ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

Membri de onoare: Gl.bg. prof. dr. Marian MACRI
Gl.div. (r) dr. Petru CHERTIC
Gl.mr. (r) acad.prof. dr. Victor VOICU
Gl.mr. (r) prof.dr. Mihai AUGUSTIN
Gl. bg.(r) dr. Viorel BÂTCĂ

CONSILIUL DIRECTOR – BIROUL EXECUTIV

Preşedinte: Gl. bg. dr. Mihai MUREŞAN – şeful Direcției medicale

Vicepreşedinți: Col. conf. dr. Vasile DANIEL – S.U.U.M.C.
Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO – I. M. M.
Col. şef lucrări dr. Ovidiu NICODIM - S.U.U.M.C.

Secretar general: Mr. dr. Constantin ŞTEFANI – Direcția medicală

Trezorier: Cpt.ec. Adriana RADU – Direcția medicală

CONSILIUL CONSULTATIV

Membri: Col.dr. Ioan BARB – SMU Sibiu
Col.dr. Iulian PETRESCU – Direcția Logistică
Lt.col.dr. Eugen PREDA – SCUM Craiova
Lt.col.dr. Doina BĂLTARU – SMU Cluj
Lt.col. farm. Ovidiu KELER – SMU Cluj
Lt. col. dr. Traian CHIRIAC – SCMU Iaşi

Comisia de cenzori: Mr. jur. mil. Carmen IONESCU
Mr. farm. Cristian POPESCU

COLEGIUL DE REDACȚIE AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Redactor şef: Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO
Redactori şefi adjuncți: Col. conf. dr.Daniel VASILE
Col. dr. Constantin GROZAVU
Lt.col. dr. Aurelian MORARU
Secretar general de redacție: Ing. Vasilica STRICHEA
Secretar adjunct de redacție şi consiliere editorială: Dumitru NICOLESCU
Procesare şi tehnoredactare: Laura COCOŞ

CONSILIUL ŞTIINȚIFIC AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Col. şef lucr. dr. **Aurelian RANETTI** (Boli endocrino-metabolice);
Col. şef lucr. dr. **Adrian NISTOR** (Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială);
Col. dr. **Paul OPREA** (Chirurgie Generală);
Col. dr. **Constantin GROZAVU** (Chirurgie toracică);
Col. dr. **Ştefan ION** (Boli Infecțioase);
Col. dr. **Adrian STAN** (Medicină operațională);
Col. dr. **Viorel TRIFU** (Dermatovenerologie);
Col. dr. **Răsvan-Nicolae HRISTEA** (Medicină Aerospațială);
Lt.col. prof. dr. **Dorin MERCUȚ** (Chirurgie generală);
Lt.col. dr. **Aurora COTEA** (Laborator Clinic);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Ioan CODOREAN** (Imagistică Medicală);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Adrian BARBILIAN** (Ortopedie-Traumatologie);
Gl. bg. (r) prof. dr. **Dan MISCHIANU** (Urologie);
Col.(r) conf. dr. **Viorel ARMAŞU** (Psihiatrie);

REDACȚIA: Str. Institutul Medico-Militar, nr. 3-5, sector 1, BUCUREŞTI, R – 010919, Tel./fax: 021/312.53.86
e-mail: **rev.medmil@gmail.com**
RMM este introdusă în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale al CMR şi medicii abonați sunt creditați cu **5 credite**.
RMM este recunoscută de CNCSIS şi inclusă la Reviste categoria „C".

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

(REVISTA SANITARĂ MILITARĂ, FONDATĂ ÎN ANUL 1897)

Anul CXIII

Nr. 3

Iulie - Septembrie 2010

EDITATĂ DE DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE ŞI ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

S U M A R

STUDII CLINICE

Sternul înfundat – rezolvare chirurgicală minim invazivă
C.GROZAVU, M.ILIAŞ, A.CIUCHE, D.ANGELESCU, D.MARIN, T.AUGUSTIN, D.PANTILE 3

Masă tumorală mediastinală mare - hiperplazie foliculară timică. Prezentare de caz
Marius CUREA, Alina G. M. GEORGESCU, Mihai C. STOICEA, Adrian CIUCHE 13

Observații asupra modificărilor semnalului IRM la nivelul spațiului presacrat şi retrorectal în neoplaziile rectale
Iuliana TIUTIUCA, Răzvan Călin TIUTIUCA, Constantin IVAŞCU, Traian CHIRIAC 17

APARIȚII EDITORIALE

Cea mai frumoasă dintre „profesiuni” ?!....
Dan MISCHIANU 27

REFERATE GENERALE

În căutarea iubirii de sine
Diana BĂLAN 29

Actualități în terapia sclerozei multiple
Carmen-Adella SÎRBU, Octavian-Mihai SÎRBU.....32

Managementul situațiilor de risc nuclear (prima parte)
Caius Bogdan TEUŞDEA, Tudor DUŞMANU.....35

Maladia celiacă şi autoimunitatea
Florentina IONIȚĂ RADU 41

Riscul transmiterii virusului West Nile în România, în condițiile invaziei de țânțari din vara anului 2010
V.ORDEANU, D.POPESCU, M.NECŞULESCU, S.BICHERU, L.IONESCU, A.ALEXSE, G.DUMITRESCU 49

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI.....62
ANUNȚ ABONAMENTE Revista de Medicină Militară.....65

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

NR. 3/2010

Kindly send the mail and the review
on an exchange basis to the following address:
REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE
Str.Institutul Medico-Militar Nr.3-5 Sector 1
BUCUREȘTI, ROMÂNIA

C O N T E N T S

CLINICAL STUDIES

Pectus excavatum – minimal invasive surgical procedure
C.GROZAVU, M.ILIAŞ, A.CIUCHE, D.ANGELESCU, D.MARIN, T.AUGUSTIN, D.PANTILE 3

Voluminous mediastinal tumour – thymic folicular hyperplasia. Case presentation
Marius CUREA, Alina G. M. GEORGESCU, Mihai C. STOICEA, Adrian CIUCHE 13

MRI signal analyse at the presacratum and retrorectum space in rectal neoplasia.
Iuliana TIUTIUCA, Răzvan Călin TIUTIUCA, Constantin IVAŞCU, Traian CHIRIAC 17

New publication

The most wonderful "profession"?! .
Dan MISCHIANU 27

GENERAL UPDATES

Searching for self love
Diana BĂLAN 29

Modern treatment in multiple sclerosis
Carmen-Adella SÎRBU, Octavian-Mihai SÎRBU 32

Management of the nuclear risk situation.
Caius Bogdan TEUŞDEA, Tudor DUŞMANU 35

Management of the nuclear risk situation.
Florentina IONIȚĂ RADU 41

The risk of West Nile virus transmission following mosquito invasion in summer 2010
V.ORDEANU, D.POPESCU, M.NECŞULESCU, S.BICHERU, L.IONESCU, A.ALEXSE, G.DUMITRESCU 49

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS 62
ANNOUNCEMENT FOR SUBSCRIPTIONS 65

Sternul înfundat – rezolvare chirurgicală minim invazivă

Col. dr. Constantin GROZAVU, Dr. Mihai ILIAŞ, Mr. dr. Adrian CIUCHE, Dr. Dan ANGELESCU, Lt. dr. Dragoş MARIN, Mr. dr. Tudose AUGUSTIN, Lt. dr. Daniel PANTILE

Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davilla", Secţia Clinică Chirurgie Toracică

Introducere

Sternul înfundat este cea mai frecventă malformaţie congenitală a peretelui toracic anterior. Malformaţia se accentuează odată cu creşterea în vârstă şi devine maximă în adolescenţă, când simptomatologia clinică se acutizează şi afectarea psihică devine importantă. De-a lungul timpului s-au imaginat nenumărate tratamente, fie conservatoare, fie chirurgicale, de corecţie. Procedeul Nuss, procedeu minim invaziv de corecţie a sternului înfundat, dezvoltat după 1986, este şi în momentul de faţă cel mai folosit pe plan mondial.

Material şi metodă

Sunt prezentate repere istorice legate de rezolvarea chirurgicală a sternului înfundat, avantaje şi dezavantaje ale chirurgiei deschise. Evaluarea clinică şi cea paraclinică, inclusiv măsurătorile şi indicii antropometrici, sunt redate în amănunt. Sunt prezentate indicaţiile şi contraindicaţiile procedeului Nuss, precum şi posibile complicaţii intraoperatorii şi postoperatorii recente şi tardive. Din cazuistica Secţiei Clinice de Chirurgie Toracică sunt înfăţişate 40 de cazuri de pacienţi diagnosticaţi şi investigaţi cu stern înfundat şi trataţi chirurgical după procedeul Nuss.

Rezultate şi concluzii

Sunt redate beneficiile clare ale procedeului Nuss, precum şi îmbunătăţirea parametrilor funcţionali şi estetici. Postoperator, pacienţii urmează un protocol specific recomandat de medicul curant.

Cuvinte cheie: stern înfundat, procedeu minim invaziv, procedeul Nuss

Introduction

Pectus excavatum is most frequent anterior thoracic wall congenital malformation. This malformation is increasing its effects with aging process and has the pick during the tees age, when the clinical symptoms become more acute and psychological effects are real important. During the time many treatment technique have been proposed, conservatory technique or surgical correction technique. The minimally invasive repair technique of pectus excavatum, "Nuss technique", developed after 1986, is the most used technique world wide.

Method

Here will be presented historical bench-mark related to surgical repair of pectus excavatum, advantages and disadvantages of open surgery. Also we will present in detail clinical and Para clinical evaluations including anthopometric indexes. We will present as well the indications and contraindications of Nuss technique and possible intra operational and post op recent and tardy. We review 40 cases from the Thoracic Surgery Clinic, patients being diagnosed and investigated for pectus excavatum, and, after confirming the diagnosis, surgical treated using Nuss procedure.

Results and Conclusions

Here are presented the real benefits of Nuss technique and improving of the functional and aesthetical indexes. The patients who have been treated with Nuss technique are following a strict and specific post op protocol recommended by the physician.

Definiţie

Sternul înfundat sau toracele în pâlnie (*pectus excavatum*) reprezintă o malformaţie congenitală a peretelui toracic anterior. Se caracterizează printr-o înfundare a corpului sternal şi mai puţin a cartilajelor costale adiacente, rezultând aspectul de pâlnie (fig. 1, 2).

Fig. 1. Torace înfundat - aspect anterior

Fig. 2. Torace înfundat - aspect profil

Malformația este mai puțin observată la naştere şi se accentuează odată cu creşterea în vârstă, devenind foarte evidentă în perioada adolescenței.

Incidență. Etiologie

Rata de apariție a acestei malformații, după unii autori, este de un caz la 1 000 de nou-născuți. Alți autori, apreciază că este mai frecventă (Ravitch – 1 la 400 de nou-născuți vii).

Sternul înfundat poate fi prezent ca malformație singulară, de sine stătătoare, sau în asociere cu alte malformații congenitale cardiace, cu astmul bronşic, cu sindromul Marfan, cu sindromul Ehlers-Danlos sau cu sindromul Poland.

Dacă pâlnia sternală este pe linia mediană, vorbim de *pectus excavatum* simetric (fig. 1, 2) iar dacă aceasta se găseşte la stânga sau la dreapta liniei mediane, vorbim de un *pectus excavatum* asimetric (fig. 3, 4). Acest fapt trebuie bine stabilit de la început, pentru că în funcție de acest aspect se va stabili procedeul operator de corecție.

Fig. 3. Stern înfundat asimetric - preoperator

Fig.4. Stern înfundat asimetric - postoperator

Sunt mai multe teorii asupra mecanismelor etiopatogenice. Majoritatea autorilor sunt de acord cu teoria discondroplazică (creşterea anarhică a cartilajelor costale), dar mai sunt luate în discuție şi alte teorii, precum traumatismul intrauterin, rahitismul, malformații ale diafragmului etc. Asociază frecvent şi afectări musculoscheletale, precum scolioza, cifoza, amastie, mameloane supranumerare ş.a.m.d.

Fiziopatologie

Toate tulburările fiziopatologice pe care aceşti pacienți le prezintă se datoresc pe de-o parte compresiunii pe care o realizează sternul înfundat (groapa sternală) asupra organelor intratoracice sau mediastinale (în mod deosebit asupra inimii şi a plămânilor) sau deplasării acestora față de situația lor anatomic normală, iar pe de altă parte aspectului estetic inadecvat pe care respectivii pacienți îl percep în special în perioada adolescenței.

În ceea ce priveşte disfuncţiile ventilatorii şi modificările cardiovasculare produse de sternul înfundat, rezultatele studiilor şi cercetărilor sunt contradictorii. Unii autori afirmă că malformaţia nu duce la alterări importante ale funcţiilor cardiace şi pulmonare. Alţii însă au demonstrat acest lucru prin teste funcţionale preoperatorii care s-au îmbunătăţit semnificativ după intervenţia chirurgicală.

Compresia cordului poate duce la modificări de EKG prin deplasarea acestuia în special către stânga, iar prin modificarea poziţiei inelului mitral se realizează prolapsul de valvă mitrală, care se asociază frecvent sternului înfundat.

Simptomatologie

Există două categorii de pacienţi purtători ai acestei afecţiuni, unii simptomatici şi alţii asimptomatici. Acest lucru este stabilit de către medicul de familie la prima examinare. Cei simptomatici vor fi îndrumaţi către un serviciu de chirurgie toracică, pentru evaluare completă clinică şi paraclinică. Pacienţilor asimptomatici, care rămân în observaţia medicului de familie, li se recomandă un tratament fizic pentru corectarea posturii, urmând a fi reevaluaţi la fiecare 6 luni. Aceştia vor fi încadraţi în categoria pacienţilor simptomatici când vor fi prezente următoarele manifestări: adâncirea excavaţiei sternale, creşterea gradului de intoleranţă la efort, durere toracică, dispnee, palpitaţii, iar evaluarea paraclinică arată deplasare cardiacă şi deplasare pulmonară.

Vârsta ideală pentru intervenţia chirurgicală este între 6 şi18 ani, dar ea poate fi extinsă chiar şi la pacienţi care depăşesc 30 de ani.

Evaluarea clinică şi paraclinică

Presupune inspecţia toracelui, analiza deformaţiei din punctul de vedere al simetriei sau asimetriei faţă de linia mediană, asocierea cu alte malformaţii congenitale ale peretelui toracic. Evaluarea clinică stabileşte şi mărimea lamei care va fi utilizată, prin măsurarea distanţei la locul de maximă adâncitură a deformaţie între linia axilară medie dreaptă şi linia axilară medie stângă. Măsurarea circumferinţei toracelui (cirtometria) la nivelul adânciturii maxime este un indice antropometric utilizat de către chirurgii care practică acest procedeu, pentru o evaluare calitativă a performanţelor fiziologice postoperatorii ale pacienţilor operaţi.

Fig. 5. Radiografie toracică faţă

Fig. 6. Radiografie toracică profil

Radiografia toracică este prima investigaţie imagistică ce se efectuează. Pe radiografia de faţă putem semnala poziţia cordului faţă de linia mediană, mărimea acestuia, dacă este sau nu asociat şi cu malformaţii cardiace. Radiografia de profil ne permite să apreciem gradul adânciturii sternale, precum şi distanţa până la coloana vertebrală (fig. 5, 6).

Tomografia computerizată este obligatorie, aducând toate informaţiile necesare stabilirii indicaţiei operatorii. De asemenea, ea poate preciza cu exactitate dacă suntem în faţa unei malformaţii simetrice sau asimetrice faţă de linia mediană (fig. 7, 8).

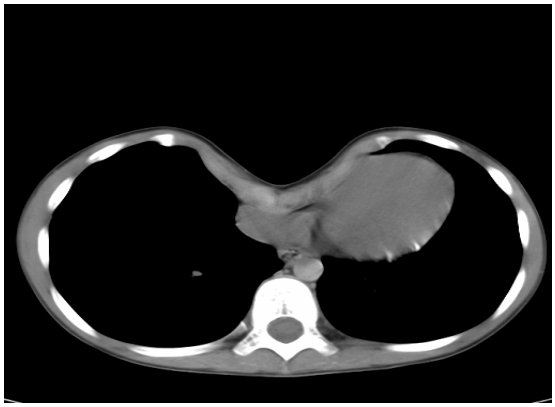


Fig. 7. Stern înfundat simetric

Fig. 8. Stern înfundat asimetric

Opţiuni pentru tratament

În prezent, opţiunile terapeutice chirurgicale cele mai utilizate s-au redus la trei metode: corecţia minim invazivă a sternului înfundat (procedeul Nuss), utilizată în malformaţiile simetrice sau uşor asimetrice; pentru formele complexe sau asimetrice se utilizează procedeul de sternocondroplastie Ravitch; chirurgii plasticieni intervin prin umplerea adânciturii sternale cu implanturi de silicon, urmărind astfel doar corectarea aspectului estetic al acestor tineri.

Procedeul minim invaziv de corecţie a sternului înfundat (procedeul Nuss) – MIRPE

Este un procedeu minim invaziv de corecţie, în care se utilizează trusa de toracoscopie şi trusa specială pentru stern înfundat. A fost folosit pentru prima dată de Dr. Donald Nuss, în 1980, în colaborare cu Walter Lorenz Surgical Inc. şi a fost practicat iniţial la copii şi adolescenţi. Procedeul constă în plasarea retrosternală, sub control toracoscopic, a unei lame speciale din oţel, titan şi nichel precurbate. Iniţial, lama se introduce cu concavitatea în sus, ulterior, prin rotaţia la 180º, concavitatea lamei vine în jos, corectând deformaţia prin ridicarea sternului (fig. 9, 10).

Fig. 9. Lama metalică precurbată introdusă toracoscopic cu concavitatea în sus

Fig. 10. Rotirea lamei la 180º, sub control toracoscopic corectează deformaţia

Trusa specială pentru stern înfundat

În prezent există mai mulți producători pentru astfel de truse, care diferă prin câteva componente de la un producător la altul. Trusa specială conține următoarele elemente:

- lamele de pectus numerotate de la 7 inch (17.8 cm) la 17 inch (43.2 cm), adecvate tuturor tipurilor de *pectus excavatum*, acoperind astfel toate vârstele de pacienți cu această malformație;
- trusa conține similar lamelor un număr identic de şabloane cu ajutorul cărora se modelează lama din metal, conform cu deformația;
- stabilizatoare din acelaşi material, cu ajutorul cărora lamele se fixează de peretele toracic;
- în funcție de vârsta pacientului, toracele acestuia, mărimea lamei, poate fi folosit unul sau două stabilizatoare la ambele capete ale lamei. În prezent, sunt firme care au scos pe piață stabilizatoare resorbabile;
- dispozitiv de modelat lama (bender). Există două tipuri de dispozitive, unul care se foloseşte manual, iar altul mecanic, care se poziționează pe o masă de instrumentar;
- dispozitiv pentru rotit lama (flipper) din poziția 0º, cu concavitatea anterior, în poziția 180º, cu concavitatea posterior, corectând astfel deformația;
- un număr de trei disectoare *(introducer*), unul mic (*small*), pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între între 4 şi 8 ani, unul mediu *(medium*), pentru pacienți între 9 şi12 ani, şi unul mare (*large*), pentru pacienți de peste 13 ani.

Tehnica operatorie. În preziua operației se fac **măsurătorile** pentru determinarea lungimii lamei. Acestea se fac la nivelul adânciturii maxime, între linia axilară medie dreapta şi linia axilară medie stânga. Lama aleasă va fi cu 2 cm mai mică decât măsurătorile inițiale, deoarece şablonul măsoară diametrul extern al toracelui, în timp ce lama traversează diametrul intern al toracelui.

Anestezia este generală, cu intubație orotraheală selectivă a plămânului drept. Pentru controlul durerii, perioperator şi postoperator se foloseşte un cateter epidural. Preoperator se administrează o doză de antibiotic.

Poziția pacientului este în decubit dorsal, cu brațele în abducție la nivelul umerilor (fig. 11). Aplicarea "sterildrape"-ului (fig. 12) şi marcarea pacientului: se vor marca punctul cel mai decliv al excavației, precum şi punctele cele mai înalte parasternale corespunzător acestuia.

Planul orizontal care uneşte aceste trei puncte se va extinde spre peretele toracic bilateral şi se marchează între linia axilară anterioară şi linia axilară medie, locul viitoarelor incizii laterale.

Fig. 11. Poziția pe masă, anestezia

Fig. 12. Aplicare "sterildrape" şi lama modelată

Alegerea şablonului corespunzător, urmată de modelarea lamei metalice, utilizând dispozitivul special de îndoire: lama se modelează dinspre centru spre periferie, prin îndoiri mici, folosindu-se inițial poziția zero a dispozitivului de încurbare (raza minimă), apoi poziția unu (raza

medie), iar în final, spre capetele barei, poziția 2 (raza maximă). Se evită curbarea capetelor laterale ale lamei pentru a se putea asigura fixarea stabilizatoarelor.

Inciziile laterale de 2.5 cm se fac pe linia axilară medie, la nivelul spațiului intercostal, pe orizontala marcată anterior. Inciziile pot fi orizontale, oblice sau verticale, în funcție de preferința şi experiența chirurgului operator. Urmează **tunelizarea tegumentului** la nivelul spațiului intercostal până la punctele cele mai înalte ale excavației, la nivelul spațiului intercostal marcat în prealabil.

Toracoscopia poate folosi un toracoscop de 5 sau 10 mm, 0 sau 30º. Se introduce prin hemitoracele drept la unul sau două spații intercostale sub incizia laterală. Toracoscopia poate fi folosită şi în hemitoaracele stâng prin incizia laterală făcută sau printr-o nouă incizie, la unul sau două spații inferior. Unii autori (Prof. Wilm) pătrund cu toracoscopul în hemitoracele drept prin incizia laterală unică. Se inspectează cavitatea toracică, se evidențiază eventualele leziuni asociate, după care se confirmă malformația sternală şi zona cu adâncitura cea mai mare, relația cu pericardul şi pachetul vascular mamar intern drept (fig. 13, 14).

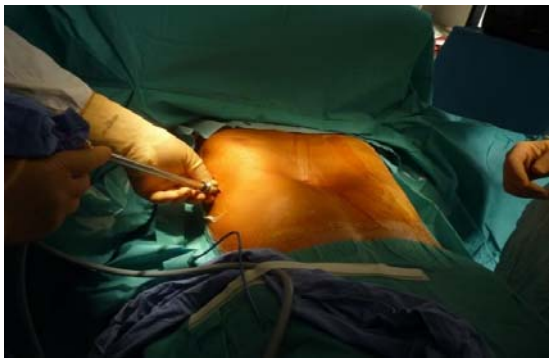


Fig. 13. Introducerea toracoscopului de 1o mm şi 30 de grade în hemitoracele drept

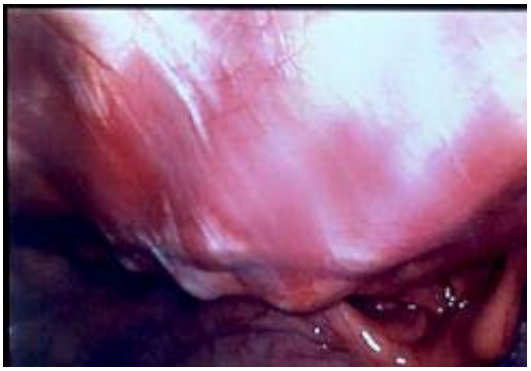


Fig. 14. Aspectul toracoscopic al deformației toracice - deformație în "U"

Toracoscopia poate să ne furnizeze o informație importantă, şi anume aspectul deformației. Aceasta poate fi în "U", când suprafața sternală deformată este mai lungă, sau în "V", când suprafața deformată este în unghi ascuțit. În funcție de această caracteristică a deformației vom avea în vedere modul de stabilizare a lamei de osteosinteză, care este mult mai fixă pe o deformație în "U" şi mai puțin fixă pe o deformație în "V", ceea ce implică fixarea ei exterioară cu două stabilizatoare şi în mai multe puncte.

Trecerea retrosternală a disectorului la nivelul adânciturii maxime din dreapta în stânga trebuie făcută fără a leza pachetul vascular mamar intern, pericardul sau cordul. Până la marginea dreaptă a deformației, trecerea disectorului se poate vizualiza toracoscopic, mai departe prin mediastin, grăsimea retrosternală precardiac până în stânga, în spațiul similar celui din dreapta, timpul este orb şi de aceea trebuie făcut cu mişcări blânde, pentru a se evita orice tip de accident intraoperator. Unii autori, după cum am mai precizat, vizualizează toracoscopic şi pleura stângă sau chiar mediastinul retrosternal printr-o a treia (toracic stâng) şi a patra (subxifoidian) incizie. Se pot folosi cele trei disectoare (*large, medium, small*), în funcție de vârstă şi de dezvoltarea fizică a pacientului (fig. 15).

După trecerea disectorului din dreapta în stânga se procedează la **modelarea sternală** prin presiuni manuale făcute deasupra şi dedesubtul deformației şi a rebordului costal, pentru a obține forma dorită. Se repetă manevra de câteva ori, cu scopul de a întinde țesutul conjunctiv şi de a corecta excavația. Pentru deformațiile complexe se pot trece şi două disectoare pentru a corecta deformația, deci montarea a două bare.

Fig. 15. Progresia disectorului retrosternal dreapta în stânga

Fig. 16. Ataşarea unui şnur de vârful disectorului şi retragere acestuia la acelaşi nivel

Retragerea disectorului şi a unui şnur ataşat de vârful acestuia (fig. 16)**:** unii autori folosesc în locul şnurului un tub de dren ancorat de capătul disectorului, pentru a se evita leziunile vasculare de şnur sau marginile neregulate ale lamei de osteosinteză. Din aceste motive alți producători au renunțat la lamele cu margini dințate, schimbând în acest sens şi sistemul de fixare (MedExpert).

Lama de osteosinteză precurbată este ataşată de şnur sau de tubul de dren şi este împinsă şi uşor trasă de şnur din dreapta către stânga, cu concavitatea în sus (fig. 17).

Fig. 17. Lama de corecție trecută retrosternal, cu concavitatea în sus

Fig. 18. Rotirea lamei la 180º, corectând astfel deformația

Rotirea lamei la 180º se face cu rotitorul din trusa specială (flipper), astfel încât lama din poziția inițială cu concavitatea în sus devine cu concavitatea în jos, spre coloana vertebrală, corectând în felul acesta deformația sternală. În cazul în care deformația nu s-a corectat convenabil, se poate proceda la montarea unei a doua lame, mai sus sau mai jos de prima lamă (fig. 18).

Stabilizarea lamei la peretele toracic se face prin utilizarea unor stabilizatoare din trusa specială, care se fixează pe de-o parte de capetele barei, iar pe de altă parte de musculatura peretelui toracic. În funcție de dezvoltarea fizică, vârsta pacientului, aspectul în "U" sau "V" al deformației se pot folosi unul sau două stabilizatoare. Unii producători au dezvoltat şi stabilizatoare resorbabile. Pentru montarea stabilizatorului se creează în timpul efectuării inciziei laterale un buzunar subcutanat. Forma stabilizatoarelor poate fi diferită, în funcție de producător (rectangulare, triunghiulare etc.). Şi sistemul de prindere dintre lamă şi stabilizator diferă de la un producător la altul, unii renunțând la marginile dințate ale lamei, necesare pentru fixarea stabilizatorului.

După plasarea lamei, evacuarea pneumotoraxului din hemitoracele drept sau stâng se poate face conservator, prin poziționarea pacientului în Trendelenburg, ventilarea plămânilor cu presiuni pozitive, sau se pot lăsa 24-48 de ore tuburi de dren în cavitatea pleurală dreaptă şi/sau stângă, dacă s-a creat un pneumotorax şi pe stânga.

Radiografia postoperatorie imediată este obligatorie pentru vizualizarea poziţiei finale a lamei şi eventual a pneumotoraxului. Pacientul imediat postoperator poate fi transferat într-un salon de urmărire sau ATI pentru 24 de ore.

Accidente şi incidente intraoperatorii

Fiind un procedeu minim invaziv, este de dorit să nu existe accidente şi incidente intraoperatorii. Cel mai redutabil incident intraoperator este hemotoraxul, care poate fi cauzat în timpul tehnicii operatorii de mai multe surse de sângerare, la trecerea disectorului sau a lamei de corecţie: pachetul vascular intercostal, parenchimul pulmonar (plaga pulmonară), pachetul vascular mamar intern drept, vase pericardice, cord (plagă cardiacă), pachetul vascular mamar intern stâng şi pachetul intercostal simetric de partea stângă (care nu pot fi vizualizate decât printr-o altă toracoscopie stânga). Un alt incident, destul de frecvent, este pneumotoraxul stâng produs prin efracţia pleurei mediastinale stângi de către disector sau lama de corecţie. Rezolvarea acestuia se poate face conservator, evacuându-se aerul pe lângă lama de corecţie în hemitoracele drept sau, în situaţia unui pneumotorax important, prin efectuarea unei pleurotomii minime stângi pentru 24-48 de ore.

Complicaţii precoce (în primele zile postoperator)

Mai frecvent am întâlnit, în primele zile postoperator, apariţia unei pleurezii drepte reziduale, serocitrină sau hemoragică, datorită neplasării unui tub de dren în cavitatea pleurală dreapta sau neevacuării complete a pneumotoraxului şi revărsatelor pleurale la finele intervenţiei chirurgicale. Pericardita serocitrină sau hemoragică este o altă complicaţie care apare în primele zile postoperator, ca urmare a leziunilor de decubit create de lamă asupra vaselor pericardice.

Complicaţii tardive

Cea mai frecventă complicaţie tardivă este migrarea lamei (*bar displacement*), care apare imediat ce pacientul începe să se mobilizeze şi să nu respecte întocmai indicaţiile prescrise în acest sens. În asemenea situaţii pacientul trebuie să se prezinte de urgenţă la spital pentru repoziţionarea lamei. Hemotoraxul tardiv şi pericardita tardivă sunt cauzate de leziuni de decubit ale lamei de corecţie care pot pune în pericol viaţa bolnavului (insuficienţă respiratorie, tamponadă). În literatură se descriu alergii la metale, eroziuni tegumentare sau infecţii ale pielii cauzate de lama de corecţie. Pentru fiecare dintre acestea se aplică, în momentul apariţiei, tratamentul corespunzător. De asemenea, se descrie ca şi complicaţie tardivă supracorecţia, care presupune modelarea în exces a lamei, o curbură prea mare şi care transformă sternul înfundat în stern carenat. Recurenţa bolii este o altă complicaţie tardivă, care poate apărea în cazul indivizilor voluminoşi, cu structură osoasă solidă sau datorită calităţii îndoielnice a lamei de corecţie (refolosire). Cel mai frecvent, recurenţa apare după extragerea lamei, în special dacă aceasta se face într-o perioadă mai mică de 2 ani de la operaţie.

Evoluţie şi îngrijiri postoperatorii

În perioada imediat postoperatorie pacienţii trebuie să respecte indicaţiile prescrise de medicul curant, pentru a obţine un rezultat favorabil funcţional şi estetic cât mai bun. Astfel, în primele 3 zile postoperator, când de regulă pacientul este internat, repausul se face cu faţa în sus, fără să execute mişcări de îndoiri din talie sau piept, fără răsuciri. Se mobilizează progresiv, chiar din prima zi şi execută mişcări de gimnastică respiratorie. De regulă, a 4-a zi postoperator pacientul poate fi externat.

Recomandările la externare prevăd pentru primele 6 săptămâni mobilizare progresivă prin plimbări dese şi lungi, exerciţii respiratorii profunde, evitarea aplecărilor, rostogolirilor, răsucirilor. Nu va face sport, nu va ridica greutăţi şi nu va dormi pe o parte sau cu faţa în jos. După 6 săptămâni, pacientul se prezintă la un prim control, iar dacă lama este în poziţia corectă, pacientul va putea să îşi înceapă activităţile obişnuite, chiar şi sportul. Excepţie vor face sporturile de contact, până la extragerea lamei.

Pacientul va trebui să cunoască şi să transmită personalului medical, în situaţia în care se impune efectuarea unei defibrilări sau a unui IRM, despre prezenţa lamei de osteosinteză.

Extragerea lamei se face între 2 şi 4 ani de la implantare. Pacientul este internat pentru 24-48 de ore. Procedeul de extragere se face cu anestezie generală şi intubaţie oro-traheală normală. După extragerea lamei, pacientul poate părăsi spitalul în câteva ore.

Experienţa noastră în MIRPE

În luna octombrie 2007, Secţia Clinică de Chirurgie Toracică din SUUMC a organizat un curs postuniversitar cu tema "Chirurgia miniinvazivă a malformaţiilor sternale – Pectus Excavatum", cu scopul de a introduce şi dezvolta acest procedeu şi în secţia noastră. La acest curs a fost invitat să conferenţieze profesorul Kamil Kaynak de la Facultatea de Medicină din cadrul Universităţii "Cerrahpasa" – Istanbul. La manifestare au participat un număr important de chirurgi toracici, care au asistat la prezentările orale, precum şi la demonstraţiile practice din sala de operaţie.

