

Ștefan Cristian Vesa

Coordonator

**Cazuri clinice. Prezentări de medicală
și chirurgie. Volumul I**

Editura Bioflux, Cluj-Napoca, 2018

ISBN 978-606-8887-32-6; ISBN 978-606-8887-33-3

Referenți științifici

Dr. Sonia Irina Vlaicu, Departamentul de Medicină internă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Dr. Octavia Sabin, Departamentul de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Toate drepturile asupra acestei cărți aparțin Editurii Bioflux.

Cazuri clinice. Prezentări de medicală și chirurgie.

Volumul I

Coordonator: Ștefan Cristian Vesa

Autori

Dan Damian Axente - Medic primar Chirurgie, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Chirurgie V, Departament 7, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, România

Andreea Nicoleta Boca – Medic specialist Dermatologie, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Ioana Corina Bocșan - Medic primar Alergologie, Șef de lucrări, Doctor în științe medicale, Disciplina Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Anca Dana Buzoianu – Medic primar Farmacologie clinică, Medic primar Pediatrie, Profesor universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Călin Căinap – Medic primar Oncologie medicală, Conferențiar universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Oncologie medicală, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca; Institutul Oncologic „Prof Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, România

Daciana Narcisa Chirilă - Medic primar Chirurgie, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Departamentul de Chirurgie, Clinica Chirurgie V, Facultatea de

Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca;
Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca, România

Magdalena Chirilă – Medic primar Otorinolaringologie, Conferențiar universitar,
Doctor în științe medicale, Disciplina Otorinolaringologie, Facultatea de Medicină,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca; Clinica ORL,
Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca, România

Ovidiu-Sorin Chiroban – Medic specialist Medicină legală, Șef de lucrări, Doctor în
științe medicale, Disciplina de Medicină Legală, Departament 4, Facultatea de
Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca,
România

Gabriel Cismaru - Medic primar Cardiologie, Medic rezident Pediatrie, Asistent
universitar, Doctor în științe medicale, Cardiologie Recuperare, Departamentul 5,
Medicină Internă, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie
„Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

Lorena Ciumărnean – Medic primar Medicină Internă, Medic specialist
Gastroenterologie, Șef de lucrări, Doctor în științe medicale, Disciplina Medicala IV,
Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”,
Cluj-Napoca, România

Anca-Elena Crăciun - Medic primar Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Șef de
lucrări, Doctor în științe medicale, Disciplina Diabet și Boli de Nutriție, Facultatea de
Medicină, Universitatea de Medicina și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca;
Policlinica Pasteur - Rețeaua privată de sănătate “Regina Maria”, Cluj-Napoca,
România

Alexandra Dădârlat – Medic rezident Cardiologie, Student doctorand, Facultatea de
Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca,
România

Ana Sorina Dănescu - Medic primar Dermatologie, Șef de lucrări, Doctor în științe medicale, Disciplina Dermatologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Vlad Dudric - Medic specialist Chirurgie, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Chirurgie V, Departament 7, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

Alexandra Gherman – Medic specialist Oncologie medicală, Asistent universitar, Student doctorand, Disciplina Oncologie medicală, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Silvina Iluț – Medic specialist Neurologie, Asistent Universitar, Disciplina Neurologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Sabina Istratoaie - Medic rezident Cardiologie, Student doctorand, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

Ana Ispas – Medic specialist Protetică dentară, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Departamentul IV, Protetică Dentară, Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Ondine Lucaciu – Medic primar, Conferențiar universitar, Doctor în științe medicale, Departamentul de Reabilitare Orală, Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

Antonia Eugenia Macarie - Medic primar Medicină Internă, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Geriatrie Gerontologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Daniela Matei – Medic Primar Gastroenterologie, Șef de lucrări, Doctor în științe medicale, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România; Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof. Dr. Octavian Fodor, Cluj-Napoca, România

Luminița Matroș - Medic Primar Medicină de laborator, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Departamentul de Științe Moleculare, Disciplina Microbiologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj - Napoca, România

Bogdan Vasile Micu – Medic primar Chirurgie generală, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Chirurgie V, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Mircea Vasile Milaciu – Medic specialist Medicină Internă, Asistent universitar, Student doctorand, Disciplina Medicala IV, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Miana – Gabriela Pop – Medic rezident Chirurgie generală, Asistent universitar, Student doctorand, Disciplina Anatomie și Embriologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

George Săraci – Medic specialist Medicină internă, Doctor în științe medicale

Paul Andrei Țeț - Medic specialist Chirurgie Orală și Maxilo-facială, Asistent universitar, Doctor în științe medicale, Catedra de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea, România

Cristina Țiple – Medic specialist Otorinolaringologie, Asistent universitar, Student doctorand, Disciplina Otorinolaringologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Loredana Ungureanu – Medic primar Dermatologie, Conferențiar universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Dermatologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Ștefan Cristian Vesa - Medic specialist Medicină internă, Asistent Universitar, Doctor în științe medicale, Disciplina Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Flavia-Maria Vonica – Medic rezident Oftalmologie, Spitalul Clinic Județean de
Urgență Sibiu, România

Cuprins

Abces diverticular sigmoidian cronic complicat cu o fistulă colovaginală la o pacientă nehisterectomizată	10
Complicațiile unei injecții cu acid hialuronic	23
Reacție anafilactică indusă de imunoterapie alergen specifică.....	32
Tumori maligne primitive multiple: cancer renal și melanom malign	43
Ignoranță, negare, teamă sau lipsă de educație?	64
Un caz particular de înec la o persoană cu intoxicație etanolică severă	71
Când antiaritmicele nu te mai ajută apelează la ablație	80
Hepatita autoimună – algoritm personalizat de diagnostic	91
Osteoartropatia diabetică neuropată Charcot (Picior Charcot). Diabet zaharat tip 2 nou depistat	100
Mixom atrial drept neovascularizat la o pacientă cu antecedente de cancer mamar	112
Epidermoliza buloasă distrofică la nou-născut	123
Ocluzie intestinală prin hernie internă la nivelul mezosigmei (intermezosigmoidiană)	133
Adenocarcinom gastric cu metastaze meningeale	143
Mixomul atrial: o cauză rară de accident vascular cerebral ischemic la adultul tânăr	165
Refacerea zonei posterioare cu ajutorul inlay-urilor ceramice	173
Stop cardio-respirator după administrare de amiodaronă intravenos	181
Managementul modificărilor oro-dentare induse de radioterapie. Prezentare de caz	191
Litiază coledociană la un pacient cu tulburare cognitivă severă. Caz clinic complex geriatric	205
Adenocarcinom intestinal	215
Aspecte privind infecția postoperatorie a plăgii chirurgicale determinată de o clonă de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multidrug rezistentă	228
Ulcer gastric prepiloric perforat cu peritonită generalizată veche	242

Abces perihepatic tardiv postcolecistectomie laparoscopică.....	252
O familie cu sindrom Buschke-Fisher-Brauer	262
Colangiopatia în HIV/SIDA. Probleme de diagnostic și implicații terapeutice	272
Boala Whipple. Prezentare de caz	284
Caz rar de dermatofibrosarcom protuberans gigant parotideo maseterin	297
Dificultăți de diagnosticare în cazul unui Limfom difuz cu cel B mari CD 20 ⁺ la nivel nazal	313
Dermatomiozită cu paniculită.....	322
Tratamentul cu laser micropulsat într-un caz de retinopatie diabetică neproliferativa severă	332

Abces diverticular sigmoidian cronic complicat cu o fistulă colovaginală la o pacientă nehisterectomizată

Dan Damian Axente

Disciplina Chirurgie V, Departament 7, Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

Introducere

Diverticuloza colonului constă în prezența unor dilatații saciforme ale peretelui enteral la nivelul intestinului gros. Diverticuli colonici se produc prin hernierea mucoasei printre fibrele musculare ale peretelui colonic. Locul în care această herniere se produce frecvent sunt punctele slabe ale peretelui enteral și anume locul prin care vasele de sânge trec înspre profunzime prin stratul muscular circular.

Diverticuloza colonică este o boală mult mai frecventă în țările dezvoltate economic cu un nivel de viață ridicat, cu o dieta mai săracă în fibre vegetale și mai bogată în grăsimi și proteine animale. Diverticuloza colonică nu are manifestări clinice specifice. Marea majoritate a pacienților sunt asimptomatici.

Diverticulita se produce prin iritarea mucoasei diverticulare sau obturarea lumenului diverticular de către resturi vegetale sau materii fecale deshidratate – coproliți. În funcție de amploarea modificărilor inflamatorii locale, diverticulita poate să se remită spontan sau sub tratament antibiotic sau poate să evolueze nefavorabil cel mai frecvent cu constituirea unui abces peridiverticular.

Fistula reprezintă o complicație cronică a abcesului peridiverticular. Apare în general după episoade recurente de diverticulită acută care duc la formarea de aderențe strânse între colon și alte structuri anatomice vecine procesului inflamator. Se produce drenarea spontană a colecției purulente într-un organ cavităar sau mai rar

în exterior la piele. Cele mai frecvente fistule sunt cele colovezicale și evoluează cu disurie, pneumaturie și fecalurie. Fistulele colo-vaginale sunt rare.

Prezentare de caz

Vă prezint cazul unei paciente în vârstă de 71 ani care se prezintă în clinica noastră, în condiții de internare programată, acuzând o incontinență vaginală intermitentă pentru materiile fecale.

Pacienta este diagnosticată în antecedente cu constipație cronică și hipertensiune arterială esențială gradul II risc mediu sub tratament, cu valori tensionale bine controlate.

Menționez că pacienta nu a suferit nici o intervenție chirurgicală ginecologică, are două nașteri fiziologice. Este apendicectomizată pe incizie McBurney în urmă cu 40 de ani.

Boala actuală debutează insidios în urmă cu aproximativ 12 luni, pacienta descrie apariția de episoade de disurie, polakiurie. Pacienta este consultată în ambulatoriul de urologie al unui spital municipal și pe baza examenului clinic, al sumarului de urină și a uroculturii se pune diagnosticul de infecție tract urinar, respectiv cistită, agentul patogen fiind *Escherichia coli*. Pacienta urmează tratament antibiotic conform antibiogramei iar simptomatologia se remite temporar, reapărând la interval de câteva săptămâni. Urmează mai multe astfel de episoade de acutizare a disuriei care se remit doar temporar sub tratament antibiotic.

Pacienta se adresează ambulator unui alt serviciu de urologie dintr-o clinică universitară unde se practică ecografie abdominală și cistoscopie diagnostică. Rezultatul explorării este: cistită buloasă pe fond de infecții recurente de tract urinar cu îngroșarea peretelui vezical posterior. Se indică din nou tratament antibiotic și revenirea în perioada asimptomatică pentru biopsie endoscopică.

Asociat, pacienta descrie accentuarea constipației cronice și apariția unor secreții vaginale „urât mirositoare” inițial mucoase apoi cu aspect fecaloid după autoadministrarea orală de purgative.

Pacienta se adresează pentru consult chirurgical în serviciul nostru unde după consultul clinic se solicită: consult ginecologic, computer tomografie (CT) abdomino-pelvină cu substanță de contrast urmată de consult gastroenterologic și colonoscopie. După explorarea CT medicul radiolog indică și efectuează pentru elucidarea diagnosticului rezonanța magnetică nucleară (RMN) pelvină. Pacienta este diagnosticată cu fistulă colovaginală, complicație a unui abces cronic peridiverticular sigmoidian.

Se prezintă în clinica noastră pentru tratament chirurgical, intervenție programată.

Examenul clinic pe aparate și sisteme nu relevă modificări patologice. Abdominal în fosa iliacă dreaptă prezintă o cicatrice chirurgicală după apendicectomie.

Examenul de laborator: hemoleucograma, coagulograma, probele hepatice, probele renale, glicemie, proteine totale, electroliți, sumar de urină și urocultură fără modificări patologice. Menționez că pacienta a terminat ultimul tratament antibiotic indicat de medicul gastroenterolog în urmă cu 15 zile.

Examen ginecologic cu valve: orificiu fistulos în fornixul vaginal antero-lateral stânga prin care se extravazează o secreție cu aspect fecaloid. În rest relații normale corespunzătoare vârstei.

CT abdominopelvin cu substanță de contrast: peretele postero-lateral stâng al vezicii urinare este îngroșat, edemațiat, amprentat extrinsec de o masă cu imagine cavitară centrală delimitată de un perete gros, anfractuos, situat între uter și vezica urinară, polul inferior al leziunii ajungând în contact cu peretele sigmoidian și cu partea superioară a vaginului 3,3/3,2/4,8 cm. Multipli diverticuli sigmoidieni milimetrice (fig.1).

