analiza unei a doua probe de lichid pleural (recoltate la peste 2 săptămâni de la prima probă), ambele rezultate având aceeași interpretare, dar de către laboratoare diferite (figura 4).

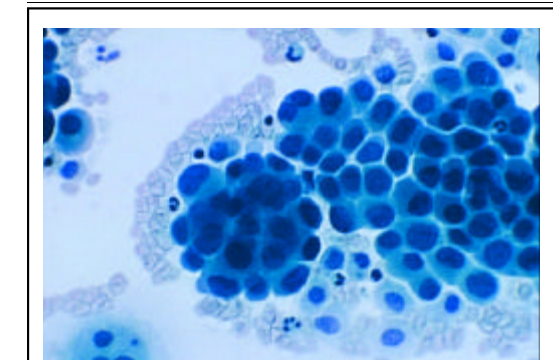


Figura 4: Citologie din revărsat pleural. Colorație Papanicolaou, mărime x400. Aspect papilar malign, având spre stânga celule maligne pleomorfe noncoezive. Fondul froitiului conține hematii de contur neregulat, aglutinate în general în jurul celulelor. Sunt prezente mai multe aspecte papilare constituite din celule cu tendința la separare; nucleii depășesc raportul 1/3 (normal) cu citoplasma, sunt pleomorfi, tahicromatici, nucleolați; citoplasma este tahicromatică, relativ omogenă (fine vacuole intracitoplasmice).

PREZENTARE DE CAZ

Brusc, la 12 zile de la internare, pacientul dezvoltă plelegmatia cerulea dolens a membrului inferior drept. TVP înaltă, proximală este confirmată prin ecografia Doppler venoasă periferică și, ulterior, de tomografia computerizată pelvină, tromboza cuprinzând inclusiv vena iliacă comună, fără afectarea venei cave inferioare. De menționat este faptul că TVP înaltă a apărut sub anticoagulare orală eficientă (INR = 2,08), dar după oprirea tratamentului cu heparină. Sub tratament anticoagulant combinat (heparină nefracționată, apoi fracționată, combinat cu acenocumarol în doze terapeutice) fenomenele de tromboză venoasă profundă au regresat, dar cu tendința de recurență imediată odată cu tentativa de renunțare la heparine (în ciuda INR-ului în limite terapeutice).

Pe parcursul internării pacientul a continuat să piardă în greutate circa 10 kg (182 cm, de la 60 kg la 50 kg), dispneea de repaus a reapărut, iar sindromul lichidian pleural s-a agravat progresiv. Au apărut semne de imunodepresie clinică, pacientul dezvoltând otită medie acută flictenulară stângă, complicată cu paralizie periferică de nerv facial și tuse productivă cu spută mucopurulentă cenușie, din care a fost izolat repetat *Pseudomonas aeruginosa* fără evidențierea BAAR. Sub tratament antibiotic conform antibiogrammei semnele de infecție pulmonară nu au dispărut complet, ca și manifestările otitei medii acute. Tulburările de coagulare au fost dificil de controlat, pacientul prezentând agravări repetate ale TVP în condițiile încercării de a opri administrarea de heparine. La o lună de la internare dezvoltă brusc sindrom hemoragipar cu sângerare abundentă la locurile de puncție, peteșii extinse la nivelul membrelor inferioare și creșterea netă a revărsatelor pleurale, acestea din urmă necesitând evacuări repetate și fiind franc hemoragice. S-a oprit anticoagulare cu heparine și acenocumarol, pacientul necesitând inclusiv administrare de plasmă proaspătă congelată pentru restabilirea echilibrului coagulant. Semnele de TVP nu s-au agravat evident. Medicul oncolog a contraindicat tratamentul chimioterapic paliativ în condițiile stării clinice a pacientului. Nu a putut fi realizată pleurodeza farmacologică datorită lipsei de agenți sclerozanți în resursele spitalului. Pacientul a fost externat la cerere după 43 de zile de spitalizare în condițiile unei stabilizări relative a disfuncției respiratorii (dispnee de eforturi minime, $SO_2 = 85\%$) fără oxigenoterapie și prezentând sindrom post-trombotic membru pelvin drept incipient. Pacientul a decedat la domiciliu la 24 de ore de la externare. Nu s-a realizat necropsie ulterioară.

DISCUȚII

Pacientul prezentat a fost diagnosticat cu metastază pleurală de adenocarcinom cu punct de plecare neprecizat (cel mai probabil pulmonar) și boală tromboem-

bolică (TEV) (trombembolism pulmonar masiv și tromboză venoasă profundă proximală) recurentă sub anticoagulare orală.