Între octombrie 2007 şi iunie 2010, în Secţia Clinică de Chirurgie Toracică a SUUMC au fost operaţi un număr de 40 de pacienţi (36 bărbaţi şi 4 femei) utilizându-se procedeul Nuss pentru *pectus excavatum*. Vârsta medie a pacienţiilor operaţi a fost 17,9 ani (variind între 8 şi 38 ani).

Media zilelor de spitalizare a fost de 4,8 zile.

La 38 de pacienţi s-a folosit o singură lamă, utilizându-se toate numerele, de la numărul 8 la numărul 16, fără extreme (numerele 7 şi 17). La 2 pacienţi am fost nevoiţi să introducem o a doua lamă de osteosinteză, pentru o corecţie adecvată.

Durata medie a operaţiei a fost de 58 de minute. La începutul dezvoltării tehnicii, intervenţiile durau mai mult (până la 2-3 ore), pe măsura efectuării unui număr mai mare de cazuri, timpul operator s-a redus substanţial, ajungând chiar şi la 40 de minute.

Pe cazuistica personală, singura complicaţie precoce întâlnită a fost pneumotoraxul drept, la primele cazuri, când evacuarea pneumotoraxului se făcea pe masa de operaţie, fără ca bolnavii să fie drenaţi aspirativ. Ulterior, am adoptat atitudinea de a drena pacienţii pentru 24 de ore, nemaiîntâlnind această complicaţie.

Cea mai frecventă complicaţie tardivă pe care am întâlnit-o a fost mobilizarea lamei (3 cazuri). Într-un caz s-a reintervenit şi repoziţionat aceeaşi lamă, cu corecţia deformării; într-un alt caz, după repoziţionarea primei lame şi corecţia parţială a deformaţiei s-a implantat o a doua lamă, corecţia fiind completă. Un al treilea caz, cu mobilizare de lamă, nu s-a mai prezentat la repoziţionarea lamei.

În două cazuri, la nivelul stabilizatorului au apărut cicatrici cheloide cu eroziune parcelară tegumentară, care s-au rezolvat chirurgical, cu anestezie locală.

Extragerea lamei înainte de 2 ani s-a efectuat în două cazuri, în principiu din cauza durerilor intense, care nu au cedat la analgeticele obişnuite, la un pacient cu o lamă, în vârstă de 38 de ani, la care capetele lamei erau inclavate în spaţiul intercostal împreună cu pachetul vasculo-nervos, şi la un pacient cu două lame, la care la unul dintre stabilizatoare a apărut o supuraţie tegumentară urmată de exteriorizarea acestuia. La cererea insistentă a familiei au fost extrase ambele lame. Aspectul post extragere la ambii pacienţi a fost mulţumitor. La alţi 3 pacienţi s-au extras lamele la peste 2 ani de la implantare, rezultatele fiind foarte bune.

După efectuarea celor 40 de cazuri, putem să afirmăm că procedeul Nuss de corecţie a sternului înfundat simetric şi uşor asimetric este unul bun şi că metoda prezintă reale beneficii, cum ar fi: operaţie minim invazivă, timp operator redus, pierderi sanguine minime, reintegrare socio-profesională rapidă, reabilitarea funcţiilor respiratorie şi cardiacă, rezultate excelente din punct de vedere estetic pe termen lung (fig. 19, 20).

Fig. 19. Stern înfundat asimetric - preoperator

Fig. 20. Stern înfundat asimetric - postoperator

În **concluzie**, metoda de rezolvare minim invazivă a sternului înfundat – "procedeul Nuss" – este o soluție eficientă, cu rezultate estetice şi funcționale foarte bune, care permite reintegrarea socială şi profesională rapidă a pacientului, cu rezultate bune şi foarte bune în ceea ce priveşte propria imagine a corpului, precum şi în îmbunătățirea funcției pulmonare şi a toleranței la efort.

În studiul nostru, în urma analizei tuturor cazurilor, am constat că gradul de satisfacție al pacienților şi al familiilor acestora a fost foarte bun la peste 80% din cazuri, ceea ce ne face să considerăm că indicația chirurgicală a acestei afecțiuni este pe deplin justificată.

Bibliografie

1. Nuss D, Kelly RE, Croitoru D, Katz M. „*A 10-Year Review of a Minimally Invasive Technique for the Correction of Pectus Excavatum*". Journal of Pediatric Surgery, Vol. 33, Nr. 4 (Aprilie), 1998: pag. 545-552.
2. Schaarschmidt K, Kolberg-Schwerdt A, Dimitrov G, and Strauss J. "*Submuscular Bar, Multiple Pericostal Bar Fixation, Bilateral Thoracoscopy: A Modified Nuss Repair in Adolescents*". Journal of Pediatric Surgery, Vol. 37, Nr. 9 (Septembrie), 2002: pag. 1276–1280.
3. Blickman JG. „*Pectus Excavatum in Children: Pulmonary Scintigraphy Before and After Corrective Surgery*". Radiology, 1985, pag. 156-781.
4. Garcia VF, Seyfer AE, Graeber GML. „*Reconstruction of Congenital Chest-Wall Deformities*". The Surgical Clinics of North America, 1989, pag. 69:1103-1118.
5. Horvat T, Cordos I, Grozavu C, Alecu L. „*Sternocondroplastia cu conservare si autotransplant de cartilaj*". Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1 (2), 1996, pag. 147.
6. Ravitch MM. „*Atypical deformities of the chest wall – abscence and deformities of the ribs and costal cartilages*". Surgery, 1966, pag. 59-438.
7. Seyfer AE, Icochea R, Graeber GM. „*Poland's anomaly. Natural history and long-term results of chest wall reconstruction*". Annals of Surgery, 1988, pag. 208-776.

Masă tumorală mediastinală mare - hiperplazie foliculară timică. Prezentare de caz

Mr. dr. Marius CUREA*, Dr. Alina G. M. GEORGESCU, Dr. Mihai C. STOICEA**, Mr. dr. Adrian CIUCHE*****

***Departament Anatomie patologică, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „ Dr. Carol Davila"**
****Departament Anatomie patologică, I.N.C.D. „Victor Babeş", Bucureşti**
*****Chirurgie toracică, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „ Dr. Carol Davila"**

Abstract. Hiperplazia timică este o afecţiune foarte rară; poate fi întâlnită atât la copii, cât şi la adulţi şi pune probleme de diagnostic diferenţial cu neoplaziile timice. Corelarea aspectului imagistic al leziunii timice cu aspectele clinico-biologice permite stabilirea unui diagnostic preoperator cât mai exact şi adoptarea unei atitudini terapeutice adecvate. Hiperplazia timică prezintă două forme histologice distincte, care se manifestă independent: hiperplazia timică adevărată şi hiperplazia timică foliculară (limfoidă) a timusului.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 74 de ani, cu simptomatologie nespecifică: scădere ponderală - 7 kg în 2 luni, anorexie progresivă, astenie fizică marcată, suspectată de miastenia gravis. Examenul fizic iniţial, endoscopia digestivă superioară, colonoscopia, examenul neurologic şi examenul electromiografic nu au decelat modificări patologice.

Examenul computer-tomografic toraco-abdominal a relevat existenţa unei formaţiuni timice de aproximativ 2 cm, ce a captat substanţa de contrast. S-a intervenit chirurgical efectuându-se timectomie totală. În urma examinării microscopice s-a formulat diagnosticul histopatologic de hiperplazie foliculară timică. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, cu ameliorarea asteniei fizice şi a stării generale şi chiar îmbunătăţirea apetitului alimentar.

Deoarece o tumoră de mediastin anterior nu poate fi diagnosticată cu certitudine prin metode neinvazive, este esenţială efectuarea unei biopsii incizionale prin mediastinoscopie anterioară sau toracotomie limitată, sau a unei biopsii excizionale prin toracotomie postero-laterală pentru a se putea formula diagnosticul histopatologic şi a se putea exclude alte afecţiuni ale timusului cu prognostic nefavorabil.

Am prezentat cazul întrucât această entitate histopatologică este foarte rară, în special la vârste înaintate, precum şi pentru importanţa efectuării diagnosticului diferenţial cu o proliferare neoplazică cu origine timică.

Cuvinte cheie: timus, hiperplazie timică, mediastin anterior

Abstract. Thymic hyperplasia is a very rare disease, which may appear both in children and adults, and could generate differential diagnosis problems with thymic neoplasias. The correlation of the imaging aspect of the thymic lesion with the clinico-biological aspects allows an accurate preoperative diagnosis and an adequate therapeutic attitude. Thymic hyperplasia occurs in two distinct histological forms, which manifest separately: true thymic hyperplasia and follicular (lymphoid) thymic hyperplasia.

We present the case of a 74-years-old patient, with non-specific symptoms: weight loss – 7 kg in 2 month, progressive anorexia, marked physical asthenia, suspected of myasthenia gravis. Physical examination, superior digestive endoscopy, colonoscopy, neurological examination, and electromyography did not identify pathological changes.

Thoracic-abdominal computer tomography identified the existence of a thymic tumoral mass, approximately 2 cm in diameter, capturing the contrast substance. A total thymectomy was performed. Postoperatively, the evolution was favorable, with diminishing of the physical asthenia, general status and appetite improvement.

Since an anterior mediastinal tumor cannot be diagnosed precisely through non-invasive methods, it is essential to perform an incision biopsy by anterior mediastinoscopy or limited thoracoscopy, or an excizional biopsy by postero-lateral thoracotomy, allowing histopathological diagnosis and a differential diagnosis with neoplastic proliferations of thymic origin.

We presented this case due to the rarity of this histopathological entity, especially in old patients, and for the importance of the differential diagnosis with neoplastic proliferations of thymic origin

Introducere

Dintre structurile mediastinale, timusul prezintă o probabilitate redusă de transformare neoplazică. Hiperplazia timică (HT) este o afecțiune foarte rară, putând afecta atât copiii, cât şi adulții. În general, evoluția este asimptomatică, deşi, în puține cazuri, s-au raportat simptome de compresie mediastinală: dispnee, disfagie, obstrucție de căi aerifere sau infecții pulmonare acute sau recurente[1].

Hiperplazia timică pune problema diagnosticului diferențial cu neoplaziile timice, deoarece unele dintre acestea au un prognostic rezervat şi o evoluție biologică agresivă. Corelarea aspectului imagistic al leziunii timice cu aspectele clinico-biologice permite stabilirea unui diagnostic preoperator cât mai exact şi o atitudine terapeutică adecvată.

Hiperplazia timică prezintă două forme histologice distincte, care se manifestă independent: hiperplazia timică adevărată şi hiperplazia timică foliculară (limfoidă) a timusului[2,3,4]. De cele mai multe ori, aceste două tipuri histologice nu pot fi diferențiate strict pe baza datelor clinice, evolutive sau imagistice. De regulă, HT adevărată poate apărea: (1) în anumite situații patologice – de exemplu, după arsuri, post-chimioterapie (tumori cu celule germinale, boală Hodgkin), post-radioterapie; (2) asociată unor afecțiuni endocrine (boală Graves); şi (3) în absența oricărui stres şi a altor asocieri comorbide, de regulă la copii şi tineri. În schimb, hiperplazia limfo-foliculară a timusului apare întotdeauna în contextul unei dezordini imunitare majore (miastenia gravis, LES, sclerodermia, tiroidita Hashimoto, artrita reumatoidă, scleroza multiplă şi pacienții cu SIDA).

În *hiperplazia timică adevărată*, examenul macroscopic decelează creşterea în volum şi greutate a timusului. Deoarece greutatea glandei creşte continuu de la naştere (10-35g) până la pubertate (10-50g), suferind ulterior o atrofie progresivă (5-15g la vârstnici), evaluarea diagnosticului de hiperplazie timică adevărată se realizează pe baza tabelelor de greutate standard raportată la vârstă pentru timusul normal[1,5, 6,7]. Unii autori consideră că o greutate mai mare de două deviații standard față de valoarea medie defineşte limita stastistică a hiperplaziei timice[8]. Când greutatea timusului depăşeşte 100 de grame, hiperplazia timică este denumită masivă[8]. În mod caracteristic, examinarea microscopică decelează o proliferare a parenchimului timic cu aspect şi arhitectură lobulară normale, cu păstrarea structurilor corticale şi medulare şi minim țesut adipos.

În *hiperplazia timică foliculară*, timusul are dimensiuni normale, dar greutatea poate fi mărită. Histopatologic, se constată un număr crescut de foliculi limfoizi de dimensiuni mărite, de tip secundar, cu prezența de centri germinativi, situați în spațiile perivasculare şi paraseptale. Foliculii limfoizi sunt alcătuiți în cea mai mare parte din limfocite de tip B, majoritatea acestora conținând imunoglobuline din clasele IgM şi IgD[9]. Numărul acestor foliculi variază foarte mult atât de la pacient la pacient, cât şi în cadrul aceleiaşi glande; astfel se explică de ce diagnosticul poate fi eronat pe o singură secțiune sau pe fragmente biopsice de dimensiuni mici.

Hiperplazia foliculară a timusului are loc sub acțiunea hormonilor tiroidieni şi a modificărilor imunologice caracteristice afecțiunilor asociate. În cazul miasteniei gravis, centrii germinativi din foliculii timici produc anticorpi împotriva receptorului pentru acetilcolină; evoluția cazurilor după timectomie este net favorabilă.

Prezentare de caz

Redăm cazul unei paciente în vârstă de 74 de ani, cu simptomatologie nespecifică: scădere ponderală - 7 kg în 2 luni, anorexie progresivă, astenie fizică marcată, suspectată de miastenia gravis. Examenul fizic inițial, endoscopia digestivă superioară şi colonoscopia nu au decelat modificări patologice. Examenul neurologic, coroborat cu examenul electromiografic au infirmat asocierea unei posibile miastenii.

Examenul computer-tomografic toraco-abdominal a relevat existența unei formațiuni timice de aproximativ 2 cm, care a captat substanța de contrast. În urma stabilirii diagnosticului imagistic de tumoră timică, s-a intervenit chirurgical sub anestezie generală şi s-a efectuat timectomie totală prin sternotomie parțială înaltă, cu trimiterea piesei de rezecție pentru investigare histopatologică. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacienta externându-se în a 4-a zi de la operație. S-a constat ameliorarea asteniei fizice şi a stării generale, şi chiar îmbunătățirea apetitului alimentar.

Fig. 1. Aspectul macrosopic al piesei de timectomie totală: suprafață externă netedă, focal lobulată.

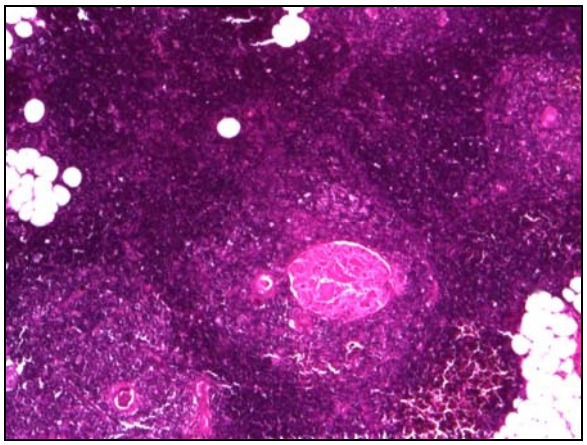


Fig. 2. Timus cu foliculi limfoizi secundari, cu centri germinativi şi corpusculi Hassal. Colorație H&E, ob. 4x.

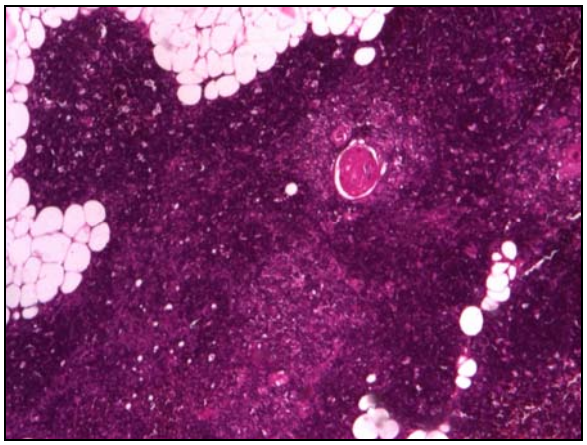


Fig. 3. Foliculi limfoizi cu formare de centri germinativi, corpusculi Hassal şi interpunere de țesut adipos interfolicular. Colorație H&E, ob.

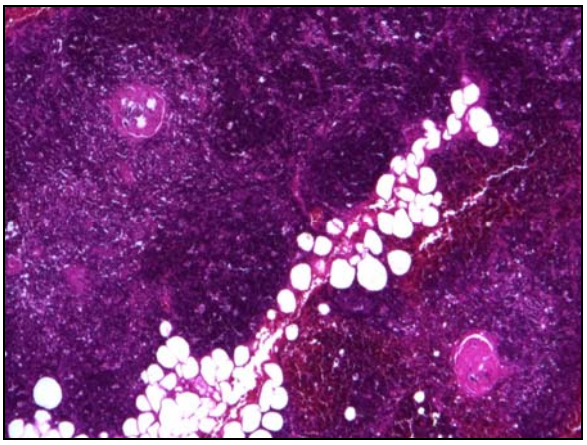


Fig. 4. Foliculi limfoizi cu centri germinativi, corpusculi Hassal, țesut adipos interfolicular. Colorație H&E, ob. 4x.

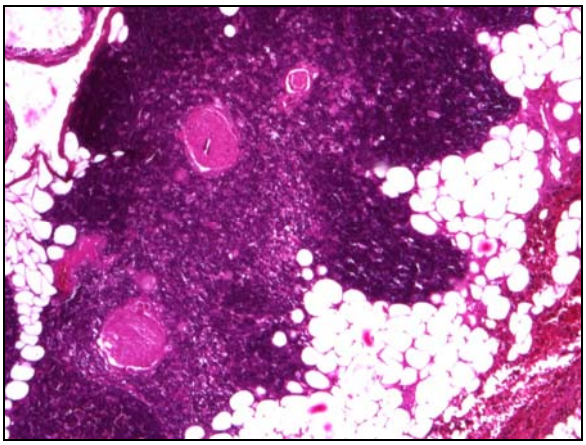


Fig. 5. Foliculi limfoizi cu centri germinativi, corpusculi Hassal şi zone întinse de țesut adipos interfolicular. Colorație H&E, ob. 4x.

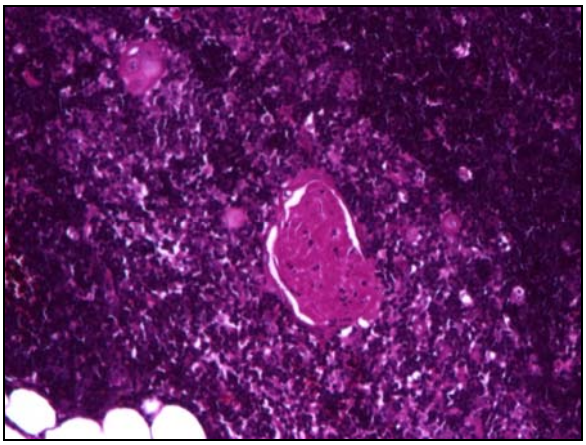


Fig. 6. Folicul limfoid secundar, corpusculi Hassal. Colorație H&E, ob. 10x.

Aspecte histopatologice

Examenul macroscopic. Piesa de excizie (timusul) a avut greutatea de 55g şi dimensiuni de 7,5/5,5/2,3 cm, suprafaţă externă netedă, focal lobulată, părţile superioare şi inferioare ale timusului prezentând aspect bombat (fig. 1). Pe secţiune, s-au observat numeroşi noduli albicios-gălbui, compacţi, diseminaţi în masa glandulară timică.

Examenul microscopic. Examinarea histopatologică a evidenţiat prezenţa a numeroşi foliculi limfoizi reactivi, cu formare de centri germinativi, situaţi la nivel medular timic, precum şi un număr crescut de corpusculi Hassal (fig. 2- 6). În urma examinării microscopice s-a formulat *diagnosticul histopatologic* de hiperplazie foliculară timică.

Diagnosticul diferenţial este necesar din cauza impactului prognostic pe care îl au unele dintre neoplaziile ce pot afecta timusul (timoame, limfoame, timolipoame, tumori neuroendocrine, teratoame, sarcoame, limfangioame, hemangioame, tumori tiroidiene substernale etc.)[10,11,12].

Concluzii

Deoarece o tumoră de mediastin anterior nu poate fi diagnosticată cu certitudine prin metode neinvazive, este esenţială efectuarea unei biopsii incizionale prin mediastinoscopie anterioară sau toracotomie limitată, sau a unei biopsii excizionale prin toracotomie postero-laterală pentru a se putea formula diagnosticul histopatologic şi a se putea exclude alte afecţiuni ale timusului cu prognostic nefavorabil. Am prezentat cazul datorită rarităţii acestei entităţi histopatologice, în special la vârste înaintate, precum şi pentru importanţa efectuării diagnosticului diferenţial cu o proliferare neoplazică cu origine timică.

Bibliografie

1. Lee Y.M., Koh M.T., Omar A., Majid A.: *Hyperplazia of thymic gland,* Singapore Med J, 1996, 37(3): 288-290.
2. Judd R., Bueso-Ramos C.: *Combined true thymic hyperplasia and lymphoid hyperplasia in Grave's disease*, Fetal and Pediatric Pathology, 1990, 10(5):829-836.
3. Mizuno T., Hashimoto T., Masaoka Z. A., Andoh S.: *Thymic Follicular Hyperplasia Manifested as an Anterior Mediastinal Mass.* Surg Today, Jpn J Surg, 1997, 27:275-277.
4. Yassin S.F.: *Surgery of the thymus gland*, 2009, http://emedicine.medscape.com/article/427053-overview
5. Mills S.E.: *Histology for Pathologists*, section VI "Thorax and serous membranes", cap. 19 "Thymus", Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, USA, Third edition, 2007, pg. 505-525.
6. Kendall M.D., Johnson H.R. Singh J.: *The weight of the human thymus gland at necropsy,* J. Anat., 1980, 131(3):485-499.
7. Steinman G.G.: *Changes in the human thymus during aging*, Curr Top Pathol. 1986, 75:43-88.
8. Lavini C.: Cap. 5. *Hyperplastic and inflammatory pathology of the thymus*, In*: Thymus gland pathology: clinical, diagnostic and therapeutic features,* Springer, 2008.
9. Rosai J., Cap. 8 *Mediastinum,* In: Surgical Pathology, ninth edition, Elsevier Inc., 2004, pg. 465-466.
10. Hasserjian R.P., Ströbel P., Marx A.: *Pathology of Thymic Tumors*, Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 17(1): 2-11.
11. Hofmann W.J., Mo11er P., Otto H.F.: *Thymic Hyperplasia. True Thymic Hyperplasia. Review of the Literature.* Klin Wochenschr, 1987, 65:49-52.Levine G., Rosai J.: *Thymic hyperplasia and neoplasia: A review of current concepts,* Human Pathology, 1978, 9(5): 495-515.

Observaţii asupra modificărilor semnalului IRM la nivelul spaţiului presacrat şi retrorectal în neoplaziile rectale

Iuliana TIUTIUCA, Răzvan Călin TIUTIUCA, Constantin IVAŞCU, Traian CHIRIAC

Spitalul Clinic Militar de Urgenţă „Dr. I. Czihac", Iaşi

Rezumat. Localizarea anatomică, fixarea la nivelul grăsimii pelvine şi lipsa peristalticii fac din rect un organ ideal pentru explorarea prin IRM. La nivelul pelvisului şi organelor din acest teritoriu se descriu o serie de structuri cu importanţă chirurgicală deosebită, posibil a fi explorate prin IRM. Spaţiul retrorectal, fascia rectosacrată, spaţiul presacrat, plexul presacrat şi fascia mezorectului sunt structuri ce pot fi evidenţiate şi explorate prin IRM pelvin.

Evidenţierea preoperatorie a unora dintre aceste structuri, particularităţile lor de semnal sau identificarea celor care nu se decelează în mod obişnuit, observaţii efectuate şi analizate corelativ pentru cazurile expuse, sunt elemente ce furnizează informaţii valoroase despre extinderea proceselor patologice, a evenimentelor ce pot influenţa atitudinea terapeutică şi tehnica chirurgicală.

Cuvinte cheie: neoplazii rectale, semnal IRM, atitudine terapeutică, tehnică chirurgicală

Abstract. Anatomical localization, fixity at the pelvic fat and lack of rectal body mobility are ideal for MRI exploration. In the pelvis and around pelvic organs are described a series of structures with particular surgical significance, that may be explored by MRI. Retrorectal space, rectosacralis fascia, presacral space, presacral plexus and mezorectal fascia are structures that can be identified and explored by pelvic MRI.

Preoperative highlight some of these structures, their signal features or identifying those who do not normally reveal, facts analyzed correspondingly in exposed cases, are elements that provide valuable information about the extension of pathological processes, events that may influence the therapeutic approach and surgical technique

Introducere

Localizarea anatomică, fixarea la nivelul grăsimii pelvine şi lipsa peristalticii fac din rect un organ ideal pentru explorarea prin IRM. La nivelul pelvisului şi organelor de la acest nivel se descriu o serie de structuri cu importanţă chirurgicală deosebită, posibil a fi explorate prin IRM.

Spaţiul retrorectal este definit ca fiind delimitat posterior de fascia parietală presacrată şi anterior de fascia mezorectală (1). Disecţia la nivelul spaţiului retrorectal observă la nivelul celei de-a patra vertebre sacrate apariţia din fascia parietală presacrată a unei alte fascii, invariabil prezente, denumită fascia rectosacrată, care se va uni cu fascia viscerală ce înveleşte mezorectul posterior. Conexiunea este situată la 3-4 cm superior de joncţiunea anorectală.

Spaţiul presacrat este definit ca un spaţiu retroperitoneal localizat între peritoneul parietal al peretelui abdominal posterior sau fascia presacrată şi sacrum. Începe la bifurcarea aortei şi se întinde periferic până la planşeul pelvin. Lateral este delimitat de vasele iliace interne. Conţinutul său este reprezentat de ţesut lax areolar şi ţesut conjunctiv, vase arteriale, plexul venos presacrat (2,3), plexul nervos superior hipogastric şi nervii hipogastrici, precum şi de porţiuni din plexul hipogastric inferior. Hemoragiile din plexul presacrat sunt potenţial ameninţătoare de viaţă în

timpul intervenţiilor pe pelvis (4,5) şi sunt greu de controlat atunci când venele se retrag în găurile sacrate (6).

Din punct de vedere al imagisticii prin IRM, dintre structurile ligamentare pelvine fascia presacrată şi ligamentul sacrogenital sunt singurele observabile ca structuri normale. Restul structurilor sunt evidenţiate numai când sunt îngroşate de procese patologice (7). În acest spaţiu nodulii limfatici nu sunt vizibili în mod normal. În cancerele rectale diseminarea limfatică are loc iniţial prin ganglionii limfatici mezorectali şi presacraţi adiacenţi tumorii şi abia apoi se notează determinări de-a lungul ganglionilor de la nivelul vaselor rectale superioare.

Fascia presacrată se vede pe secţiunile sagitale IRM ca o structură liniară cu semnal scăzut ce acoperă vasele presacrate (8). Pe secţiuni T2 fast spin echo zona de semnal înalt anterior de fascia presacrată este ţesut adipos, iar lipsa de semnal din spaţiul retrorectal este dată de vasele sacrate mijlocii.

Fascia mezorectului este evidenţiată ca o structură de hiposemnal ce înconjoară mezorectul (1,9). Mezorectul este o structură vizibilă în IRM axial în hipersemnal (similar cu grăsimea) ce este dispusă în jurul rectului şi conţine vase (unele fără semnal) şi limfatice. Este bine delimitată de hiposemnalul musculare propria a peretelui rectal (9). Ganglionii limfatici din mezorect apar ca structuri ovoidale în hipersemnal.

Fascia rectosacrală este o structură de forma unei benzi, de grosime variabilă, ce se întinde între sacrum şi fascia mezorectului la nivelul celei de a patra vertebre sacrate, structură ce are şi ea reprezentare IRM. Este denumită şi fascia lui Waldayer. Grosimea acesteia variază de la o membrană transparentă subţire până la o structură groasă, opacă. În aceste ultime situaţii poate conduce eronat disecţia fie în mezorect, cu relizarea unei excizii incomplete, fie în posterior de fascia presacrată, cu hemoragii dificile.

Prin IRM se pot furniza informaţii valoroase despre extinderea proceselor patologice, evenimente ce pot influenţa atitudinea terapeutică şi tehnica chirurgicală.

Material şi metodă

Am examinat o serie de pacienţi cu neoplasm de rect. Evaluarea a implicat un examen clinic, colonoscopie cu biopsie şi examen anatomopatologic, precum şi examinare prin IRM pelvin nativ şi postcontrast.

Evaluarea endoscopică a fost efectuată cu o trusă de videoendoscopie Olympus Exera 165.

Examinarea cazurilor studiate s-a efectuat pe un aparat PICKER OUTLOOK PROVIEW cu magnet deschis de 0,23T (low field), accesibil mai ales la pacienţii claustrofobi, anxioşi şi obezi.

Secvenţele utilizate au fost T2FSE (TR/TE de 4100/108 ms), T1FSE (TR/TE de 1500/24 ms) nativ şi postcontrast, STIR (*spectral presaturation with inversion recovery*), (TR/TE de 900/23 ms), pentru suprimarea semnalului dat de grăsime, în cele trei planuri axial, sagital şi coronar. Protocolul de examinare prevede secţiuni în secvenţe multiple, respectiv T2 FSE cu secţiuni cu grosime de 7 mm şi interval de 5 mm. Următoarea secvenţă de examinare a fost T1 FSE cu secţiuni cu grosime de 7 mm şi interval de 5 mm. Examinarea STIR a presupus secţiuni cu grosime de 7 mm şi interval de 7 mm.

Rezultatele au fost comparate cu aspectul intraoperator şi aspectele tehnice impuse de particularităţile cazului.

Rezultate

Cazul 1. Prezentăm cazul unui bărbat de 45 de ani, diagnosticat clinic cu neoplasm rectal inferior. Colonoscopia evidenţiază formaţiune vegetant ulcerată ce ocluzionează lumenul rectal, extinsă de la 3 cm la 9 cm de marginea anală. Formaţiunea tumorală este localizată rectal inferior până la nivelul rectului mijlociu. Investigaţiile prin IRM pelvin au diagnosticat în secvenţele T2

sagitale modificări de semnal de tip edematos, bine sistematizate, localizate în spaţiul presacrat şi exprimate difuz în spaţiul retrorectal. Fascia Waldayer nu este bine exprimată în investigaţia IRM a pelvisului (fig. 1).

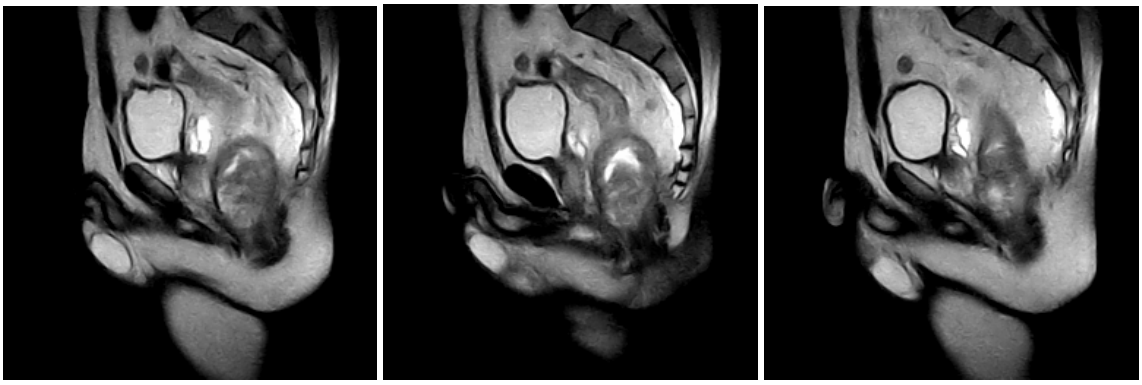


Fig. 1. Examinare IRM în T2 sagital cu modificări de semnal de tip edematos, bine sistematizate, localizate în spaţiul presacrat şi cu caracter difuz în spaţiul retrorectal.

Explorarea intraoperatorie a afirmat posibilitatea rezecţiei, care a decurs fără incidente tehnice deosebite. Examinarea intraoperatorie a feţei anterioare a sacrumului a evidenţiat edemaţierea fasciei presacrate şi evidenţierea prin transparenţă a vaselor presacrate. Disecţia mezorectului nu a ridicat probleme deosebite la nivelul fasciei Waldayer (fig. 2).