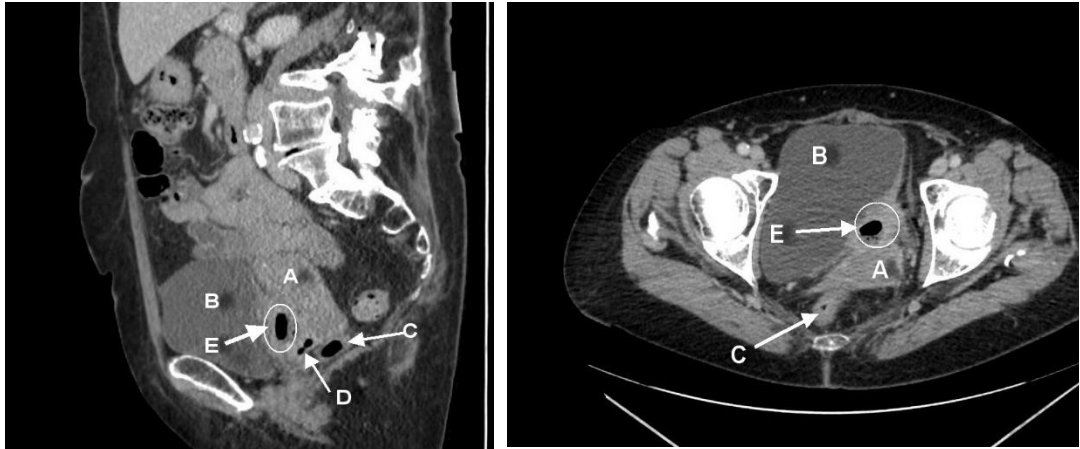


Fig.1. Aspectul leziunii la CT, secțiune în plan sagital median și in plan transversal:
A uterul, B vezica urinară, C rectul, D vaginul, E colecție hidro-aerică

RMN pelvin: infiltrarea grăsimii peritoneale pelvine. Colecție heterogenă cu conținut hidro-aeric de 3,5/3/2,7 cm. localizată între peretele posterior al vezicii urinare, regiunea istmică a uterului și vaginul superior care se prelungește cu un traiect fistulos la nivelul vaginului superior în partea stângă. Peretele posterior al vezicii urinare este îngroșat (maxim 1,2 cm.) cu contur intern neregulat, comprimat de colecția descrisă (fig.2). Colonul sigmoid cu multiplii diverticuli.

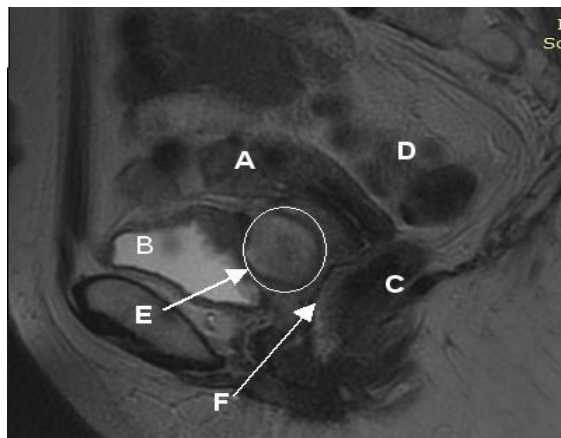


Fig. 2. Aspectul leziunii la RMN, secțiune în plan sagital median: A uterul, B vezica urinară, C rectul, D sigma, E colecția cu conținut hidro-aeric, F vaginul

Colonoscopie: la nivelul sigmei multipli diverticuli, inflamație diverticulară unică cu stercolit observabil la nivelul unui diverticul sigmoidian.

În urma acestor examinări diagnosticul a fost: abces diverticular sigmoidian cronic complicat cu o fistulă colovaginală.

Ca și elemente de diagnostic diferențial am luat în considerare alte patologii care pot evolua cu o fistulă colovaginală. Patologia tumorală a sigmei a fost exclusă prin explorarea endoscopică. Patologia tumorală uterină, ovariană, a colului uterin, a vaginului și cea retroperitoneală a fost exclusă prin examenul ginecologic, examenul citologic Babeș Papanicolau și explorarea imagistică (CT, RMN). Pacienta nu prezintă în antecedente alte cauze cum ar fi traumatisme, radioterapie locală pelvină, intervenții chirurgicale în micul bazin, explorări endoscopice etc.

Cazul are indicație chirurgicală ca și intervenție programată.

Intervenția chirurgicală propusă: rezecție segmentară sigmoidiană cu evacuarea, debridarea și drenajul abcesului diverticular, anastomoză colorectală termino-terminală (TT) mecanică, operație prin abord laparoscopic.

Ca și variante am luat în considerare abordul deschis pe incizie mediană supraombilico-pubiană, cu posibilitatea de prelungire cranială a laparotomiei în cazul necesității mobilizării flexurii splenice a colonului. O altă variantă: operația Hartmann prin abord laparoscopic sau deschis în cazul unor modificări inflamatorii locale care să contraindica anastomoza colorectală per primam.

Pregătirea preoperatorie s-a făcut prin măsuri de prevenire a bolii trombembolice, dietă săracă în fibre vegetale cu 3 zile preoperator, pregătirea mecanică prin administrarea per os în preziua intervenției a soluției de Fortrans și antibioprolaxia intravenoasă pe perioada intervenției chirurgicale cu timp septic.

Am intervenit chirurgical în anestezie generală cu intubație oro-traheală.

Dispozitiv operator: pacienta în decubit dorsal, membrul superior drept în adducție, membrul superior stâng în abducție la 90° , membrele inferioare în abducție cu un unghi de 45° între ele, pacienta în poziție Trendelenburg. Chirurg mâna întâi în

dreapta pacientei, ajutor mâna a doua în stânga pacientei și ajutor mâna a treia pe mijloc între membrele inferioare ale pacientei.

Protocol operator: se induce pneumoperitoneul prin puncție cu ac Veress și se introduce un trocar de 10 mm deasupra ombilicului pentru telescopul de 10 mm și 30°. Restul trocarelor se introduc sub control optic ca în figura 3.

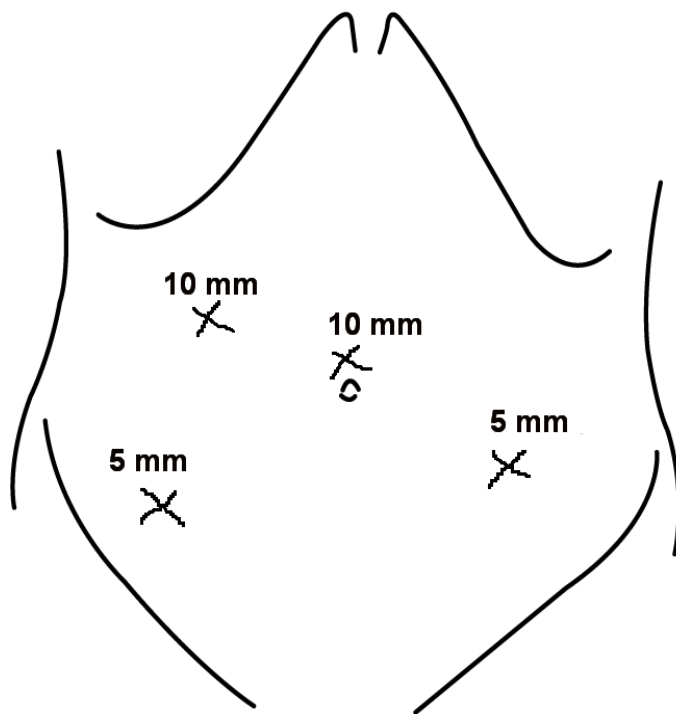


Fig.3 Poziția și calibrul trocarelor laparoscopice folosite

La explorare se evidențiază un bloc aderențial strâns format anterior din uter, ligament larg stâng, lateral de ovar, trompa uterină, fimbrii și peretele lateral stâng al micului bazin iar posterior din sigmoid și mezosigmoid (fig.4).

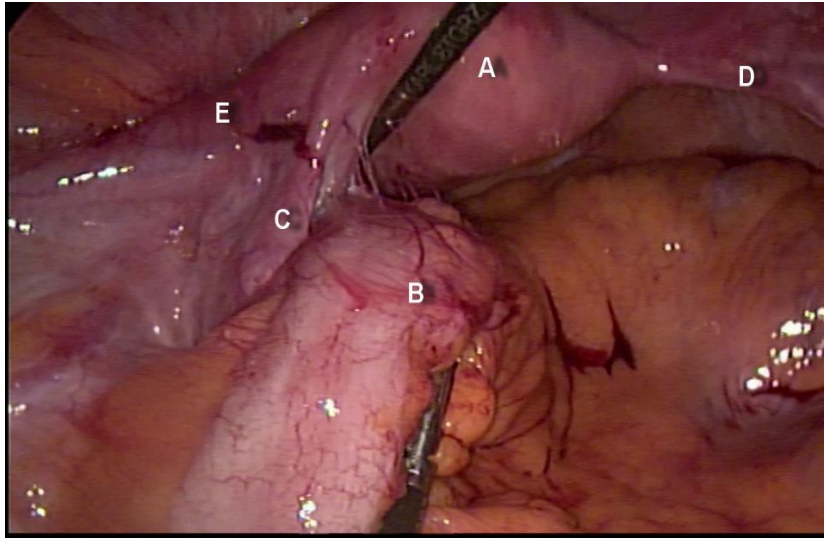


Fig. 4. Detaliu intraoperator, bloc aderențial retrouterin: A uterul, B sigma, C trompa uterină stângă, D trompa uterină dreaptă, E ligament rotund stâng

Anterior de uter se evidențiază un alt bloc aderențial strâns situat excentric stânga format din vezica urinară, fața anterioară a uterului și ligamentului larg stâng (fig.5).

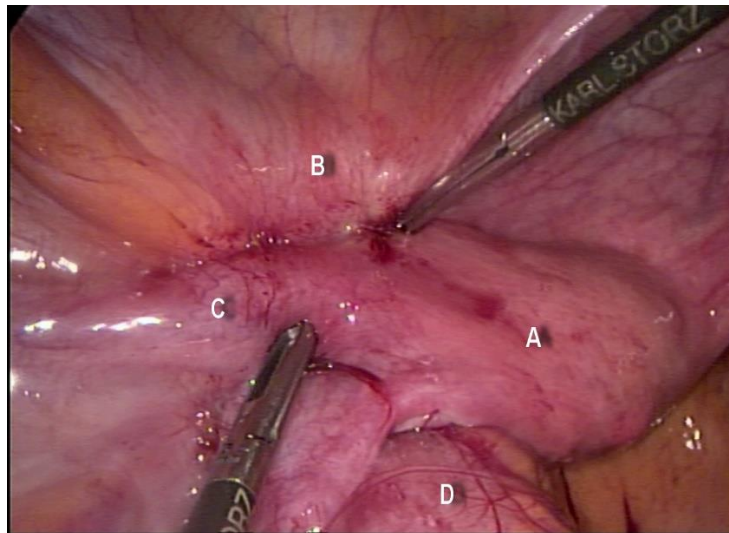


Fig. 5. Detaliu intraoperator: A uterul, B vezica urinară, C ligamentul larg stâng, D sigma

Se practică disecția cu dificultate a blocului aderențial retrouterin cu eliberarea completă a sigmei și mezosigmei. Peretele sigmoidian edemațiat segmentar prezintă o perforație prin care se evacuează o cantitate minimă de puroi (fig. 6).

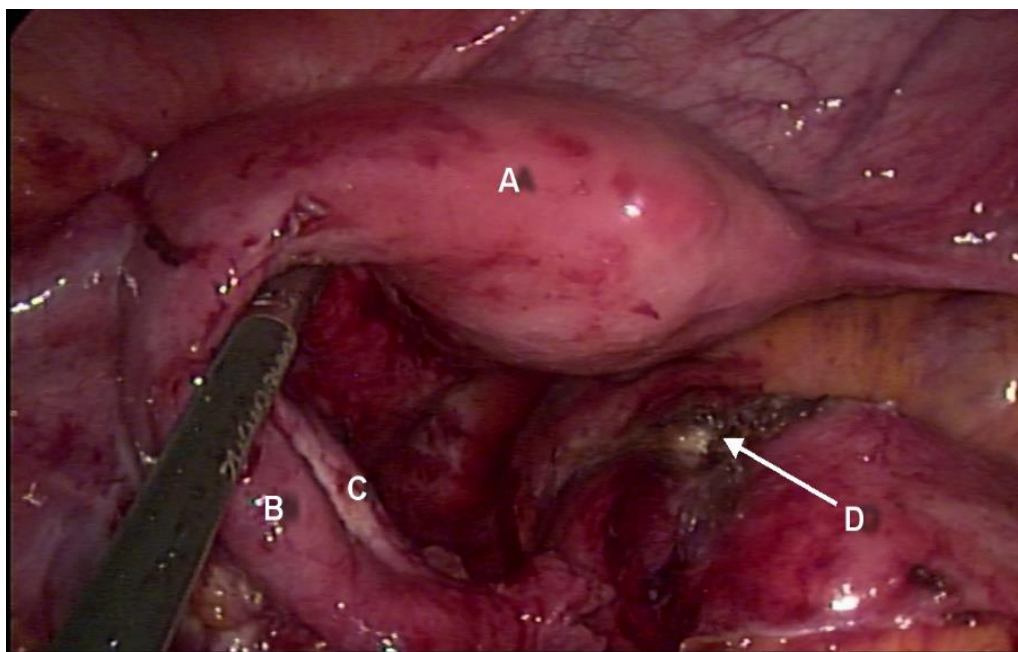


Fig. 6. Detaliu intraoperator după disecția sigmei din blocul aderențial retrouterin: A uterul, B trompa uterină stângă, C ovar stâng, D sigma edemațiată cu perforația diverticulară

Se disecă cu dificultate blocul aderențial vezicouterin cu evacuarea și debridarea abcesului descris de CT/RMN (fig.7). Lavaj abundent, aspirație. La nivelul sigmei se evidențiază multiplii diverticuli necomplicați.