Asocierea bolii tromboembolice cu cancerul a fost descrisă pentru prima dată de Trousseau în 1865¹. Adesea, această asociere este denumită sindrom Trousseau.

Problemele de diagnostic ridicate de acest pacient s-au axat pe trei direcții: 1. trombembolismul venos ca primă manifestare a bolii neoplazice; 2. decelarea localizării neoplasmului plecând de la existența metastazelor pleurale de adenocarcinom și 3. eventualitatea unei boli asociate neoplaziei, în contextul imaginii pulmonare radiologice nespecifice.

TEV a debutat ca trombembolism pulmonar masiv fără semne de TVP clinice și ecografice. În acest context se puneau două probleme: tromboza in situ în cadrul bolii pulmonare, favorizată de condițiile locale și statusul procoagulant determinat de neoplazie sau embolizarea unui tromb proximal de la nivelul membrelor inferioare. TVP proximală produce modificări ecografice specifice: dispariția compresibilității peretelui venos sau/și evidențierea unui tromb intraluminal. Ambele au o sensibilitate și o specificitate pentru diagnosticul TVP proximale de peste 95%. Nici una dintre aceste modificări nu au fost prezente la acest pacient, făcând mai probabil tromboembolismul pulmonar in situ. Ulterior, TEV s-a manifestat și prin TVP, recurentă sub anticoagulare orală eficientă.

Circa 10% dintre TEV asociază boală neoplazică malignă, fie ocultă, fie manifestă². Un studiu larg, care a inclus peste 20.000 de pacienți cu TEV, a arătat că riscul relativ general de asociere a TEV cu cancerul este de 1,3³. De aceea, screeningul pacienților cu TEV pentru descoperirea unei eventuale neoplazii nu se impune dacă nu există elemente clare care să îndrepte atenția către această posibilitate⁴. Riscul maxim de descoperire a neoplaziei există în primele 6 luni de la episodul trombotic, aceasta având o incidență de 3-5 ori mai mare decât în populația standard^{5,4}. Adenocarcinomul pulmonar crește riscul de TEV de 20 de ori⁵.

Asocierea cancerului cu TEV poartă un prognostic prost. Acest prognostic este consecința a doi factori: **1.** complicațiile lor tromboembolice (care reprezintă a doua cauză de deces la pacienții cu cancer)⁶ și **2.** bolii metastatice (existență la 40% dintre pacienții cu această asociere)^{3,7}. Supraviețuirea la 1 an în sindromul Trousseau este de doar 12%⁷.

Mecanismul prin care cancerul determină TEV este incomplet cunoscut^{8,9}. Trei factori par a fi importanți: **1.** lezarea endoteliului prin citokinele proinflamatorii secretate direct de către tumoră sau ca răspuns imun al organismului la aceasta; **2.** secreția de către celulele tumorale de substanțe protrombotice, precum cistein-proteaze, mucina și factorul tisular; **3.** medicația antineoplazică, care crește riscul TEV de 6,5 ori¹⁰.

Tratamentul sindromului Trousseau nu diferă sem-

TROMBEMBOLISM PULMONAR ASOCIAT NEOPLASMULUI PULMONAR

nificativ față de TEV neasociat cu neoplazie. Prevenția recurenței TEV se realizează în general prin anticoagulare orală cu acenocumarol, pe perioade variabile de timp, cu INR între 2 și 3. Prevenția secundară a TEV asociate cu neoplazie prezintă, însă, numeroase probleme. Riscul de recurență a TEV este proporțional cu stadiul neoplasmului¹¹. Anticoagularea orală cu acenocumarol este frecvent ineficientă și este asociată cu risc inacceptabil de hemoragie. Recurența trombozei sub acenocumarol este frecventă¹², atingând 17% la 6 luni¹³. Cancerul avansat prezintă risc crescut de recurență a trombozei¹¹. Introducerea unui filtru în vena cavă inferioară pentru prevenția trombembolismului pulmonar nu aduce beneficii. Cu toate că inițial recurența trombembolismului pulmonar este mai mică decât la populația de control, filtrul asociază recurență crescută a trombozei venoase profunde, fără beneficii asupra mortalității³. Un studiu recent, realizat pe 672 de bolnavi cu TEV acută asociată cu neoplazie diagnosticată (studiu CLOT)¹⁵ a demonstrat că administrarea deltaparinei 200 UI/kg subcutanat, o doză zilnic, este net mai eficientă decât anticoagularea orală controlată prin INR eficientă de 2,5. Recurența TEV la 6 luni a fost redusă la jumătate (9% vs 17%, $p=0,002$), fără creșterea incidenței complicațiilor hemoragice. Mortalitatea în ambele grupuri a fost de 40% la 6 luni. În cazul pacientului prezentat, controlul TEV a fost realizat prin heparine nefracționate (enoxaparina) în contextul ineficienței anticoagularii orale sub INR terapeutic.