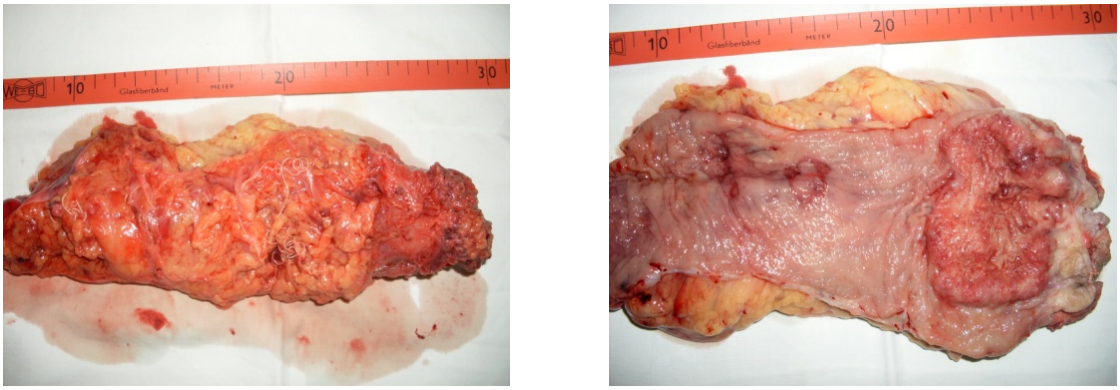


Fig. 2. Apectul piesei operatorii după amputaţie abdominoperineală de rect. Mezorectul este intact şi complet, iar tumora este cu extindere de la nivelul rectului inferior spre mijlociu.

Cazul 2. Ilustrăm cazul unei paciente de 57 de ani ce prezenta o formaţiune tumorală la nivelul rectului mijlociu. Stenoza realizată de procesul patologic nu a fost depăşită de examinarea endoscopică. La examenul prin rezonanţă magnetică se obţine o imagine IRM T2 sagital care evidenţiază o formaţiune tumorală voluminoasă ce ocupă în totalitate lumenul rectului mijlociu şi superior, infiltrează posterior spaţiul retrorectal, fascia mezorectului, fascia presacrată şi spaţiul presacrat, iar anterior peretele posterior al vaginului şi uterului. Fascia Waldayer nu este bine exprimată în investigaţia IRM a pelvisului (fig. 3).

Explorarea intraoperatorie apreciază nerezecabilitatea formaţiunii, urmată de decizia de a practica un anus iliac stâng definitiv în continuitate. Nu am avut posibilitatea tehnică de a explora structurile pelvine.

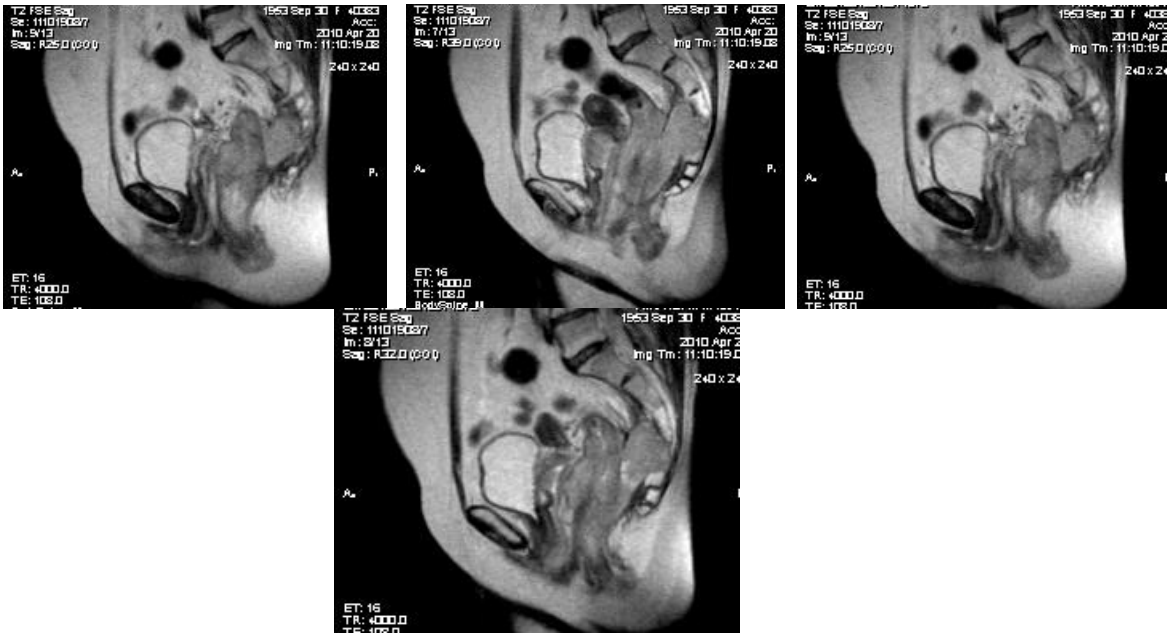


Fig. 3. Imagine IRM T2 sagital care evidenţiază o formaţiune tumorală voluminoasă ce ocupă în totalitate lumenul rectului mijlociu şi superior, infiltrează posterior spaţiul retrorectal, fascia mezorectului, fascia presacrată şi spaţiul presacrat.

Cazul 3. Obiectivăm situaţia unui pacient de 56 de ani, cu neoplasm la nivelul joncţiunii rectosigmoidiene. Colonoscopia descrie formaţiune ulcerant vegetantă la 13 cm de marginea anală, din care se prelevează biopsii. Imaginea în T2 sagital relevă formaţiune tumorală la nivelul joncţiunii rectosigmoidiene, bine delimitată la nivelul pereţilor rectului, la care se asociază edem la nivelul spaţiului presacrat şi arii nesistematizate difuze în hipersemnal T2 în spaţiul retrorectal între cele două fascii (fascia mezorectului şi fascia presacrată). Fascia Waldayer nu este bine exprimată în investigaţia IRM a pelvisului (fig. 4).

Fig. 4. Formaţiune tumorală la nivelul joncţiunii rectosigmoidiene, bine delimitată la nivelul pereţilor rectului, la care se asociază edem la nivelul spaţiului presacrat şi arii nesistematizate difuze în hipersemnal T2 în spaţiul retrorectal între fascia mezorectului şi fascia presacrată.

Explorarea intraoperatorie apreciază fezabilitatea unei rezecţii Dixon joase cu anastomoză terminoterminală. Decolarea mezorectului a fost realizată fără dificultăţi tehnice iar anastomoza a fost efectuată în condiţii tehnice normale. Examinarea vizuală a spaţiului presacrat a remarcat nevizualizarea prin transparenţa fasciei presacrate a plexului sacrat. Fascia Waldayer demonstrează consistenţă redusă intraoperator (fig. 5).

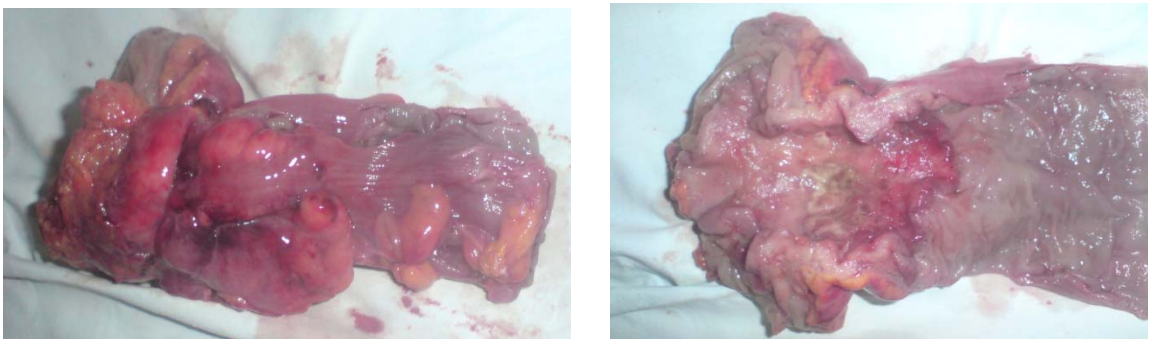


Fig. 5. Aspectul piesei de rezecţie.

Cazul 4. Pacient în vârstă de 49 de ani, diagnosticat clinic cu neoplasm rectal inferior. Colonoscopia apreciază dezvoltarea unui proces vegetant şi ulcerat la 3 cm de marginea anală ce se extinde până la 7cm. Investigaţia IRM în T2 sagital evidenţiază edem la nivelul spaţiului retrorectal. Imaginile T2 axial demonstrează edem al spaţiului presacrat, iar T1 sagital efectuată cu contrast intravenos detectează îngroşarea fasciei presacrate şi hipersemnal la nivelul fasciei. Imagine T2 sagitală care evidenţiază edem la nivelul spaţiului retrorectal la un pacient cu tumoră rectală inferioară. Pe o imagine T2 axială se evidenţiază edem la nivelul spaţiului presacrat, iar imaginile în T1 sagital cu contrast intravenos arată o îngroşare a fasciei presacrate. Explorarea IRM T1 sagital cu contrast intravenos identifică fascia prescrată şi fascia mezorectului, precum şi hipersemnal în spaţiul retrorectal, în contextul unei formaţiuni tumorale rectale inferioare, vascularizate şi infiltrative în fascia mezorectului. Fascia Waldayer nu este bine exprimată în investigaţia IRM a pelvisului (fig. 6,7,8).

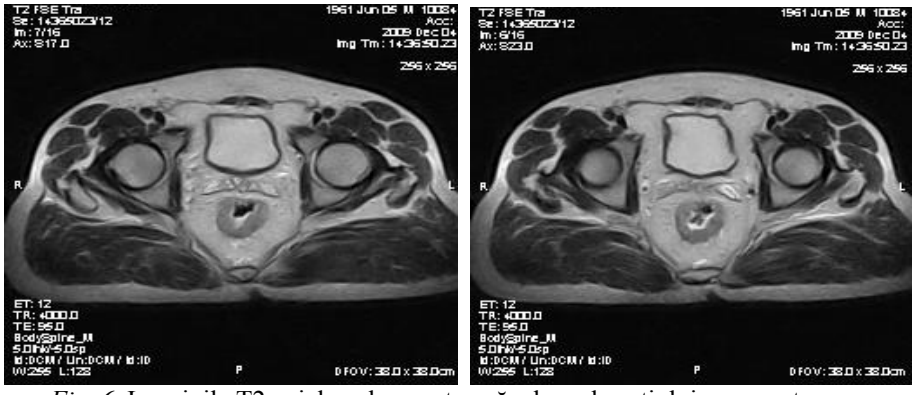


Fig. 6. Imaginile T2 axial ce demonstrează edem al spaţiului presacrat.

Fig. 7. Explorarea IRM T1 sagital cu contrast intravenos identifică fascia prescrată şi fascia mezorectului, precum şi hipersemnal în spațiul retrorectal.

Fig. 8. Imagine T2 sagitală care evidențiază edem la nivelul spațiului retrorectal.

Explorarea intraoperatorie afirmă posibilitatea practicării unei amputații abdominoperineale de rect, care decurge din punct de vedere tehnic fără incidente. În timpul intervenției nu se remarcă exprimarea plexului presacrat şi nici dificultăți de disecție produse de fascia Waldayer (fig. 9).

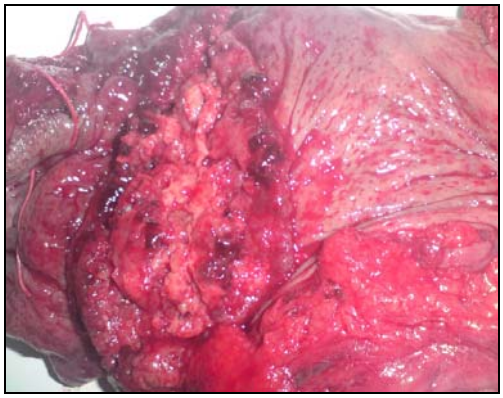


Fig. 9. Piesa de rezecție după amputație abdominoperineală de rect la acelaşi pacient, cu evidențierea tumorii rectale inferioare.

Cazul 5. Ilustrăm patologia neoplazică rectală printr-o imagine STIR sagitală care evidențiază edem în spațiul presacrat şi retrorectal la un pacient cu tumoră rectală inferioară. Pe o imagine T2 sagitală se evidențiază edem al spațiului presacrat, iar investigația mai relevă linii de hipersemnal, imprecis delimitate, sugestive pentru edem al spațiului retrorectal (fig. 10, 11).

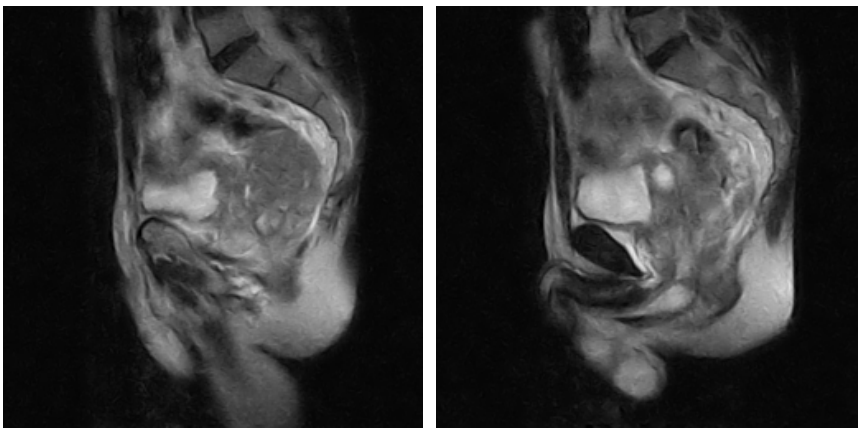


Fig. 10. Imagine T2 sagitală ce evidenţiază edem al spaţiului presacrat şi linii de hipersemnal, imprecis delimitate, sugestive pentru edem al spaţiului retrorectal.

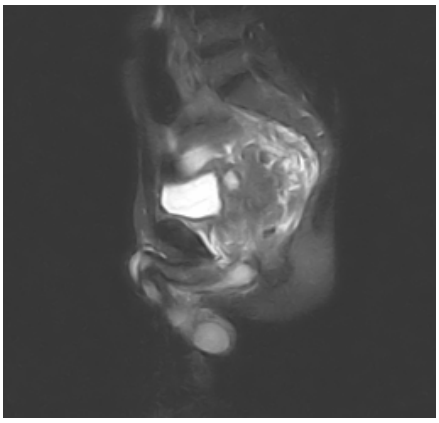


Fig. 11. Imagine STIR sagitală care evidenţiază edem în spaţiul presacrat şi retrorectal. Intraoperator se apreciază nerezecabilitatea leziunii.

Cazul 6. Pacientă, 72 de ani, cu diagnosticul clinic de neoplasm inferior. Colonoscopia relevă formaţiune tumorală ulcero-vegetantă circumferenţială, ocluzivă şi hemoragică situată la 4 până la 8 cm de marginea anală. Explorarea IRM demonstrează o imagine T1 sagitală cu contrast intravenos, care evidenţiază fascia Waldayer. Imaginea în T2 sagital la acelaşi caz evidenţiază cele două fascii (fascia mezorectului şi fascia presacrată) şi discret edem în spaţiul presacrat. Se evidenţiază un aspect T2 sagital ce relevă fascia Waldayer (fig. 12, 13).

Fig. 12. Imagine T1 sagitală cu contrast intravenos care evidenţiază fascia Waldayer la o pacientă cu tumoră rectală inferioară.

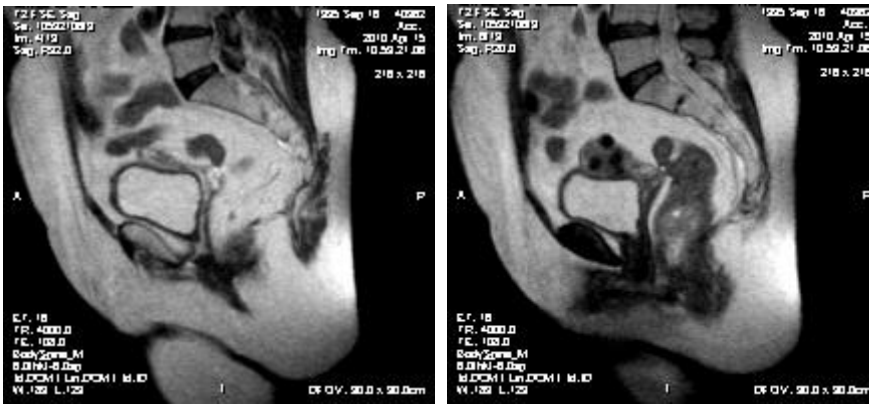


Fig. 13. Imaginea în T2 sagital la acelaşi pacient la care se evidenţiază cele două fascii, discret edem în spaţiul presacrat şi fascia Waldayer.

Explorarea intraoperatorie decide posibilitatea rezecţiei şi se practică amputaţie abdominoperineală de rect cu anus iliac stâng definitiv. În timpul intervenţiei este vizibil prin transparenţă plexul presacrat. Din cauza existenţei unei fascii Wadayer deosebit de bine exprimate disecţia mezorectului avansează în spaţiul presacrat cu deschiderea plexului presacrat şi instalarea unei hemoragii ce necesită meşarea spaţiului operator (fig. 14).

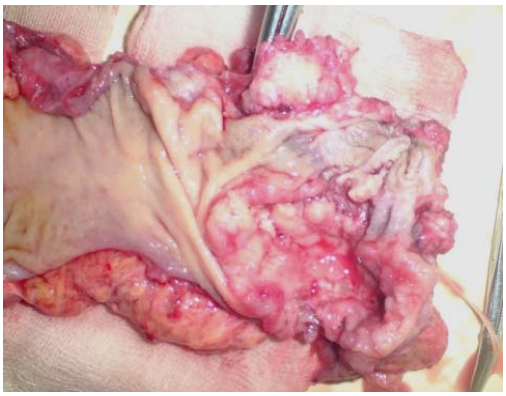


Fig. 14. Piesa de amputaţie abdominoperineală de rect la pacienta de mai sus.

Discuţii

Rectul este un organ ideal pentru explorarea prin IRM, fapt favorizat de localizarea anatomică, fixarea la nivelul grăsimii pelvine şi lipsa peristalticii. La nivelul pelvisului se descriu o serie de spaţii şi structuri cu importanţă chirurgicală. Astfel, spaţiul retrorectal este delimitat posterior de fascia parietală presacrată şi anterior de fascia mezorectală (1).

Disecţia la nivelul spaţiului retrorectal observă la nivelul celei de-a patra vertebre sacrate apariţia din fascia parietală presacrată a unei alte fascii, invariabil prezente, care se va uni cu fascia viscerală ce înveleşte mezorectul posterior, joncţiune situată la 3-4 cm superior de joncţiunea anorectală (4,5), denumită fascia rectosacrată.

Spaţiul presacrat este definit ca un spaţiu retroperitoneal localizat între peritoneul parietal al peretelui abdominal posterior sau fascia presacrată şi sacrum. Începe la bifurcarea aortei şi se întinde periferic până la planşeul pelvin. Lateral este delimitat de vasele iliace interne. Conţinutul său este reprezentat de ţesut lax areolar şi ţesut conjunctiv, vase arteriale, plexul venos presacrat, plexul nervos superior hipogastric şi nervii hipogastrici, şi porţiuni din plexul hipogastric inferior. Artera mediosacrală este prezentă constant.

Plexul venos presacrat rezultă din anastomozele dintre venele sacrate laterale şi mediane şi îşi are traiectul în fascia pelvină ce acoperă faţa anterioară a corpului sacrumului. Ca structură anatomică nu este vizibilă direct în timpul intervenţiilor de chirurgie rectală (2). Plexul venos sacrat începe caudal de la joncţiunea lombosacrată, în mod obişnuit prin formarea unui plex venos hexagonal ce drenează în ramul lateral al venei hipogastrice. Simetria bilaterală este prezentă în această zonă indiferent de prezenţa sau absenţa hexagonului venos (3). Porţiunea caudală a plexului venos sacrat constă într-o structură scalariformă formată din vene paralele longitudinale întretăiate de vene dispuse transversal la nivelul fiecărui segment notocordal. Ocazional sunt prezente vene pereche mediane longitudinale, venele sacrale mediale, care se anastomozează şi ele cu venele transverse. Cantitatea de vene vizualizate este variabilă de la pacient la pacient. Patern-ul descris este în general constant, iar gradul de vascularizaţie este bilateral simetric. În 47% din cazuri putem vorbi de un aspect de hipervascularizaţie (vase multiple suprapuse peste pattern-ul de bază), 23% din cazuri pot fi descrise ca moderat vasculare şi 30% ca hipovasculare (cu puţine vene sau fără vene deloc). Venele principale sunt constante ca apariţie şi poziţie.

Hemoragiile din plexul presacrat sunt potenţial ameninţătoare de viaţă în timpul intervenţiilor pe pelvis (5) şi sunt greu de controlat atunci când venele se retrag în găurile sacrate (6). Vena sacrată mijlocie drenează în vena iliacă comună stângă, în timp ce vena sacrată laterală se deschide în iliaca internă. În final, aceste vene drenează în sistemul cav. Plexul venos sacrat primeşte tributare de la venele lombare ale peretelui abdominal posterior şi din venele basivertebrale care trec prin foramenele osului sacrat. Acestea din urmă sunt vene cu perete fin ce descriu traiecte tortuoase în corpul vertebral (6). Ele comunică anterior şi lateral pe corpul vertebral cu plexul vertebral anterior. Venele sacrate laterale, mediale şi basivertebrale de o parte formează anastomoze extensive cu cele din partea opusă şi formează astfel plexul sacrat de pe faţa anterioară a sacrului.

Sunt autori care descriu şi o arie fără vase la nivelul spaţiului presacrat.

Ca repere de identificare reţinem o serie de caracteristici. Astfel, cel mai apropiat vas la nivel cefalic de promontoriu (MSP) este vena iliacă comună stângă (LCIV) (în medie 27 mm cu variaţii de la 9 la 52 mm). Cel mai apropiat vas lateral de promontoriul mediosacrat este de asemenea LCIV, la o distanţă medie de 22 mm (9-35 mm). Distanţa medie de la artera şi vena mediosacrată şi MSP este de 4 mm (0-15mm) şi respectiv 7 mm (0-17 mm). Distanţa medie de la plexul venos presacrat la MSP este de 34 mm (4-86 mm) (6).

Din punct de vedere al imagisticii prin IRM, dintre structurile ligamentare pelvine fascia presacrată şi ligamentul sacrogenital sunt singurele observabile ca structuri normale, în timp ce restul structurilor sunt evidenţiate numai când sunt îngroşate de procese patologice (7). În acest spaţiu nodulii limfatici nu sunt vizibili în mod normal. În cancerele rectale diseminarea limfatică are loc iniţial prin ganglionii limfatici mezorectali şi presacraţi adiacenţi tumorii şi abia apoi se notează determinări de-a lungul ganglionilor de la nivelul vaselor rectale superioare.

Fascia presacrală se vede pe secţiunile sagitale IRM ca o structură liniară de semnal scăzut ce acoperă vasele presacrate. Pe secţiuni T2 fast spin echo zona de semnal înalt anterior de fascia presacrată este ţesut adipos, iar lipsa de semnal din spaţiul retrorectal este dată de vasele sacrate mijlocii. Această structură a fost demonstrată indemnă sau invadată de procesele patologice în toate cazurile prezentate. În majoritatea situaţiilor analizate, investigaţia prin IRM a evidenţiat edem la nivelul spaţiului presacrat. Aspectul tehnic intraoperator indică valabilitatea aspectului pentru neoplaziile rectului mijlociu şi mai puţin pentru cele ale rectului inferior sau joncţiunii rectosigmoidiene.

Fascia mezorectului este evidenţiată imediat anterior de această structură, iar spaţiul potenţial dintre acestea două este spaţiul retrorectal. Fascia este evidenţiată ca o structură de hiposemnal ce înconjură mezorectul (1,9,10). Mezorectul este o structură IRM axial în hipersemnal (similar cu grăsimea) ce este dispusă în jurul rectului şi conţine vase (unele fără semnal) şi limfatice (9,11). Este bine delimitată de hiposemnalul musculare propria a peretelui rectal (9). Ganglionii limfatici din mezorect apar ca structuri ovoidale în hipersemnal. Fascia mezorectului este bine evidenţiată în aceste patologii.

Fascia rectosacrală este o structură de forma unei benzi, de grosime variabilă, ce se întinde între sacrum şi fascia mezorectului la nivelul celei de a patra vertebre sacrate, structură ce are şi ea reprezentare IRM. Este denumită şi fascia lui Waldayer. Grosimea acesteia variază de la o membrană transparentă subțire până la o structură groasă, opacă. În aceste ultime situații poate conduce eronat disecția fie în mezorect, cu realizarea unei excizii incomplete, fie în posterior de fascia presacrată, cu hemoragii dificile. Este cazul ilustrat de situația descrisă la poziția 6 în care, din cauza unei structuri fasciale Waldayer bine reprezentate, disecția a decurs în spațiul presacrat cu instalarea unei hemoragii ce a necesitat hemostază prin meşare. Din punct de vedere al imagisticii prin IRM această structură este evidențiabilă în cazuri patologice. Semnalarea ei ar putea dirija tehnica pentru evitarea conducerii unei disecții eronate.

Concluzii

Rectul este un organ ideal pentru explorarea prin IRM, fapt ce poate influența tehnica chirurgicală. În majoritatea cazurilor analizate, investigația prin IRM a evidențiat edem la nivelul spațiului presacrat. Aspectul tehnic intraoperator indică valabilitatea aspectului pentru neoplaziile rectului mijlociu şi mai puțin pentru cele ale rectului inferior sau joncțiunii rectosigmoidiene. Explorarea prin IRM a pelvisului a evidențiat structurile normal prezente (fascia presacrată şi ligamentul sacrogenital) dar şi pe cele care devin vizibile numai în momentul dezvoltării unor procese patologice (fascia mezorectului, fascia rectosacrată).

Fascia rectosacrală (fascia lui Waldayer) este o structură de forma unei benzi, de grosime variabilă. Prin particularitățile ei structurale poate conduce eronat disecția fie în mezorect, cu realizarea unei excizii incomplete, fie în posterior de fascia presacrată, cu hemoragii dificile din plexul presacrat ce sunt potențial amenințătoare de viață şi sunt greu de controlat atunci când venele se retrag în găurile sacrate. Poate fi evidențiată corespunzător la examinarea IRM, aprecierea ei ghidând intervenția chirurgicală.

Bibliografie

1.Gina Brown, Alex Kirkham, Geraint T. Williams, Michael Bourne, Andrew G. Radcliffe, Joanne Sayman, Richard Newell, Chummy Sinnatamby, Richard J. Heald - High-Resolution MRI of the Anatomy Important in Total Mesorectal Excision of the Rectum, *AJR* 2004;182:431–439.

2.Baqué, P; Karimdjee, B; Iannelli, A; Benizri, E; Rahili, A; Benchimol, D; Bernard, J.-L; Sejor, E; Bailleux, S; Peretti, F; Bourgeon, A - *Anatomy of the presacral venous plexus: implications for rectal surgery, Surgical and Radiologic Anatomy*, Volume 26, Number 5, October 2004 , pp. 355-358(4)

3.Robert M. Zeitt and Constantin Cope - Anatomy of the Sacral Venous Plexus, *AJR* 140:143-144, January 1983.

4.S. García Botello, J. García Armengol, N. Cassinello Fernandez, F. Martínez Soriano, E. García-Granero, P. Esclapez Valero, A. Espí Macia, F. Morera Ocón, B. Flor-Lorente, S. Lledó Matoses - *Anatomía quirúrgica aplicada a la escisión mesorrectal en la cirugía del cancer de recto,*

5.APS Kirkham, AR Mundy, RJ Heald, JH Scholefield - Cadaveric dissection for the rectal surgeon, *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 89-95

6.Scott C. Braley, Philip D. Schneider, Richard J. Bold, James E. Goodnight Jr., Vijay P. Khatri - *Controlled Tamponade of Severe Presacral Venous Hemorrhage, Diseases of the Colon & Rectum*, Volume 45, Number 1 / January, 2002

7.Wieslander CK, Rahn DD, McIntire DD, Marinis SI, Wai CY, Schaffer JI, Corton MM. - Vascular anatomy of the presacral space in unembalmed female cadavers, *Am J Obst Gynecol*. 2006 Dec;195(6):1736-41.

8.Michael Dobson, Rectal Cancer in Huse P.A, Bernadette M. Carrington, *MRI Manual Of Pelvic Cancer*, pg 136-155, 2004 Martin Dunitz

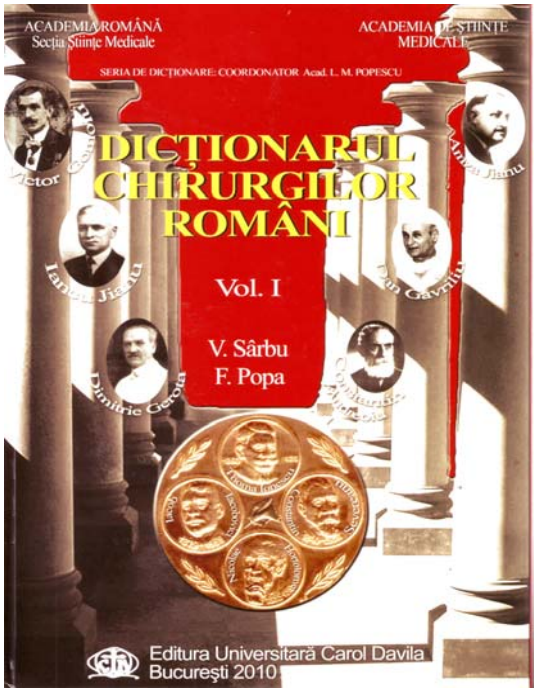
9.Fiona G. M. Taylor, Robert I. Swift, Lennart Blomqvist, Gina Brown - A Systematic Approach to the Interpretation of Preoperative Staging MRI for Rectal Cancer, *AJR* 2008; 191:1827–1835

10.Tiutiuca R.C., Iuliana Eva, Mihaela Moscalu, Constantinoiu S. - Studiu asupra evaluãrii neoplaziilor rectale prin metode imagistice complementare**,** *Chirurgia*, 2009, 104 (4): 399-407.

11.Tiutiuca R.C., Iuliana Eva - *Neoplaziile rectale - posibilitatea evaluării preoperatorii prin examene complementare de rezonanță magnetică și computertomografie,* al IV-les Congres al Asociației Române pentru Chirurgie Endoscopică şi alte Tehnici Intervenționale (ARCE), Iaşi, 29-31 octombrie.

Cea mai frumoasă dintre „profesiuni” ?!....

Am o îndoială, pe care o afirm de la bun început. Încercând să dau acestei cronici un titlu uşor dubitativ, îmi permit să formulez o întrebare aparent simplă: este posibil ca meseria (oare aşa se cheamă?) sau profesia (conform nominalizării Ministerului Muncii) de chirurg să fie una dintre cele mai pasionante, mai consumptive şi mai pline de satisfacţii dintre profesiuni? Să fie oare, chiar cea mai frumoasă dintre ele? Sper ca răspunsul la această întrebare să-l aflaţi la sfârşitul acestor rânduri.



Cartea pe care vă sfătuiesc să o căutaţi în biblioteci şi să o răsfoiţi măcar, unică în arealul publicistic medical de la noi, aş zice chiar „tulburătoare” prin anvergură! , este un veritabil „Who’s who... chirurgical”, se intitulează „Dicţionarul chirurgilor români” şi a apărut, sub redacţia Domnului Profesor Dr. Vasile Sârbu şi a Domnului Profesor Dr. Florian Popa – Rectorul Universităţii de Medicină şi Farmacie „Carol Davila”, Bucureşti şi sub auspiciile Academiei Române – Secţia de Ştiinţe Medicale şi a Academiei de Ştiinţe Medicale conduse de Domnul Academician Profesor Dr. Laurenţiu M.Popescu, la Editura Universitară „Carol Davila”, în anul 2010.

Dicţionarele, cu siguranţă că pun în dificultate un recenzent, dispus să sublinieze performanţele sau neîmplinirile unei astfel de întreprinderi livreşti.

Travaliul autorilor a fost, în mod indubitabil imens; cartea este monumentală, în fond! Chiar şi numai a încerca, a descoperi şi a aduna biografiile tuturor slujitorilor de seamă ai specialităţilor chirurgicale, a chirurgilor „din tot spaţiul românesc, de la Baia Mare până la Chişinău, de la Suceava până la Severin, de la Oradea până la Constanţa şi Cernăuţi” a însemnat, pentru cine are percepţia fenomenului, un efort cu adevărat sisific!

Ni se perindă, prin faţa ochilor, destinele şi realizările multor profesionişti de succes din chirurgia de ieri şi de azi !

Rămân totuşi la final, ca umil cititor, cu o senzaţie de neîmplinire, cu siguranţă neimputabilă autorilor: cunosc eforturile, orele de nesomn, bucuriile aferente aşa zis-ului succes vremelnic în lupta cu boala şi frustrările autoimpuse unei vieţi de chirurg! Le înţeleg şi mi le-am subsumat disciplinei muncii mele de zi cu zi, la fel ca toţi chirurgii, indiferent de specialitatea lor, prezenţi în Dicţionar. Din păcate întâlnim multe articole la care „curriculum vitae” lipseşte, chiar şi pentru cei actuali. Pentru cei deveniţi (glumă sinistră, *mea culpa*!) „intratereştri” este un lucru de înţeles.

Să fie acesta un semn, în fond, că după extincţie nu mai rămâne nimic? Probabil.....