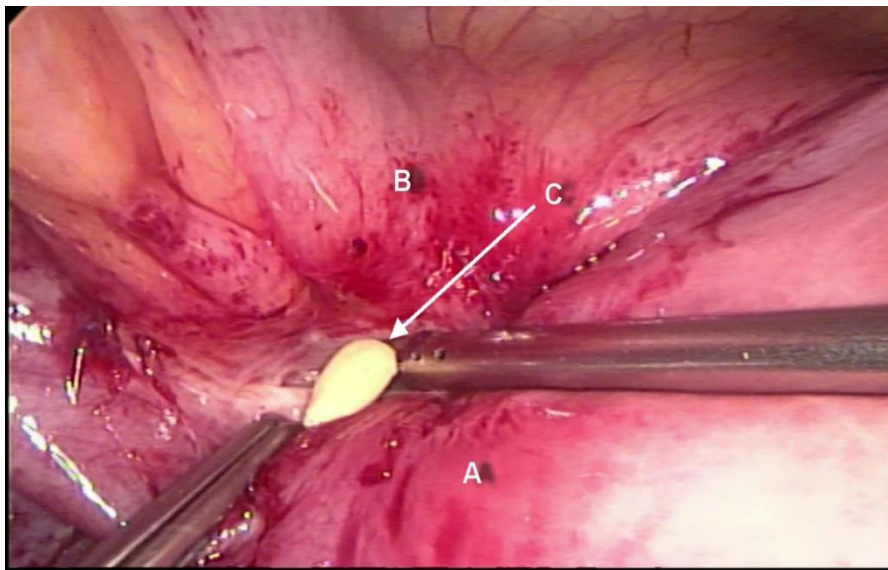
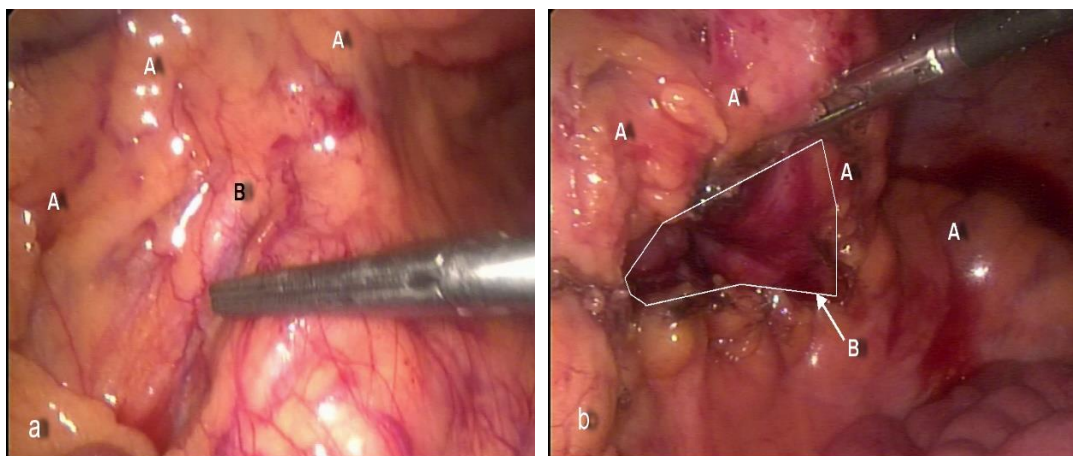


Fig. 7. Detaliu intraoperator: A uterul, B vezica urinară, C cavitatea abcesului din care s-a evacuat puroi și resturi vegetale (sâmbure)

Se practică rezecție segmentară sigmoidiană până la nivelul joncțiunii rectosigmoidiene, cu evidențierea și protejarea ureterului stâng, după scheletizarea sigmei cu pensa LigaSure Atlas de 10 mm. Mobilizarea flexurii splenice a colonului. Secționarea distală cu stapler endo gia cartuș albastru de 60 mm (fig. 8).



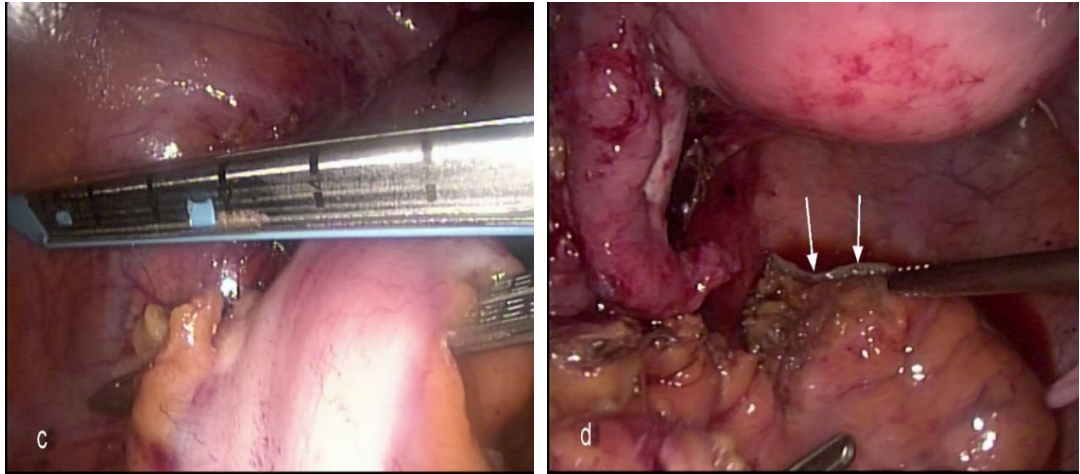


Fig. 8 a. Evidențierea și protejarea ureterului: A mezosigma, B ureter stâng; b. Secționarea mezosigmei: A sigma, B breșa în mezosigmă; c. Secționarea distală a joncțiunii rectosigmoidiene; d. Bontul distal

Se exteriorizează segmentul sigmoidian prin breșa largită a trocarului din fosa iliacă stânga, rezecția sigmei, montarea nicovalei și anastomoza mecanică colo-rectală TT cu stapler circular trans anal (fig. 9). Drenajul fundului de sac peritoneal Douglas.

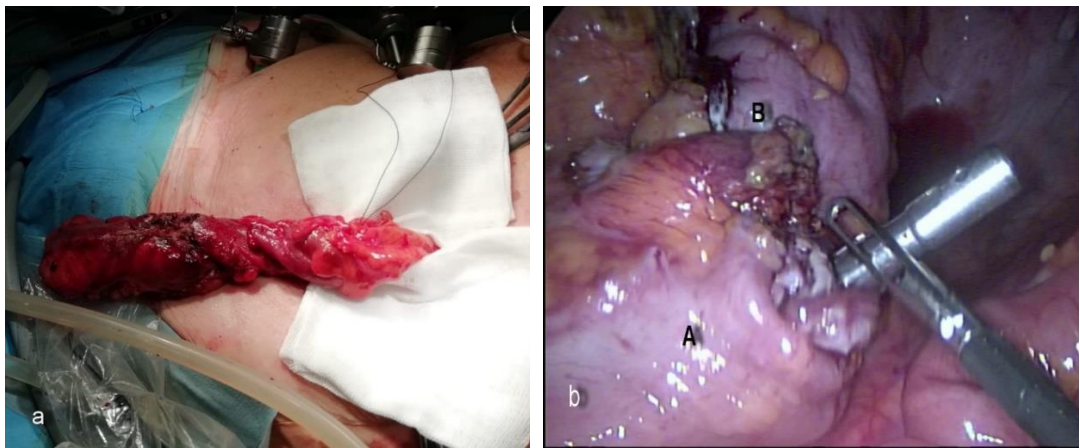


Fig. 9 a. Segmentul de sigmoid exteriorizat prin breșa largită a trocarului din fosa iliaca stânga; b. Pregătirea anastomozii mecanice transanale: A segmentul proximal al colonului descendent cu nicovala montată, B segmentul distal al joncțiunii rectosigmoidiene

Evoluția postoperatorie a pacientei a fost favorabilă, pacienta fiind echilibrată hemodinamic și respirator, diureza prezentă, afebrilă. Pacienta a urmat tratament de prevenire a bolii tromboembolice prin ciorapi compresivi la nivelul membrelor inferioare, tratament anticoagulant injectabil subcutan în doze de prevenție și mobilizare precoce, tratament antialgic, de echilibrare hidroelectrolitică și inițial, în ziua 1 și 2 postoperator, alimentație parenterală și tratament antisecretor gastric. Tranzit reluat ziua 2 postoperator cu dispariția incontinenței fecale vaginale, alimentație per os, suprimarea drenajului în ziua 3 postoperator.

Se externează vindecată chirurgical în ziua 5 postoperator cu recomandările:

- revenire la control chirurgical, pentru suprimarea firelor de sutură și pentru rezultatul histopatologic prin ambulatoriul de specialitate la 10 zile postoperator
- regim dietetic cu evitarea constipației
- evitarea efortului fizic susținut 30 zile
- tratament medicamentos patologie asociată
- continuarea tratamentului de prevenire a bolii tromboembolice conform rețetei eliberate.

Evaluarea la distanță de actul operator se va face împreună cu medicul ginecolog și gastroenterolog. Având în vedere natura benignă a leziunii confirmată și de examenul histopatologic pacienta prezintă un prognostic favorabil.

Discuții

Cazul prezentat prezintă mai multe particularități notabile. Una dintre acestea o constituie evoluția asimptomatică a diverticulitei sigmoidiene până la apariția unei complicații tardive, cronice cum este fistulizarea abcesului peridiverticular într-un alt organ cavităar.

O altă particularitate a cazului o reprezintă fistulizarea în vagin cu apariția ca prim simptom a disuriei prin modificările inflamatorii de la nivelul vezicii urinare și

ulterior a incontinenței vaginale fecale la o pacientă nehisterectomizată în antecedente.

O altă particularitate o constituie traiectul fistulei dinspre posterior spre anterior prin baza ligamentului larg, cu dezvoltarea unui abces între vezica urinară, uter și ligamentul larg, și deschiderea în fornixul anterolateral stâng al vaginului.

Fistulizarea unui abces peridiverticular într-un alt organ cavitătar sau chiar la tegument este o complicație rară pe fondul evoluției cronice a unei diverticulite a colonului. Creșterea incidenței diverticulozei colonului a dus consecutiv la apariția mai frecventă în patologia chirurgicală digestivă a acestor complicații (1, 2). Fistulele colovezicale sunt cele mai frecvente fistule apărute ca și complicație a diverticulitei și reprezintă aproximativ 65% din totalul acestor complicații³. Drenarea spontană a abceselor peridiverticulare în fornixul vaginal posterior sau anterior cu apariția fistulelor colovaginale sunt și mai puțin frecvente iar majoritatea lor apar pe bontul vaginal la femeii histerectomizate în antecedente (4,5).

Tratamentul chirurgical al fistulelor secundare diverticulitei sigmoidiene poate implica două sau trei intervenții chirurgicale seriate. Tendința actuală este de a trata acest timp de complicație printr-o singură intervenție cu anastomoza colorectală primară. Rezecțiile Hartmann cu repunerea în tranzit la distanță de momentul operator inițial rămân rezervate cazurilor cu sepsă și modificări inflamatorii locale severe (6).

Abordul laparoscopic în tratamentul bolii diverticulare sigmoidiene și a complicațiilor acesteia este frecvent folosit. Cu toate acestea există puține studii care să evalueze rezultatele chirurgiei laparoscopice în cazul fistulelor secundare diverticulitei sigmoidiene în general și a fistulelor colovaginale în special (6,7).

Concluzie

Abordul laparoscopic al complicațiilor bolii diverticulare chiar și în cazuri dificile din punct de vedere tehnic reprezintă o soluție chirurgicală sigură, cu rezultate

bune, care beneficiază de toate avantajele chirurgiei digestive minim invazive laparoscopice.

Am obținut consimțământul informat al pacientei pentru publicarea acestor date.

Bibliografie

1. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42: 664–684.
2. Bordeianou L, Hodin R. Controversies in the surgical management of sigmoid diverticulitis. *J Gastrointest Surg* 2007;11:542–548.
3. Badic B, Leroux G, Thereaux J, Joumond A, Gancel CH, Bail JP, Meurette G. Colovesical Fistula Complicating Diverticular Disease: A 14-Year Experience *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017 Apr;27(2):94-97.
4. Onur MR, Akpınar E, Karaosmanoglu AD, Isayev C, Karcaaltincaba M. Diverticulitis: a comprehensive review with usual and unusual complications. *Insights Imaging* 2017;8:19–27.
5. Grissom R, Snyder TE. Colovaginal fistula secondary to diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1991;34:1043e1049.
6. Wen Y, Althans AR, Brady JT, Dosokey EM, Choi D, Nishtala M, et al. Evaluating surgical management and outcomes of colovaginal fistulas. *Am J Surg* 2017;213:553-7.
7. Menenakos E, Hahnloser D, Nassiopoulos K, et al. Laparoscopic surgery for fistulas that complicate diverticular disease. *Langenbeck's Arch Surg* 2003;388:189e193.

Complicațiile unei injecții cu acid hialuronic

¹Andreea Nicoleta Boca, ²Roxana Flavia Ilieș

¹Disciplina de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică,
Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Introducere

Procedurile estetice non-chirurgicale au cunoscut o creștere semnificativă în detrimentul celor chirurgicale în ultimii ani. Ele reprezintă o alternativă cu un profil de siguranță superior și un timp de recuperare mai scurt, comparativ cu opțiunile chirurgicale disponibile anterior. O categorie de substanțe frecvent folosită în medicina estetică poartă denumirea de "fillere". Fillerele sunt substanțe volumizatoare resorbabile (acid hialuronic, hidroxiapatită, acid poly-L-lactic), sau nonresorbabile (polimetilmetacrilat). Dintre acestea, cel mai frecvent sunt utilizate cele injectabile pe bază de acid hialuronic cross-linkat. În funcție de caracteristicile specifice ale produsului, în special gradul de său de cross-linkare, acesta poate oferi diverse rezultate, de la simpla hidratare a pielii, până o reală volumizare a zonei.