Tratamentul anticoagulant pare a avea efecte antineoplazice. Câteva studii au arătat că anticoagularea orală prelungită în sindromul Trousseau scade mortalitatea^{2,6,14-16}. Heparinele fracționate par și ele să aibă efecte antineoplazice^{15,16}. Anticoagularea precoce concomitentă cu tratamentul uzual al neoplasmului pulmonar contribuie la prevenirea extensiei și metastazării^{6,16}.

Pentru diagnosticul etiologic clar al patologiei asociate bolii tromboembolice severe erau imperios necesare biopsia pulmonară (pentru stabilirea etiologiei infiltratelor pulmonare), care nu a putut fi realizată inițial, datorită tratamentului anticoagulant și, ulterior, datorită complicațiilor hemoragice. Cu toate acestea, celulele cu aspect de adenocarcinom prezente în lichidul pleural asociat cu leziunile pulmonare și insuficiența respiratorie dezvoltată pe parcurs, au sugerat diagnosticul de adenocarcinom, pulmonar ca primă posibilitate. Între formele de adenocarcinom pulmonar, carcinomul bronhioloalveolar prezintă diseminare transbronșică, de-a lungul suprafețelor alveolare realizând un aspect infiltrativ difuz radiologic.

Cel mai adesea se manifestă prin scăderea transferului gazos, insuficiența respiratorie hipoxemică și, clasic, producție de cantități mari de spută. Acest din urmă element nu este obligatoriu. De asemenea, aspectul bronhosopic este cel mai adesea normal. Acest aspect clinic se suprapune peste evoluția pacientului prezentat, inclusiv bronhoscopia, care nu a evidențiat leziuni

evolutive sau suspecte de neoplazie în teritoriile explorate. Din păcate, nu s-a realizat lavaj bronhioloalveolar și nici biopsie transbronșică din leziunile parenchimatose pulmonare suspecte.

Deoarece biopsia leziunilor pulmonare nu a putut fi realizată, s-a încercat excluderea altor puncte de plecare ale metastazelor pleurale de adenocarcinom. Examenul ecografic abdominal și pelvin, urologic și dozarea antigenului prostatic specific, tranzitul esogastro-duodenal cu substanță de contrast au fost normale. Nu s-a realizat examinarea radiologică sau endoscopică a tractului digestiv inferior.

Examenul tomografic abdomino-pelvin nu a evidențiat procese înlocuitoare de spațiu la nivelul organelor parenchimatose. În schimb, au fost evidențiate multiple adenopatii paraortice și în hilul hepatic, de 1-2 cm, care au ridicat suspiciunea unei alte boli asociate. În cazul pacientului prezentat, diagnosticul diferențial al adenopatiilor cuprinde boala neoplazică cu metastaze ganglionare (probabil pulmonară), limfomul non Hodgkin, tuberculoza pulmonară miliară, infecția HIV și adenopatia benignă reactivă inflamatorie.

Limfomul non Hodgkin cu debut extraganglionar (pulmonar) poate avea aspect clinic și radiologic compatibil cu cele ale pacientului prezentat. Manifestarea clinică îmbracă adesea aspect de limfangită carcinomatoasă și asociază frecvent manifestări tromboembolice și adenopatie mezenterică, pelvină și mediastinală (ultima în doar 20% dintre cazuri). Singurul element care a făcut diferențierea a fost aspectul celulelor neoplazice din lichidul pleural.

În contextul imunodepresiei clinice dezvoltate de către pacient în cursul internării, infecția tuberculoasă a fost dificil de exclus. La pacienții imunodeprimați leziunile pulmonare din tuberculoză pot îmbrăca orice aspect, inclusiv cel prezent la acest pacient. Examenul de spută este negativ pentru BAAR la 80% dintre pacienți, iar cultura este negativă la 60%. IDR la tuberculină este negativă la 90% dintre pacienți. Astfel, diagnosticul de tuberculoză nu poate fi exclus doar pe examenul sputei și al IDR. 30% dintre pacienții cu tuberculoză miliară prezintă tuberculi coroidieni, care sunt patognomonici. Nu s-a realizat examen oftalmologic la acest pacient.