Marele critic literar Eugen Lovinescu (31 oct. 1881 – 16 iulie 1943) prezenta într-un articol referitor la moartea altui mare critic – Garabet Ibrăileanu (23.oct.1871-11.martie.1936), o chestiune absolut tulburătoare, adevărată până la urmă, pe care o reproduc din memorie (din păcate motoarele Google nu te pot ajuta întotdeauna!): „Atunci când ai dispărut şi tu şi cei care ți-au dat viață, cu siguranță că dispari definitiv din Univers!", Garabet Ibrăileanu, fost celibatar, a decedat înaintea mamei sale!

După un travaliu de peste un deceniu antamat de alte cărți anterior publicate, travaliu care a însemnat trierea, scanarea, citirea şi filtrarea – chiar şi cu ochii minții – a numelor şi a activității a mii de oameni, de ieri şi de azi, care au avut şansa/sau neşansa? de a practica meseria de chirurg (generalist, urolog, toracic, plastician, neurochirurg, ORL-ist, maxilo-facial, pediatru ş.a.) autorii au gândit şi transpus în operă o idee superbă: fiecare dintre cele trei volume ale „Dicționarului chirurgilor români" îşi deschide coperta şi oferă „ochilor aflați în spatele lentilelor" o alegorie – „arborele chirurgiei româneşti". Trunchiul îşi trage seva din „rădăcini" şi o pulsează în „ramuri", „crengi" şi „frunze", lămuritor nominalizate.

Chirurgii sunt ființe perisabile, ca toți oamenii. Adeseori au puterea de a oferi suferinzilor ce li se încredințează spre tratament, în mod direct şi necondiționat, o parte din sufletul lor, din generozitatea şi din „puterea magică" deprinsă de la maeştrii lor. Chiar cu prețul neglijării propriilor suferințe!

Acest Dicționar, mult trudit în fond, are menirea să ne prezinte şi să ne responsabilizeze şi cu alte înțelesuri: chirurgii de azi, ca şi cei de ieri, nu reprezintă o „generație spontanee"; din nimic, cu siguranță nu se va naşte nimic! Exemplul politicienilor români de azi este cel mai ilustrativ. Ei vin parcă de niciunde! Nimic nu este de înțeles, pentru cei mulți, din aşa-zisa lor „întreprindere"! Sper, cu sinceritate şi încredere în viitor, ca breasla noastră, a chirurgilor români de toate specialitățile, să nu cunoască astfel de destine şi lucrări debusolate!

Chirurgia română de performanță a început cu Constantin Dumitrescu Severeanu, a continuat cu marele Thoma Ionescu, cu Iacob Iacobovici, cu Nicolae Hortolomei, cu profesorii Jianu (Amza şi Iancu), cu cei doi mari Gerota (Dimitrie şi Dan), cu Theodor Burghele, Eugen Proca, Pavel Simici şi continuă din fericire pentru acest popor, cu truditorii de azi ce au învățat perfect lecția predată de maeştrii lor de mai ieri.

Răspunsul la îndoiala mea exprimată în debutul acestei cronici îmi este oferit, cum nu se poate mai bine, de cele inspirat scrise de „ctitorii" acestui **Dicționar**: „Chirurgia este cea mai frumoasă profesiune lăsată de Dumnezeu pământenilor, o profesiune eternă, primul protocol operator având ca primă mână pe însuşi Dumnezeu, unicul chirurg şi anestezist desăvârşit".

Prof. Dr. Dan MISCHIANU
U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

În căutarea iubirii de sine

Psiholog Diana BĂLAN

Secția Neurologie
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila", București

Rezumat. Este iubirea suficientă pentru o relație de cuplu armonioasă? Dacă între doi parteneri există iubire, de ce apar probleme? Cum ajunge să moară o relație care se naşte din iubire?

Iată câteva întrebări care încearcă să găsească un răspuns în demersul terapeutic pe care îl traversează persoanele ce se confruntă cu probleme de cuplu. Pentru a ne implica împreună într-o soluționare corectă, este necesar, mai întâi, să conturăm cât mai exact definiția iubirii. Considerăm această clarificare necesară pentru simplul motiv că, de cele mai multe ori, există o confuzie între dependență şi iubire.

Iubirea pură conține libertatea. A deveni conştient de faptul că fiecare dintre noi este liber, evident sub raport opțional, este déjà un pas mare către regăsirea iubirii. Acceptarea libertății celuilalt înseamnă asumarea propriei libertăți interioare şi, totodată, momentul de întâlnire cu iubirea.

Cum se poate ajunge la iubirea de sine? Eu cred că prin acceptare a tot ceea ce suntem ca ființă. Asta înseamnă să primeşti cu încredere şi iubire tot ceea ce există acolo, în interiorul nostru: neîncredere, furie, tristețe, dependență, vulnerabilitate, critică, tot ceea ce putem recepta dacă suntem suficient de deschişi. Numai acceptând cu blândețe tot ceea ce descoperim ca fiind prezent în noi, vom reuşi să şi transformăm. Aceasta este vindecarea. Să nu uităm că Universul înseamnă mişcare şi că noi suntem parte din acest Univers. Inconştientul nostru, ca forță vindecătoare, funcționează după aceleaşi principii ca şi Marele Univers. Aşadar să lăsăm emoțiile să curgă, să ne deschidem către ele, să le creăm spațiu, hrănindu-ne din forța lor.

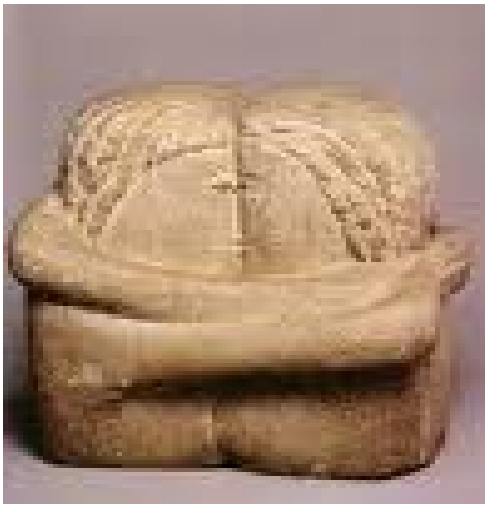
Cuvinte cheie: iubire, dependență, libertate, iubire de sine

Abstract. Is love all that we need for a healthy relationship? If it's really love why do we have problems in relations? What is the explanation for a relation to die if it was born from love?

There are some questions which needs an answer through all people, especially those who are engaged in psychoterapy.

For reaching the answer we need to define love because it happens to make confusion between love and dependence. I think love is freedom. To be aware that everybody is free it's a big step in finding the love. Accepting the other's freedom means to accept your own. This is the moment when we meet love.

How can we rich our love? I think that we can rich our love if we accept ourselfs. That means to be open with love and trust to our fear, sadness, vulnerability, judge, dependence and so on. Only if we are open to us, accepting our feelings kindly we can transform them. This is the cure. We know that the Universe is movement. We are a part of it. So, let's be open to our emotions, let them flow and feed ourselfs with their clever.



Este iubirea suficientă pentru o relație de cuplu armonioasă? Dacă între doi parteneri există iubire, de ce apar probleme? Cum ajunge să moară o relație care se naşte din iubire? Iată câteva întrebări care încearcă să găsească un răspuns în demersul terapeutic pe care îl traversează persoanele care se confruntă cu probleme de cuplu.

Din perspectiva psihoterapeutică se impune o redefinire a conceptelor care intră în această discuție: cum e văzută şi simțită iubirea de către cel care îi trăieşte absența, în prezent, şi cum ar arăta pentru el o relație de cuplu vie? Asta pentru că nu de puține ori întâlnim o atitudine confuză vis a vis de tema iubirii, de altfel un subiect mult discutat în literatură, şi nu numai în cea de specialitate. Din ce motive sunt atât de greu de disociat, uneori, stări cu un

conținut absolut diferit, cum ar fi sentimentul de iubire şi starea de dependență, iubirea condiționată față de cea necondiționată.

Nu de puține ori întâlnim sintagma: ”dacă mă iubeşte, renunță, pentru mine, la ce-şi doreşte el”, “nu cred că este cazul să îi comunic eu despre ceea ce simt…ar fi trebuit să mă cunoască până acum.”

Iubirea pură înseamnă şi libertate. A deveni conştient de faptul că fiecare dintre noi este liber este déjà un pas mare către regăsirea iubirii. Acceptarea libertății celuilalt înseamnă confirmarea propriei libertăți interioare şi, totodată, momentul de întâlnire cu iubirea.

Avem credința că o dată ce simțim iubirea celuilalt nu o vom putea pierde vreodată. Şi lucrurile ar decurge aşa, dacă am fi conştienți de faptul că adevărata iubire se naşte din iubirea de Sine. Oare putem iubi pe cineva dacă nu ne iubim propria ființă? Putem fi prezenți într-o relație cu altcineva dacă nu suntem prezenți în noi înşine? Cum am putea dărui cuiva dragoste dacă nu suntem capabili, mai întâi, să ne-o oferim nouă înşine? Cum poți răspunde nevoilor celuilalt dacă nu eşti în stare să înțelegi pe deplin propriile-ți cerințe? Poți oare respecta spațiul personal al celuilalt dacă nu eşti conştient de spațiul propriu? Poți oare avea grijă de o altă persoană dacă nu ai capacitatea să te îngrijeşti de propria ființă?

Numai respectând calea cunoaşterii şi a iubirii de Sine reuşim să ne angajăm cu toată ființa într-o relație de iubire. Numai urmând această cale, un partener devine într-un cuplu oglinda celuilalt. Ceea ce vom oferi o să şi primim la un moment dat. Suntem responsabili pentru ceea ce suntem şi avem relația pe care noi o ființăm, nimeni altcineva în afara noastră. Suntem autorii propriei noastre realități. Aşa încât, dacă dăruim iubire şi încredere vom primi iubire şi încredere.

Cum se poate ajunge la iubirea de sine? Eu cred că prin acceptarea a tot ceea ce suntem ca ființă. Asta înseamnă să primeşti cu încredere şi iubire tot ceea ce există acolo, în interiorul nostru: neîncredere, furie, tristețe, dependență, vulnerabilitate, critică, şi tot ceea ce simțim printr-o atitudine de deschidere adecvată. Numai acceptând cu blândețe tot ceea ce descoperim ca fiind prezent în noi, vom putea şi transforma. Aceasta este calea spre vindecare. Să nu uităm că Universul înseamnă mişcare şi că noi suntem parte din acest Univers. Inconştientul nostru, ca forță vindecătoare, funcționează după aceleaşi principii ca şi Marele Univers. Aşadar să lăsăm emoțiile să curgă, să ne deschidem către ele, să le creăm spațiu hrănindu-ne din forța lor.

Se poate afirma că într-un cuplu apar tensiuni şi pentru că partenerii nu sunt obişnuiți să accepte, în egală măsură, atât propria ființă cât şi ființa celuilalt. Numai printr-un demers deliberat putem să întelegem şi să armonizăm în mod constructiv diferențele care există între noi. O relație de cuplu reprezintă o legătură între doi oameni ce poartă în spate “bagaje” care în mod firesc sunt diferite. Şi am în vedere aici educația, sistemul de valori, modelele comportamentale preluate de la părinți etc. Sunt exact tocmai “calitățile” care ne atrag la o anumită persoană, motivându-ne să construim o relație, şi pe care ajungem să le respingem la un moment dat. Şi asta pentru că suntem dependenți de aceste bagaje cu care venim din urmă, pe care încercăm să le aşezăm, cu mare grijă, într-un loc pe care tindem să-l extindem, ajungând, pe parcursul relației, să ocupe tot mai mult din spațiul cuplului. Mai mult chiar, încercăm să ținem închise căile de acces către aceste resorturi intime chiar şi pentru noi. Şi nu lăsăm pe nimeni să le deschidă. Ca şi când ar fi în contradicție cu bagajele celuilalt… Evident, printr-o astfel de atitudine ne va fi destul de greu, dacă nu chiar imposibil, să primim mirificul cadou al punerii lor în comun, în sensul împărtăşirii realității interioare cu celălalt. Dacă am privi lucrurile din acest unghi, am putea acorda mai multă atenție momentului în care întâlnim o anumită persoană. Ar trebui, poate, să căutăm răspunsul şi la aceste întrebări: De ce suntem atraşi de ea? De ce o respingem pe alta? Apare ea întâmplător în viața noastră? Dacă am încerca să fim deschişi sufletului nostru, am simți că nimic nu este întâmplător. Persoana acceptată reprezintă, de fapt, umplerea unui gol existent în noi. Mai exact, trăsăturile de personalitate ale persoanei alese vin să le completeze pe ale noastre (firea emotivă poate întâlni pe cea îndrăzneață, firea dominatoare, pe cea submisivă, firea blândă, pe cea furioasă etc.).

Dificultățile de relaționare apar din tendința de a-l schimba pe celălalt, ca şi când bagajul nostru ar fi cel mai cuprinzător. Nu suntem obişnuiți cu ideea de a da şi a primi, de a-l accepta pe celălalt cu tot Universul lui şi de a ne simți binecuvântați că suntem invitați în el. Dacă am fi mai

prezenți în noi şi în celălalt ne-am putea hrăni din acest schimb permanent de energie. Acest schimb reprezintă adevărata dezvoltare a ființei şi a cuplului. Astfel, ceea ce numim diferențe devin adevărate resurse pentru fiecare în parte şi pentru cuplu. Relația de cuplu va deveni vie, va respira şi va fi respirată de partenerii care o ființează.

Dacă am deveni conştienți că nu suntem separați de celălalt ci că suntem părți dintr-un Întreg, am simți binecuvântarea pe care o primim cu fiecare întâlnire pe care o avem cu celălalt. Universul celuilalt nu e diferit de al meu. Ele fac parte din acelaşi Univers Interior şi în acelaşi timp din Marele Univers. Cu alte cuvinte ceea ce resping în celălalt, resping, de fapt, în mine. Ceea ce mă atrage la celălalt ar putea fi ceea ce încă nu a devenit viu în mine, cu toate că există acolo şi am nevoie de el. Suntem conținuți şi conținem toate ființele din jurul nostru. Suntem schițe ale aceluiaşi portret.

Calea nu e deloc dificilă. Este nevoie doar de deschidere, prezentă în Sine, încredere şi acceptare. Vindecarea vine de la sine… şi iubirea odată cu ea…

Psihoterapia, indiferent de forma pe care o îmbracă, facilitează reflectarea imaginii proprii în oglinzile celorlalți. Pot spune deschis că în demersul terapeutic cu clienții mei nu numai ei sunt cei care se simt îmbogățiți în urma acestei experiențe, ci şi eu. Cu fiecare client în parte, persoana cu care lucrez e una singură de fiecare dată, şi acea persoană sunt eu!

Actualităţi în terapia sclerozei multiple

Lt. col. dr. Carmen-Adella SÎRBU*, Octavian-Mihai SÎRBU **

***Secţia de Neurologie, SUUMC „Dr. Carol Davila", Bucureşti**
**** Student, UMF „Carol Davila'', Bucureşti**

Rezumat. În prezent sunt aprobate 6 medicamente care modifică cursul natural al bolii la pacienţii cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă. Acestea includ 3 beta interferoni, glatiramer acetat, natalizumab şi mitoxantrone. Însă tratamentul injectabil cronic cu aceste medicamente modificatoare ale evoluţiei bolii scade aderenţa la tratament. Ca atare intrăm într-o nouă decadă terapeutică, cea a medicaţiei cu administrare orală. Odată ce această nouă clasă va fi valabilă pe piaţă, rolul ei va fi determinat de balanţa risc/beneficiu.

Cuvinte cheie: scleroza multiplă forma recurent-remisivă, tratament imunomodulator, administrare orală

Abstract. For patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), there are currently six approved medications that have been shown to alter the natural course of the disease. The approved medications include three beta interferon formulation, glatiramer acetate, natalizumab and mitoxantrone. But a lifetime of therapy with an injectable disease-modifying therapy alter adhesion to treatment. So a new therapeutic decade became available: oral medication. Determining a clinical role for the various oral disease-modifying therapies-once they reach market-will depend on balancing documented efficacy with safety.

Introducere

Scleroza multiplă (SM) este cea mai frecventă afecţiune neurologică care determină invalidităţi majore la adultul tânăr, cel puţin în ţările Europei şi Americii de Nord. În ţara noastră se estimează o prevalenţă de 35-40 la 100 000 locuitori. Debutează la adultul tânăr (20- 40 ani), fiind de 2-3 ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi, cu consecinţe dramatice în plan funcţional, mental, psihologic, social, familial.

Scleroza multiplă, afecţiune cronică a sistemului nervos central (SNC), se caracterizată prin episoade de inflamaţie şi demielinizare focală cu localizări multiple diseminate în timp şi printr-un proces de degenerescenţă axonală (care se desfăşoară în paralel, având însă o evoluţie progresivă) la o persoană cu susceptibilitate genetică pentru boală.

Episoadele de inflamaţie/demielinizare focală se manifestă prin puseele clinice (recăderi urmate cel mai adesea de remisiuni, cel puţin în prima parte a evoluţiei bolii la majoritatea pacienţilor), în timp ce degenerescenţa axonală este cauza majoră a invalidităţii progresive şi ireversibile, fiind procesul dominant în formele progresive de boală (primară şi secundară), dar prezent încă din stadiile cele mai precoce în toate formele cunoscute ale afecţiunii.

În prezent, pe plan internaţional sunt acceptate ca medicamente ce modifică evoluţia bolii 4 *imunomodulatoare* - interferonul beta 1b (REBIF), cu administrare s.c. 3 doze pe săptămână, interferonul beta 1a (AVONEX), cu administrare i.m. 1 doză pe săptămână, interferonul beta 1b (BETAFERON), cu administrare s.c. 1 doză la 2 zile, glatiramerul acetat (COPAXONE) cu administrare s.c. câte 1 doză în fiecare zi – şi *imunosupresore* – mitoxantrona (Novantrone) şi *anticorpi monoclonali* – natalizumab **(**TYSABRI) cu administrare în PEV , 1 cură la 4 săptămâni.

Există şi alte forme de tratament imunomodulator sau imunosupresor care pot fi folosite în tratamentul sclerozei multiple în situaţii particulare, dar acestea nu sunt încadrate şi înregistrate de către autorităţile naţionale şi internaţionale, în concordanţă cu rezultatele studiilor clinice desfăşurate până în prezent, ca agenţi care modifică evoluţia bolii.

Medicaţia modificatoare a evoluţiei bolii scade frecvenţa puseelor (măsurate clinic sau prin IRM), scade severitatea bolii (apreciată ca „încărcare“ de leziuni în secvenţa T2 a examenului IRM) şi încetineşte rata de progresie a invalidităţii.

Ca urmare a unei experienţe de aproximativ 10 ani în managementul pacienţilor cu scleroză multiplă (primii pacienţi trataţi în cadrul secţiei – septembrie-octombrie 2000), putem constata că ne îndreptăm către o nouă decadă în privinţa tratamentului ce vizează această afecţiune. Medicaţia modificatoare a evoluţiei bolii, care se administreaza toată viaţa, cu o frecvenţă variind de la zilnic la săptămânal, în funcţie de preparat, aşa cum am arătat mai sus, şi-a dovedit eficacitatea scontată în majoritatea cazurilor. Limitele ei au fost date, printre altele, de gradul redus de adeziune a pacienţilor la tratament sau de reacţiile adverse generale (manifestări pseudogripale, leucopenie, tulburări psihice, citoliză) ori locale (eritem, durere, necroze, liposidtrofii). Decada care se conturează vine cu noi medicamente de uz oral care pe de o parte rezolvă unele probleme (complianţa) dar determină alte reacţii adverse specifice, făcând decizia terapeutică dificilă atât din partea medicului, cât şi din partea pacientului, care are dreptul la opinie după informarea corectă şi completă. Vom enumera câteva dintre noile medicamente pentru tratamentul sclerozei multiple, care încep să-şi facă intrarea timid pe piaţa farmeceutică.

Cladribine (Merck Serono) este un medicament antineoplazic folosit în oncologie de peste 15 ani. În prezent, FDA îl evaluează în vederea obţinerii aprobării de a fi utilizat şi în tratamentul sclerozei multiple recurent remisive (SMRR). Administrat i.v., el a demonstrat efecte similare interfereonului, însă cu riscul imunosupresiei (herpes zoster) sau al efectelor teratogene. Studiul CLARITY (*cladibrine tablets treating MS orally*) pe 1 326 pacienţi ce au primit doze de 3,5 sau 5,25 mg/kg, cu o durată de urmărire de aproximativ 4 ani, a demonstrat o scădere a ratei puseelor la cei trataţi activ faţă de grupul placebo, un interval mai mare între pusee, reducerea progresiei invalidării ca şi micşorarea numărului de leziuni cerebrale. Reacţiile adverse au fost însă notabile. Limfocitopenia a fost prezentă la 21,6% din grupul tratat cu 3,5 mg şi la 31,5% la grupul tratat cu 5,25 mg, faţă de 1,8% la grupul placebo. Herpesul zoster a apărut la 8 şi respectiv 12 pacienţi dintre cei trataţi. În prezent se studiază durata optimă a tratamentului pentru a obţine rezultate bune, fără riscurile majore ale imunosupresiei.

Fingolimod (Novartis) alt medicament imunosupresor ce activează un mediator extracelular lipidic S1P1, având rol cheie în sistemul imun. Previne migrarea limfocitelor din ţesutul limfoid şi scade autoagresiunea limfocitelor asupra SNC. De asemenea, el traversează bariera hematoencefalică, având efect direct în SNC. Studiul TRANSFORMS, efectuat pe 1 292 de pacienţi cu SMRR, a urmărit efectele administrării orale a 1,25 mg/zi, 0,5mg/zi şi 30 mµg interferon beta 1a o dată pe săptămână, timp de 12 luni. Rata puseelor a scăzut semnificativ la pacienţii trataţi cu Fingolimod. Rezultate semnificative au fost obţinute şi din punct de vedere imagistic. S-au înregistrat însă două reacţii adverse fatale: varicelă şi encefalită cu herpes simplex. Alte reacţii adverse înregistrate au fost: infecţii nonfatale cu virus herpetic, bradicardie, bloc AV, HTA, edem macular, cancer cutanat, citoliză, cancer de sân. Un alt studiu, FREE-DOMS, derulat pe 1 272 pacienţi, urmăriţi timp de 24 luni, a demonstrat reducerea progresiei dizabilităţii.

Laquinimod (Teva) este un imunomodulator care modulează shift-ul Th1/Th2 fără riscul imunosupresiei. După 3 luni de tratament al pacienţilor cu SMRR cu o doză de 0,6 mg Laquinimod s-a observat o creştere de 11 ori a factorului neurotrofic din ser, sugerându-se şi un posibil rol neuroprotector. Reduce de asemenea inflamaţia, demielinizarea şi leziunile axonale pe modelele de encefalomielită autoimună experimentală.

Dalfampridine SR (Ampyra, 4-aminopiridina) are un mecanism de acţiune încă incomplet cunoscut, fiind un blocant al canalelor de potasiu ce determină mărirea duratei şi a amplitudinii potenţialelor de acţiune. Creşte doar conductibilitatea impulsului nervos în fibrele nervoase

demielinizante, având ca rezultat sporirea vitezei de deplasare a pacienților. Acest medicament este unul simptomatic, neaparținând categoriei de medicamente ce modifică evoluția bolii, așa cum greșit interpretează unii dintre pacienți. A fost aprobat de FDA în ianuarie 2010 pentru tratarea pacienților cu SM. Medicamentul, cunoscut inițial sub denumirea de Fampridine, nu crește durata complexului QRS sau a intervalului QT. Se folosește fie singur, fie împreună cu terapia modificatoare a evoluției bolii. Un studiu de fază III pe 540 pacienți cu SM arată efecte pozitive ale Dalfampridinei SR, administrată în doză de 10 mg, de două ori pe zi, crescând viteza de deplasare a pacienților tratați. Reacția adversă cea mai raportată a fost infecția urinară, altele mai rare fiind : amețeli, cefalee, insomnie, obstrucție nazală, durere toracică. Se recomandă evitarea medicamentului la cei cu IRC moderat-severă şi la cei cu crize de epilepsie. Reacțiile adverse sunt dependente de doză. Rezultatele benefice apar la aproximativ un sfert dintre pacienții tratați.

Concluzii. Apariția medicamentelor cu administrare orală pentru tratarea SM reprezintă un salt calitativ mult aşteptat atât pentru pacienți, cât şi pentru medici. Acestea vor fi utilizate pe măsură ce vor fi strânse suficiente dovezi ale tolerabilității şi siguranței în administrarea pe termen lung. Singura certitudine în prezent este creşterea adeziunii la tratamentul oral (față de cel injectabil, folosit în prezent) şi eliminarea reacțiilor adverse de la locul injectării.

Bibliografie

Băjenaru, Ovidiu (coordonator ştiințific)**,** *Ghiduri de diagnostic şi tratament în neurologie*, Editura Amaltea, Bucureşti, 2010.

Advencements in MS Therapy-P. Winnington, *Practical neurology,* January/february 2010, vol 9, no.1.

Bever, CT, *Judge Sl-Sustained-realease fampiridine for multiple sclerosis.* Expert Opin Investig Drugs. 2009 jul:18(7):1013-24.

Cohen, J.A., Barkhof, F., Comi, G., et al., TRANSFORMS Study Group. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple sclerosis. *N Engl j Med.,* 2010 feb 4:362(5):402-415.

Managementul situaţiilor de risc nuclear
(prima parte)

Lt.col. asist. univ.dr. Caius Bogdan TEUŞDEA*, Cpt.dr. Tudor DUŞMANU**
***Secţia UPU – Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila", Bucureşti**
****Institutul Medico-Militar, Bucureşti**

Rezumat. Arma nucleară are o capacitate de distrugere în masă, prin efectele sale determinând afectarea gravă a vieţii sociale şi a sănătăţii populaţiei dintr-o anumită zonă, atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung. Rezultatele acţiunii constau în contaminarea radioactivă a zonei respective şi într-un număr foarte mare de victime într-un interval de timp foarte scurt, ceea ce impune intervenţia rapidă a structurilor abilitate ale sistemului naţional de urgenţă. Managementul victimelor va începe cu aplicarea algoritmului ABC, urmat de triajul medical, decontaminarea şi respectiv tratarea acestora în unităţile medicale adecvate.

Cuvinte cheie: armă nucleară, decontaminare, triaj medical, leziuni de iradiere

Summary. The nuclear weapon is a mass destruction weapon which by its physical effects affects seriously the social life from a specific area; also it has short and long term health effects. The result of the physical effects is the radioactive contamination of that specific area and a great number of victims in a very short time which are in need of rapid intervention of the national emergency system. Victim's management shall start with the ABCs algorithm applying, followed by medical triage, decontamination and their treatment in the medical facilities.

Generalităţi

Arma nucleară (A.N.) se bazează pe puterea distructivă a imensei cantităţi de energie care se degajă în timpul exploziei nucleare. Efectul ei depăşeşte de mii de ori puterea distructivă a celei mai puternice muniţii încărcate cu substanţe explozive obişnuite.

Explozia nucleară se deosebeşte de cea convenţională atât prin cantitatea de energie degajată, cât şi prin natura transformărilor care au loc în substanţa încărcăturii. Pentru explozia nucleară, sursa de energie o constituie procesele care au loc în nucleele atomilor elementelor chimice.

Cauzele expunerii la radiaţii şi contaminare. Există la ora actuală mai multe scenarii de apariţie a accidentelor şi urgenţelor nucleare. Astfel, sunt posibile supraexpuneri accidentale la reactoare industriale, accidente medicale în urma terapiei cu radiaţii, sursele radioactive industriale şi medicale (pierdute, furate, folosite necorespunzător), accidentele în timpul transportului materialelor radioactive şi accidentele reactoarelor nucleare (Cernobîl, 1986). Impactul acestor accidente depinde de mărimea expunerii la radiaţii, de contaminare şi de numărul persoanelor afectate. În prezent se pot folosi ca arme de către terorişti aşa numitele „dirty bombs" – RDD (*radiological dispersal device* – dispozitive de dispersare radiologice), care sunt o combinaţie între un exploziv convenţional (plastic sau dinamită) cu un material radioactiv, dar şi arme nucleare de mici dimensiuni. RDD determină victime prin explozia iniţială a bombei, la care se adaugă şi contaminarea radioactivă a supravieţuitorilor şi a salvatorilor. Nuclizii care pot fi folosiţi sunt ^{137}Cs, ^{60}Co, ^{239}Pu, ^{192}Ir, ^{90}Sr şi ^{241}Am.

Detonarea de către terorişti a unei arme cu putere mică într-o zonă populată determină pierderi masive de vieţi omeneşti şi contaminare extensivă. Încărcăturile nucleare, după caracterul reacţiilor care au loc în interiorul armelor atomice la detonare, se pot împărţi în trei tipuri:

- încărcături nucleare la care energia de explozie se obţine numai pe seama reacţiei de fisiune, substanţa fisionabilă fiind uraniul (U) 235 sau plutoniul (Pu) 239;
- încărcături nucleare în care pe lângă reacţia de fisiune are loc o reacţie de sinteză termonucleară a elementelor uşoare. La acest tip de încărcătură se mai foloseşte, pe lângă

^{235}U sau ^{239}Pu, un amestec de deuteriu şi tritiu sau o combinaţie de deuteriu cu litiu (deuterura de litiu);

- încărcături nucleare la care energia de explozie se obţine ca urmare a trei reacţii nucleare: reacţia de fisiune a nucleelor ^{235}U sau ^{239}Pu din compunerea focosului nuclear, reacţia de sinteză termonucleară a izotopilor de hidrogen (deuteriu şi tritiu) şi reacţia de fisiune a nucleelor de ^{238}U sub acţiunea neutronilor rapizi formaţi în timpul reacţiei de sinteză.

Fenomenele fizice care însoţesc explozia nucleară pe măsură ce aceasta evoluează sunt următoarele: unda de şoc, emisia de lumină, radiaţia penetrantă şi respectiv impulsul electromagnetic. Rezultatul acţiunii fenomenelor fizice mai sus amintite este contaminarea radioactivă a zonei respective (a terenului), a tehnicii, a personalului şi a obiectivelor.

Consecinţele medicale care apar în urma folosirii armei atomice depind de 4 factori majori: puterea armei (kilotone/megatone), înălţimea la care are loc explozia, condiţiile de mediu în care se produce explozia (apă, aer etc.) şi respectiv distribuţia şi adăpostirea populaţiei/trupelor în zona ţintă. La factorii enunţaţi anterior se mai adaugă şi tipul de dispozitiv utilizat, tipul materialului radioactiv folosit, cantitatea (activitatea) de material radioactiv, numărul de persoane afectate şi răspunsul sistemului de urgenţă.

Leziunile traumatice care apar în urma unei explozii nucleare sunt următoarele: leziuni provocate de explozie - 50%, leziuni termice (arsuri) - 35%, leziuni produse de radiaţiile ionizante iniţiale - 5% şi cele reziduale - 10%.

Tabelul nr.1. Leziunile provocate în funcţie de puterea armei nucleare şi distanţa de la epicentrul exploziei

Efectele armei nucleare	**Puterea armei (kilotone)/ Distanţă (metri)**			
	1 kt	**10 kt**	**100 kt**	**1,000 kt**
Leziuni provocate de explozie (50% din cazuri)	140 m	360 m	860 m	3.100 m
Arsuri (50% arsuri profunde)	370 m	1.100 m	3.190 m	8.020 m
Radiaţii ionizante (50% ineficienţa imediată tranzitorie)	600 m	950 m	1.400 m	2.900 m
Radiaţie ionizantă (50% mortalitate)	800 m	1.100 m	1.600 m	3.200 m

Tipuri de radiaţii ionizante. Există 5 tipuri cunoscute de radiaţii ionizante, astfel:

- alfa – energie înaltă, dar cu putere de penetrare scăzută (câţiva centimetrim în aer şi câţiva microni în ţesuturi);
- beta - energie înaltă cu potenţial de penetrare mai mare (câţiva metri în aer şi milimetri în ţesuturi);
- gamma – energie electromagnetică cu potenţial înalt de penetrare (mai mulţi metri în aer şi câţiva metri în ţesuturi);
- razele X - energie electromagnetică cu potenţial înalt de penetrare (mai mulţi metri în aer şi câţiva metri în ţesuturi);
- neutronii – particule ionizante, fără sarcină electrică, cu potenţial înalt de penetrare (mai mulţi metri în aer şi câţiva metri în ţesuturi).

Măsurarea cantităţii de radiaţii. În tabelele nr. 2, 3 şi respectiv 4 se regăsesc unităţile de măsură tradiţionale ale radiaţiilor, alte unităţi de măsură, precum şi dozele tipice de radiaţii eliberate de investigaţiile paraclinice uzuale.

Măsurarea iradierii se va face cu o serie de instrumente de monitorizare foarte sensibile şi care pot detecta prezenţa radiaţiilor chiar şi la nivele foarte scăzute.