Acidul hialuronic este un glicozaminoglican care intră în mod fiziologic în componența pielii. Ca atare, aceste produse se integrează în țesutul în care sunt injectate. Sunt ulterior metabolizate și eliminate în 4-18 luni; remanența fillerului este influențată de caracteristicile sale, de zona în care este injectat, precum și de particularitățile metabolice ale pacientului.

Incidența complicațiilor este redusă, cele mai frecvent raportate fiind reacțiile inflamatorii, ischemice și infecțioase. Produsul poate fi modelat după injecție, iar la nevoie acesta poate fi eliminat prin injecția hialuronidazei. Aceasta acționează

prompt, fiind utilizată în cazul unei injectării greșite, oferind astfel și un element de siguranță în cazul în care pacientul nu este mulțumit de rezultatul obținut.

În cazul utilizării unor fillere avizate, majoritatea reacțiilor adverse se datorează unei tehnici greșite de injectare. Cazul de față ilustrează importanța competenței persoanei care injectează fillerul, dar și a alegerii unui produs adecvat.

Prezentarea de caz

Pacienta EF, în vârstă de 21 de ani, din mediul urban, se prezintă la o clinică privată de dermatologie acuzând durere și tumefacție la nivelul buzelor, debutate cu 3 zile anterior. Pacienta se prezintă în regim de urgență, datorită simptomatologiei rapid evolutive.

Nu prezintă antecedente personale patologice, iar istoricul familial este negativ. Nu este sub nici un tratament medicamentos, neagă consumul de toxice și nu se cunoaște alergică la nici o substanță.

Simptomatologia a debutat cu 3 zile înaintea prezentării în serviciul privat de dermatologie. Pacienta raportează debutul simptomelor la scurt timp după cu injectarea unui produs pe bază de acid hiauronic cross-linkat, procedură efectuată de o cosmeticiană. Produsul menționat nu este avizat în România. El a fost cumpărat prin intermediul Internetului de pe un site intermediar de vânzări. Durerea și tumefacția au progresat pe parcursul celor 3 zile, dezvoltând consecutiv toate semnele celsiene și ulterior noduli foarte dureroși. Pacienta neagă existența acuzelor sistemice.

Examenul clinic general nu relevă aspecte patologice. Pacienta este conștientă, orientată temporospațial, normotensivă, normotermică, normoponderală.

Examenul clinic local relevă însă semne celsiene prezente la nivelul buzelor, acestea fiind crescute în volum, cu tegumentul sub tensiune, asimetric și sensibile spontan și la palpare. La palpare se evidențiază multipli noduli fluctuenți, deosebit de sensibili.



S-a recoltat material purulent pentru antibiogramă, însă datorită orei târzii de recoltare, probele nu au fost valide pentru analiză.

S-a stabilit diagnosticul de multiple abcese labiale, consecutiv injectării unui filler pe bază de acid hialuronic.





Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu eritemul și tumefacția care urmează oricărei injectări corecte de filler. Aceste manifestări sunt minore, induc un minim disconfort, cu o creștere temporară în volum a buzelor. Edemul poate alerta pacientul, însă remite spontan în scurt timp. Alte diagnostice diferențiale granulom de corp străin, reacție alergică cu edem Quincke, herpes labial.

Abordul terapeutic s-a început prin drenajul leziunilor. S-au efectuat multiple incizii mici, care să permită eliminarea colecțiilor purulente. În acest prim timp s-a recoltat și proba în vederea analizei bacteriologice. Pacienta a început antibioterapia empirică oral, cu Claritromicină 500mg 2x1/zi și Moxifloxacină 400 mg 1/zi, care a fost continuată timp de 14 zile. În următoarele 3 zile s-a continuat drenajul leziunilor, cu evoluție favorabilă. Au remis semnele celsiene, iar după ameliorarea tabloului

clinic și remiterea infecției, s-a injectat hialuronidază 400U pentru dizolvarea acidului hialuronic restant.

După drenaj, injectarea de hialuronidază și încheierea celor 14 zile de antibioterapie, remisia leziunilor a fost completă, fără formarea de cicatrici.

Discuții

Particularitatea cazului de față constă în caracterul urgent al prezentării la medic, simptomatologia brutală, cauza și localizarea infecției, dar și evoluția ulterioară. Dată fiind prezentarea în cadrul unei clinici private, fără laborator propriu, la o oră târzie, un rezultat bacteriologic nu a putut fi obținut. Alegerea antibioticului a fost astfel una empirică.

Literatura raportează o serie de evenimente adverse deosebit de grave, consecutiv realizării manoperelor medicale de către personal neautorizat: de la peste 200 de expuneri HIV-1 în decursul unui an, la o clinică neautorizată din Cambodgia (1), până la celulită, abcese multiple, necroză cu sechele permanente (2).

Un risc suplimentar este reprezentat de folosirea unui filler injectabil neautorizat. În acest caz, originea, sterilitatea și conținutul produsului este discutabilă (3). Utilizarea a astfel de produse neautorizate comportă riscuri grave, fiind raportate cazuri de botulism consecutiv injectării unor loturi neautorizate de toxină botulinică (4,5), precum și infecții cu *Mycobacterium abscessus* (6). Uneori, substanța injectată în scop estetic nici nu este cunoscută de pacient (7). În alte cazuri, în loc de filler sunt injectate substanțe total incompatibile cu această cale de administrare, precum conținutul capsulelor cu vitamina A, sau E (8,9), silicon lichid (10,11), ulei de porumb (12) sau ricin (10). Mai mult, injectorii neautorizați administrează frecvent cantități inadecvate de material, de până la 500mL într-o singură ședință (2,10).

Literatura de specialitate raportează și complicații grave, precum cele neurologice, prin embolizarea materialului injectat (12), necesitatea instituirii dializei (10), până la deces prin insuficiență multiplă de organ (12).

Managementul unui pacient venit în urgență, cu complicații în urma unor proceduri cosmetice realizate de personal fără competență în domeniu, pune în dificultate medicul curant prin potențialul unui proces de malpraxis. Literatura recomandă medicului pus în această postură evaluarea stării psihice și emoționale a pacientului, pentru a decide dacă este oportună încheierea contractului terapeutic și a consimțământului informat. Se recomandă notarea în scris a oricărei asimetrii, cicatrici, teleangiectazii, oricărui nodul, înaintea începerii tratamentului. Consimțământul informat semnat de acești pacienți este recomandat să fie adaptat, notând în mod specific toate motivele prezentării, proceduri efectuate anterior, opțiunile terapeutice, riscurile posibile și rezultatele ce pot fi obținute. Mai mult, unii autori recomandă elaborarea și semnarea unui astfel de consimțământ la fiecare reintervenție asupra pacientului (2). Există procese de malpraxis inițiate de pacienți care au apelat inițial la personal neautorizat, iar după apariția complicațiilor au apelat la un medic, pe care l-au dat ulterior în judecată, acuzându-l de cauzarea unor leziuni prin manevrele terapeutice folosite. Aceste cazuri nu au tracțiune în instanță, însă elaborarea unui consimțământ informat personalizat limitează asemenea procese consumatoare de timp și resurse.

Competența medicului și cadrul profesional sunt definatorii pentru rezultatul oricărei proceduri medicale. Riscurile la care se expun pacienții care aleg tratamente conduse de personal neautorizat sunt majore, greu de cuantificat. Din acest motiv, pledăm pentru reglementarea cât mai strictă a cadrului de efectuare a procedurilor terapeutice estetice, precum și educarea publicului larg în privința acestor aspecte.

În cazul de față, pacienta a consimțit la prezentarea complicației sale în scop educativ. A fost de acord cu distribuirea imaginilor din decursul procedurii de drenaj pe rețelele sociale, pentru a face cunoscut cazul și a avertiza pacienții asupra riscului la care se expun prin apelarea la proceduri efectuate de personal neautorizat, cu produse neavizate.

Referințe

1. Rouet F, Nouhin J, Zheng D-P, Roche B, Black A, Prak S, et al. Massive Iatrogenic Outbreak of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Rural Cambodia, 2014–2015. *Clin Infect Dis (Internet)*. 2017 May 17 (cited 2018 Jun 2);66(11):1733–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211835>.
2. Styperek A, Bayers S, Beer M, Beer K. Nonmedical-grade Injections of Permanent Fillers: Medical and Medicolegal Considerations. *J Clin Aesthet Dermatol (Internet)*. 2013 Apr (cited 2018 Jun 2);6(4):22–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630638>.
3. Venhuis BJ, Keizers PHJ, Klausmann R, Hegger I. Operation resistance: A snapshot of falsified antibiotics and biopharmaceutical injectables in Europe. *Drug Test Anal (Internet)*. 2016 Mar (cited 2018 Jun 2);8(3–4):398–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456392>.
4. Rashid EAMA, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mégarbane B. Iatrogenic Botulism Outbreak in Egypt due to a Counterfeit Botulinum Toxin A Preparation - A Descriptive Series of Patient Features and Outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol (Internet)*. 2018 May 22 (cited 2018 Jun 2); Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786953>.
5. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *J Am Med Assoc (Internet)*. 2006 Nov 22 (cited 2018 Jun 2);296(20):2476–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119144>.
6. Levy LL, Emer JJ. Complications of minimally invasive cosmetic procedures: prevention and management. *J Cutan Aesthet Surg (Internet)*. 2012 Apr (cited 2018 Jun 2);5(2):121–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060707>.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute renal failure associated with cosmetic soft-tissue filler injections--North Carolina, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (Internet). 2008 May 2 (cited 2018 Jun 2);57(17):453–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451755>.
8. Kamouna B, Darlenski R, Kazandjieva J, Balabanova M, Dourmishev L, Negentsova Z, et al. Complications of injected vitamin e as a filler for lip augmentation: Case series and therapeutic approach. *Dermatol Ther* (Internet). 2015 Mar (cited 2018 Jun 2);28(2):94–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25649466>.
9. Kamouna B, Kazandjieva J, Balabanova M, Dourmishev L, Negentsova Z, Etugov D, et al. Oil-Soluble Vitamins: Illegal Use for Lip Augmentation. *Facial Plast Surg* (Internet). 2014 Dec 23 (cited 2018 Jun 2);30(6):635–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25536130>.
10. Smith SW, Graber NM, Johnson RC, Barr JR, Hoffman RS, Nelson LS. Multisystem Organ Failure After Large Volume Injection of Castor Oil. *Ann Plast Surg* (Internet). 2009 Jan (cited 2018 Jun 2);62(1):12–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19131711>.
11. Harker DB, Turrentine JE, Desai SR. Vulvar Asymmetry Due to Silicone Migration and Granulomatous Immune Response Following Injection for Buttock Augmentation. *J Clin Aesthet Dermatol* (Internet). 2017 Apr (cited 2018 Jun 2);10(4):50–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28458775>.
12. Hain JR. Subcutaneous Corn Oil Injections, Fat Embolization Syndrome, and Death. *Am J Forensic Med Pathol* (Internet). 2009 Dec (cited 2018 Jun 2);30(4):398–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901801>.

Reacție anafilactică indusă de imunoterapie alergen specifică

¹Ioana Corina Bocșan, ²Adriana Muntean, ³Anca Buzoianu

¹Disciplina de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

²Disciplina de Alergologie și Imunologie clinică, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Introducere

Imunoterapia alergen specifică este folosită de mai mult de un secol pentru tratamentul bolilor alergice, în special a manifestărilor respiratorii, în scopul modificării cursului natural al bolii. Obiectivul imunoterapiei este acela de a induce toleranță față de alergenul incriminat, ceea ce determină o remisiune de durată a bolii. Această strategie terapeutică a fost utilizată cu succes în rinita alergică, în astmul bronșic sau în alergiile medicamentoase, iar recent a fost testată și la pacienții cu alergii alimentare sau dermatită atopică (1,2).

Imunoterapia alergen specific poate fi administrată subcutan sau sublingual, iar mai recent au apărut și forme de administrare orală. Există protocoale diferite de administrare a imunoterapiei alergen specifice, însă în majoritatea cazurilor administrarea subcutanată se face săptămânal timp de 4-12 săptămâni, apoi lunar timp de 3-5 ani (2,3,4). Aceste diferențe de administrare rezultă din faptul că fiecare preparat este standardizat separat și nu există echivalențe de dozaj sau administrare între preparatele de imunoterapie alergen specifică disponibile la ora actuală (3,5).

Imunoterapia alergen specifică nu este însă lipsită de efecte adverse, în special în condițiile administrării preparatelor injectabile. Reacțiile adverse apar în general în primele 30 de minute după administrarea vaccinurilor, ele putând avea intensitate variabilă. Cele mai frecvente sunt cele locale, însă pot să apară și reacții adverse

sistemice, chiar reacții anafilactice (2,3). Administrarea subcutanată are un risc scăzut de anafilaxie, estimată la aprox. 1/1 milion de injecții (1,6). Unii pacienți au un risc mai mare de a dezvolta reacții sistemice severe, cum ar fi pacienții cu astm sever sau necontrolat sau cei cu tratament cronic cu IECA sau beta blocante (6). Reacțiile adverse severe apar mai ales în perioada de inițiere a imunoterapiei, la creșterea dozelor, la deschiderea unui flacon nou de vaccin sau la cei cu antecedente de reacții sistemice severe (3,6).