Totuși, aspectul adenopatiei abdominale în tuberculoza miliară cuprinde noduli de dimensiuni mari, cu caracter compresiv și se însoțește, de regulă, de hepatosplenomegalie, anemie și febră hectică (diferențe de 3-5 grade Celsius în 24 ore). Întrucât nici una dintre aceste caracteristici nu erau prezente la acest pacient, iar starea clinică nu s-a îmbunătățit sub tratamentul tuberculostatic inițial de două săptămâni, etiologia tuberculoasă a adenopatiei difuze este puțin probabilă. Nu s-a recoltat serologie HIV.

În contextul tusei productive muco-purulente dezvoltate de către pacient și a izolării repetate a *Pseudomonas aeruginosa* din examenul de spută, în

PREZENTARE DE CAZ

diagnosticul diferențial al condensărilor pulmonare asociate cu adenopatii difuze a trebuit să fie inclusă și infecția cronică de tract respirator inferior cu *Pseudomonas*. Și în această situație, infecția cu *Pseudomonas* se întâlnește frecvent la pacienții cu imunodepresie, mai ales la bolnavii SIDA. În general, produce bronhopneumonie sau pneumonie gravă, însoțită de sepsis și deces.

Totuși, infecția cu *Pseudomonas* se poate prezenta ca infecție cronică bronhopulmonară la acești pacienți, asemănătoare cu cea descrisă în fibroza chistică. Adenopatia difuză în context de boală neoplazică dovedită pe examinarea de lichid pleural poate apare doar ca reacție secundară sistemică inflamatorie. La pacientul prezentat această etiologie este sugerată prin lipsa hepatosplenomegaliei, lipsa reacției inflamatorii peri-

gangelionare și dimensiunile reduse (1-2 cm), omogene.

CONCLUZIE

Diagnosticul final a fost:

1. Adenocarcinom probabil pulmonar (în contextul neobiectivării altor puncte de plecare potențiale la investigațiile imagistice și al revărsatului pleural malign) - în această situație stadiul fiind T4N3Mx, iar forma anatomopatologică ridicând suspiciunea de adenocarcinom bronhioloalveolar nesecretant; 2. Revărsat pleural recurent, cu celule neoplazice cu aspect de metastază de adenocarcinom; 3. Trombembolism pulmonar masiv; 4. Tromboză venoasă profundă proximală a membrului inferior drept, recurentă sub anticoagulare orală eficace

Bibliografie

1. Plegmasia alba dolens. In: Trousseau A. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. Cormack JR, trans. London: New Sydenham Society, 1872:281-95.
2. Schulman S, Lindmaker P, for the Duration of anticoagulation trial. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thrombembolism. N Engl J Med 2000;342:1953-8
3. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al, for the prevention du risque d'embolie pulmonaire par interruption cave study group. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1998;338:409-15
4. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation 2003;107:1-17
5. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J Thromb Haemost. 2004 Oct;2(10):1760-5.
6. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thrombembolism. N Engl J Med 2000;343:1846-50
7. Mandala M, Ferretti G, Cremonesi M, et al. Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old disease. Crit Rev Oncol Hematol 2003 Oct;48(1):67-80
8. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. N Engl J Med 2000;349:109-111
9. Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, et al. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. Pathology Oncology Research Vol 6, No 4, 301-312, 2000
10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000;160:809-815
11. Sallah S, Husain A, Sigounas V, et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. Clin Cancer Res. 2004 Nov 1;10(21):7238-43
12. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3483-3488
13. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al, for the Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of recurrent venous thrombembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. N Engl J Med 2003;349:149-53
14. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. Lancet 1992; 339: 1476
15. Taliani MR, Agnelli G, Prandoni P, et al, for the Warfarin Optimal Duration Italian Trial (WODIT) Investigators. Incidence of cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism treated with 3 months or 1 year of oral anticoagulation. J Clin Oncol 1997; 15: 3378-87
16. Jullien V, Heudier P, Carre Y, et al. Bronchopulmonary cancer, antiphospholipid syndrome and coagulation disorders. Rev Med Interne. 1999 Aug;20(8):696-700
17. Minna JD. Neoplasm of the lung in Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, McGraw Hill, 2005
18. Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells in Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, McGraw Hill, 2005
19. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis in Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, McGraw Hill, 2005
20. Ohl CA, Pollak M. Infections due to *Pseudomonas* species and related organisms in Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, McGraw Hill, 2005