Cele mai folosite instrumente pentru detectarea radiaţiilor sunt contorul Geiger-Mueller şi camera de ionizare. Contorul Geiger (CG) poate detecta nivele scăzute de radiaţii gamma şi majoritatea radiaţiilor beta, dar mai important este faptul că poate diferenţia cele două tipuri de radiaţii. Aparatul de măsurare numit camera de ionizare determină cu acurateţe nivelul expunerii la radiaţii începând cu nivele foarte joase (mR/h) şi terminând cu nivele foarte înalte de expunere (R/h). Pentru a determina cu acurateţe doza de radiaţii pe care a primit-o un pacient, un rol important îl are timpul de expunere la radiaţii.

Dozimetrele personale sunt dispozitive care măsoară doza cumulată de radiații primită de persoana care poartă acel dispozitiv. Există două tipuri: ecusoane (care conțin un film, material termoluminiscent etc.) sau dozimetre automate.

Tabelul nr. 2. Unități de măsură a radiațiilor

Măsurători	Cantitate	Unități
Cantitatea de material radioactiv	Activitate radioactivă	Curie (Ci)
Ionizarea în aer	Expunere	Roentgen (R)
Energia absorbită pe unitate de masă	Doza absorbită	Rad
Doza absorbită în funcție de tipul de radiație	Doza echivalentă	Rem

Tabelul nr. 3. Unități tradiționale de măsură a radiațiilor

1 rad	= 1 centigray	$=1\times10^{-2}$ Gray
1 Curie	$= 3.7\times10^{10}$ Becquerel	$=3.7\times10^{10}$ dezintegrări / secundă
1 Gray (Gy)	= 100 rad	
1 Becquerel	= 1 dezintegrare / secundă	
1 rad	=1 roentgen	=1 rem (pentru marea majoritate a radiațiilor)

Alte unități de măsură. $LD_{50/60}$ este doza letală de radiație care va ucide 50% dintr-o populație în 60 de zile de la expunere. **$LD_{50/60}$** se poate clasifica în funcție de mărime, astfel:

- $LD_{50/60}$ este **3–4 Gy** pentru cei care au doar leziuni de iradiere şi nu au nevoie de îngrijire medicală semnificativă;
- $LD_{50/60}$ este ≥**6 Gy** pentru o populație care are doar leziuni de iradiere şi beneficiază de cea mai bună îngrijire medicală (inclusiv antiemetice, antivirale, antibiotice, citokine hematopoetice şi transfuzie sanguină);
- $LD_{50/60}$ este mult mai scăzută atunci când leziunile de iradiere sunt asociate cu traumă şi/sau arsuri.

Tabelul nr. 4. Doze de radiații tipice

Tipul de iradiere	Cantitatea de radiații
Zbor cu avionul	2,5 mrem
Radiografie toracică	5 mrem
Osteodensitometrie	400 mrem
CT abdominal	760 mrem
Clismă baritată	870 mrem
Cateterism cardiac	45 000 mrem

EFECTE MEDICALE SPECIFICE - LEZIUNI POTENȚIALE DETERMINATE DE ARMA NUCLEARĂ

Managementul eficient al victimelor rezultate în urma unei explozii nucleare presupune înțelegerea problemelor medicale ce pot apărea, deoarece tipurile de leziuni sunt diferite de cele produse de armele convenționale. Efectele medicale specifice sunt datorate energiei termice (arsuri), exploziei, respectiv radiației ionizante.

1. Leziunile termice sunt urmarea temperaturilor extrem de înalte provocate de explozia nucleară. Acest tip de energie este capabilă să producă arsuri şi la distanțe apreciabile de epicentrul exploziei.

Arsurile provocate de lumină sunt cauzate de radiația infraroşie, dar mortalitatea este mult mai mare datorită suprimării activității măduvei osoase (datorită iradierii) şi infecției. Inițial apar probleme majore datorită faptului că există un număr mare de pacienți care trebuie evacuați. Datorită afluxului mare de cazuri, triajul medical, având la bază gravitatea cazurilor (procentul de suprafață arsă - BSA şi profunzimea arsurilor), va urmări încă de la început conservarea resurselor, precum şi salvarea unui număr cât mai mare de pacienți.

În funcţie de procentul de suprafaţă arsă (BSA), există următoarele posibilităţi de conducere a pacienţilor, după cum urmează:

- arsuri ≤ 20% BSA – se vor trata în ambulatoriu;
- arsuri care afectează zone critice (capul, gâtul, mâinile sau picioarele) – se vor interna în spital, chiar dacă suprafaţa arsă este mai mică de 20%;
- arsuri >20% BSA asociate sau nu cu leziuni de explozie - se vor interna pentru tratament intensiv şi chirurgical;
- arsurile > 50% BSA au şanse scăzute de supravieţuire şi vor avea o prioritate scăzută în condiţiile în care există foarte multe cazuri. Se vor interna în spital şi vor fi trataţi în limita posibilităţilor existente.

În funcţie de puterea armei, pacienţii cu arsuri pot avea asociate şi leziuni de iradiere. Aceşti pacienţi vor dezvolta insuficienţa măduvei osoase hematogene la 2-6 săptămâni de la internare, cu apariţia leucopeniei (limfopeniei) şi vor avea o mortalitate şi morbitate mult mai mari datorită riscului de infecţie. În astfel de situaţii, pacienţii vor fi temporizaţi şi se vor executa doar intervenţii care salvează viaţa în perioada de supresie medulară.

2. Leziuni provocate de explozie: trauma este provocată în mod direct de către valul de suprapresiune (unda de şoc) şi/sau în mod indirect de către obiectele zburătoare şi suflul exploziei.

Există 4 tipuri de leziuni provocate de explozie:

- ***leziunea primară prin suflu*** - apare în urma modificărilor rapide de presiune datorate mişcărilor undei de explozie şi afectează mai ales organe cavitare (plămânii);
- ***leziunea secundară prin suflu -*** apare datorită proiectilelor secundare: fragmente de arbori sau de metal care sunt antrenate de suflul exploziei. Majoritatea sunt leziuni penetrante, dar sunt posibile şi leziuni nepenetrante;
- ***leziunea terţiară prin suflul exploziei -*** rezultă din deplasarea întregului corp al victimei şi din impactul traumatic cu obiectele din jur;
- ***leziunile asociate exploziei;*** sunt injurii care rezultă în urma modificărilor mediului înconjurător, determinate de explozie, şi care includ incendiile, combustia de compuşi toxici, scurgerile de substanţe toxice, la care se adaugă şi modificările produse de energia radiantă. Leziunile care apar sunt arsuri, intoxicaţii, asfixii şi leziuni de iradiere.

Leziunile de explozie directe sunt rare, deoarece pacienţii care sunt îndeajuns de aproape de epicentru vor suferi leziuni termice şi indirecte letale. Cei care supravieţuiesc vor avea leziuni asociate (leziuni traumatice ale organelor interne), inclusiv leziuni de iradiere care vor creşte mortalitatea şi morbiditatea datorită supresiei medulare. Suflul exploziei nucleare nu seamănă cu suflul produs de exploziile convenţionale, deoarece puterea exploziei nucleare este mult mai mare, iar deplasarea maselor de aer se poate face cu viteze de sute de km/oră, capabile să antreneze atât fragmente de construcţii, care se transformă în adevărate proiectile, cât şi victime. Tipul leziunilor variază în ceea ce priveşte gravitatea, dar experienţa arată (explozia de la Hiroshima şi Nagasaki) că leziunile penetrante profunde sunt prezente în număr mic. De reţinut că în condiţiile afluxului mare de victime aceste cazuri pot trece neobservate până la apariţia semnelor clinice evidente de şoc.

3. Leziuni de iradiere. Detonarea unei arme nucleare produce cantităţi foarte mari de radiaţii ionizante sub două forme: radiaţie electromagnetică (gamma) foarte penetrantă şi radiaţii sub formă de particule (alfa, beta şi neutroni). Leziunile de iradiere se datorează radiaţiilor ionizante eliberate în momentul exploziei nucleare şi un timp considerabil după detonare.

Radiaţia emisă în momentul detonării se numeşte ***„radiaţie promptă”*** şi este produsă de reacţia nucleară de fisiune şi fuziune. Cea mai mare parte a acestei radiaţii este formată de radiaţia gamma şi neutroni, şi este emisă la câteva secunde de la detonare, timp de aproximativ un minut. Radiaţia emisă la un minut de la detonare se numeşte ***„radiaţie reziduală”*** şi este formată din produşi de fisiune (radioizotopi ai U şi Pu). Produşii nefisionaţi sunt radioactivi datorită bombardării cu neutroni.

Produşii de fisiune sunt hazardul principal deoarece emit radiaţia gamma şi au T de ½ de la câteva secunde la câţiva ani (majoritatea au T de ½ de zile la săptămâni). Mici părţi de uraniu sau

plutoniu folosit la fabricarea armei nu vor fisiona şi vor emite radiaţii alfa, devenind periculoase în momentul ingestiei/inhalării acestora. Datorită temperaturilor foarte înalte generate de explozia nucleară, toţi produşii de fisiune şi reziduurile armei se vor vaporiza iniţial, după care se vor solidifica în particule foarte mici.

Dacă armele nucleare sunt testate în atmosferă, aceste particule vor ajunge în stratosferă şi vor coborî în ani de zile, dar dacă arma se detonează la o distanţă critică de suprafaţa terestră, explozia va antrena şi cantităţi mari din teren. În această ultimă situaţie, particulele radioactive se vor amesteca cu particulele din terenul respectiv şi vor cădea rapid înapoi pe pământ, la locul de detonare a bombei, determinând o creştere importantă a radioactivităţii locale.

Principalul risc într-o astfel de explozie este contaminarea externă a întregului corp de către izotopii care emit *radiaţii gamma*. Acest tip de radiaţie este o radiaţie penetrantă şi poate afecta inclusiv personalul din autovehicule (într-un tanc doza este de 4-10% din doza exterioară). Leziunile provocate de radiaţiile gamma depind de timpul petrecut în zona contaminată, precum şi de doza prezentă. Izotopii care emit *radiaţii beta* nu reprezintă un risc semnificativ, decât în cazul unui contact direct sau al ingestiei acestora. Contaminarea externă determină leziuni cutanate asemănătoare arsurilor termice, iar contaminarea internă poate fi urmată în ani de afectarea organelor, carcinogeneză şi îmbătrânire accelerată.

Având în vedere cele menţionate, protecţia împotriva radiaţiilor ionizante se va face purtând îmbrăcăminte de protecţie pentru particulele alfa sau adăpostindu-ne în adăposturi din materialele solide (pereţi de beton sau alt tip), pentru particulele beta; pentru a ne feri de radiaţiile gamma şi de neutroni vom folosi adăposturile cu pereţi de plumb sau construite din materiale echivalente.

4. Leziuni oculare - orbirea prin explozia de lumină/ arsurile retiniene - apar ca rezultat al observării în privirea periferică a energiei luminoase care rezultă după detonarea armei nucleare.

SINDROAME DE IRADIERE

Boala de iradiere, provocată de efectul radiaţiilor asupra întregului organism, poate fi letală, intervalul de timp variind de la zile la săptămâni, în funcţie de dozele de expunere. Clinic apar trei sindroame, determinate de organul sau sistemul de organe afectat şi de doza de expunere :

- *neurovascular* – provocat de doze foarte mari, foarte rar şi întotdeauna fatal în 2-4 zile ;
- *gastrointestinal* - provocat de doze ceva mai mici, este rar şi aproape întotdeauna fatal;
- *hematopoetic* - provocat de doze mici, este cel mai frecvent întâlnit şi asociat cu şanse de recuperare şi supravieţuire foarte mari.

Cele trei sindroame au unele caracteristici comune şi anume: un răspuns iniţial nespecific, o perioadă de latenţă şi o fază clinică.

1. Faza de răspuns iniţial nespecific. După o expunere la radiaţii, indiferent de sindromul care se va dezvolta ulterior, iniţial apare o perioadă de stare de rău, slăbiciune, anorexie, vărsături şi diaree. Toate aceste manifestări se datorează, probabil, leziunilor celulare provocate de iradiere, durează până la câteva ore şi sunt urmate de o perioadă de latenţă. Severitatea şi durata manifestărilor nu au nicio legătură cu gradul expunerii la radiaţii şi uneori chiar pot lipsi cu desăvârşire.

2. Faza de latenţă. Se caracterizează printr-o stare de bine relativ şi este prezentă în toate cele trei sindroame. Durata variază între câteva zeci de minute şi zile (3 zile) pentru sindromul neurovascular, câteva zile pentru sindromul gastrointestinal şi 2-6 săptămâni pentru sindromul hematopoetic.

3. Faza clinică. De obicei, pacienţii care ajung în această fază sunt internaţi doar dacă au şi alte leziuni traumatice asociate (arsuri, fracturi etc.).

3.1. Sindromul neurovascular. Apare la o expunere foarte mare (≥3 000 de cGy) şi este foarte rar, deoarece de obicei personalul militar este adăpostit. Poate fi prezent la personalul neprotejat, situat foarte aproape de punctul de detonare al unor arme puternice. Iniţial se înregistrează o uşoară deprimare a stării de conştienţă, urmată de ataxie, convulsii, stare de comă profundă şi deces. Nu sunt depistate modificări hematologice, deoarece evoluţia este foarte rapidă, cu mortalitate 100%.

3.2. Sindromul gastrointestinal. Însoţeşte expunerile la radiaţii ce depăşesc 1 000 de cGy, în general la 4-5 zile după detonarea armei. Diagnosticul diferenţial cu diareea infecţioasă este iniţial greu de realizat, dar pe măsură ce apare deprimarea măduvei osoase cu limfopenie, leucopenie şi anemie diagnosticul este evident. Pacienţii vor evolua spre deprimarea ireversibilă a măduvei osoase, iar tratamentul intensiv cu antibiotice, soluţii de repleţie volemică, soluţii electrolitice etc. nu va face altceva decât să le prelungească la câteva săptămâni durata de viaţă.

3.3. Sindromul hematopoetic. Pacienţii expuşi la doze mai mici de radiaţii vor dezvolta acest sindrom în 2-6 săptămâni (medie de 2-3 săptămâni), tabloul clinic depinzând şi de existenţa leziunilor traumatice asociate. Gradul de afectare a măduvei osoase depinde de doza de radiaţii la care a fost expusă victima. Pacienţii prezintă hemoragii de diferite gravităţi, începând cu apariţia de peteşii şi echimoze şi terminând cu hemoragii digestive. La aceste manifestări hemoragice se adaugă scăderea rezistenţei la infecţii, care este prima cauză de deces. Tratamentul constă în măsuri de suport al funcţiilor vitale (antibiotice, soluţii electrolitice etc.), transfuzii de sânge şi derivate. Evoluţia pacienţilor depinde de capacitatea de regenerare a măduvei osoase.

Bibliografie selectivă

1. AFRRI. "Medical Management of radiological casualties". McLean, VA: International Medical Publishing< Armed Forces Radiobiology Research Institute; 2003.

2. Bisanzo M, Bhatia K, Filbin M*: Emergency Management of the Trauma Patient: Cases, Algorithms, Evidence*, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

3.Bushberg JT, Miller KL: Chapter 25 „Hospital Responses to Radiation Casualties", *http://*www.medicalphysics.org/apps/.../HPS04CH25.pdf

4. Ciottone G, *Nuclear Disaster Response*, Curs Master European în Medicină de Dezastru, Novara, 2006.

5. Debacker M, *Triage*, Curs Master European în Medicină de Dezastru, San Marino-Novara, 2000, 2006.

6. *Emergency War Surgery NATO Handbook*: Part I: Types of Wounds and Injuries: Chapter VII: Mass Casualties in Thermonuclear Warfare, http://www.vnh.org/EWSurg/ch07/07General.html, University of Iowa. 1997-2001.

7. Marinescu Ş, Teuşdea B, *Sindroame clinice cu evoluţie gravă*, Ed. Sylvi, Bucureşti, 2002.

8. Mănăstireanu D, Teuşdea B, *Curs de Medicină de Urgenţă şi Dezastru*, vol. 1, 2 şi 3, Editura M.P.M. Edit Consult, Bucureşti, 2003-2004.

9. Mettler FA: *Hospital preparation for radiation incidents*, în: Gusev IA, Guskova AK; Mettler, eds. *Medical Management of radioation accidents*, 2nd ed., CRC Press; 2001: 425-435.

10. Michael W. Hubble, Johnsie Page Hubble, *Principles of Advanced Trauma Care*, Editura Delmar Thomson Learning Inc., USA, 2002.

11. National Council of Radiation Protection and Measurements. Management of persons accidentally contaminated with radionuclides. Bethesda , MD: NRCPPublications; NRCP Report No.65; 1979.

12. Peitzman AB, Rhodes M, et al: *The Trauma Manual: Trauma and Acute Care Surgery*, 3rd edition, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

13. Shah K, Mason C, *Essential Emergency Procedures*, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

14. Stapczynski JS, *Blast injuries*, Ann Emerg Med., 1983; 11(12):687.

15. Teuşdea B: *Ordine în haos – Managementul medical al dezastrelor*, „Revista de Medicină Militară" nr.2 /2003, Bucureşti.

16. Teuşdea B, Purcaru F: *Evaluarea şi tratamentul politraumatismelor în condiţii de extremă urgenţă***,** „Revista de Medicină Militară" nr. 4 /2005, anul CVIII, pag.315-323, Bucureşti.

17. Teuşdea B, Purcaru F: *Propunerea unui nou scor pentru evaluarea politraumei la nivelul Unităţii de Primire Urgenţe prin asocierea criteriilor fiziologice, anatomice şi a mecanismului de apariţie a leziunilor*, „Revista de Medicină Militară" nr. 1 /2006, anul CIX, pag. 61-69, Bucureşti.

18. Teuşdea B, Purcaru F: *Studiu clinic pentru obţinerea unui nou scor şi a unei fişe de evaluare a politraumatismelor în prespital/ la nivelul UPU*, „Revista de Medicină Militară" nr. 4 /2007, anul CX, pag. 35-56, Bucureşti.

19. Teuşdea B: *Principii de triaj şi evacuare la spitalele de campanie (ROLE 1 şi ROLE 2),* „Revista de Medicină Militară" nr. 4 /2009, anul CXII, pag. 23-38, Bucureşti.

20. Teuşdea B: *Ghid Medical pentru Situaţiile de Urgenţă - poliglot*, Editura Niculescu şi Editura Axa, Bucureşti, 2003.

21.The Medical Algorithms Project, Chapter 29 – „Trauma and Emergency Medicine", http://www.medal.org./xdocs/docs_ch29.

22. *** Doctrina Operaţională a Forţelor Terestre, în Revista Forţelor Terestre, nr. 3-4/1999.

23. *** Doctrina Apărării N.B.C. a Forţelor Terestre (provizoriu), Câmpulung Muscel, 1999.

24. *** Standard Militar Operaţional, nr. 50007/1999.

Maladia celiacă şi autoimunitatea

Col. dr. Florentina IONIȚĂ RADU

Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, Bucureşti
Clinica Medicală II

Rezumat. Maladia celiacă (M.C.) este o enteropatie mediată imun cu o prevalență de aproximativ 1% din populația SUA şi a Europei. Prezența sa este larg răspândită şi în restul lumii. Deşi consecințele clasice ale acestei enteropatii sunt malabsorbția cu diaree, scădere ponderală şi deficiențe nutriționale, diagnosticul este dificil, mai ales datorită formei latente care afectează majoritatea pacienților. Simptomele clinice generale sunt relativ moderate şi nespecifice (fatigabilitate, cefalee, artralgii), astfel că pot întârzia momentul diagnosticului.

Studii recente americane multicentrice semnalează prevalența acestei afecțiuni în grupurile cu risc crescut ca, de exemplu, diabetul zaharat autoimun insulino-necesitant, sindromul Sjogren, osteoporoza şi rudele de gradul I ale pacienților cu M.C. Pe lângă diaree, manifestările cel mai frecvent raportate sunt durerea abdominală şi constipația. Ca urmare a dificultăților diagnostice datorate formelor clinice latente sau uşoare, identificarea grupurilor de risc înalt în vederea testării serologice poate reduce semnificativ momentul diagnosticului şi gravitatea complicațiilor evolutive ale bolii netratate. Numeroase studii au demonstrat cost-eficiența testării pacienților cu intestin iritabil pentru depistarea M.C. Rezultate recente subliniază posibilitatea ca mecanisme imunologice, declanşate de expunerea la gluten, să contribuie la declanşarea şi întreținerea simptomelor intestinului iritabil care ar reprezenta astfel o afecțiune ”celiac-like”.

Afecțiuni autoimune variate au istoricul asociat cu M.C. Aceste date pun în discuție fie că răspunsul imun anormal, la nivelul mucoasei digestive expuse antigenelor din mediu, are rol în boala sistemică autoimună, fie că asocierile semnalate reflectă de fapt o predispoziție genetică. Mecanismele propuse ale acestei asocieri includ reglarea anormală a permeabilității intestinale şi producția crescută de autoanticorpi pe fondul inflamației cronice intestinale. Articolul de față analizează afecțiunile autoimune ale țesutului conjunctiv, endocrine şi dermatologice asociate maladiei celiace şi de asemenea modificările inflamatorii digestive asociate maladiei celiace refractare, enteropatiei autoimune, enteritei şi colitei colagenice.

Cuvinte cheie: boala celiacă, autoimunitate, gluten

Abstract: Coeliac disease (C.D.) is an immune mediated enteropathy with a prevalance of 1% within the U.S.A. and Europe populations. There is a worldwide disease distribution. Although the classic consequences of this enteropathy are diarrhea with malabsorbtion, weight loss and nutritional deficiencies, the difficulty in diagnosis is largely due to silent form which affects the majority of patients. Overall mild clinical symptoms with nonspecific complaints such as fatigue, headaches, and arthralgias are common and can delay diagnosis.

A large multicenter study in the United States showed an increased disease prevalence in high-risk groups, including patients with autoimmune insulin-dependent diabetes mellitus (AIDDM), Sjogren’s syndrome, osteoporosis, and first-degree relatives of patients with celiac disease. In addition to diarrhea, abdominal pain and constipation were among the most highly reported symptoms. Because of the diagnostic difficulties inherent in this often mild or clinically silent presentation, the identification of high-risk groups for serologic screening may decrease the time to diagnosis and lessen the complications of untreated disease. Several studies have demonstrated the cost-effectiveness of screening the population with irritable bowel syndrome for celiac disease. The results from one recent study addressed the possibility of immunologically based mechanisms following gluten exposure contributing to irritable bowel syndrome symptoms that may represent a celiac-like disorder.

Various autoimmune diseases have been historically associated with celiac disease. These findings raise interesting questions as to whether abnormal immune responses at the level of the gut mucosa, when exposed to environmental antigens, have a role in systemic autoimmune disease, or whether these associations reflect more an underlying genetic predisposition. Proposed mechanisms of association include abnormal regulation of intestinal permeability and increased autoantibody production in the setting of chronic gut inflammation. This review focuses on the autoimmune connective tissue diseases, endocrine, and dermatologic conditions associated with celiac disease, as well asthe related gut inflammatory disorders of refractory celiac disease, autoimmune enteropathy, collagenous enteritis, and collagenous colitis.

IMUNOGENEZA INTESTINALĂ A MALADIEI CELIACE

Maladia celiacă este rezultatul reacţiei imune necontrolate la gluten. Acest răspuns determină inflamaţia intestinului subţire proximal, unde are loc contactul dintre proteinele glutenului, parţial digerate, şi sistemul imun digestiv. Acest răspuns imun depăşeşte limita unei reacţii normale faţă de substanţa exogenă, declanşând, la rându-i, un răspuns imun multifaţetat faţă de autoantigene ce are drept rezultat afectarea substanţială a structurii şi funcţiilor tubului digestiv şi a altor organe. Manifestările clinice sunt heterogene, de la absenţa lor completă până la o multitudine de manifestări extraintestinale, semne de malabsorbţie şi, în cazuri rare, apariţia jejunitei ulcerative şi a limfomului cu celule T asociat enteropatiei.

În mucoasa intestinului subţire, stimularea celulelor CD4+T de către peptidele gliadinei are loc numai dacă sunt expuse de către moleculele DQ2 sau DQ8 MHC aflate pe suprafaţa celulelor cu rol de prezentator de antigene. Acest proces declanşează proliferarea celulelor T gluten-specifice, un răspuns inflamator puternic cu atrofie vilozitară subsecventă. Asociat, se produce un răspuns umoral aproape universal faţă de transglutaminaza intestinală (tTg). Rolul acestui proces nu este pe deplin înţeles. Curioasă este şi abilitatea tTg de pe suprafaţa celulelor de a lega şi dezamida peptidele gliadinei. Peptidele dezamidate se vor lega ulterior strâns de moleculele DQ2/DQ8, potenţând astfel activarea şi proliferarea celulelor T CD4+. Atât răspunsul celulelor T, cât şi al celulelor B se diminuează după îndepărtarea glutenului, cu restaurarea arhitecturii viloase normale. Deşi, de mai mulţi ani, sunt cunoscuţi anticorpi direcţionaţi împotriva proteinelor din grâu, descoperirea unor anticorpi, specific direcţionaţi împotriva antigenelor extracelulare, a revoluţionat diagnosticul maladiei celiace. Datorită înaltei specificităţi a anticorpilor anti-endomisium (Ac.AEM) şi a sensibilităţii mari a IgA-tTg, utilizarea conjugată a ambelor teste conferă o valoare pozitivă predictivă mare. Pentru screening se recomandă totuşi numai testul IgA-tTg, deoarece testarea Ac-AEM creşte semnificativ costurile. Urmărirea în dinamică a titrului IgA-tTg oferă informaţii despre expunerea ocultă la gluten sau despre lipsa de complianţă la dieta fără gluten. Timpul de normalizare a titrului IgA-tTg în cadrul unei diete fără gluten este variabil, de la câteva săptămâni la mai multe luni.

Maladia celiacă este unică printre alte afecţiuni autoimune atât pentru că factorii precipitanţi majori şi necesari sunt cunoscuţi, cât şi pentru că factorii de mediu declanşatori trebuie să fie mereu prezenţi, altfel atât maladia cât şi autoanticorpii regresează. S-a observat că unii pacienţi cu predispoziţie genetică (DQ2 sau DQ8) care consumă gluten nu dezvoltă totuşi maladie celiacă. S-a concluzionat că trebuie să fie implicaţi şi alţi factori în afara celor genetici. Aceşti factori adiţionali contributivi sunt mai puţin cunoscuţi dar, probabil, includ un element de stimulare a unui răspuns imun înnăscut faţă de un factor din mediu, derivat din gluten sau faţă de un alt element prezent în lumenul intestinal.

FACTORII DE MEDIU

Momentul expunerii şi cantitatea de gluten implicat pot fi factori importanţi ai instalării bolii. Afirmaţia are la bază studii observaţionale. În anii 1980, incidenţa maladiei celiace printre copiii suedezi a sporit semnificativ şi a rămas crescută aproximativ 10 ani. Ulterior, prin modificarea, la nivel naţional, a practicilor de alimentaţie prin reducerea expunerii la gluten, incidenţa M.C. a scăzut, revenind la nivelele pre-epidemice. Această ”epidemie suedeză” a generat ipoteza că, introducerea unor mari cantităţi de gluten după încetarea alimentaţiei la sân a fost responsabilă de insuficienta dezvoltare a toleranţei imune la gluten a acestor copii. Alimentaţia la sân, ca factor singular, nu a părut să fie factorul de risc major. Expunerea la glutenul alimentar, mai devreme de 3 luni sau după a 6-a lună de viaţă, a fost găsită ca factor de risc major în cadrul unui studiu longitudinal efectuat pe un lot de copii în Denver, Colorado**.(1)** Aceste cercetări sugerează că există o fereastră crucială în care apare toleranţa la gluten şi că suprapunerea introducerii glutenului cu alimentaţia la sân poate oferi cea mai bună protecţie împotriva maladiei celiace la copil. Nu se cunoaşte însă dacă această practică va putea preveni şi apariţia M.C. sau a altor boli autoimune de-a

lungul vieţii. S-a arătat **(2)** că riscul apariţiei M.C. creşte odată cu numărul infecţiilor gastrointestinale din primele 6 luni de viaţă şi printre copii născuţi între lunile martie-iulie. Acest risc sezonier a fost demonstrat consistent, an de an, pe durata celor 10 ani "epidemici". Infecţiile frecvente cu rotavirusuri au crescut riscul de M.C. la 54 de copii cu vârste de până la 4 ani.

RISCUL BOLII AUTOIMUNE

Un studiu din 1999 **(3)** a demonstrat prevalenţa afectării autoimune printre 909 pacienţi care au avut M.C., comparativ cu lotul de control, deşi nu s-au găsit diferenţe semnificative în comparaţie cu 163 pacienţi cu boala Crohn. Analiza prin regresie logistică a arătat că, vârsta la care s-a pus diagnosticul de M.C. a fost un predictor semnificativ al apariţiei afecţiunii autoimune ulterior, în decursul vieţii. Alţi autori **(4)** au identificat prevalenţa afecţiunii autoimune (4,8%) printre rudele de gradul I al pacienţilor cu M.C. comparativ cu rudele de gradul I al subiecţilor de control (0,86%). Un subset dintre rudele de gradul I ale pacienţilor cu M.C. a fost diagnosticat cu boală latentă. Printre aceştia prevalenţa bolii autoimune era mai mare comparativ cu rudele sănătoase (20% faţă de 3,8%). Autorii sugerează că acest risc crescut se corelează cu prevalenţa mai mare a bolii celiace latente. Nu se ştie dacă pentru incidenţa în creştere a bolii autoimune este responsabilă M.C. netratată dar clinicianul este bine să fie avertizat despre posibilitatea acestor asocieri, cel puţin atunci când apar în practica clinică.

ASOCIERILE CU BOALA AUTOIMUNĂ

Sindromul Sjogren. Mai multe studii indică prevalenţa M.C. la pacienţii cu S. Sjogren. Într-unul dintre acestea, la 14,7% din 34 pacienţi iar mai recent la 4,5% din 111 pacienţi, maladia celiacă a fost confirmată prin biopsie de intestin subţire. **(5)** Atunci când s-au determinat autoanticorpii anti-transglutaminază tisulară (AuAc-tTg) **(6)** în serul pacienţilor cu lupus eritematos sistemic (LES), cu sindrom Sjogren şi artrită reumatoidă (AR), 12% dintre pacienţii cu S.Sjogren au fost pozitivi pentru IgA-tTg faţă de 4% în lotul de control. Cinci din şase pacienţi cu IgA-tTg aveau atrofie viloasă pe biopsia intestinului subţire, confirmând diagnosticul de maladie celiacă. Nivele semnificativ mai reduse de Au.Ac-tTg au fost depistate la pacienţii cu LES, AR şi scleroză sistemică.

Artrita inflamatorie. Dacă într-un studiu **(7)** prevalenţa M.C. printre 151 copii cu artrită juvenilă idiopatică a fost de 6,7% faţă de 0,6%, într-un alt studiu prevalenţa confirmată bioptic a fost de 2,5% printre 119 copii cu artrită cronică juvenilă. Această asociere nu s-a extins însă şi la adulţii cu artrită reumatoidă. Dieta fără gluten poate fi utilă la unii pacienţi cu simptome musculo-scheletale. Într-un lot de 200 de pacienţi cu M.C. **(8),** 26% aveau fenomene artritice. Prevalenţa artritei a fost semnificativ mai mare şi mai severă în grupul cu dietă normală (nemodificată) comparativ cu pacienţii aflaţi de 58 de luni pe dietă fără gluten. Aceaste date confirmă observaţii mai vechi care arătau ameliorarea simptomelor articulare la pacienţii nou diagnosticaţi cu M.C. care urmau ulterior dietă fără gluten. Mecanismul subiacent manifestărilor artritice în M.C. este necunoscut, deşi sunt incriminabile modificările permeabilităţii intestinale în cazurile netratate de maladie celiacă. Literatura consemnează puţine cazuri de M.C. manifestă clinic la pacienţi cu LES. Dacă la copii, diagnosticul de maladie celiacă precede cu 15 ani pe cel de LES, la adulţi dimpotrivă, diagnosticul de M.C. urmează după 3,8 ani pe cel de LES. Asocierea LES cu maladia celiacă este mai degrabă rară. Deşi manifestările gastrointestinale ale LES sunt comune atât la adulţi cât şi la copii, M.C. este rară la această populaţie, dar trebuie luată în considerare în prezenţa simptomelor de malabsorbţie. În maladia celiacă netratată pot coexista Ac-antinucleari fals pozitivi.

AFECŢIUNI ENDOCRINE AUTOIMUNE ASOCIATE

Boala Addison. În studii europene, prevalenţa M.C. printre pacienţii cu boală Addison autoimună este între 1,2 şi 8%. Mai recent, italienii consemnează prevalenţa de 5,4% M.C. printre

109 cazuri de maladie autoimună Addison față de 0,06% la lotul de control. **(9)** Asocierea B.Addison cu M.C. a fost confirmată şi de un studiu pe 14 000 pacienți cu M.C. din registrul național suedez, care arată riscul crescut de B. Addison printre aceştia.