Vom prezenta în continuare cazul unui pacient cu rinită alergică și astm bronșic controlat care prezintă o reacție sistemică secundar administrării imunoterapiei alergen specifice la polen.

Prezentarea cazului

Pacientul ZA de sex masculin, din mediul urban, în vârstă de 23 de ani, s-a prezentat în ambulatorul de alergologie pentru efectuarea injecției săptămânale de imunoterapie alergen specifică pentru polen de graminee (Alustal, Stallergens, Franța).

Antecedente heredo-colaterale – mama este cunoscută cu rinită alergică la acarieni.

Antecedente personale patologice - Pacientul a fost diagnosticat la vârsta de 16 ani cu rinită alergică persistentă severă. Testele cutanate efectuate în momentul diagnosticului, la vârsta de 16 ani au relevat sensibilizare cutanată la acarienii din praful de casă (papulă 7 mm) și la polenul de graminee (papulă 12 mm) (fig. nr. 1).

Condiții de viață și de muncă - pacientul este nefumător, consumă alcool ocazional și doar în cantități reduse. Este student, o persoană activă, cu implicare în diferite activități care se desfășoară în mediul extern.



Fig. 1. Test cutanat prick pozitiv la alergeni de mediu

Istoricul bolii

Pacientul cunoscut cu rinită alergică de 7 ani prezintă simptome severe de rinoconjunctivită (rinoree apoasă, strănut în salve, obstrucție nazală, prurit nazal și ocular, uneori lăcrimare) în cursul sezonului de polen de graminee, cu maximul de intensitate în lunile mai-iunie, dar și în afara sezonului, însă de intensitate mai redusă. Testele cutanate efectuate la vârsta de 16 ani relevă prezența atopiei, cu sensibilizare la acarieni și polen de graminee. De la vârsta de 16 până la 21 de ani pacientul a urmat tratament simptomatic pentru rinita alergică cu antihistaminice H1 (Desloratadină 1 cpr/zi) în sezonul de polen de graminee (mai-iulie), iar în perioadele de exacerbare a asociat și Mometazonă furoat intranasal 2x1 puf/zi/nară 10-30 zile.

La vârsta de 21 de ani pacientul a prezentat un episod de dispnee, wheezing și tuse seacă în cursul nopții după expunere la acarieni, însă în sezonul de polen de graminee. Simptomele au apărut într-o locuință veche și neaerisită. Simptomele au remis în afara locuinței, dar au reapărut în cursul zilelor următoare după expunere la praf. Spirometria efectuată la 5 zile după exacerbarea descrisă a relevat disfuncție ventilatorie obstructivă moderată pe căile aeriene mici cu reversibilitate la beta2 agoniști (fig. 2).

Parameters	BTPS	Pred	PRE	%Pred	POST	%Chg	%Pred	Notes
Forced Vital Capacity								
Best values from all loops								
FVC	L	3,98	3,7	93,07	4	8,11	100,61	
FEV1	L	3,47	2,47	71,20	3,05	23,48	87,92	
FEV1%	%	83,6	84	100,47	76,3	-9,17	91,28	
PEF	L/s	7,48	4,87	65,11	5,31	9,03	70,99	
Values from best loop								
FEF2575	L/s	4,08	1,65	40,40	2,68	62,42	65,62	
FEF25	L/s	6,41	3,42	53,33	4,76	39,18	74,22	
FEF75	L/s	2,19	0,76	34,69	1,14	50,00	52,03	
FEF50	L/s	4,65	1,76	37,86	3,11	76,70	66,90	
FIVC	L	3,98	3,67	92,31	4,02	9,54	101,12	
FIV1	L	3,47	3,49	100,61	3,59	2,87	103,49	
FIV1%	%	83,6	69,5	83,14	63,7	-8,35	76,21	
ELA	Years	29	68		45	-33,82	155,17	
Lung Volumes and breathing pattern								
VC	L							
IVC	L							
FEV1/VC	%							
ERV	L							
IC	L							
Maximum Voluntary Ventilation								
MVV	L/min							

Fig. 2. Probe funcționale respiratorii cu test bronhomotor pozitiv

S-a inițiat tratament cu glucocorticoizi inhalator (Mometazonă 800 mcg/zi) și intranasal (Fluticazonă furoat 2x2 puff/zi) și antihistaminice H1 (desloratadină 1 cpr/zi). Simptomele au fost controlate, pacientul nu a mai prezentat exacerbări de astm, dar a persistat tusea cronică, motiv pentru care s-a decis administrarea de glucocorticoizi inhalatori+ β 2 agoniști cu durată lungă de acțiune (Budesonid+Formoterol 160/4.5 mcg, 2x1 puf/zi). Simptomatologia a fost controlată, iar probele funcționale s-au normalizat.

La 6 luni după exacerbarea de astm, s-a decis inițierea imunoterapiei alergen specifice pentru acarieni cu Alustal amestec de acarieni (Stallergens, Franța), conform schemei producătorului. Perioada de inițiere a durat 12 săptămâni cu o injecție/săptămână, fiind urmată de perioada de menținere în care s-a administrat 0.8 ml vaccin/lună. Pacientul nu a prezentat nici o reacție locală sau sistemică secundar administrării subcutanate a imunoterapiei alergen specifice. În perioada de inițiere și menținere s-a administrat doar antihistaminic H1 (Aerius 1 cpr/zi) zilnic pe perioada

de inițiere a imunoterapiei, ulterior 1 cpr în ziua imunoterapiei. Pacientul nu a prezentat simptome de rinită sau astm bronșic.

După 7 luni de la inițierea imunoterapiei pentru acarieni, în sezonul de polen de graminee, pacientul a prezentat o nouă exacerbare de astm bronșic (tuse și dispnee). S-a reluat tratamentul cronic cu Budesonid+Formoterol 160/4.5 mcg, 2x1 puf/zi, Desloratadină 5 mg/zi și Fluticazonă furoat 55 mcg/zi. Simptomele au remis în câteva zile. Pacientul a continuat de asemenea imunoterapia alergen specifică pentru acarieni și tratamentul farmacologic menționat încă 3 luni. La 5 luni după această exacerbare de astm s-a inițiat și imunoterapia alergen specifică pentru polen de graminee (Alustal amestec de graminee, Stallergens, Franța). În momentul inițierii acestui tratament pacientul nu urma tratament cronic pentru astm bronșic sau rinită alergică.

Pacientul a tolerat administrarea celor 2 preparate de imunoterapie, Alustal amestec de acarieni 0.8 ml/lună și Alustal amestec de graminee în doze progresiv crescânde, conform protocolului de administrare. Nu a prezentat reacții locale sau sistemice după administrarea preparatelor menționate.

Episodul actual a debutat în săptămâna 11 de tratament cu Alustal amestec de graminee, când pacientul se prezintă la cabinetul de alergologie pentru efectuarea imunoterapiei. Examenul obiectiv la prezentare a fost normal, TA=120/80 mmHg, AV=70/min. Spirometria efectuată anterior imunoterapiei a fost în limite normale.

Conform schemei s-a administrat 0.4 ml Alustal concentrație 10 IR, subcutanat în brațul stâng, iar pacientul a rămas sub supraveghere timp de 30 de minute. La 5 minute după administrare pacientul a prezentat dispnee și wheezing, tuse seacă și senzație de amețelă.

Examen fizic

- Erupecție urticariană inițial pe spate și brațe cu generalizare în câteva minute
- Auscultatoric pulmonar – murmur vezicular cu expir prelungit, raluri sibilante bazal bilateral, SaO₂=94%.

- Sistem cardiovascular – TA=110/60 mmHg, AV=84/min.
- Fără modificări la nivelul altor aparate și sisteme

Pe baza istoricului pacientului și a examenului clinic s-a stabilit diagnosticul de *reacție anafilactică secundar administrării imunoterapiei alergen specifice*.

Tratament de urgență. S-a inițiat tratamentul imediat cu antihistaminic (Cetirizină 20 de picături), glucocorticoizi sistemici (Hidrocortizon 200 mg) și s-a injectat 0.3 ml adrenalină intramuscular în brațul în care s-a administrat anterior vaccinul. S-a administrat Ventolin 2 pufuri inhalator la interval de 3 minute, în total 6 pufuri în decurs de 30 minute.

Evoluție imediată

La 5 minute după administrarea adrenalinei erupția urticariană a dispărut, a persistat durerea toracică și dispneea, TA=90/60 mmHg. S-a montat linie venoasă și s-a administrat 500 ml ser în PIV. Întrucât TA s-a menținut scăzută față de valorile inițiale după 15 minute s-a mai administrat 0.15 mg adrenalină im. După administrarea celei de a doua doze de adrenalină pacientul nu a mai prezentat dispnee și durere toracică, urticarie, iar TA=140/76 mmHg, AV=84/min. A prezentat însă tremor muscular marcat.

S-a solicitat ambulanța și s-a trimis pacientul în serviciul UPU pentru monitorizare timp de 6 ore pentru a preveni o posibilă reacție tardivă.

Prognosticul imediat a fost bun în condițiile administrării prompte a medicației specifice pentru tratamentul șocului anafilactic.

Evoluție ulterioară

Pacientul a fost monitorizat în serviciul de urgență timp de 6 ore. Nu a mai prezentat manifestări clinice și nu a necesitat tratament farmacologic suplimentar. Evoluția a fost favorabilă, pacientul fiind externat cu recomandare de tratament cu

antihistaminice H1 (Levocetirizină 1 cpr/zi) și reevaluare alergologică în următoarele 4 săptămâni.

Pacientul a revenit în ambulatoriul de alergologie după 4 săptămâni. Examenul clinic a fost normal, spirometria efectuată a fost normală și s-a decis continuarea tratamentului cu Alustal amestec de acarieni 0.8 ml/lună. De asemenea pacientul a decis și întreruperea tratamentului cu Alustal amestec de graminee.

Pacientul a efectuat tratamentul cu Alustal amestec de acarieni timp de 3 ani (2013-2015) conform recomandărilor din ghidurile de tratament. În cursul acestui tratament nu a mai prezentat reacții locale sau sistemice. Simptomele de rinită și astm au fost controlate, nu a mai urmat tratament cronic cu antihistaminice sau antiastmatice, iar probele funcționale respiratorii au fost normale chiar dacă pacientul a fost expus la acarieni. S-a considerat că pacientul a avut răspuns complet la tratamentul cu Staloral amestec de acarieni.

Manifestările de rinită induse de expunerea la polen de graminee au persistat în anii următori. În fiecare an în sezonul mai-iulie pacientul a urmat tratament cu Budesonid+Formoterol 160/4.5 mcg, 2x1 puf/zi, Desloratadină 5 mg/zi și Fluticazonă furoat 55 mcg/zi, tratament care asigură un control parțial al simptomelor de astm și rinită. Intermitent a asociat antihistaminic intraocular (Olopatadină 2x1 pic/zi) pentru controlul simptomelor oculare. Întrucât simptomele de rinită și astm sunt supărătoare s-a decis inițierea imunoterapiei specifice cu polen de graminee în 2018, în administrare sublinguală.

Prognosticul pe termen lung, în afara unui tratament specific nu este foarte bun, întrucât simptomele de astm și rinită se pot agrava în timp. Pot să apară complicații cronice ale rinitei alergice (sinuzită cronică, otită cronică) sau ale astmului bronșic (obstrucție fixă). Reinițierea imunoterapiei specifice poate determina apariția unor reacții sistemice (agravarea rinitei alergice, a astmului bronșic, urticarie acută generalizată sau chiar reacție anafilactică). Pentru a preveni apariția reacțiilor sistemice severe imunoterapia alergen specifică sublinguală se va iniția în

ambulatoriul de alergologie, iar în perioada de inițiere administrarea dozelor se va face doar în ambulatoriul de alergologie și nu la domiciliu

Discuții

Imunoterapia alergen specifică subcutanată este o metodă terapeutică bine tolerată în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea au fost descrise reacții locale sau sistemice după administrarea subcutanată a imunoterapiei, atât la adult cât și la copil (5,7). Reacțiile adverse sistemice severe pot limita continuarea tratamentului specific, ceea ce s-a întâmplat și în cazul prezentat. Pacientul a continuat cu succes imunoterapia alergen specifică la acarieni, însă a întrerupt cea subcutanată la polen, fiind decis că continue acest tratament specific în varianta de administrare sublinguală.

Frecvența de apariție a reacțiilor sistemice este variabilă de la un studiu la altul, 2.5%-50% dintre pacienți putând prezenta astfel de reacții (6). În ceea ce privește rata de reacții sistemice raportată la numărul de injecții administrate este de 0.2%, fiind considerată o rată redusă (8). Datele din literatură arată faptul că 80% dintre pacienții adulți tratați dezvoltă reacții adverse locale pe parcursul tratamentului subcutanat. Însă apariția unei reacții locale nu este un factor predictiv pentru o posibilă reacție locală sau sistemică viitoare (9,10). În cazul de față pacientul a urmat prima cura de imunoterapie la acarieni timp de un an fără apariția unei reacții locale sau sistemice. De asemenea a tolerat administrarea a 10 doze de imunoterapie pentru polenul de graminee, doze au fost crescute conform protocolului de administrare, fără să apară reacții secundare imediate sau tardive. Absența unor reacții locale sau sistemice la administrările sau la tratamente anterioare cu extracte alergenic diferite nu exclude o posibilă reacție adversă sistemică, fapt notificat și în cazul de față.