Diabetul zaharat autoimun insulino-necesitant (DZAIN) are prevalență crescută la pacienții cu M.C. În 40 de studii (efectuate mai ales în Europa şi SUA) screeningul serologic pentru M.C. a arătat o prevalență de 4,1%. **(10)** Manifestările gastrointestinale atribuite M.C. la pacienții cu DZAIN sunt în general uşoare. Malabsorbția activă poate determina răspunsuri glicemice impredictibile după mese, creând dificultăți în controlul diabetului. Deficiența de fier şi folat este frecventă. Diagnosticul de M.C. urmează după un an de la diagnosticul de DZAIN. Screeningul M.C. în DZAIN nu este acceptat universal dar este sugerat la copii, datorită prevalenței şi consecințelor potențiale ale întârzierii diagnosticului. Odată cu corecția malabsorbției, prin ameliorarea subsecventă a absorbției glucidelor, doza totală de insulină poate fi mai mare. În orice caz, medicul care tratează pacienți cu DZAIN trebuie să fie sensibilizați cu privire la oportunitatea testării pentru M.C.

Afectarea autoimună tiroidiană. Un studiu recent **(11)** a revelat o incidență de 2-7,8% (media=4,1%) la pacienții cu boală tiroidiană autoimună, maladie Hashimoto, boală Graves şi tireopatie autoimună pediatrică. În boala celiacă la adult poate apărea atât hipertiroidismul (0,1-5,2%; media=2,3%), cât şi hipotiroidismul (0-5,8%; media=2,6%). Deşi datele din prezent nu susțin screeningul pentru maladia celiacă la pacienții tiroidieni, conştientizarea posibilei asocieri obligă la reducerea pragului deciziei pentru testarea diagnostică.

Hepatopatia autoimună asociată. În cazul maladiei celiace netratate, transaminazele pot creşte uşor în absența unei boli hepatice primare. Pacienții sunt adesea asimptomatici şi prezintă inflamație periportală uşoară care se remite cu dietă fără gluten. Studii multiple au demonstrat asocieri variabile între ciroza biliară primară, hepatita autoimună, colangita sclerozantă şi maladia celiacă. Astfel, prevalența M.C. confirmată bioptic a fost de 1,3-7% la populația cu ciroză biliară primară şi de 4-6,4% la bolnavii cu hepatită autoimună. **(12)** În registrul național suedez, la 13 800 pacienți cu M.C., riscul de colangită sclerozantă primară este crescut de 4-8 ori. Testarea pentru maladia celiacă ar trebui inclusă în strategia de investigare a transaminazelor crescute. Au-Ac-tTg fals pozitivi pot apărea la hepatici dar titrul Ac-AEM este înalt specific chiar şi într-o astfel de situație şi este de ales pentru detecția maladiei celiace posibil asociate.

MANIFESTĂRILE DERMATOLOGICE

Maladia celiacă se poate asocia cu dermatita herpetiformă, psoriazis, vitiligo, alopecia aerata, maladia Behcet, lichen plan, dermatomiozita, *pyoderma gangrenosum* şi altele. Dermatita herpetiformă este strâns asociată cu M.C., este prevalentă la sexul masculin şi prezintă leziuni veziculare intens pruriginoase pe suprafețele de extensie ale extremităților, pe spate şi în regiunea fesieră. Într-un studiu finlandez, unul din patru pacienți cu M.C. are dermatită herpetiformă iar într-altul **(13)** s-a găsit o prevalență de 12,6% pentru M.C. şi de 22% pentru patologie autoimună sistemică, printre 226 pacienți cu dermatită herpetiformă. Diagnosticul este obiectivat prin vizualizarea în imunofluorescență a depozitelor granulare de IgA la joncțiunea dermo/epidermală pe material bioptic prelevat din apropierea (dar nu exact din) ariei afectate. Transglutaminaza tisulară epidermală (eTg) este considerată principalul autoantigen. Inflamația intestinului din M.C. se poate asocia cu producție crescută de anticorpi direcționați împotriva eTg. Leziunile regresează după terapia cu dapsonă şi dietă fără gluten.

Prevalența M.C. printre 92 pacienți cu psoriazis a fost de 4,34%. **(14)** Leziunile psoriazice s-au ameliorat cu dieta fără gluten, în special la cei cu titruri mari de Ac-anti gliadină şi creşteri uşoare ale limfocitelor epiteliului duodenal sau fără enteropatie. Studiile au sporit interesul cu privire la mecanismele imunologice care conectează afecțiunile gastrointestinale şi cutanate, precum şi oportunitatea unor tratamente eficiente. Au fost propuse mecanisme multiple, printre care permeabilitatea intestinală crescută, deficiența de vitamină D şi activarea celulelor T indusă de gluten.

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE

În 10-12% dintre cazuri, pacienţii cu boală celiacă au manifestări neurologice, incluzând ataxie cerebeloasă, neuropatie periferică, convulsii şi mielopatie**.(15)** Alte manifestări descrise sunt declinul cognitiv, demenţa, miopatia, epilepsia şi calcificările cerebrale. Ataxia glutenică poate apărea cu sau fără enteropatie şi se asociază cu un titru crescut de Ac-antigliadină. Simptomele gastrointestinale au fost prezente la doar 13% dintre aceştia. Vârsta medie de apariţie a manifestărilor neurologice este 48 de ani. Ac-antigliadină apare frecvent şi în alte afecţiuni cerebrale degenerative, cum este chorea Huntington şi ataxia spino-cerebeloasă condiţionată genetic. Termenul de neuropatie glutenică a fost propus pentru desemnarea pacienţilor cu neuropatie idiopatică şi Ac-antigliadină pozitivi, cu sau fără evidenţa enteropatiei. Terapia cu excluderea glutenului poate ameliora simptomele neuropatice, deşi nu s-a dovedit definitiv că aceasta modifică istoria naturală neurologică în absenţa adevăratei maladii celiace.**(16)** Etiologia sindroamelor neurologice legată de expunerea la gluten, nefiind direct asociată cu maladia celiacă, rămâne controversată.

DEFICITUL DE IgA

Prevalenţa maladiei celiace la pacienţii cu deficit de IgA este de peste 10 ori mai mare comparativ cu persoanele de control. Cum deficitul de IgA nu permite detecţia maladiei celiace prin măsurarea titrului tTg-IgA, se recomandă determinarea nivelului IgA total pentru a exclude existenţa acestei deficienţe. În prezenţa deficitului de IgA, tTg-IgG este adesea, deşi nu întotdeauna, crescut, indicând necesitatea efectuării biopsiilor de intestin subţire iar ulterior poate fi orientativă pentru expunerea ocultă la gluten sau pentru indiscreţii de dietă. Pacienţii cu deficit de IgA au mai frecvent forme latente de M.C., precum şi asocieri alergice ca astmul bronşic, dermatita atopică şi alergiile alimentare.

ANEMIA PERNICIOASĂ

Prevalenţa deficienţei de vit. B12 printre 159 pacienţi cu M.C., în cel mai amplu studiu publicat **(17),** a fost de 12%. Prevalenţa anemiei pernicioase nu a fost crescută. Evaluarea s-a efectuat pe datele de histologie gastrică, testarea Ac-anti factor intrinsec şi nivelul gastrinemiei. Deşi deficitul de vit. B12 este frecvent, se datorează foarte probabil altor cauze din afara M.C.

AFECŢIUNI AUTOIMUNE GASTROINTESTINALE ASOCIATE MALADIEI CELIACE

*Maladia celiacă refractară.*Unele cazuri de M.C. nu răspund la dieta fără gluten. Ca urmare, atrofia viloasă persistă, simptomele clinice evoluează iar riscul malignităţii este crescut prin activarea imună continuă. Maladia celiacă refractară este o complicaţie relativ rară care apare la 2-5% dintre pacienţi şi este de două tipuri, I şi II. Distincţia este importantă în termeni de predicţie ai morbidităţii şi mortalităţii, de strategii de terapie imunosupresivă şi de implicaţii pentru screeningul limfomului cu celule T asociat enteropatiei (EATL). Prezentarea clinică şi histologică a celor două tipuri prezintă similitudini în stadiile iniţiale, mai ales persistenţa simptomelor gastrointestinale, a atrofiei vilozităţilor, în pofida complianţei cu dietă strictă fără gluten de peste 12 luni şi titruri normale ale Ac-anti tTg. Distincţia între tipul I şi II de maladie celiacă refractară şi implicaţiile asupra supravieţuirii pacienţilor se bazează pe transformarea monoclonală a populaţiilor celulelor T intraepiteliale din fenotipul policlonal caracteristic tipului I de maladie celiacă refractară. Diagnosticul se precizează prin analiza imunohistochimică a markerilor specifici de suprafaţă ai celulelor T şi a analizei PCR a rearanjamentului genei receptorului celulei T (TCR- T cell receptor). Această testare se poate efectua numai în centre specializate. Maladia celiacă refractară tip II creşte riscul apariţiei jejunitei ulcerative şi a EATL. Dacă utilizarea capsulei endoscopice este limitată prin inabilitatea obţinerii de material bioptic, enteroscopia cu dublu-balon poate fi eficientă în

diagnosticarea sau excluderea EATL cu sau fără jejunită ulcerativă în M.C. refractară. Scanarea PET (tomografie computerizată cu emisie de pozitroni) aduce un beneficiu adiţional în diagnosticul precoce al EATL şi în identificarea manifestărilor extraluminale ale limfomului. **(18)** Combinaţia PET-CT oferă o sensibilitate chiar mai mare pentru detecţia precoce. Factori de risc adiţionali asociaţi EATL includ diagnosticarea tardivă, statusul HLA DQ2 homozigot şi sexul masculin. Datorită mortalităţii ridicate a EATL, diagnosticul precoce şi intervenţia terapeutică subsecventă capătă un interes aparte.

Tipul I de maladie celiacă refractară răspunde în general la corticoterapie, care constituie astfel prima linie terapeutică. Azathioprina poate fi utilizată după inducţia remisiunii clinice. Corticoterapia poate fi încercată şi în tipul II, unde însă cazurile corticorezistente implică introducerea regimurilor imunosupresive mai agresive, inclusiv administrarea de infliximab. **(19)** În tipul II de M.C. refractară, riscul apariţiei clonei celulare maligne T prin imunosupresia cronică este însă accelerat. Budesonidul este eficient în ameliorarea simptomelor clinice în M.C. refractară de tip I şi II, deşi nu s-a evidenţiat normalizarea arhitecturii enterale. **(20)** Budesonidul este metabolizat semnificativ la primul pasaj hepatic, ceea ce minimizează efectele sistemice asociate corticoterapiei cronice. Înaintea diagnosticării maladiei celiace refractare, vor trebui excluse alte etiologii, cum sunt colita limfocitară, enteropatia autoimună, insuficienţa pancreatică, enterocolita colagenică, suprapopularea bacteriană şi deficitul de lactază. Se recomandă de asemenea screeningul şi tratamentul deficitelor nutriţionale, incluzând zincul, cuprul, vit. B12, folatul, fierul şi albumina. Uneori, în prezenţa hipoalbuminemiei severe asociate cu sindrom edematos şi infecţii oportuniste, este necesară instituirea nutriţiei parenterale.

Enteropatia autoimună este o afecţiune rară, care predomină la copii deşi au fost semnalate şi cazuri cu debut la vârsta adultă. Au fost comunicate şi variante de enteropatie autoimună asociată cu gastrită atrofică, enterocolită autoimună, enteropatie autoimună asociată cu boli sistemice autoimune (sindromul sicca, tiroidita, miastenia gravis) şi enteropatia autoimună asociată cu artrita reumatoidă sau artrita psoriazică. Fiziopatologia enteropatiei autoimune este insuficient clarificată. Importante în patogeneză par să fie producţia de TNF-alfa de către celulele T activate în mucoasa intestinală şi un subset unic de celule CD-T din lamina propria. Un studiu pe 15 adulţi **(21)** cu vârstă medie de 55 ani, predominant caucazieni (87%), a consemnat atrofia vilozitară subtotală enterală proximală, limfocitoză crescută în lamina propria, anticorpi anti-enterocitari sau anti-celulă caliciformă (goblet cell) în serologie şi reducerea numărului de limfocite intraepiteliale. Clinic pacienţii prezentau diaree cronică, scădere ponderală, lipsa răspunsului la excluderea glutenului din dietă şi absenţa cauzelor secundare adiţionale de atrofie viloasă.

Criteriile pentru diagnosticul enteropatiei autoimune la adult propuse de acest studiu efectuat de Mayo Clinic sunt:

1) diaree cronică de peste 6 săptămâni;
2) semne şi simptome clinice de malabsorbţie;
3) histologie specifică pe biopsia enterală;
4) excluderea cauzelor secundare de atrofie viloasă şi
5) serologie pozitivă pentru anticorpi anti-enterocitari sau anti-celule caliciforme.

Pentru diagnostic sunt necesare primele 4 criterii. Serologia negativă nu exclude diagnosticul de enteropatie autoimună. În maladia inflamatorie intestinală nespecifică sau maladia celiacă nu au fost depistaţi anticorpi anti-enterocitari. 60% dintre pacienţi au răspuns pozitiv la doze mari de steroizi, dar 66% dintre aceştia au devenit corticodependenţi sau au necesitat terapie imunosupresivă adjuvantă.

Enterita colagenică (Sprue colagenic) este strâns legată de maladia celiacă, atât histologic cât şi clinic. Pacienţii prezintă simptome clasice de malabsorbţie şi atrofie vilozitară la biopsia enterală. Se discută, încă, dacă enterita colagenică este o variantă a maladiei celiace. Elementele distinctive sunt prezenţa benzilor de colagen subepitelial şi lipsa de răspuns la îndepărtarea glutenului din dietă. Elemente comune sunt serologia pozitivă anti-endomisium şi riscul crescut de

limfoame T şi B. **(22)** Cauzele enteritei colagenice nu sunt cunoscute iar tratamentul necesită de obicei corticoterapie prelungită. Enterita colagenică poate apărea în asociere cu colita colagenică.

Colita microscopică. Există o asociere clară între maladia celiacă şi colita microscopică, incluzând variantele de colită de colagen şi colită limfocitară. Aproximativ 30% dintre pacienţii cu maladie celiacă prezintă elemente de colită microscopică pe biopsia colonică iar 2-10% dintre pacienţii cu colită microscopică au atrofie viloasă sugestivă de maladie celiacă. De aceea se recomandă un prag redus de screening pentru maladia celiacă în rândul acestei populaţii.

Concluzii

Cele mai strânse asocieri între maladia celiacă şi bolile sistemice autoimune includ maladia Addison, tiroidita autoimună, diabetul zaharat autoimun insulino-necesitant, sindromul Sjogren, ciroza biliară primară şi hepatita autoimună (fig.1). Până la finalizarea unor analize de cost-beneficiu pentru screeningul bolii celiace şi promovarea unor algoritmuri diagnostice, se recomandă un prag redus pentru screening şi un grad înalt de suspiciune clinică. Există o asociere clară între dermatita herpetiformă şi maladia celiacă, astfel că diagnosticul definitiv de dermatită herpetiformă prin imunofluorescenţă directă este suficient pentru justificarea iniţierii dietei fără gluten, iar prezenţa autoanticorpilor tTg implică atrofie viloasă substanţială.

Testarea pacienţilor artritici este mai puţin clară şi aceasta în special datorită loturilor mici studiate, a diferenţelor de prevalenţă dintre cazurile prezente la adulţi şi la copii şi a tipurilor variate de artrită luate în studiu. De aceea se recomandă menţinerea unui prag redus de screening pentru copii comparativ cu populaţia adultă. Nu este indicat însă screen ingul pentru maladia celiac la toţi

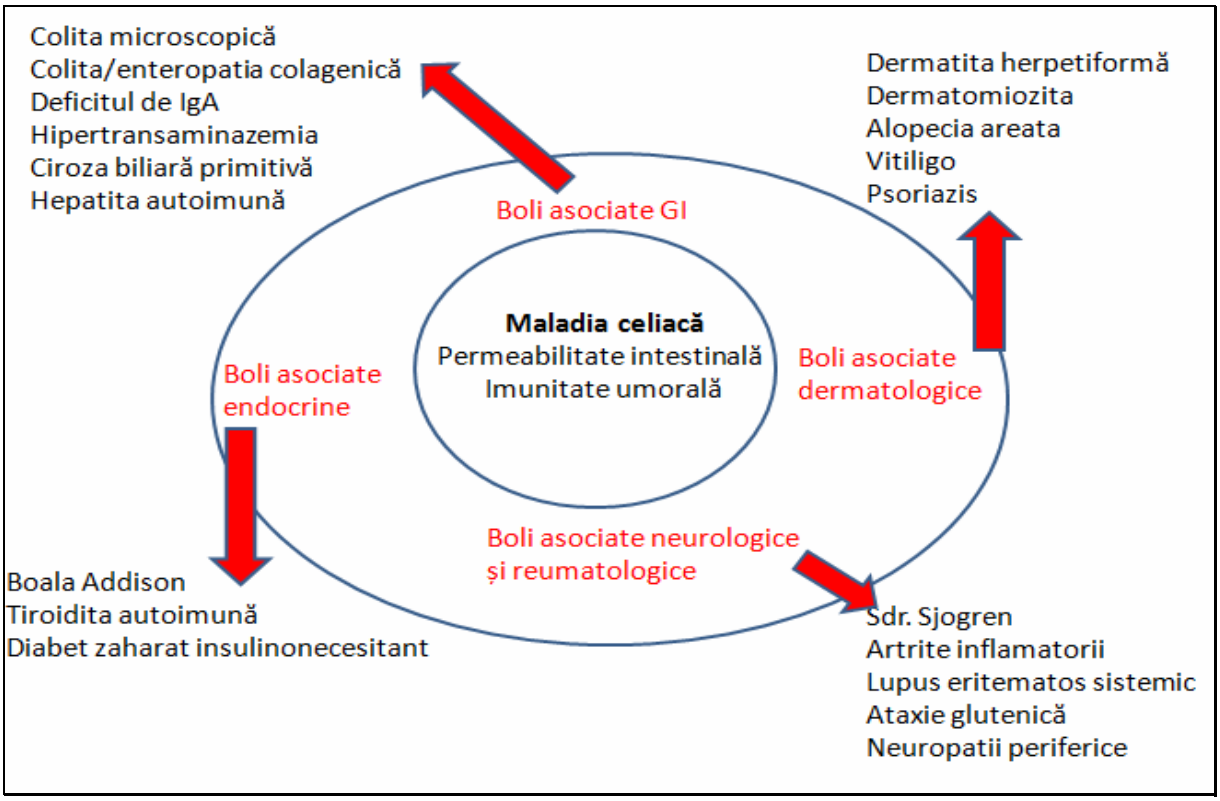


Figura 1

pacienţii cu lupus eritematos sistemic, chiar dacă el poate fi luat în considerare la pacienţii cu lupus care asociază simptomatologie gastrointestinală. Pacienţii neurologici, cu spectrul larg de simptome clinice descrise, vor fi evaluaţi pentru maladia celiacă dar şi pentru cazurile dependente de gluten care apar în absenţa enteropatiei. În absenţa unui răspuns clinic la restricţia glutenului din dietă şi a unor criterii diagnostice recomandate pentru maladia celiacă, vor fi luate în consideraţie şi alte boli

autoimune ale intestinului subțire. Conexiunea dintre intestin, bolile sistemice autoimune şi factorii de mediu care le influențează constituie o zonă de cercetare în continuă expansiune. Înțelegerea aprofundată a mecanismelor imunologice subiacente va permite apariția unor terapii care să aibă drept țintă permeabilitatea intestinală, celulele T reglatoare din mucoasa intestinală şi neutralizarea citokinelor inflamatorii. Imunologia maladiei celiace oferă un mare avantaj pentru înțelegerea relațiilor dintre factorii genetici şi factorii de mediu în patologia autoimună în general.

Bibliografie selectivă

1. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al., Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293(19):2343–51.

2. Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, et al. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(1):36–9.

3. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease: SIGEP study group for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117(2):297–303.

4. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(4):470–3.

5. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, et al. Coeliac disease in Sjogren's syndrome–a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24(5):278–82.

6. Luft LM, Barr SG, Martin LO, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjogren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2003;30(12):2613–9.

7. Stagi S, Giani T, Simonini G, et al. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2005;44(4):517–20.

8. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. Br J Rheumatol 1996;35(12):1314–8

9. Betterle C, Lazzarotto F, Spadaccino AC, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2):275–9.

10. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23(4):464–83.

11. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007;5(3):184–92.

12. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43(10):2190–5.

13. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS III. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46(9):910–9.

14. Michaelsson G, Gerden B, Hagforsen E, et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol* 2000;142(1):44–51.

15. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, et al. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol* 2004;251(11):1393–7.

16. Hadjivassiliou M, Kandler RH, Chattopadhyay AK, et al. Dietary treatment of gluten neuropathy.Muscle Nerve 2006;34(6):762–6.

17. Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. Eur J *Gastroenterol Hepatol* 2002;14(4):425–7.

18. Hadithi M, Al-toma A, Oudejans J, et al. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):987–96.

19. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. Best Pract Res Clin *Gastroenterol* 2005;19(3):413–24.

20. Brar P, Lee S, Lewis S, et al. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(10):2265–9.

21. Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(11):1282–90.

22. Freeman HJ. Collagenous sprue associated with an extensive T-cell lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(2):144–6.

Riscul transmiterii virusului West Nile în România, în condiţiile invaziei de ţânţari din vara anului 2010

Col. (r.) dr. Viorel ORDEANU, Biolog Diana POPESCU, Medic vet. Marius NECŞULESCU, Biolog Simona BICHERU, Biolog Lucia IONESCU, Biolog Aurora ALEXSE, Biolog Gabriela DUMITRESCU

Centrul de Cercetări Ştiinţifice Medico-Militare, Bucureşti

Rezumat. Virusul West Nile (WNV) este un virus din grupul IV ((+)ss ARN), familia *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, specia *West Nile virus.* Este asemănător cu virusul encefalitei japoneze (complexe antigenice) şi se poate întâlni în regiuni tropicale şi temperate. Microscopia crioelectronică vizualizează virioni de 45-50 nm, sferici, acoperiţi cu un înveliş proteic relativ neted. Structura microscopică este similară cu *Dengue Fever Virus,* cu care se înrudeşte.

De obicei infectează păsările, dar poate să infecteze şi mamifere, chiar oameni, calea de transmitere la oameni fiind înţepătura ţânţarului infectat. Circa 90% dintre infecţiile umane cu WNV sunt asimptomatice. Virusul a fost identificat în anul 1937, la o femeie din Uganda, provincia West Nile; în prezent este răspândit pe toate continentele, cu mai multe tulpini. Infecţia cu WNV la om poate să prezinte trei forme clinice: infecţie asimptomatică (purtător aparent sănătos), sindrom febril (febra West Nile) şi, uneori, forma neuroinvazivă (meningita, encefalita sau meningoencefalita West Nile).

Nu se poate stabili cu precizie numărul de cazuri în întreaga lume; în SUA a pătruns în 1999 (s-a presupus un atac bioterorist mascat) şi până în 2003 a cuprins 45 de state, în Europa a fost identificat în sud: în Peninsula Balcanică, în Italia şi în Franţa. În România a fost identificat prima dată în epidemie în 1996. Sursa: păsări şi mamifere infectate, vectorul: ţânţari, în primul rând *Culex pipiens*, receptorul: animale neinfectate, inclusiv oameni, înţepaţi de ţânţari infectaţi.

Nu există încă vaccin de uz uman, numai un vaccin sintetizat pentru uz veterinar, dar nu este disponibil pe piaţă. Combaterea vectorilor: dezinsecţie, asanarea zonelor umede, plase la ferestre, haine cu mâneci lungi, substanţe insectifuge etc.

Cuvinte cheie: arbovirusuri, ţânţari, West Nile Virus

Abstract. West Nile virus (WNV) is a virus group IV ((+)ssRNA) of the family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*. Part of the Japanese encephalitis antigenic complex of viruses, it is found in both tropical and temperate regions. Cryoelectron microscopy reveal a 45–50 nm virion covered with a relatively smooth protein surface. This structure is similar to the dengue fever virus; both belong to the genus *Flavivirus* within the family *Flaviviridae.*It mainly infects birds, but is known to infect humans, horses, dogs, cats and domestic rabbits.

The main route of human infection is through the bite of an infected mosquito. Approximately 90% of West Nile Virus infections in humans are without any symptoms. WNV was first isolated from a feverish woman in the West Nile District of Uganda in 1937; virus is now widespread on all continents, with more strains.There is no way for the government to accurately measure the number of worldwide cases at this time; entered the U.S. in 1999 (we assumed a bioterrorist attack masked) until 2003 included 45 countries. In Europe has been identified in the south: in the Balkan peninsula, in Italy and France. The virus is transmitted through mosquito vectors (*Culex pipiens*), which bite and infect birds and mammals. The birds are amplifying hosts, developing sufficient viral levels to transmit the infection to other biting mosquitoes which go on to infect other birds and also humans.

There is no vaccine for humans. A West Nile virus vaccine for horses was recently licensed, but its effectiveness is unknown.West Nile control is achieved through mosquito control, by elimination of mosquito breeding sites, larviciding active breeding areas and encouraging personal use of mosquito repellents. The public is also encouraged to spend less time outdoors, wear long covering clothing, apply bug repellant and ensure that mosquitoes cannot enter buildings.

Introducere

Biologie. Virusul West Nile (WNV) este un virus din grupul IV ((+)ss ARN), familia *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, specia *West Nile virus*. Este asemănător cu virusul encefalitei japoneze (complexe antigenice) şi se poate întâlni în regiuni tropicale şi temperate. Microscopia crioelectronică vizualizează virioni de 45-50 nm, acoperiţi cu un înveliş proteic relativ neted. Structura microscopică este similară cu *Dengue Fever Virus,* cu care se înrudeşte.

Epidemiologie. De obicei infectează păsările, dar poate să infecteze şi mamifere, chiar oameni, calea de transmitere la oameni este înţepătura ţânţarului infectat. Circa 90% dintre infecţiile umane cu WNV sunt asimptomatice.

Istoric. Virusul a fost identificat în anul 1937, la o femeie din Uganda, provincia West Nile; în prezent este răspândit pe toate continentele, cu mai multe tulpini.

Clinica. Infectarea cu WNV la om poate să prezinte trei forme clinice:

1. infecţie asimptomatică (purtător aparent sănătos);

2. sindrom febril (febra West Nile); perioada de incubaţie 2-8 zile, urmată de febră, cefalee, frisoane, sudoraţie, slăbiciune, limfadenopatie, somnolenţă, dureri articulare şi simptome asemănătoare gripei iar uneori pot să apară rash truncal de scurtă durată, simptome digestive (greaţă, vomismente, scăderea apetitului sau diaree); aceste simptome dispar după 7-10 zile, dar persistă o stare de oboseală câteva saptămâni iar limfadenopatia peste două luni;

3. boala neuroinvazivă (meningita, encefalita sau meningoencefalita West Nile) are aceleaşi simptome, dar scade nivelul de conştienţă până la precomă, reflexele tendinoase sunt hiperactive în prima fază şi apoi diminuate, apar tulburări extrapiramidale, convalescenţa este lungă şi persistă fatigabilitatea; rareori poate fi infectată şi măduva spinării, cu mielită, cu sau fără encefalită, corioretinită, hepatită, miocardită, nefrită, pancreatită, splenomegalie.

Morbiditate şi mortalitate. Nu se poate stabili cu precizie numărul de cazuri în întreaga lume. În SUA a pătruns în 1999 (s-a presupus un atac bioterorist mascat) şi până în 2003 a cuprins 45 de state, cu 9 306 cazuri confirmate şi 210 decese; până în 2005 erau raportate 16 298 cazuri confirmate; în 2009 au fost spitalizate 663 cazuri de febră West Nile, din care 335 cu encefalită sau meningită, dintre care 30 au murit, însemnând o rată de mortalitate de 4,5% din cazurile grave; bolnavii simptomatici sunt doar "vârful aisbergului", proporţia faţă de bolnavii asimptomatici fiind de 1 la 150, circa 100 000, adică o mortalitate de 3 la 10 000 de oameni infectaţi.

În Europa, virusul a fost identificat în sud: Peninsula Balcanică, Italia şi Franţa. În România a fost identificat prima dată în 1996 (A. Ungureanu/Alexse, CCSMM Bucureşti); au fost 393 cazuri spitalizate, din care 17 au murit, faţă de un total estimat de peste 10 000 de persoane bolnave, majoritatea din sud-estul ţării. În perioada 1997-2000 au mai fost confirmate 39 cazuri, din care 5 au murit. În 2009 au fost confirmate două cazuri iar în 2010 au fost doi suspecţi din Tulcea, care nu au fost confirmaţi pozitiv pentru anticorpi WNV la INCDMI Cantacuzino.

Transmitere

- sursa: păsări şi mamifere infectate (sălbatice sau domestice), cum sunt raţe, gâşte, găini, curci, ciori, porumbei, cai, câini, pisici, veverite, iepuri, oameni etc., unii incriminează şi reptile;

- vectorul: ţânţari, în primul rând *Culex pipiens,* unii presupun şi transmiterea prin căpuşe; riscul creşte în sezonul cald, dacă există umiditate (ploi, furtuni) şi căldură excesive, care favorizează înmulţirea ţânţarilor (aşa cum sunt condiţiile în momentul de faţă);

- receptorul: animale neinfectate, inclusiv oameni, înţepaţi de ţânţari infectaţi.

Deşi s-a considerat că nu există transmitere directă interumană, se pare că aceasta este posibilă în expunerea ocupaţională, expunerea conjunctivală cu sânge infectat, transfuzii de sânge, transplant de organe, transmitere transplacentară sau alăptare; ca măsură de siguranţă, băncile de sânge din SUA fac şi screening de rutină pentru WNV. Termenul de **virus transmis de artropode** a fost utilizat pentru prima dată în 1942, iar din 1963 termenul de **arbovirus** a fost adoptat oficial la recomandarea Subcomitetului Internaţional de Nomenclatură Virală, denumirea exprimând un aspect epidemiologic (arthropod-borne-viruses). Arbovirusurile se menţin în natură datorită transmiterii biologice între gazdele vertebrate sensibile prin intermediul artropodelor hematofage sau prin transmitere transovariană la artropode. Specificitatea vectorială netă se întâlneşte rar. Un

virus poate fi transmis de mai multe specii de ţânţari sau căpuşe. Capacitatea vectorială depinde de: gradul de sensibilitate al artropodului, capacitatea de transmitere a virusului, longevitatea, abundenţa, posibilitatea contactului cu gazdele vertebrate.

Vectorul se infectează atunci când gazda vertebrată pe care se hrăneşte este în plină viremie. Artropodele rămân infectate toată viaţa şi pot transmite virusul transovarian şi transfazial, fiind în acelaşi timp atât vector, cât şi rezervor de virus. Afecţiunile produse de arbovirusuri sunt infecţii cu focalitate naturală transmise prin intermediul artropodelor hematofage, sunt răspândite pe toate continentele, dar distribuţia lor este strict determinată de biologia artropodului vector.

Răspândirea actuală. În Grecia au fost 32 de cazuri confirmate în iulie, din care trei decese, ajungând la 80 cu opt decese în august; în Bulgaria sunt zeci de suspecţi internaţi, dar neconfirmaţi încă. În România, pe data de 30 aug a. c., INCDMI Cantacuzino a confirmat două decese cu meningoencefalită virală având ca etiologie WNV şi încă şapte cazuri (în diferite judeţe) , care se pare că sunt doar debutul unui episod epidemic. Ca urmare, la 31 august autorităţile locale au demarat campania de dezinsecţie pentru ţânţari.

Diagnostic. În cazul pacienţilor internaţi în secţii de neurologie sau boli infecţioase, cu **diagnostic clinic** de encefalită sau meningită, care prezintă la puncţia lombară LCR clar (menigo-encefalită nebacteriană) se trimit probe la INCDMI Cantacuzino, Laboratoarele Naţionale de Referinţă (LNR) pentru Laboratorul Infecţii Transmise prin Vectori şi Entomologie Medicală (biolog Cornelia Ceianu). **Analiza de laborator** se face cu tehnica ELISA şi/sau PCR. Laboratorul de virusologie din CCSMM Secţia 1 (biolog Aurora Ungureanu şi biolog Diana Popescu) a efectuat în anii anteriori aceste analize, pe care le-au raportat periodic, pe bază de convenţie, la MS, dar în prezent analizează numai ser de cai şi păsări suspectate de infecţie WNV, pentru monitorizarea surselor de contaminare. În caz de epidemie, laboratorul se poate implica imediat.

Tratament. Tratamentul etiologic (chimioterapice antivirale) nu există în uz curent, dar se practică tratamentul simptomatic şi de susţinere a funcţiilor vitale şi tratament igieno-dietetic.

Profilaxie. Nu există (încă) vaccin de uz uman. Există un vaccin obţinut prin biosinteză, pentru uz veterinar, dar nu este disponibil pe piaţă. Se practică monitorizarea portajului şi circulaţiei virusului la păsări şi mamifere, domestice şi sălbatice, la care participă şi echipa noastră de cercetare (raportări la MApN/DM şi INCDMI Cantacuzino, comunicări ştiinţifice şi articole în reviste de specialitate). Combaterea vectorilor: dezinsecţie, asanarea zonelor umede, plase la ferestre, haine cu mâneci lungi, substanţe insectifuge (de exemplu, Autan pentru uz extern şi Vitamina B2 pentru uz intern) etc.