Toate reacțiile adverse sistemice severe apar în primele 30 minute de la injectare (6,11). Însă recent s-a raportat că 2.8% din reacțiile sistemice pot să apară după 30 minute, dar sunt ușoare ca și severitate (6). Din aceste considerente imunoterapia

alergen specifică trebuie efectuată doar de medicul alergolog, iar administrarea subcutanată a extractului alergen trebuie să fie urmată de supravegherea pacientului de cel puțin 30 minute (2,3). În cazul de față pacientul a prezentat o reacție sistemică gradul III care a apărut în interval de 5 minute după administrarea imunoterapiei. Faptul că pacientul a rămas pentru supraveghere 30 minute în cabinetul de alergologie a permis intervenția terapeutică imediată și rezolvarea simptomelor. În momentul când a fost preluat de ambulanță simptomatologia era controlată, pacientul nu a mai dezvoltat ulterior reacții sistemice.

Factori de risc pentru dezvoltarea unei reacții adverse sistemice sunt descriși în literatură, cum ar sensibilizarea cutanată intensă, astmul bronșic necontrolat sau tratamentul prelungit cu beta blocante (6,12). Alți factori au fost descriși în unele studii însă rolul lor este încă controversat (reacții locale anterioare, extracte alergice modificate prin adjuvanți sau schemă de inducere accelerată) (12). În cazul de față s-a utilizat un extract apos nemodificat, iar administrarea s-a efectuat conform protocolului descris de producător. Pacientul a avut însă o sensibilizare cutanată mai mare la polenul de graminee față de acarieni. Astmul bronșic s-a exacerbă mai ales în sezonul de polen de graminee. În momentul tratamentului cu extractul alergen de polen pacientul a avut astmul bronșic controlat fără tratament cronic, pacientul nu a prezentat simptome iar spirometria efectuată în ziua administrării a fost normală. Inițierea imunoterapiei la polen de graminee s-a realizat în sezonul rece, în afara expunerii la polen conform recomandărilor din ghidurile actuale de diagnostic și tratament (6). Mai probabil sensibilizarea intensă la polen de graminee și exacerbarea de astm în sezonul de polen pot fi considerați factori de risc pentru apariția reacției anafilactice indusă de extractul alergen.

Cazul prezentat arată importanța cunoașterii reacțiilor adverse sistemice după administrarea imunoterapiei, precum și succesul unei intervenții rapide care a condus la rezolvarea promptă a cazului fără sechele ulterioare. Particularitatea cazului constă în faptul că pacientul prezintă reacție anafilactică gradul III la al doilea tratament

alergen specific, fără să prezinte anterior sau ulterior acestui episod alte reacții locale sau sistemice. Cazul de față susține importanța administrării imunoterapiei alergen specifice de către medicul alergolog și supravegherea pacienților după administrare pentru identificarea și rezolvarea reacțiilor adverse imediate.

S-a obținut consimțământul pacientului în vederea publicării cazului

Referințe

1. Arshad SH. An update on allergen immunotherapy. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(6):584-587.
2. Creticos P. Subcutaneous Immunotherapy for Allergic Disease: Indications and Efficacy. Waltham, MA: UpToDate, Post TW, UpToDate. Accessed September 26, 2016. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-immunotherapy-for-allergic-disease-indications-and-efficacy>
3. Dumitrașcu D. Imunoterapia specifică. În Dejica D. *Tratat de imunoterapie*: Editura Mega 2006, Cluj Napoca, pag. 268-297.
4. Wheatley L, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456–63.
5. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Risk reevaluation of diagnostic and therapeutic allergen extracts. An analysis of adverse drug reactions from 1991 to 2000. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2001;44:709-718.
6. Calderon MA, Vidal C, Rodríguez dRP, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*. 2017;72:462-472.
7. Tophof MA, Hermanns A, Adelt T, Eberle P, Gronke C, Friedrichs F, et al. Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 May;29(3):267-274.

8. Corrias A, Fiocchi A, La Rosa M. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:569-574.
9. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:225-227.
10. Calabria CW1, Coop CA, Tankersley MS. The LOCAL Study: Local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):739-44.
11. Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:254-260.
12. Caminati M, Dama AR, Djuric I, Montagni M, Schiappoli M, Ridolo E, et al. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety, *Expert Review of Clinical Immunology* 2015;11(2): 233-245.

Tumori maligne primitive multiple: cancer renal și melanom malign

**¹Daciana N. Chirilă, ²Corina Vornicescu, ³Claudia Militaru,
⁴Cătălina Bungărdean, ¹Tudor R. Pop**

¹Departamentul de Chirurgie, Clinica Chirurgie V, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România;

²Departamentul de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România;

³Departamentul de Farmacologie clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, România;

⁴Serviciul de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Municipal, Cluj-Napoca, România

Introducere

În ultimii ani ne confruntăm cu o abundență a patologiei neoplazice, astfel încât nu mai este o raritate să întâlnim pacienți cu două, trei, patru sau mai multe tumori maligne primitive, unele descoperite simultan, altele succesiv, la distanțe variabile de timp. Aceste tumori maligne multiple primitive (TMMP), în număr de cel puțin două, la un același individ, având histopatologie sau origine diferită, pot fi considerate sincrone dacă sunt diagnosticate în același timp sau într-un interval de până la 6 luni una față de prima constatată (tumora index) sau pot fi metacrone dacă intervalul de diagnostic depășește 6 luni, cele din urmă fiind mai frecvent întâlnite, cu un raport de 2,7:1 (1). Marea varietate de tumori maligne primitive determină o mare varietate de “asocieri” de tumori, chiar dacă în numeroase studii s-a pus în evidență faptul că unele tumori predispun la apariția cu precădere a altor cancere primitive. Prevalența TMMP

a fost constatată ca fiind între 0,734 până la 11,7% (2). Intervalul mediu de timp în care apare un al doilea cancer este variabil, fiind cuprins între 2,88-4,65 ani (3, 4). Un studiu american SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) evaluând cancererele pe o perioadă de 30 ani (1973-2003) a evidențiat că au dezvoltat alte cancerere primitive 16% din pacienții cu cancer al vezicii urinare, 15% din cei cu cancer al cavității orale și faringian, 11% din pacientele cu cancer al corpului uterin, 10% din pacienții cu cancer: mamar, colorectal, renal și melanom malign (5). SIR (rata incidenței standardizate) reprezintă raportul dintre numărul de cancerere primitive constatate într-o anumită perioadă de supraveghere după diagnosticarea unei tumori primitive și numărul estimat de cancerere; astfel, după un cancer renal diagnosticat, SIR pentru apariția unui melanom malign la femei a fost de 1,39 în același studiu SEER. Criteriile de încadrare ca TMMP au fost stabilite de către Warren și Gates (6): tumorile trebuie să fie clar maligne, tumorile apărute ulterior trebuie să fie separate și distincte față de tumora index și e absolut necesar ca să se poată exclude cu certitudine faptul că tumorile ulterioare nu sunt metastazele celei dintâi. Și la ora actuală se utilizează clasificarea stabilită de către Moertel: în prima categorie intră tumorile primitive cu origine muticentrică a aceluiași țesut ori organ, a unui țesut comun mai multor organe sau a aceluiași țesut aflat în organele pereche bilateral; în cea de a doua categorie se încadrează TMMP a țesuturilor sau organelor diferite; în a treia categorie intră combinația primelor două categorii (7).

Am ales acest caz clinic pentru a fi prezentat datorită unei asocieri de cancerere primitive neîntâlnite foarte frecvent, prima tumoră cu o evoluție postterapeutică bună, fără dezvoltarea de metastaze la distanță, dar cu cea de a doua tumoră malignă cu o evoluție progresivă, deși relativ îndelungată pentru tipul histopatologic tumoral, impresionantă prin numărul mare de determinări secundare apărute, care au condus în final la decesul pacientei.

Prezentare de caz

Pacienta în vârstă de 52 ani, din mediu urban, s-a prezentat în secția de chirurgie generală a unui spital universitar pentru apariția din urmă cu câteva luni a unei formațiuni nevice cutanate pe fața posterioară a gambei stângi, având o creștere rapidă în dimensiuni și sângerare locală. Din antecedentele heredo-colaterale nu se rețin elemente semnificative; din antecedentele personale patologice reținem hipertensiune arterială esențială, cardiopatie ischemică cronică, hipertiroidism, obezitate (IMC=46,9) și o nefrectomie radicală stângă pentru tumoră renală (carcinom cu celule clare T2N0M0) la vârsta de 50 ani, deci cu 2 ani înainte. Nu a urmat terapie adjuvantă postoperatorie. Pacienta nu a fost consumatoare de toxice și nu prezenta alergii cunoscute nici alimentare, nici medicamentoase.

Examenul clinic obiectiv a constatat la nivelul treimii mijlocii a feței posterioare a gambei stângi o formațiune tumorală de cca 20 mm diametru, ușor elevată, hiperpigmentară, cu marginile neregulate, friabile, sângerândă, suspectându-se un melanom malign. S-au exclus în cadrul diagnosticului diferențial mai multe tipuri de leziuni: nevil displazic, o leziune melanocitică benignă, nevil albastru, fibroxantomul, o keratoză actinică pigmentată, un hemangiom histiocitoid, nevil cu halou, o tumoră epiteloidă (Spitz), carcinomul sebaceu, carcinomul scuamos, o tumoră metastatică de piele, carcinomul sarcomatoid, carcinomul bazocelular, un lentigo malign, mycosis fungoides.

Analizele de laborator nu au prezentat modificări patologice. În anestezie locală cu Lidocaină 1% s-a practicat o incizie eliptică la o distanță de peste 20 mm în jurul formațiunii tumorale, cu extirparea acesteia și sutura tegumentului prin lambou cutanat de apropiere. Examenul histopatologic a confirmat suspiciunea de melanom malign (MM), nodular, ulcerat epiteloid în faza de creștere verticală, nivel Clark IV, indice Breslow 7 mm, pT4bNxMxL0V0R0 (Fig. 1). După rețracția postexcizie a tegumentului și fixarea în formol, formațiunea avea 25/17/10 mm, era sesilă, iar fragmentul de tegument excizat avea 62/35/22 mm; atipiile nucleare erau moderate

(Fig. 2), indicele mitotic 8 mitoze/10 HPF, intratumoral cu focare rare de necroză, iar la baza leziunii exista o reacție desmoplazică moderată, un infiltrat inflamator limfocitar și o minimă cantitate de pigment melanic; nu prezenta imagini de regresie tumorală, invazie angio-limfatică și infiltrare perineurală; marginile de rezecție au fost libere, cea mai apropiată distanță față de marginea tumorii a fost de 8 mm.

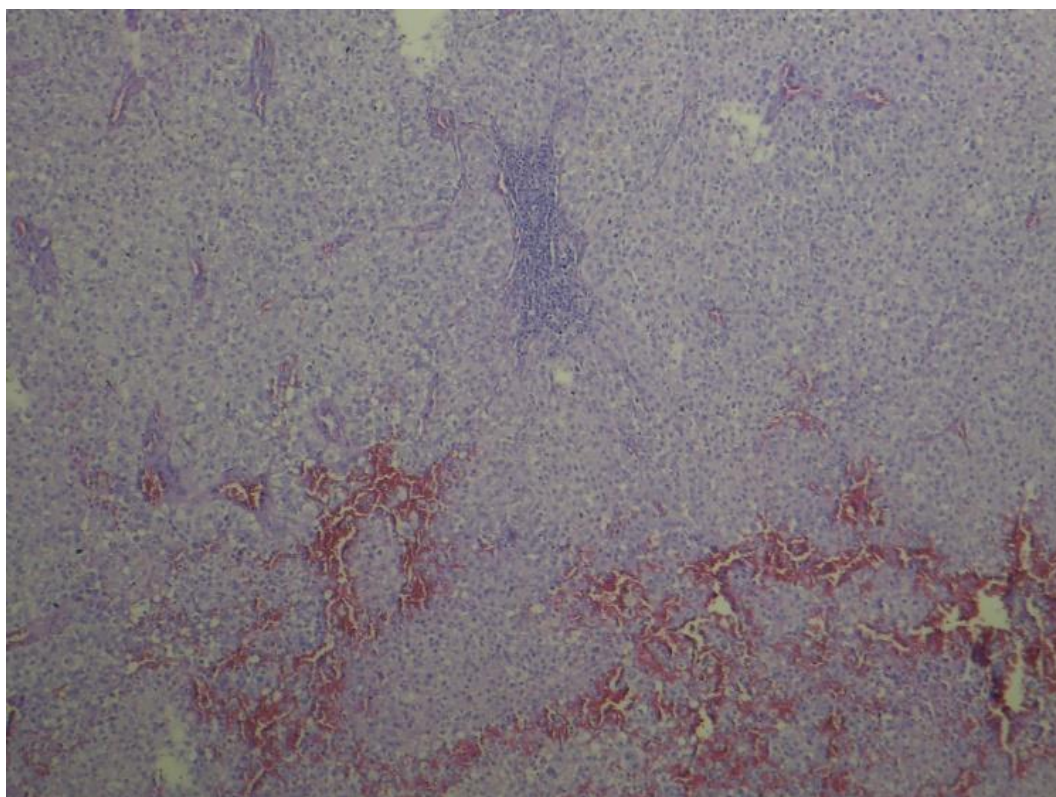


Fig. 1. Imagine de microscopie optică (microscop Leica DM 1000LED), colorație hematoxilină-eozină (HE), mărire 50x: proliferare epitelioidă cu depunere de pigment melanic, cu atipii marcate și numeroase figuri mitotice

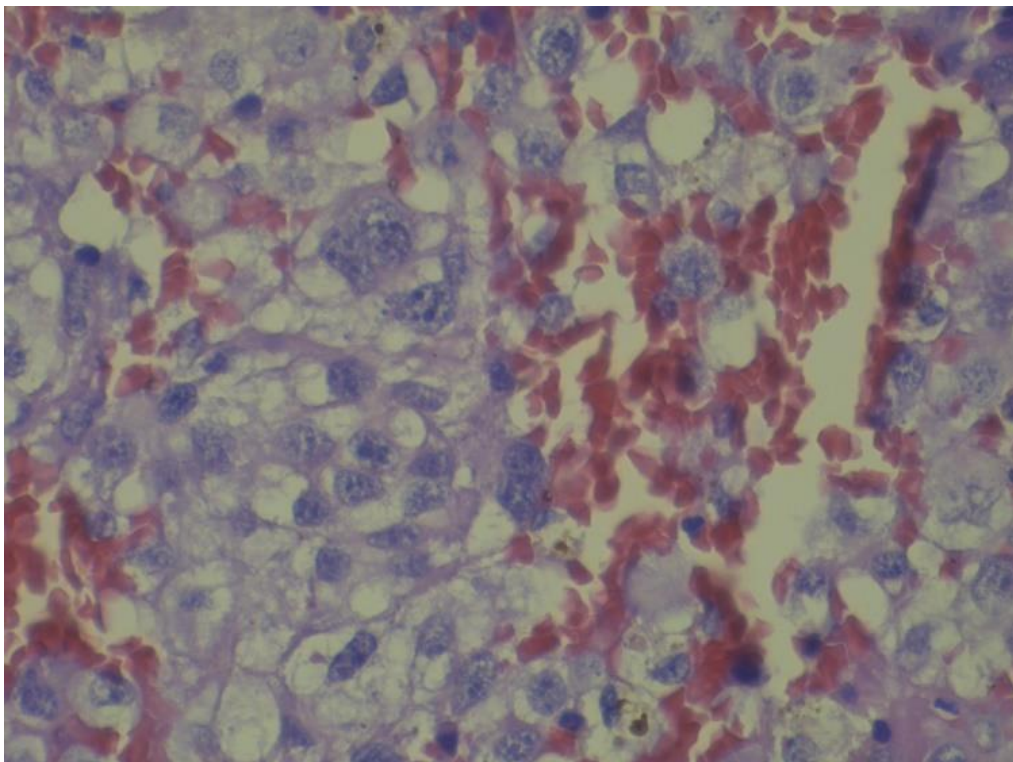


Fig. 2. Microscopie optică, mărire 400x, colorație HE: sunt foarte vizibile atipiile nucleare marcate

Pacienta este luată în evidență oncologică pentru tumora malignă cutanată, efectuându-se și tomografiile computerizate periodice pentru supravegherea tumorii renale operate. După această primă intervenție, la cca 30 zile s-a efectuat limfadenectomie inghinală, care nu a evidențiat prezența de metastaze ganglionare. Stadiul tumorii a fost IIC: T4bN0Mo. Se inițiază chimioterapie adjuvantă cu Dacarbazine, 6 cicluri, tumora fiind BRAF pozitivă. La 10 luni după prima intervenție chirurgicală pentru MM s-a efectuat o altă operație de excizie a 3 leziuni metastatice (una de 2 mm și 2 formațiuni fuzionate ce măsurau împreună 9/6 mm) de MM multilocular pe fețele anterioară și posterioară ale gambei stângi (Fig. 1), precum și excizia unui chist sinovial al tendonului Achilian stâng (având cca 17/10/9 mm, histopatologic acesta din urmă fiind un leiomiom de perete vascular). Inițial, aceste

formațiuni tumorale cutanate au apărut ca “noduli de permeație”. Diagnosticul anatomopatologic a relevat determinări secundare de melanom epiteloid, care respectă epidermul existând în vecinătatea uneia dintre leziuni și un embol limfatic (Fig. 3 și Fig. 4); în dermul superficial sunt prezente grupuri de celule încărcate abundent cu melamină, probabil melanofage și câteva limfocite. Bilanțul ultrasonografic și tomografic efectuat anterior acestei intervenții a diagnosticat și steatoză hepatică, precum și litiază veziculară.

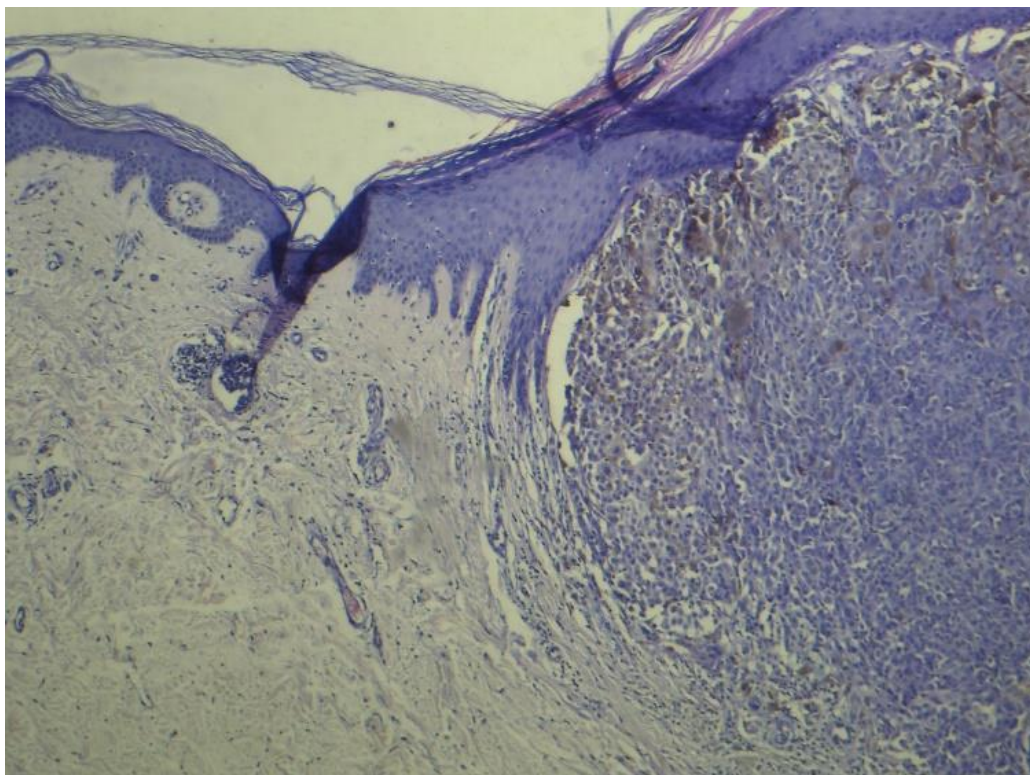


Fig. 3. Examen histopatologic ce evidențiază formațiunea tumorală și un embol limfatic, mărire 50x, colorație HE

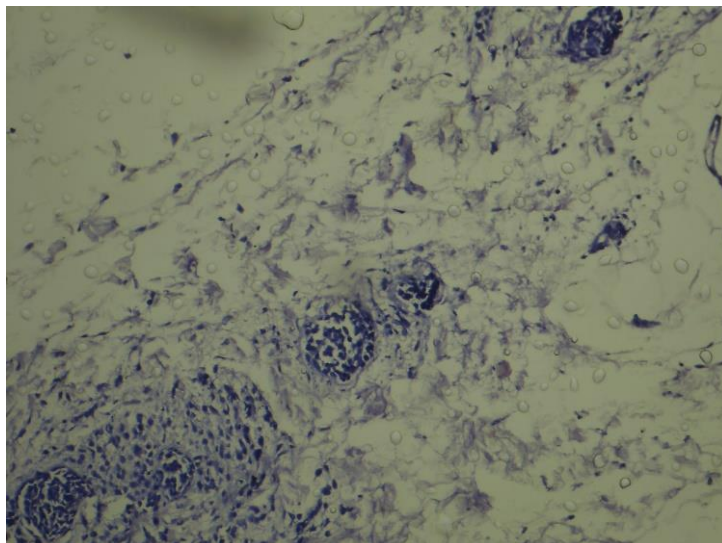


Fig. 4. Colorație HE, mărire 100x: embolul tumoral este surprins în secțiuni multiple ale aceluiași vas limfatic

A 4-a intervenție chirurgicală a fost efectuată la 22 luni după prima pentru MM, excizând 2 leziuni de determinare secundară de MM de pe fața posterioară a gambei stângi (Fig. 5), ce cuprind dermul și hipodermul (Fig. 6), una având 15/12/8 mm.

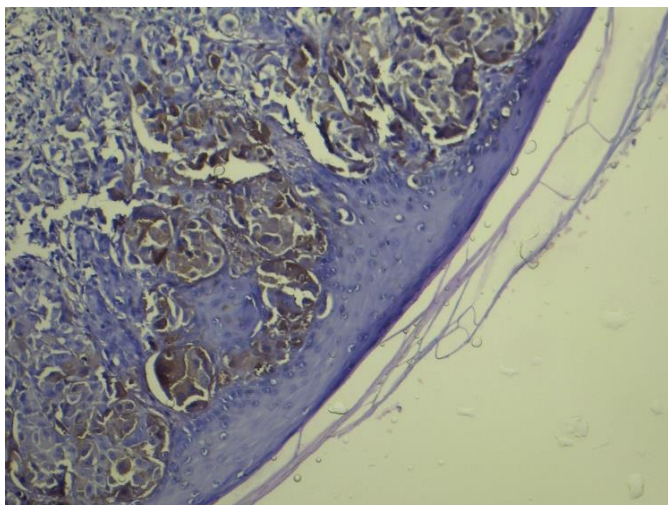


Fig. 5. Microscopie optică, colorație HE, mărire 100x: se evidențiază joncțiunea dermo-epidermică infiltrată de celulele tumorale

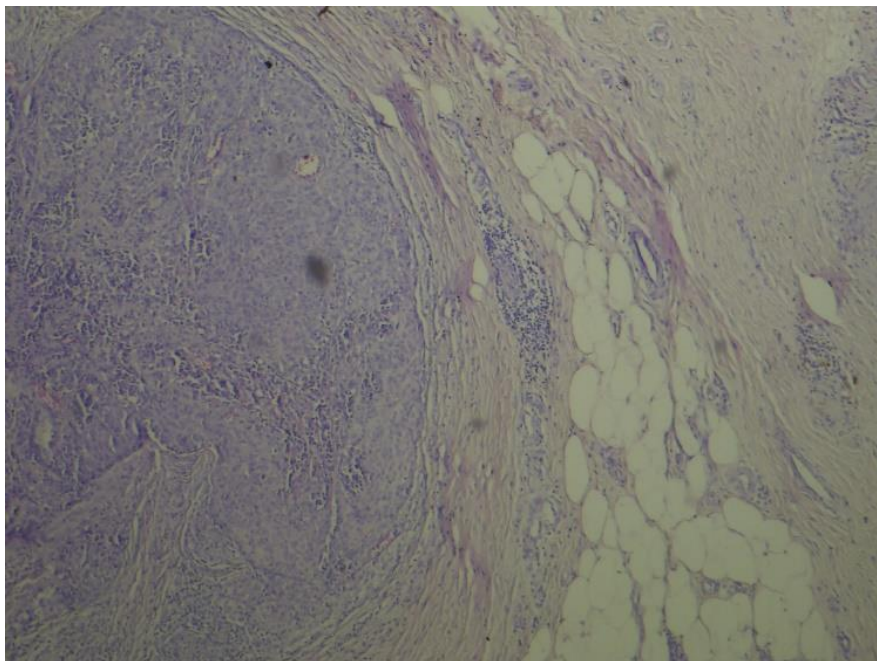


Fig. 6. Microscopie optică, colorație HE, mărire 50x: este evidentă extensia hipodermică a celulelor tumorale de MM

Peritumoral se constată un infiltrat limfocitar moderat; marginea profundă a uneia dintre leziuni pare infiltrată. Cea de a 5-a intervenție s-a realizat la 23 de luni de la prima operație pentru o leziune similară, ușor elevată, hiperpigmentată, de cca 4 mm situată pe fața antero-internă a gambei stângi, după fixarea la parafină un fragment tegumentar excizat fiind de 9/4/4 mm și leziunea brună de 1,5 mm situată la nivelul dermului, confirmată histopatologic ca determinare secundară de MM. Urmează chimioterapie cu Vemurafenib, dezvoltând însă fenomene de toxicitate ce determină întreruperea terapiei adjuvante. O a 6-a intervenție, realizată la 26 de luni după prima pentru MM, nu a regăsit celule tumorale pentru 2 leziuni cutanate de cca 2 mm diametru la care s-a suspiciat recidivă, una pe fața posterioară și cealaltă pe fața antero-internă, fiind prezente o arie hemoragică subdermală și o colecție de melanofage situată în dermul papilar. Cea de a 7-a intervenție s-a efectuat la 33 luni după prima pentru MM, fiind prezente la examenul histopatologic al celor 2 fragmente

tegumentare prelevate, având 21/10/7 mm și respectiv 14/10/7 mm, 3 leziuni punctiforme (două în derm și una în hipoderm) și respectiv o leziune de 8 mm diametru, toate cu caracterele unui melanom epitelioid; margini de rezecție libere. A 8-a intervenție chirurgicală, la 35 luni de la prima, a constat într-o nouă excizie cutanată pe fața antero-internă a gambei stângi (30/15/7 mm cu leziune negricioasă elevată de 6 mm), plastic cu lambou cutanat, precum și extirparea unui ganglion din triunghiul Scarpa stâng, histopatologic evidențiindu-se proliferare tumorală ce ocupă toată grosimea dermului și o insulă tumorală la nivelul hipodermului, leziunea fiind înconjurată de un bogat infiltrat limfoidal; ganglionul prelevat este infiltrat masiv de țesut tumoral cu aspectul melanomului (Fig. 7 și Fig. 8).