CCSMM se poate implica la ordin, prin Secţia de Protecţie medicală antiinfecţioasă şi Urgenţe epidemiologice, cu forţe şi mijloace specifice:

- echipa de virusologie pentru confirmare de diagnostic la oameni şi la animale (există forţele şi mijloacele, trebuie achiziţionaţi reactivi specifici ELISA şi PCR pentru WNV);
- echipa mobilă de intervenţie biologică EMI-BIO pentru expertize în teren (există forţele şi mijloacele, trebuie alocat un mijloc de transport);
- echipa de microproducţie pentru preparate specifice antiţânţari (există forţele şi mijloacele pentru acţiuni punctuale, în folosul unor unităţi militare, împreună cu CMP al DM).

Influenţa schimbărilor climatice asupra epidemiilor. În epidemiologie ne atrag atenţia mai ales zoonozele**,** zooantroponozele şi antropozoonozele, cunoaşterea **vectorilor** şi a rezervoarelor care determină dinamica bolii. Modificările factorilor climatici pot influenţa distribuţia bolilor, în corelaţie cu latitudinea, longitudinea, multe maladii având o distribuţie geografică supusă liniei izotermelor şi izochetelor. Prezicerea modificărilor şi descrierea zonelor de risc ţin cont tot de valorile izochetelor şi izotermelor. Prezicerea utilizează curent modelul biologic, prin care se încearcă modificarea diferitelor variabile implicate în transmitere, ca şi modelul statistic, ce corelează distribuţia bolilor cu factorii de mediu şi cu cei climatici. Modelul statistic este mai performant în practică, mecanismele ecologice necesitând investigaţii la scară mare, care să ţină seama de fiziologie şi etiologie, în cazul fiecărui element al ciclului vieţii, de circulaţia agenţilor infecţioşi în complexul patogen (sinecologia structurală şi dinamică). Modificările climatice sunt frecvent incriminate în extensia unor boli sau a vectorilor lor; invazia este de regulă corelată cu

mişcarea bunurilor, animalelor, persoanelor, care străbat distanţe enorme prin traficul aerian. Un factor major al climatului, vizibil, mai ales, în zonele temperate, este reprezentat de **sezonalitate**. Previziunile actuale atrag atenţia asupra încălzirii (în ipoteza că încălzirea globală ar fi un fenomen real), a creşterii temperaturilor nocturne, a reducerii zilelor cu îngheţ, precocitatea toamnelor şi deci asupra dinamicii populaţiei şi a numărului de generaţii ale vectorilor.

Cercetările pe plan mondial au drept scop elucidarea relaţiilor dintre arbovirusuri şi artropodele vectoare. Astfel, s-a stabilit că dintre cele aproximativ 534 arbovirusuri izolate 220 provin din 233 specii de culicide (ţânţari), cuprinse în 20 de genuri. Restul de până la 534 sunt transmise de ixodide (căpuşe), flebotomide (flebotomi), ceratopogonide şi simuliide (tăuni). Speciile de culicide vectoare pentru arbovirusuri în România sunt încadrate în 6 genuri şi sunt larg răspândite pe tot teritoriul ţării noastre. Arbovirusurile transmise de culicidele vectoare sunt: West Nile, Tahyna şi Batai. Circulaţia acestor virusuri a fost semnalată în România prin izolarea virusului din culicide capturate în natură (Drăgănescu 1979, Arcan et al. 1974, Ungureanu et al. 1988, Nicolescu et al. 1991) şi prin depistarea anticorpilor la om şi animale (mamifere, păsări sălbatice şi domestice), stabilindu-se o schemă generală de distribuţie a acestora pe teritoriul ţării noastre.

Dacă virusul Batai nu este prezent la om, Virusul West Nile are o distribuţie destul de uniformă pe teritoriul ţării, cu o seropozitivitate de 4,4-7,1%, dar ajungând la 10,2% în populaţia umană; în medie seropozitivitatea este de 5,5%, dar atinge şi 17,3% la animalele domestice. În perioada iulie-octombrie 1996, în partea de sud-est a României s-a înregistrat cea mai mare epidemie de meningoencefalită cu virusul West Nile de până în prezent (Tsai et al. 1998, Nicolescu 1998). Aspectele relevate de epidemia de meningoencefalită provocată de virusul West Nile în România arată că **febra West Nile** (gripa de vară) este o boală care îşi face apariţia şi în Europa, unde se poate manifesta sub forme grave. De aceea, în prezent este necesară extinderea şi aprofundarea cunoaşterii populaţiilor de culicide potenţial vectoare pentru arbovirusuri, inclusiv pentru WNV, ca şi a sistemelor vectoriale existente la noi în ţară şi a implicării lor în patologia umană, în vederea prevenirii şi combaterii unor îmbolnăviri grave la om.

Din cele peste 500 arbovirusuri cuprinse în Catalogul Internaţional al Arbovirusurilor, peste 90 pot provoca infecţii clinice şi subclinice la om, iar dintre acestea aproximativ 31 pot fi asociate cu sindroame clinice ca: boli febrile generalizate, febre hemoragice, meningite, encefalite, meningoencefalite. Din rapoartele OMS reiese că în ultimii 15 ani s-a constatat o tendinţă de extindere a infecţiilor produse de arbovirusuri. S-au semnalat de asemenea cazuri de infecţie cu virusuri de import ca: febra West Nile, febra hemoragică Crimea-Congo, Denga hemoragică, febra Văii de Rift, febra Lassa, boala Marburg. Unele dintre aceste virusuri sunt importante pentru sănătatea publică la scară mondială sau pe mari zone geografice prin morbiditatea şi mortalitatea induse, cât şi prin măsurile care se impun pentru prevenirea epidemiilor, iar toate aceste virusuri sunt considerate şi potenţiali agenţi biologici.

Distribuţia geografică a infecţiilor arbovirale, atât ca zoonoze cât şi ca infecţii umane, este determinată strict de biologia artropodelor vectoare. Practic sunt răspândite pe toate continentele cu particularităţi legate de condiţiile geoclimatice, vectori şi gazdele vertebrate. Factorii care favorizează propagarea interregională a acestor virusuri sunt: modificările ecologice care influenţează creşterea populaţiilor de artropode şi alte gazde; pătrunderea omului în habitatele artropodelor şi rozătoarelor, despăduririle, irigaţiile, urbanizarea extensivă necontrolată, mişcările de populaţie, intensificarea mijloacelor de transport, comerţul cu animale şi păsări.

S-a semnalat extinderea geografică a unor arboviroze: encefalita japoneză s-a extins din Japonia în sud-estul Siberiei, până în India şi Malaezia; virusul *encefalitei ecvine de Est* a fost izolat şi în Filipine, Tailanda, Europa; virusul *Chikungunya* , izolat iniţial în Tanganyka, are astăzi un rol important în etiologia unei febre hemoragice din Asia de sud-est; virusul *febrei Văii de Rift* s-a extins în Egipt până la bazinul Mării Mediterane; febra galbenă s-a semnalat în 2001 în Peru, regiunea Amazonului şi în Siberia; forme de febră hemoragică Crimea-Congo s-au raportat în Albania şi Kosovo (zona musulmană, în care populaţia refuză vaccinarea). Interesant pentru febra galbenă este faptul că deşi în Asia de sud-est există vectorul *Aedes aegypti* şi populaţie receptivă,

această boală nu este întâlnită. Se presupune că prezenţa altor virusuri din grupul B ar putea produce o excluziune. Interesantă este şi absenţa parţială sau totală a encefalitelor în anumite regiuni ale globului, absenţă care ţine doar în parte de distribuţia vectorilor specifici, dar cel puţin pentru Orientul Apropiat se consideră că este vorba despre o rezistenţă încrucişată a virusurilor înrudite antigenic (JE), ca urmare a infecţiei inaparente produse de virusul *West Nile.*

Arbovirusuri care produc meningite, encefalite, meningoencefalite. După inocularea virusului prin înţepătura vectorului, acesta se multiplică la nivelul ţesutului subcutan, de unde, prin vasele limfatice, ajunge şi se fixează în ganglionii limfatici regionali. În această fază plasma conţine un număr mare de virioni. Simptomatologia caracteristică în faza viremică este asemănătoare tuturor infecţiilor arbovirale: cefalee, febră, mialgii, artralgii. Probabilitatea invaziei sistemului nervos central (SNC) depinde de nivelul viremiei şi se manifestă prin fotofobie, cefalee puternică, redoarea coloanei vertebrale, fenomene digestive. În SNC leziunile constau în invazia de mononucleare şi formarea de manşoane perivasculare, inflamaţie meningeală, degenerare neuronală, necroză. Letalitatea este cuprinsă între 0,5-60%, în funcţie de agentul patogen cauzal. Meningoencefalitele arbovirale pot fi transmise atât prin intermediul ţânţarilor, cât şi prin căpuşe. De cele mai multe ori, aceste virusuri provoacă îmbolnăviri benigne, febrile sau cel mult un sindrom meningeal cu lichid cefalorahidian (LCR) clar.

Se cunosc şi arbovirusuri care în mod obişnuit determină îmbolnăviri de tipul febrei generalizate sau al celor hemoragice, dar care pot produce ocazional encefalite în funcţie de condiţiile particulare (cantitatea de virus, receptivitatea şi rezistenţa organismului uman, vârsta). În această categorie de virusuri se încadrează virusul West Nile, Denga, Febra Galbenă, Bhanja, Febra de căpuşe de Colorado etc. În zonele de mare endemicitate a unor encefalite, aproape toată populaţia poate fi infectată, dar majoritatea infecţiilor sunt inaparente (se citează în cazul encefalitei de St. Louis că, pentru un caz clinic se înregistrează 500-1 000 infecţii subclinice). Sezonalitatea encefalitelor ca şi repartiţia geografică reflectă în mare măsură sistemul ecologic care asigură ciclul evolutiv al infecţiei şi în mod deosebit depinde de biologia artropodului vector.

Sursa de infecţie sau rezervorul natural de virus îl constituie gazdele vertebrate, nevertebrate şi artropodele hematofage. Rezervorul vertebrat de virus: mamifere mici, rozătoare mici, reptile, lilieci, amfibieni şi păsări. Persistenţa virusului în focarul natural este asigurată de ciclul gazdă vertebrată → artropod → gazdă vertebrată sau om. Cârtiţele, liliecii, reptilele, rozătoarele mici asigură persistenţa virusurilor peste iarnă, fiind sursa de infecţie în anul următor. Păsările au un rol deosebit în special în epidemiologia arbovirusurilor, pentru că ele reprezintă atât rezervorul de virus (au o fază viremică lungă de 100 zile), cât şi mijlocul de răspândire a acestora. Artropodele rămân infectate toată viaţa şi transmit virusul transovarian la generaţiile următoare, fiind în acelaşi timp rezervoare şi vectori de arbovirusuri. Este cunoscută categoria de **gazde de amplificare,** care sunt gazde vertebrate ce favorizează creşterea numărului de îmbolnăviri la om şi care de regulă preced apariţia unei epidemii. Păsările şi porcii sunt gazde de amplificare pentru virusul encefalitei japoneze, caii şi păsările pentru virusul *West Nile,* maimuţele pentru virusul febrei galbene, ovinele şi bovinele pentru virusul Crimea-Congo şi virusul febrei Văii de Rift etc.

Căile de transmitere în infecţiile arbovirale

Transmiterea biologică. Vectorul se infectează când gazda vertebrată pe care se hrăneşte se află în plină viremie. Virusul se multiplică iniţial în tubul intestinal al artropodului, după care traversează bariera intestinală şi pătrunde în glandele salivare, unde se multiplică masiv. După 10-12 zile, vectorul infectat poate transmite virusul la alte gazde. Acest ciclu este esenţial pentru transmiterea arbovirusului de către vector. Ciclul de viaţă al unui artropod este dependent de temperatură. Activitatea maximă a ţânţarilor se desfăşoară la 25-35^{0}C, la 6^{0}C femelele mor în 24 h, iar la 15-16^{0}C nu mai înţeapă pentru a se hrăni. Dacă s-au infectat sugând sânge de la bolnavi, multiplicarea virusului în cadrul perioadei de incubaţie extrinsecă încetează dacă ţânţarii sunt menţinuţi la 18^{0}C.

Arealul infecţiilor cu arbovirusuri este influenţat de anumite obiceiuri ale vectorilor, şi anume: intervenţia ţânţarilor în transmiterea febrei galbene este legată de nivelul la care trăiesc şi

activează aceştia. Pentru ca un vector să fie eficace trebuie să se infecteze uşor şi să transmită virusul, contactele cu gazda vertebrată să-i asigure infectarea, iar acesta să transmită virusul la noi gazde sensibile şi să aibă toate condiţiile climatice favorabile de multiplicare. Specificitatea vectorială se întâlneşte foarte rar; în mod obişnuit ţânţarii nu se infectează cu virusuri transmise de căpuşe şi viceversa, dar sunt posibile excepţii, care au fost confirmate experimental.

Transmiterea mecanică. S-a demonstrat în laborator posibilitatea transmiterii mecanice a unor virusuri (virusul encefalitei ecvine poate fi transmis de un ţânţar din genul *Aedes* în primele 7 ore de la prânzul infectant cu acelaşi randament ca în cazul folosirii unui ac contaminat), modalitate care ar putea fi realizată şi în natură, explicând arbovirozele explozive în cursul cărora mii de gazde vertebrate sunt infectate în câteva săptămâni.

Transmiterea digestivă. Infecţia cu virusul encefalitei de căpuşă poate fi transmisă prin consumul de lapte crud de oaie, capră, vacă sau preparate proaspete de brânză. S-a demonstrat că virusul poate persista în produsele lactate aproximativ 60 de zile.

Transmiterea aerogenă. S-au semnalat infecţii prin inhalare de praf contaminat cu dejecte de rozătoare sau căpuşe, ca şi la personalul care manipulează tulpini de arbovirusuri în cursul anumitor procedee de laborator. Transmiterea aerogenă ar putea face posibilă utilizarea unor arbovirusuri ca armă biologică deosebit de periculoasă.

Receptivitatea omului. La infecţiile cu arbovirusuri receptivitatea omului este generală, dar gravitatea bolii este determinată de agentul patogen cauzal pe de o parte şi de particularităţile ce ţin de individ pe de altă parte. Cu excepţia febrei galbene urbane, denga şi infecţia cu virusul Chikungunya, infecţia umană constituie un accident biologic care închide de regulă ciclul celor mai multe arboviroze. Arbovirozele sunt afecţiuni cu focalitate naturală, omul infectându-se atunci când pătrunde în focarele naturale, în zone epidemice sau endemice pentru anumite arbovirusuri. Receptivitatea este generală, dar particularităţile epidemiologice se răsfrâng asupra grupelor de risc din care fac parte pădurarii, muncitorii forestieri, vânătorii, agricultorii, turiştii, militarii aflaţi în campanie sau în diverse activităţi specifice armatei în timp de pace sau campanie. Există posibilitatea migrării infecţiei pe zone largi prin circulaţia grupurilor de maimuţe şi deplasarea ţânţarilor duşi de vânt, astfel răspândindu-se infecţia cu febră galbenă în America Centrală şi de Sud. S-a demonstrat şi în Africa migrarea infecţiei la maimuţe prin ţânţarii transportaţi de vânt (aşa se explică apariţia infecţiei pe o insulă din Lacul Victoria situată la 70 de km de ţărm).

În regiunile de endemicitate se instalează o rezistenţă naturală a populaţiei pentru virusurile care circulă în zonă, pericolul apare pentru cei care pătrund în aceste zone cu diferite ocazii. Imunitatea în infecţiile arbovirale este de lungă durată. Imunitatea dobândită prin boală pare să fie protectoare şi de lungă durată, însă nu există studii care să confirme această ipoteză.

Emergenţa bolilor transmise prin vectori. Pe plan global se desfăşoară un intens proces de emergenţă şi reemergenţă a unor boli infecţioase. De importanţă maximă între acestea sunt bolile transmise prin vectori, deoarece ele se instalează pe teritorii foarte întinse, în urma unor procese îndelungate de adaptare prin care agentul patogen devine parte integrantă a unor cicluri de transmitere complexe în care sunt implicate gazde vertebrate şi nevertebrate din ecosistemele locale, iar odată instalate în teritoriile respective ele sunt extrem de greu de eliminat. Recrudescenţa bolilor transmise prin vectori este în principal determinată de schimbările climatice şi de mediu actuale, ca rezultat al unor cauze antropogene.

În România se înregistrează reemergenţa unor arboviroze şi o creştere a riscului de reintroducere a malariei, boli cu implicaţii deosebite pentru sănătatea publică. După epidemia din anul 1996, peste 800 de cazuri de infecţii neurologice grave cu WNV şi peste 5% decese, şi peste 100 000 infecţii de intensitate medie (gripa de vară) şi inaparente, pe un teritoriu depăşind 80 000 km în sudul ţării, infecţiile cu virusul *West Nile* au continuat să se înregistreze până în prezent în fiecare an. În perioada 1997-2001, s-au confirmat 62 de infecţii neurologice cu WNV, cu 7% decese şi adesea cu sechele la foştii bolnavi. În ultimii doi ani numărul lor a crescut: în 2001 s-au înregistrat 22 de cazuri grave. Numărul infecţiilor de intensitate medie sau inaparente a rămas necunoscut, dar se poate presupune că a fost de câteva mii sau mai mult. Circulaţia permanentă în ultimii ani a virusului *West Nile* în România a avut loc în contextul intensificării răspândirii acestui

virus pe plan global, concretizată în epidemii şi epizootii, unele persistând mai mulţi ani, în Italia, Franţa, Rusia, Israel, Tunisia, Maroc, care s-au extins începând cu 1999 şi în SUA. În acest an virusul a fost pus în evidenţă în Canada şi în insulele Cayman. Pe lângă infecţiile cu virusul *West Nile*, în România au fost înregistrate în ultimii ani şi infecţii cu virusul *Tahyna*, mai ales în zone situate de-a lungul Dunării. De asemenea, în apropiere de Mediaş persistă un focar de encefalită de căpuşă, iar pe zone întinse din sud-estul ţării apar numeroase cazuri de febră butonoasă.

Concomitent, circulaţia altor arbovirusuri se intensifică pe plan global, exemplul cel mai apropiat geografic fiind apariţia bolii *blue tongue*, produsă de un orbivirus transmis de Culicoizi, în Macedonia şi Kosovo, şi focare de febră hemoragică Crimea-Congo în Albania şi Kosovo. Circulaţia arbovirusurilor transmise de ţânţari (fam. *Culicidae*) şi căpuşe (fam. *Ixodidae*) este favorizată de încălzirea globală actuală şi de modificările din mediu. Aceste fenomene determină atât extinderea arealelor de distribuţie a artropodelor vectoare şi apariţia unor populaţii ale acestora cu efective foarte ridicate, cât şi modificări în ecologia şi biologia unor specii de gazde vertebrate (păsări care transportă virusurile respective la mari distanţe, mamifere, populaţii umane tot mai numeroase care trăiesc în condiţii favorizante pentru amplificarea şi transmiterea acestor virusuri, inclusiv în mediul urban).

Reemergenţa puternică a unor arboviroze şi creşterea riscului de reemergenţă a bolilor transmise de ţânţari în Europa sunt favorizate de încălzirea globală actuală şi de modificările din mediu, care determină atât extinderea arealelor de distribuţie a artropodelor vectoare şi apariţia unor populaţii ale acestora cu efective foarte ridicate şi asigură posibilităţile de completare a ciclului biologic, de amplificare sau de transmitere a agenţilor patogeni în condiţiile de mediu respective, cât şi modificări în ecologia şi biologia unor specii de gazde vertebrate: păsări care diseminează virusuri la mari distanţe; mamifere şi populaţii umane tot mai numeroase care trăiesc în condiţii favorizante pentru menţinerea agenţilor patogeni, inclusiv în mediul urban, existenţa unor populaţii umane lipsite de imunitate faţă de agenţi patogeni importaţi etc. Un alt factor ce contribuie la reemergenţa acestor boli este circulaţia actuală intensă a unor grupuri mari de oameni din motive economice, turistice, militare, refugiaţi etc. care favorizează transportul, introducerea şi transmiterea unor agenţi patogeni în noi teritorii, anterior indemne.

În România, pe lângă aceste elemente globale se adaugă factori locali, împreună ducând în prezent la reemergenţa şi/sau la creşterea riscului de reemergenţă a unor boli. Elementul local cel mai important este reprezentat de fauna de insecte **şi/sau alte artropode vectoare, reprezentate prin populaţii ale căror caracteristici ecologice (efective numerice, distribuţie spaţială, fenologie etc.) variază în timp şi spaţiu în funcţie de modificările factorilor climatici şi de mediu locali. În ultimii ani variaţia acestor factori, determinată de cauze naturale şi/sau economico-sociale, a avut caracter favorizant pentru menţinerea şi dezvoltarea populaţiilor de vectori, determinând o evoluţie permanent îngrijorătoare a acestei faune. Efectivele populaţiilor de vectori au crescut din cauza proliferării habitatelor de dezvoltare a larvelor atât în ecosistemele natural, cât şi în cele antropizate (prin fragmentarea ecosistemelor agrare în urma revenirii la agricultura de tip tradiţional pe loturi mici de pământ; pe reţeaua de canale de irigaţie nefuncţionale; în urma degradării unor amenajări hidrotehnice sau a celor de pe lacurile de acumulare şi agrement, în gospodăriile individuale rurale unde se cresc vite, se face grădinărit, în mediul urban unde există o mare varietate de habitate larvare). În plus, acţiunile de dezinsecţie sunt adesea sporadice şi ineficiente.**

Favorizarea dezvoltării speciilor de ţânţari vectori de arbovirusuri şi a **anofelismului urban** din cauza existenţei a numeroase şi variate tipuri de habitate de dezvoltare a larvelor: subsoluri inundate, gospodării de tip rural în interiorul oraşelor, inclusiv în Bucureşti, unde uneori se cresc păsări, porci şi chiar vite şi unde apar numeroase focare larvare în habitate legate de reţelele de termoficare şi cele de apă şi canalizare, de degradarea amenajărilor în zonele de agrement, existenţa unor zone de tip "maidan" cu depozite de gunoaie etc. Populaţiile de vectori cu efective ridicate s-au extins în zone degradate de inundaţii, alunecări de teren, defrişări etc.

Condiţiile climatice şi de mediu actuale favorizează şi dezvoltarea populaţiilor de căpuşe vectoare nu numai în ecosistemele naturale, ci şi în cele antropice; în ultimii ani se înregistrează

extinderea arealelor de distribuţie a ixodidelor în ecosistemele antropice. Condiţiile actuale de mediu favorizează în mare măsură dezvoltarea şi menţinerea unor populaţii abundente de culicide vectoare şi adesea de căpuşe în imediata vecinătate a omului, atât în mediul rural, cât şi în cel urban.

Toate aspectele actuale privind bolile transmise prin vectori, prezentate şi concretizate prin intensificarea circulaţiei globale a unor arbovirusuri şi creşterea riscului de reapariţie a malariei mai ales în Europa, capătă noi dimensiuni în contextul internaţional actual. Prezenţa unor populaţii abundente de insecte şi a altor artropode vectoare reprezintă unul dintre factorii de risc importanţi pentru sănătatea publică prin diseminarea şi transmiterea unor agenţi patogeni care ar putea avea rolul de armă biologică.

Profilaxie. *Măsurile de protecţie individuală* vizează în primul rând evitarea înţepăturilor de ţânţari sau de căpuşe. În cazul apariţiei primelor semne de boală, individul trebuie să se prezinte imediat la serviciul de specialitate, unde medicul va lua măsurile ce se impun în această situaţie. Măsurile de protecţie împotriva agenţilor vectori presupun, în primul rând, măsuri individuale de protecţie. Protecţia faţă de ţânţari: plasă de sârmă, naylon sau tifon la ferestre, uşi, guri de aerisire, intrarea în corturi; pologuri de tifon deasupra paturilor, eventual impregnat cu insecticide persistente de tipul piretroizilor de sinteză; protecţia feţei şi a gâtului cu plasă şi a mâinilor cu mănuşi. *Măsurile de protecţie generală* ar fi ideal dacă s-ar aplica înainte de a se pătrunde în zonele respective şi în funcţie de caracteristicile epidemiologice ale acestora.

Măsurile generale prevăd şi utilizarea produselor insecticide conform instrucţiunilor WHO/CTD/WHO PES/97,2 şi care presupun:

- insecticide pentru tratamente reziduale în spaţii închise

Insecticidul	Structura chimică	Cantitate (g s.a.*/m^2)	Remanenţă (luni)	Mod de acţiune
Malathion	OP	2	2 – 3	Contact
Deltamethrin	PY	0,02 – 0,05	2 – 3	Contact
Lambda–cyhalothrin	PY	0,02 – 0,03	3 – 6	Contact

s.a. = substanţă activă, OP = compus organofosforic, PY = piretroid de sinteză

- insecticide pentru tratamente în exterior

Insecticid	Structura chimică	Doza de s.a. g/ha	
		Aerosoli reci	Ceţuri
Doclorvos	OP	150	200 – 300
Malathion	OP	112 – 693	500 – 600
Pirimiphos–metyl	OP	230 – 330	180 – 200
Deltamethin	PY	0,5 – 1,0	–
Permetrin	PY	5	10

Spaţiile exterioare sunt dezinfectate şi dezinsectizate cu aerosoli sau ceaţă caldă, folosind, în funcţie de întinderea ariei de tratat, aparate portabile, echipament montat pe maşini, elicoptere.

- insecticide utilizate în combaterea larvelor de ţântari

Insecticid	Structura chimică	Doza s.a. 1g/ha	Formulare	Durata efectului (săptămâni)
Malathion	OP	220 – 1000	CE,GR	1 – 2 (2100)
Piriproxyfen	Regulator de creştere	5 – 10	CE,GR	4 – 12 >5000
Temephos	OP	56 – 112	CE,GR	2 – 4
Diflubenzuran	GR regulator de creştere	25 – 100	GR	2 – 6 >4640
Bacilul thuringensis	Insecticid bacterian	în funcţie de formulare	Suspensii, granule	1 – 2 >30.000 1 – 2 >5000

Pentru distrugerea cuiburilor larvare, în special a celor din apele stătătoare, se pot folosi tehnici de aspersare cu produsele insecticide menţionate.

BOLI INFECŢIOASE TRANSMISE DE ŢÂNŢARI

Febra West Nile. **Virusul West Nile face parte din familia *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, serogrupul virusului encefalitei japoneze (JE). Este transmis în natură într-un ciclu enzootic pasăre (rezervor) la ţânţari (vector). Puii din cuiburi şi păsările tinere dezvoltă viremii cu titru ridicat şi de lungă durată şi constituie principalul rezervor de virus. Competenţa vectorială a ţânţarilor este determinată de caracteristicile de specie: capacitatea de a se infecta şi a deveni infectant şi preferinţele de hrănire care influenţează nivelul contactului cu gazda vertebrată viremică. Speciile ornitofile sau segmente de populaţie cu preferinţe ornitofile sunt implicate ca vectori atât în ciclurile enzootice şi epizootice, cât şi în transmiterea virusului la om. S-a observat la anumite specii de ţânţari considerate ornitofile că odată cu creşterea densităţii populaţiilor preferinţa de hrănire nu mai este aşa de strictă şi femelele se hrănesc, cu rată ridicată, şi pe mamifere, inclusiv pe om.**

Creşterea densităţii populaţiilor de ţânţari şi reducerea perioadei de incubaţie extrinsecă odată cu creşterea temperaturii ambiente determină desfăşurarea cu rapiditate a ciclurilor de transmitere a virusului şi amplificarea cantităţii de virus circulant în natură (transmitere epizootică) care iniţiază ciclul de transmitere epidemică. Omul şi mamiferele în general, devenind gazde accidentale pentru WNV, nu se constituie în verigi ale ciclului de transmitere, deoarece dezvoltă o viremie de scurtă durată şi titru scăzut, sub nivelul pragului de infectare pentru ţânţari. Vectorul reprezintă veriga slabă a ciclului de transmisie, verigă ce poate fi atacată prin acţiuni ţintite de control al populaţiilor de ţânţari, cu efect direct de întrerupere a transmiterii virusului.

Păsările reprezintă rezervorul de virus din cadrul ciclului de transmitere a virusului WN. Datele de filogenie moleculară obţinute pentru tulpinile de virus WN izolate în Europa demonstrează originea africană a virusului. Se presupune că virusul este introdus în Europa de păsări migratoare. Mecanismele acestui proces nu sunt încă elucidate: fie păsările care au o viremie îndelungată se constituie ca rezervor de virus în zonele în care staţionează vara, fie poartă virusul în stare latentă şi acesta este reactivat în urma scăderii rezistenţei păsărilor după efortul şi consumul de energie uriaş făcut în timpul migraţiei. De asemenea, păsările pot transporta pe corpul lor acarieni, căpuşe care odată infectaţi cu virus WN devin purtători tot restul vieţii, îl pot transmite transovarian la descendenţi şi pot infecta alte păsări în special în cuiburi.

Studiul serologic la păsări oferă informaţii valoroase cu privire la nivelul de activitate al virusului în natură, informaţii ce au implicaţii practice imediate în prevenţia transmiterii la om. Astfel, în cazul unui arbovirus înrudit care circulă de asemenea într-un ciclul păsări ţânţari (virusul encefalitei de St. Louis) experienţa a demonstrat că există un interval de 2-3 săptămâni între înregistrarea seroconversiei la păsările sentinelă şi momentul apariţiei cazurilor de îmbolnăvire la om. Acest timp poate fi folosit cu eficienţă pentru operaţiunile de combatere a vectorilor, având ca rezultat final întreruperea transmiteri virusului. Ţânţarii reprezintă **veriga slabă** a ciclului de transmitere, singura care poate fi controlată de către om.

Virusul WN a fost izolat prima dată din sângele unei femei febrile din districtul West Nile, Uganda în anul 1937, apoi a fost izolat de la oameni bolnavi, păsări şi ţânţari începând cu anul 1956. Virusul a fost încadrat în serogrupul encefalitei japoneze, iar distribuţia lui geografică include, pe lângă Africa, Europa, Rusia europeană şi asiatică, Asia de Sud, Orientul Apropiat şi din 1999 şi pe continentul american în SUA şi Canada. Epidemii produse de virusul WN: Israel 1950-1954, 1957, 2000; Africa de Sud 1974,1983,1984; Franţa 1962-1964,1966; România 1996.

Izbucnirile epidemice provocate de virusul WN în ultimi cinci ani subliniază o creştere a patogenităţii acestui virus ca şi o extindere a ariei de răspândire. După 1996 s-au semnalat epidemii sau epizootii în: Tunisia 1997; Cehia 1997; Italia 1998; Israel 1998; Rusia 1999; SUA 1999; Franţa 2000; Israel 2000; Canada (păsări) 2001; SUA 2001. Specialiştii sunt de acord că păsările sălbatice sunt instrumentul de introducere a virusului în arealele temperate din Europa în timpului zborului migrator. Virusul este inoculat la populaţie prin femelele de ţânţari care se hrănesc cu sângele

păsărilor infectate; specialişti din Israel au afirmat că izbucnirea epidemică cu WNV din anul 2000 a oglindit aproape exact ruta păsărilor migratoare. Deşi focarele naturale pentru infecţia cu virusul WN sunt în principal situate în ecosisteme umede (delta râurilor, zone inundate) şi sunt caracterizate prin ciclul păsări-ţânţari, căpuşele pot servi la substituirea vectorilor şi forma ciclul păsări-căpuşe în habitate încălzite. În anumite circumstanţe uneori poate funcţiona şi ciclul broaşte-ţânţari.

În Europa circulaţia virusului WN este confirmată în două tipuri de bază ale ciclurilor şi ecosistemelor: ciclul rural (silvatic) – păsări sălbatice obişnuite de apă şi ţânţari ornitofili; ciclul urban – păsări sinantrope sau domestice şi ţânţarii, în principal *Culex pipiens* sau *Culex modestus*, care se hrănesc pe păsări sau oameni. Principalul ciclu este cel rural, dar în Bucureşti în 1996, în cursul epidemiei cu virus WN a predominat ciclul urban de transmitere. Persistenţa virusului WN în focarele endemice de boală din zona temperată a Europei s-ar putea face prin două mecanisme: virusul poate persista în femele de Culex care hibernează, larvele infectate transovarian sau infecţiile cronice în gazdele vertebrate (păsări sau broaşte); virusul mai poate fi reintrodus continuu prin păsările migratoare infectate cronic de la focarele naturale tropicale sau subtropicale. În consecinţă, creşterea activităţii virusului WN în Africa poate fi urmată, cel puţin în următorii ani, de epidemii reale de febră WN în Europa.

Infecţia produsă de virusul WN la om este de regulă o boală febrilă, asemănătoare cu gripa, având o perioadă de incubaţie de 3-6 zile, cu debut brusc, febră moderată 3-5 zile, uneori bifazică, cefalee frontală, mialgii, artralgii,conjunctivită, dureri retroorbitale, uneori erupţie (maculopapulară sau rozeolară), limfadenopatie, anorexie, dureri abdominale, diaree şi simptome respiratorii. Sub 15% din cazuri pot evolua cu meningite sau encefalite acute cu lichid clar (asociate cu rigiditate cervicală, vomă, confuzii, somnolenţă, tremurul extremităţilor, reflexe anormale, convulsii, pareze şi comă), hepato-splenomegalie, hepatită, pancreatită şi miocardite. Vindecarea este completă, mai rapidă la copii şi persoanele tinere – adulte, uneori acompaniată timp îndelungat de mialgii şi slăbiciune. Nu s-au semnalat sechele permanente, iar cazurile mortale s-au întâlnit la persoane de peste 50 de ani.

Circulaţia virusului şi implicarea lui în neuroinfecţiile umane au fost semnalate în România încă din anii ‘60. S-au identificat anticorpi în populaţia umană, la păsări şi la animale domestice localizate în vestul, estul şi sudul ţării. În urma **studiului seroepidemiologic** efectuat în colectivul de virusologie din Centrul de Cercetări Ştiinţifice Medico-Militare faţă de unele arbovirusuri s-a stabilit că circulaţia actuală a virusului West Nile în România este semnalată practic în toate zonele ţării ca şi în Bucureşti, producând infecţii la om dar şi la animale domestice.

În România sunt condiţii propice de climă, temperatură, umiditate şi o populaţie bogată de culicide care determină biotopi favorabili constituirii de focare naturale pentru virusul WN. Delta Dunării, lacurile din nordul Dobrogei, care constituie zone de cuibărit sau de tranzit pentru numeroase păsări migratoare şi ubicvitare, ca şi traseele de migraţie ce străbat ţara venind din Africa, creează condiţii de introducere în fiecare an a virusului WN. Pe de altă parte, multitudinea de gazde şi vectori care menţin şi transmit virusul descendenţilor constituie mecanismul de menţinere a virusului WN în focarele naturale.

În aceste condiţii a apărut epidemia de meningoencefalită din Bucureşti şi judeţele din sudul ţării în vara-toamna anului 1996. În perioada iulie-octombrie au fost spitalizaţi 835 de bolnavi cu neuroinfecţie acută virală. Diagnosticul etiologic a fost stabilit în Laboratorul de Arbovirusuri din Centrul de Cercetări Ştiinţifice Medico-Militare, prin examinarea serurilor de la bolnavi faţă de antigenul virusului WN prin testul clasic al hemaglutinoinhibării (HAI). Rezultatele serologice au evidenţiat anticorpi specifici cu creştere în dinamică faţă de virusul WN, stabilind că infecţia a fost transmisă prin înţepătura de ţânţari care conţineau virusul.

Diagnosticul de infecţie arbovirală acută produsă de virusul WN a fost apoi confirmat şi de Laboratorul de Febre Hemoragice şi Arbovirusuri Pasteur (Paris, Franţa). Ulterior, după stabilirea virusului implicat în epidemie, echipa de la CDC (SUA), venită în România să studieze epidemia, a testat prin ELISA IgM WN probe de ser de la 509 pacienţi; la 393 s-a confirmat o infecţie acută cu virusul WN. S-au înregistrat 42 de morţi, dintre care 17 au fost diagnosticaţi cu infecţie WN.

Studiile efectuate în acea perioadă în Bucureşti prin testarea anticorpilor anti virus WN în sânge au stabilit că în perioada epidemiei cel puţin 100 000 de persoane au fost infectate cu virus, dar au dezvoltat o formă uşoară de boală. În aceeaşi perioadă s-a capturat un număr mare de ţânţari (specialişti din Institutul Cantacuzino şi CDC-Fort Collins, SUA). S-au recoltat seruri de la păsări domestice şi sălbatice, inclusiv vrăbii, stârci etc. care au fost testate. Cercetătorii americani au izolat o tulpină de virus WN dintr-un lot de 50 de ţânţari capturaţi din scările a trei blocuri din sectorul 3 al Capitalei la laboratoarele CDC în 1997 – tulpină RO 97-50 şi care este, pe baza analizei moleculare, asemănătoare cu tulpina Senegal 1993. Izolările de tulpini din anii 1994 şi 1996 din nordul Africii sugerează creşterea transmisiei enzootice a virusului WN.

Programul de supraveghere pentru infecţia cu virus WN iniţiat de Ministerul Sănătăţii pentru Bucureşti şi 15 judeţe din sud-estul României, începând cu 1997, a permis monitorizarea anuală a infecţiilor acute virale ale SNC şi examinarea probelor de ser şi LCR pentru virusul WN. Astfel, în perioada 1997-2001 s-au înregistrat 1 906 cazuri clinice spitalizate cu infecţii virale acute ale SNC din Bucureşti şi 15 judeţe din sud-estul României. S-au identificat 61 de pacienţi cu boală acută produsă de virusul WN (meningite 67,7%, meningoencefalite 29%, encefalite 3,4% şi un procentaj de mortalitate de 10,3%). Distribuţia pe ani a cazurilor pozitive WN a fost următoarea: 15 cazuri în 1997; 5 cazuri în 1998; 7 cazuri în 1999, cu 2 decese; 13 cazuri în 2000, cu 2 decese; 22 cazuri în 2001. Debutul îmbolnăvirilor s-a situat între lunile aprilie şi octombrie, factorii determinanţi fiind creşterea temperaturii, umidităţii şi densitatea populaţiei de vectori. Rezultatele investigaţiilor demonstrează că arbovirusul WN este activ pe teritoriul României şi este implicat în etiologia unor meningite şi meningoencefalite acute virale.

În condiţii favorabile desfăşurării ciclurilor de amplificare virală în natură, virusul WN îşi menţine un potenţial de declanşare a focarelor epidemice. În consecinţă este necesară: continuarea supravegherii cazurilor de îmbolnăviri acute virale ale SNC nu numai în zona de sud, ci şi în alte zone, în special în estul şi vestul ţării; supravegherea şi controlul populaţiei de ţânţari vectori de arbovirusuri; informarea populaţiei din zonele de risc în care s-au identificat cazuri pozitive cu privire la acţiunile de prevenire a îmbolnăvirilor prin măsuri personale de limitare a contactului cu ţânţari sau căpuşe în locuinţe sau în mediul înconjurător; forurile de decizie trebuie să cunoască în permanenţă distribuţia focarelor de îmbolnăviri cu arbovirusuri pentru a recomanda măsurile de protecţie pentru cei care pătrund pentru diverse activităţi în aceste zone.

Până în urmă cu 10 ani, bolile transmise prin vectori erau o problemă a câtorva zone pe glob. În ultimii ani aceste boli au devenit o problemă de sănătate pe plan mondial atât prin epidemiile provocate de unele virusuri cunoscute a fi benigne cum este virusul WN, cât şi prin apariţia unor afecţiuni noi şi deosebit de periculoase datorită transmiterii interumane, ca şi extinderea în alte teritorii. Apariţia infecţiei cu virusul WN pe continentul american, din anul 1999, a dus la studii intense, măsuri de urmărire şi prevenire şi o strictă monitorizare a cazurilor de boală la om, păsări (în special ciori), populaţii de ţânţari; acum 49 state americane au WNV prezent.

Concluzii

În România există premise pentru izbucnirea unei epizootii dublate de epidemie de febră West Nile, în luna septembrie 2010. Dintre aceste cazuri ar putea să apară simultan câteva zeci sau sute de complicaţii meningo-encefalitice, care vor necesită internare în secţii de boli infecţioase, recoltare de LCR şi diagnostic virusologic. Centrul de Cercetări Ştiinţifice Medico-Militare dispune de forţe şi mijloace specifice pentru a participa activ, în cadrul Sistemului Naţional de Sănătate, la managementul unei eventuale crize biologice cauzate de virusul West Nile.

Bibliografie

1. Clarke D. H., Casals J., *Tehniques for Hemagglutination and Hemagglutination - Inhibition on with Arthropode Viruses*, Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1958, 7,5.

2. Aspak H., *Biogeographie der Arboviren Europas,* Geomedizin in Forchung und Lehre Beitrage zur Geookologie des Nenschen, 1979, 11.

3. Drăgănescu N., *Study of Arboviruses in Romania (1958 - 1978). Results obtained in the "Ştefan Nicolau" Inst. of Virol.*, Rev. Roum. Med. Virol., 1979, 30, 4, 283 - 290

4. Theodore F. Tsai, MD., MPH., *A serological survei for tick-borne encephalitis and West Nile Viruses in Greece.* Arboviruses in the Mediterranean Countries, Zbl, Bakt. Suppl. 9 – 1980.

5. Nicolescu G., *Aspecte actuale privind gama de insecte vectoare şi generatoare de disconfort*, Bact. Virusol. Parazitol. Epidem., 1983, 28, 83

6. OMS - *Rapport Maladies Vrales Transmises par les Arthropodes et les Rougeurs* (Serie Rapp. Techn. Nr. 719, 1985).

7. G. Le Lay Rogues, J. Barrat, L. Guenno, *Infections a Arbovirus en France*Medecine et Maladies Infectieuses - 1987, 6/7.

8. Thomas P. Monath (ed), *West Nile Fever*, Arboviruses Epidemiology and Ecology CRC Press - 1988, vol V.

9. Aurora Ungureanu, Popovici V., Nicolescu G., *Arbovirus Infection. Prevalence in Romania (Preliminary data)*, Bacteriol. Virusol. Parasitol. Epidemilo.,33, 341,1988.

10. Richard J. Whittley H.D., *Viral Encephalitis,*The New England Journal of Medicine, 1990.

11. Aurora Ungureanu, Popovici V. et. al., *Isolation of Bhanja Virus in Romania*, Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. T. 49, No. 2, 139-145, Avril-Juin, 1990.

12. *Activităţile Antiepidemice în Urgenţe Epidemiologice apărute în condiţiile întrebuinţării probabile de către inamic a armei biologice în zonele strategice din ţară* - Caiet documentar, Bucureşti, 1990.

13. Thomas P. Monath - *Flaviviruses - chp 27*Virology, second edition, New York, 1990.

14. Bernard N. Fields, David M. Knipe – *Virollogy* vol. I, Second Edition 1990.

15. *ELISA for anti-arbovirus IgM antibody detection. Reference Nr. DG4.* Centre for Applied Microbiology and Research - Diagnosis gram Protocol, 1993.

16. Berge T. O., *International Catalogue of Arboviruses quend Edition,* 1995.

17. Le Guenno - *Instrucţiuni pentru determinarea anticorpilor IgM şi IgG prin testul ELISA.,* 1996.

18. T.F. Tsai M.D., G.L. Campoell M.D., L. Han M.D., L. Tengelsan DVM., H. Savage Ph. D. - *Epidemiologic and Ecologie Investigations of a West Nile Fever Epidemic in Bukarest, Romania.* Septembre 28 - october 11 – 1996

19. Aurora Ungureanu, Mariana Combiescu, Ion Strati, *Studiu sero - epidemiologic privind circulaţia şi distribuţia unor arbovirusuri în România în perioada 1985 – 1993,* Simpozionul " Epidemia de meningoencefalită acută iulie - octombrie 1996 ".

20. Aurora Ungureanu, Mariana Combiescu, Ion Strati, *Investigaţii etiologice asupra epidemiei de meningoencefalită din iulie - octombrie 1996,* Simpozionul "Epidemia de meningoencefalită acută iulie - octombrie 1996".

21. Zdenec Hubalek, Jiri Halouzca – *West Nile Fever – a Reemerging Mosquito – Borne Viral Disease in Europe* Emerging Infectious Diseases, 5 (5), 1999, Center for Diseases Control.

22. Lanciotti R. S., et. al., *Origin of West Nile Virus responsible for an Outbreak of Encephalitis in the Northeastern United States*, Science, vol. 286, 2333 – 2337, decembrie, 1999.

23. Anderson J. F., et. al., *Isolation of West Nile Virus from Mosquitoes, Crows and a Cooper˙s Hawk in Conneticut*, Science, vol. 286, 2331 – 2333, decembrie, 1999.

24. Protocoles d'etude du virus West Nil 1999 Unite des Arbovirus et virus des Fievres Hemorragiques, CDC – 2000.

25. *Guidelines for surveillance, prevention and control of West Nile virus infection* – United States, Reprinted from MMWR, vol. 49, p. 25, 2000.

26. Calisher (CH) – *West Nile virus in the new world Appearance persistence and adaptation to a new econiche – an opportunity taken*Viral Immunology, 13(4), p. 411-414, 2000.

27. Eight Killed by West Nlie virus outbreak in Israel, Vector Listserv. CDC. GOV. sept., 2000.

28. West Nile virus, Horses – France A – ProdMed – mail post – sept. 2000.

29. *Protocol for Testing Human Specimens for West Nile virus*, Department of Healt & Senior Services, 2001.

30. Centers for Disease Control and Prevention, *Epidemic/Epizootic West Nile Virus in the United States: Revised Guidelines for Surveillance, Prevention and Control*, April 2001.

31. Instrucţiunile OMS pentru utilizarea produselor insecticide, WHO/CTD/WHO PES/97, 2.

32. *Activităţile Antiepidemice în Urgenţe Epidemiologice apărute în condiţiile întrebuinţării probabile de către inamic a armei biologice în zonele strategice din ţară*, Caiet documentar, Bucureşti, 1990.

33. Bernard N. Fields, David M. Knipe, *Virollogy*, vol. I, Second Edition, 1990.

34. *Boli contagioase deosebit de periculoase*. *Îndreptar*, Ed. Medicală, 1972, Bucureşti.

35. Centers for Disease Control and Prevention, *Recognition of Illness Associated with the International Release of a Biologic Agent,* 50 (40); 893-7, Octombrie 2002.

36. Centers for Disease Control and Prevention, *Packaging Critical Biologic Agents ,* 2002.

37. Diana Popescu, M. Necşulescu, Aurora Alexse, Valeria Purcărea Cilacu, Lucia Ionescu, Simona Bicheru, V. Ordeanu, Gabriela Dumitrescu, Janos Botond Kiss, Mihai Marinov, Gabriela Nicolescu, Angela Poştoarcă, 2008, *Infecţia cu virusul West Nile la cabaline în ecosistemele antropice din România*, Rev. Rom.Med. Vet., 18, 2, 39-46.

38. Simona Bicheru, M. Necşulescu , Aurora Alexse , Diana Popescu , Lucia Ionescu , Alexandru Vladimirescu, Gabriela Dumitrescu, 2007, *Identificarea moleculara a virusului West Nile prin RT-PCR şi secvenţiere*, Rev. Rom.Med. Vet., 17, 3, 83-92.

39. Diana Popescu, M. Necşulescu, Aurora Alexse, Valeria Purcărea Cilacu, Lucia Ionescu, Simona Bichieru, V. Ordeanu, Gabriela Dumitrescu, Janos Botond Kiss, Mihai Marinov, Gabriela Nicolescu, Angela Poştoarcă, 2007, *Caii – indicatori ai circulaţiei virusului West Nile în ecosistemele antropice*, Rev. Rom. Med. Vet., 17, 3, 73-82.

40. Diana Mihaela Popescu, Lucia Elena Ionescu, Simona Bicheru, Aurora Alexse, M. Necşulescu, V. Ordeanu, Cristian Nicolae, 2006, *Research of molecular biology for the diagnosis of some viral and bacterial biological agents-biological weapons*, 2(19), 81-87.

41. Simona Nicoleta Bicheru, Marius Necşulescu, Diana Mihaela Popescu, Lucia Elena Ionescu, Viorel Ordeanu, Aurora Alexse, Alexandru Vladimirescu, Gabriela Dumitrescu, Angela Poştoarcă, Radu Hertzg, *Molecular detection of West Nile virus,* Aniversary Symposium Romanian Center For Military Medical Research, 40 years of activity, Bucureşti, 2008.

42. Diana Popescu, Aurora Alexse, Marius Necşulescu, Gabriela Nicolescu, Valeria Purcărea-Ciulacu, Cornelia Ceianu, Lucia Ionescu, Simona Bicheru, Viorel Ordeanu, Radu Hertzog, Angela Poştoarcă, Gabriela Dumitrescu*, Laboratory diagnosis of West Nile virus – first step in the protection against the viral biologic weapons.* Aniversary Symposium Romanian Center For Military Medical Research, 40 years of activity. Bucureşti, 2008.

43. Diana Popescu, Aurora Alexse, Marius Necşulescu, Gabriela Nicolescu, Valeria Purcărea-Ciulacu, Cornelia Ceianu, Lucia Ionescu, Simona Bicheru, Viorel Ordeanu, Radu Hertzog, Gabriela Dumitrescu, *Research for West Nile virus spreading in Romania in 1996-2008,* Aniversary Symposium Romanian Center For Military Medical Research, 40 years of activity. Bucureşti, 2008.

44. Gabriela Nicolescu, Valeria Purcărea-Ciulacu, Al.F.Vladimirescu, L.F. Prioteasa, Elena Falcuta, Elena Claudia Coipan, Gabriela Dumitrescu, Diana Popescu, Aurora Alexse, *Evaluarea riscului de re-emergenţă a bolilor transmise de ţânţari (Diptera: Culicidae) în România*, A XVII-a Conferinţă Naţională de Parazitologie, Cluj-Napoca, 2008.

45. G. Nicolescu, V. Purcărea-Ciulacu, D. Popescu, G. Dumitrescu, Al. Vladimirescu, L. Prioteasa, E.C. Coipan, L. Ionescu, J.B. Kiss, M. Marinov, A. Alexse, *From study on West Nile Virus circulation in Romania (2001-2006),* 4th European Meeting on Viral Zoonoses, St. Andrews, Scotland, 2007.

46. Valeria Purcărea-Ciulacu, Aurora Alexse, L.F. Prioteasa, Elena Falcuta, Al.F.Vladimirescu, Elena Claudia Coipan, Gabriela Dumitrescu, Diana Popescu, Gabriela Nicolescu, *Ciclurile de transmitere a virusului West Nile în Romania şi detecţia prezenţei sale*, A XVII-a Conferinţă Naţională de Parazitologie, Cluj-Napoca, 2008.

47. Valeria Purcărea-Ciulacu, Aurora Alexse, Diana Popescu, Gabriela Dumitrescu, L. Prioteasa, Elena Falcuta, J.B. Kiss, Mihai Marinov, S. Răileanu, Lucia Ionescu, Simona Bicheru, Nicolescu Gabriela. *Implicarea gazdelor vertebrate în ciclurile de transmitere a virusului West Nile.* A XI-a Reuniune Anuală de Micrbiologie, Mamaia, 2007.

48. Simona Bicheru, Aurora Alexse, M. Necşulescu, Diana Popescu, Lucia Ionescu, Al. Vladimirescu, Gabriela Dumitrescu, *Identificarea moleculară a virusului West Nile (VWN) prin RT-PCR şi secvenţiere*, Al 40-lea Simpozion Naţional Aniversar, Institutul de Diagnostic şi Sănătate Animală, Bucureşti, 2006.

49. Diana Popescu, Aurora Alexse, M. Necşulescu, Valeria Purcărea-Ciulacu, Lucia Ionescu, Simona Bicheru, Gabriela Dumitrescu, J.B. Kiss, Mihai Marinov, Gabriela Nicolescu, *Caii – indicatori ai circulaţiei virusului West Nile în ecosistemele antropice*, Al 40-lea Simpozion Naţional Aniversar, Institutul de Diagnostic şi Sănătate Animală, Bucureşti, 2006.

50. C.S. Ceianu, R. Şerban, A. Ungureanu Alexse, G. Nicolescu, F. Popovici, D. Piţigoi, D. Popescu, R.I. Panculescu, C. Cernescu, G. Tardei, L. Ionescu, N.I. Nedelcu, *West Nile Virus: A Decade (1997-2006) of Laboratory Based Surveillance in Romania*, International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Viena, Austria, 2007.

51. Nicolescu Gabriela, Valeria Purcărea-Ciulacu, Diana Popescu, Gabriela Dumitrescu, L. Prioteasa, Elena Claudia Coipan, Lucia Ionescu, Aurora Alexse. *The ecological surveillance of West Nile Virus circulation in Romania (2001-2006),* International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Viena, Austria, 2007.

52. Nicolescu Gabriela, Valeria Purcărea-Ciulacu, Diana Popescu, Gabriela Dumitrescu, L. Prioteasa, Elena Claudia Coipan, Elena Falcuta, Lucia Ilina, Simona Bordea, Aurora Alexse. *The ecological surveillance of West Nile Virus circulation in Romania*, 15th European Sove Meeting, Greece 2006.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista de Medicină Militară este o publicaţie de prestigiu, cu o vechime de peste 100 de ani. În scopul integrării revistei în circuitul internaţional al publicaţiilor ştiinţifice, autorii sunt rugaţi să respecte *Cerinţele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi: *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal*, 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992, 1/4, 1996, 5/1).

Revista de Medicină Militară este creditată de Colegiul Medicilor din România ca publicaţie ştiinţifică (2,5 credite pentru abonament), creditarea autorilor făcându-se la solicitarea acestora după prezentarea reprintului obţinut ca dovadă a editării lucrării (solicitările vor fi adresate personal de autori Colegiului Medicilor din România – Bulevardul Timişoara nr. 15, sector 6, Bucureşti)

TRIMITEREA MANUSCRISELOR

Manuscrisele vor fi trimise redacţiei pe adresa: *Revista de Medicină Militară* – Direcţia Medicală, Str.Institutul Medico-Militar Nr. 3-5, sector 1, Bucureşti, tel. 021.319.60.06.

Manuscrisele vor fi însoţite de o *scrisoare* în care se menţionează poziţia şi calificarea tuturor autorilor, semnată de toţi autorii şi conţinând următoarele declaraţii:

1. Lucrarea este originală, nu a mai fost acceptată pentru publicare, nu este în prezent în atenţia vreunei alte reviste pentru publicare şi nu va fi publicată în altă parte fără permisiunea redacţiei.

2. În cazul articolelor cu mai mulţi autori, trebuie menţionat că toţi au contribuit în mod direct la programarea, executarea sau analiza lucrării raportate, sau la redactarea acesteia. Autorii sunt rugaţi să facă aceste declaraţii cu multă grijă şi responsabilitate. Publicarea precedentă sub formă de rezumat va fi, de asemenea, menţionată.

Studiile pe pacienţi umani sau studiile experimentale trebuie să respecte reglementările internaţionale de etică. Sursele de finanţare sau suportul financiar se vor menţiona cu mulţumirile de rigoare.

În caz de litigiu este util ca autorii să menţioneze numele şi adresa a *doi experţi* pe care îi recomandă pentru a evalua manuscrisul respectiv.

Lucrările vor fi examinate de către doi revizori de specialitate din comitetul editorial. Dacă opiniile lor diferă, articolul este analizat de un alt revizor. Evaluarea articolelor se face fără ca revizorii să cunoască numele autorilor lucrării.

Comitetul editorial poate solicita autorilor să modifice manuscrisul, în funcţie de recomandările revizorilor. Comitetul editorial are dreptul să editeze (modifice) manuscrisele.

Autorii poartă întreaga responsabilitate pentru conţinutul ştiinţific al lucrărilor lor.

Articolele neconforme cu stilul revistei sunt returnate autorilor fără a fi analizate de comitetul editorial.

Timpul de editare va fi cât mai scurt posibil, în funcţie de necesităţile ştiinţifice şi editoriale ale revistei.

Manuscrisele trimise spre publicare nu pot fi returnate. Când se primeşte un manuscris, autorii vor fi informaţi în scris, într-un interval de cinci-şase săptămâni, cu privire la acceptarea, nevoia de revizuire sau respingerea articolului.

După publicare materialele devin proprietatea revistei.

După publicare, primul autor va primi zece reprinturi ale articolului, în mod gratuit, pentru a fi distribuite celorlalţi autori.

FORMATUL MANUSCRISULUI

Manuscrisul trebuie redactat în conformitate cu *Cerinţele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal,* 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992,1/4, 1996, 5/1).

Articolele se redactează în Microsoft Word, Normal+Justf., Times New Roman, Font Size – 16 Bold pentru titlu, Font Size – 12 pentru text, iar rezumatul Font Size – 10 Bold.

Pagina trebuie setată din Page setup la 2cm marginile, format letter.

Autorii sunt rugaţi să trimită articolul pe dischetă şi două exemplare listate de manuscris (inclusiv pentru tabele şi figuri), *rezumatul fiind scris atât în limba română, cât şi în engleză*, pe adresa Redacţiei, tipărite pe o singură faţă a hârtiei A4, la un rând (inclusiv pentru tabele şi referinţe bibliografice), cu margini largi. Pentru textul editat în limba română vă rugăm utilizaţi setarea de limbă („*Romanian"*) pentru tastatură (în „*Control Panel* "din *Windows*) şi să nu utilizaţi alte tipuri de caractere româneşti. **Nu trimiteţi manuscrisul în limba română fără caracterele specifice româneşti** (diacritice). Toate paginile trebuie numerotate consecutiv, începând cu pagina de titlu, jos pe centrul paginii.

MANUSCRISUL VA FI PREGĂTIT ASTFEL:

1. **PAGINĂ DE TITLU**

- Titlul lucrării (nu mai mult de 100 de caractere cu spaţii), fără abrevieri;
- Prenumele, iniţiala celui de al doilea prenume, numele de familie al autorilor
- Numele complet al locului de muncă (instituţie şi departament) pentru fiecare autor;
- Adresa de corespondenţă (cu detalii: grade ştiinţifice didactice şi militare, persoana de legătură, telefon, fax, e-mail etc.)

2. **PAGINĂ DE REZUMAT**

- Rezumatul trebuie să aibă 150, până la 250 de cuvinte şi să cuprindă: obiectivul studiului, material şi metodă, rezultatele fără interpretarea datelor şi concluzii.
- Cuvintele-cheie: 3-4 cuvinte-cheie, după *Index Medicus.*

3. **ARTICOLUL PROPRIU-ZIS**

a. **Articol original** – cel mult 800-1 000 de cuvinte (4 pagini).

b. **Prezentare caz –** cel mult 600-800 de cuvinte (2 pagini).

c. **Referat general –** cel mult 2 000 de cuvinte (10 pagini).

- **INTRODUCERE**: prezentarea problemei, plasarea în context, scopul şi obiectivele studiului, ipoteza de lucru.

- **MATERIALE ŞI METODE**: pacienţi, procedee, echipament (inclusiv indicaţii cu privire la producător), metoda de lucru, analiză statistică, tehnici operatorii, medicamente etc. (în funcţie de specificul articolului), toate acestea fiind descrise în detalii suficient de amănunţite pentru a permite reproducerea studiului de către alţi investigatori. În tot textul trebuie folosite aceleaşi nume pentru produse (cu specificarea numelui de marcă între paranteze la prima utilizare). Nu se recomandă numele pacienţilor.

- **REZULTATE**: fără interpretări.

- **DISCUŢII**:

1 – analiza rezultatelor prin prisma obiectivelor propuse ale studiului cu comentarii cu privire la aspectele lămurite (pozitive sau negative) sau nelămurite prin acest studiu;

2 – comparaţie între rezultatele obţinute de autori şi alte studii din literatură, cu explicaţii, eventual ipoteze cu privire la diferenţele observate, accentuând asupra progresului pe care cercetarea de faţă îl aduce;

3 – comentarii privind importanţa studiului de faţă, precum şi o punere la punct a situaţiei actuale a subiectului investigat atât în literatură, cât şi în practică; eventual se vor prezenta aici cele mai importante studii sau aspecte din domeniu;

4 – probleme nerezolvate, întrebări la care nu s-a răspuns şi care rămân deschise în viitor pentru studiile ce vor urma, eventuale direcţii propuse pentru investigare în domeniul respectiv.

CONCLUZII

La nevoie, capitolele mari pot fi împărţite în subcapitole, după necesităţi.

Se recomandă utilizarea precaută a *abrevierilor* şi menţionarea numelui complet la prima apariţie în text a abrevierii respective. Toate referinţele bibliografice vor fi citate în text cu cifre arabe, la exponent, fără paranteze, în ordinea apariţiei (de exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Toate figurile şi tabelele vor fi citate în text în locul în care ele urmează să apară (de

exemplu: *Fig. 3*, *Tab. 2*). Datele care apar în tabele, legendele tabelelor şi figurilor trebuie să fie rezumate, nu duplicate în text.

4. TABELELE

Tabelele trebuie să fie procesate la două rânduri, pe o pagină separată, *numerotate* consecutiv (cu referire în text în locul unde ele trebuie să apară) şi *cu un titlu* (exemplu: *Tabelul 1*. Distribuţia pe vârste şi sex a pacienţilor). Capetele de tabel se scriu cu caractere *italice.* Nu trimiteţi fotografii sau imagini ale tabelelor. Utilizaţi tasta „Tab" pentru a separa coloanele (nu bara de spaţiu) şi utilizaţi tasta „Enter" la terminarea liniei. Toate căsuţele goale din tabel trebuie să aibă o liniuţă. Dacă este nevoie, pentru cuvintele sau frazele lungi din căsuţe se vor utiliza abrevieri, însă cu explicarea acestora în subsolul tabelului. Asiguraţi-vă că toate tabelele sunt citate în text.

5. FIGURILE

Toate figurile (ilustraţiile), fie fotografii, diagrame sau grafice, trebuie să fie de calitate. Ele se *numerotează* în ordinea apariţiei în text (cu referire în text la numărul figurii în locul în care aceasta ar trebui să apară) şi *vor purta un titlu* (de exemplu: *Figura 1***.** Distribuţia pe vârste şi sexe a pacienţilor).

Pe această pagină referitoare la figuri, se va face o *listă* a tuturor numelor figurilor, în ordine numerică (la nevoie, cu legende explicative; identificaţi, în această legendă, orice literă sau săgeată utilizată pe figură).

Toate figurile vor purta pe verso o *etichetă*, pe care se vor regăsi numele figurii, numele primului autor şi o săgeată care indică marginea de sus a imaginii. Nu scrieţi direct pe spatele fotografiilor. Nu îndoiţi, nu ştergeţi, nu lipiţi, nu prindeţi cu agrafe şi nu mototoliţi ilustraţiile. Fotografiile preparatelor histologice trebuie să aibă menţionate mărimea şi coloraţia. Ilustraţiile preluate din alte publicaţii vor fi însoţite de permisiunea autorului. Ilustraţiile color nu pot fi reproduse color decât cu susţinere financiară din partea autorului.

PAGINA DE BIBLIOGRAFIE

Referinţele bibliografice se numerotează consecutiv, în ordinea în care ele sunt menţionate pentru prima oară în text şi se vor redacta cu Font Size – 10. Asiguraţi-vă că aţi identificat toate referirile bibliografice în text, tabelele sau legendele tabelelor ori figurilor prin cifre arabe scrise la exponent (exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Numele prescurtate ale jurnalelor sunt cele conforme cu *Index Medicus.* Pentru articolele obişnuite de jurnale medicale, veţi menţiona toţi autorii atunci când sunt şase sau mai puţini. Atunci când sunt mai mulţi de şase veţi menţiona trei, urmaţi de et al. Stilul în care vă rugăm să faceţi referirile bibliografice rezultă din exemplul de mai jos. Pentru articole din reviste:

1. Blann D.W., Prien S. D.: *Estemation of fetal....*, Am J of Obst and Gynec, 2000, 182 (5): 1117-1120.

ATENŢIE: Referinţele bibliografice vor fi proporţionale ca număr cu mărimea articolului.

ANUNȚ ABONAMENTE

ROMÂNIA
MINISTERUL APĂRĂRII NAȚIONALE
DIRECȚIA MEDICALĂ
ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI

Revista de Medicină Militară
Direcția Medicală a Ministerului Apărării Naționale
Str. Institutul Medico - Militar, Nr.3-5, Bucureşti, sector 1, cod 010919

Abonamentul la **REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ** pentru anul 2010 este de 25 RON exemplarul/trimestru.

Un abonament anual costă 100 RON (4 x 25 RON).

Abonamentele se vor face pentru toate cele 4 numere ale revistei şi la depunerea banilor în contul de mai jos se va specifica: abonament la RMM/2010.

Pentru abonare se va proceda astfel: sumele se vor depune în contul Asociației Medicilor şi Farmaciştilor Militari din România:

RO52ARBL200000101314RO01
ANGLO-ROMANIAN BANK LIMITED, Bucureşti.

Codul fiscal al AMFMR este: **18375607**

După virarea banilor, **se vor trimite adrese la redacția Revistei de Medicină Militară** în care se va specifica numărul de abonamente, anexându-se obligatoriu în copie şi documentul care să ateste virarea banilor în contul de mai sus (chitanță F 16, ordin sau dispoziție de plată).

Revista de
Medicină
Militară

CERTIFICAT DE CREDITARE

Prezentul certificat atestă calitatea
de abonat la REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
pentru anul 2007

a dnei/dnului

_____

Conform normelor Colegiului Medicilor din România din cadrul Programului pentru Educație Medicală Continuă, abonamentul este creditat cu 5 credite CMR

5
CMR