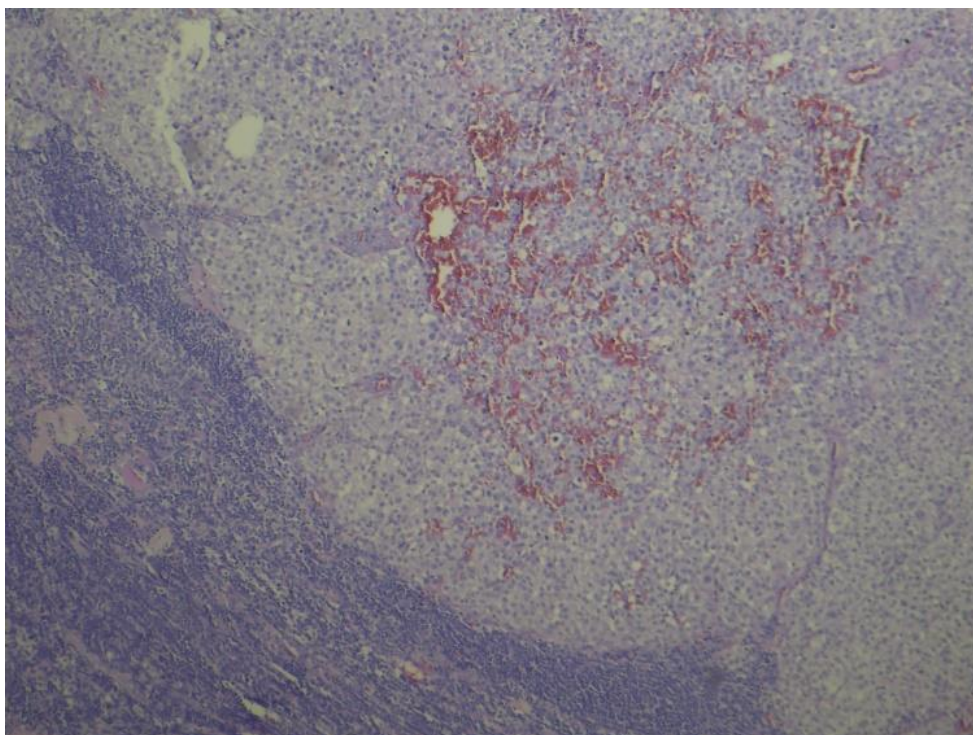


Fig. 7. Imagine de microscopie optică, mărire 50x, colorație HE: este prezentă o bogată infiltrație tumorală la nivelul nodulului limfatic din triunghiul Scarpa stâng

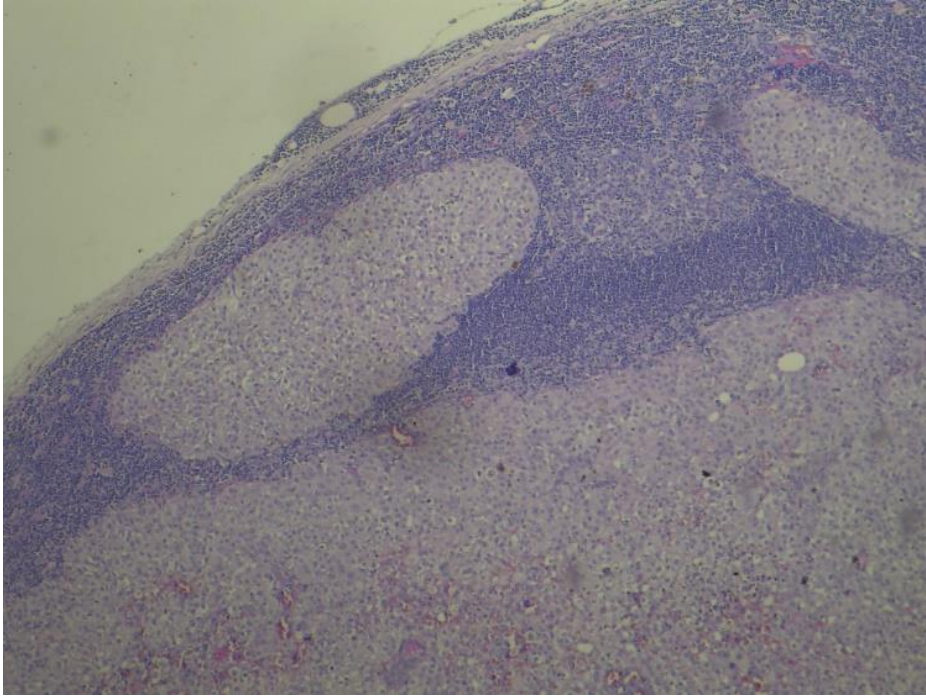


Fig. 8. Imagine de microscopie optică, mărire 50x, colorație HE: în aceeași secțiune este surprinsă infiltrarea tumorală dermică și a parenchimului ganglionar

Urmează chimioterapie cu Taxol și Carboplatin timp de 7 luni. A 9-a intervenție chirurgicală, la 43 luni de la prima pentru MM, a excizat o leziune de 8 mm situată pe fața antero-externă a gambei stângi, localizată la nivelul dermului (fragmentul prelevat a avut 25/12/10 mm), histopatologia evidențiind din nou determinări secundare cutanate de MM. De această dată, pacienta prezintă și o ușoară anemie. S-a reluat chimioterapie cu Dacarbazine. A 10-a intervenție, la 55 luni de la prima pentru MM, s-a realizat pentru excizia unei leziuni cutanate cu caractere asemănătoare localizată pe fața posterioară a gambei stângi, elevată, exulcerată, hemoragică, de cca 50 mm diametru (Fig. 9).



Fig. 9. Determinare secundară cutanată de melanom malign pe fața posterioară a gambei, exulcerată, ușor hemoragică; sunt vizibile și mai multe cicatrici postoperatorii, postexcizia altor determinări secundare anterioare

De această dată sunt prezente numeroase determinări secundare cutanate la nivelul coapsei, elevate, unele sângerânde, dureroase (Fig. 10 și Fig. 11), precum și la nivelul gambei (Fig. 12), însă pacienta a dorit excizia doar a leziunii gambiere posterioare. Pacienta prezintă hiperglicemii repetate, însă fără a putea fi încadrată cu diabet zaharat tip II.



Fig. 10. Multiple determinări secundare cutanate de MM localizate pe coapsa stângă, unele nefiind „erupte” la suprafața tegumentului



Fig. 11. Materialul textil situat la nivelul uneia dintre formațiunile tumorale nu a fost îndepărtat datorită fragilității tumorale, urmate de hemoragie locală facilă



Fig. 12. Zeci de determinări secundare cutanate de MM și la nivelul gambei stângi

Cea de a 11-a intervenție chirurgicală, la 56 luni de la prima pentru tumora malignă cutanată, a constat în amputația membrului inferior stâng (Fig. 13), pacienta dându-și acordul pentru această operație la peste 4 ani și jumătate de când i s-a propus acest lucru, datorită apariției impotenței funcționale a membrului inferior stâng la mers și sprijin.



Fig. 13. Membrul inferior stâng amputat, cu plaga operatorie vindecată

În plus față de modificarea metabolismului glucidic și anemie, pacienta prezintă și o diselectrolitemie ușoară: hiposodemie și hipopotasemie. Evoluția postoperatorie este grevată de persistența unor dureri de "membru fantomă", tratate medicamentos cu antiepileptice (Carbamazepină și Gabapentină). La 4 luni după amputația membrului inferior stâng se practică o debridare excizională pentru dehiscenta bontului de amputație, urmând apoi pansamente aseptice zilnice, recomandare de kinetoterapie de recuperare și pensionare pentru grad de handicap. Cea de a 13-a intervenție chirurgicală, a avut loc la 62 de luni după prima pentru MM, în condițiile în care s-a diagnosticat și prezența metastazelor pulmonare prin tomografie computerizată toracică, fiind efectuată pentru apariția la nivelul regiunii axilare drepte și a cotului stâng a unor formațiuni tumorale, imprecis delimitate, dureroase, precum

și o formațiune tumorală la nivelul flancului stâng de consistență dură, cu cianoza tegumentului suprajacent. Operația a constat în limfadenectomie axilară dreaptă (18 limfoganglioni liberi de metastaze, cel mai mare având 25/5 mm), excizia unei determinări secundare ganglionare de la nivelul pliului cotului stâng (20/15/10 mm, reprezentând 2 ganglioni limfatici de cca 14 mm cu caracterele unui MM, având necroză intratumorală și cu capsula efracționată) și excizia determinării secundare subcutanate de la nivelul flancului stâng (leziune cu caractere de MM de 17/11 mm, fiind excizat un fragment tegumentar de 35/25/20 mm; prezintă și redusă necroză intratumorală, emboli tumorali limfatici și infiltrare perineurală). A 14-a intervenție chirurgicală, efectuată la 63 luni de la diagnosticul MM, a realizat două excizii cutanate de 14/8/7 mm și 18/6/10 mm pentru două metastaze cutanate de MM localizate la nivelul pielii păroase a capului regiunii temporale stângi și a vertexului, ambele tumori conținând arii de necroză. Se propune chimioterapia cu Ipilimumab, dar nu se mai efectuează datorită decesului pacientei la 65 de luni după diagnosticarea MM, respectiv la 89 luni după tumora index reprezentată de cancerul renal stâng.

Discuții

În literatură sunt descrise cel mai frecvent cazuri de tumori maligne primitive duble, sincrone sau metacrone, mai rar apar trei, patru sau cinci tumori distincte (8) , fiind descris însă și un caz cu opt cancere primitive și unul cu nouă tumori primitive (9).

TMMP se întâlnește la ambele sexe, dar sexul masculin pare să fie mai afectat, cca 75% dintre pacienți au peste 50 ani și cele mai frecvente locații sunt la nivelul aparatului respirator, digestiv și uro-genital. Motivația apariției TMMP și de multe ori a unor tumori aflate în stadii avansate, chiar dacă probabil ar trebui surprinse mai repede datorită supravegherii postterapie oncologică, rămâne neclară. Aceasta, deoarece sunt implicați mai mulți factori, printre care putem aminti diferite deficiențe imunitare, o susceptibilitate genetică pentru apariția a diferite forme de tumori

primitive în cadrul sindromului cancerului gastric difuz ereditar, a sindromului Li-Fraumeni, sindromului Lynch, polipozei adenomatoase familiale (10), factori de mediu (ocupaționali, poluare, raze ultraviolete, nicotina), factori ce țin de diverse terapii medicale urmate pentru a trata anumite tipuri de tumori, factori hormonal, factori ce țin de necomplianța pacienților de efectuare a controalelor medicale recomandate. În cazurile operabile este necesară terapia chirurgicală a TMMP asociată cu terapia adjuvantă (11) ori neoadjuvantă. Pacienta noastră nu a urmat chimioterapie pentru primul cancer operat, dar s-a inițiat terapie adjuvantă pentru MM, mai multe cicluri și cu substanțe diferite, obținând o supraviețuire grevată de apariția rapidă a metastazelor cutanate multiple. Datele publicate relevă o incidență variabilă a TMMP, între 0,4-21% (12). Incidența pentru un al doilea cancer la bărbați, respectiv la femei la 5, 10, 15, 20, 25 și 30 de ani a fost de 6% și 4%, 10% și 6%, 12% și 8%, 14% și 10%, 15% și 11%, 16% și 12% în cadrul unui larg studiu italian ce a evaluat 1.635.060 pacienți diagnosticați cu un cancer primitiv (880.361 bărbați și 754.699 femei) între 1976 și 2010 (13), cele mai multe fiind metacrone. Cazul clinic prezentat de noi este al unei paciente cu tumori maligne metacrone, cea de a doua tumoră fiind diagnosticată la 24 de luni după prima.

Detectarea TMMP ar putea fi realizată prin PET-CT, chiar dacă este costisitor, un studiu japonez evidențind că cel puțin 1,2% din cazurile de cancere primitive pot avea și o altă tumoră malignă primitivă nedectată prin metodele obișnuite (14), fiind astfel de cele mai multe ori într-un stadiu util terapeutic. Același autor citează un raport suedez din 2001 în care la un procent de 8,5% (din 633.964 pacienți) au existat cancere adiționale, precum și un alt raport japonez din 2003 cu 5,2% din 24.498 pacienți cu cancere multiple. PET-CT-ul efectuat pentru stadializarea unui cancer primitiv diagnosticat are o sensibilitate de 91% în detectarea unui alt cancer (15). De menționat faptul că PET-CT-ul nu aduce beneficii clinice considerabile în cazul efectuării la pacienții cu MM în detectarea extensiei bolii (16). În cazul nostru nu s-a efectuat PET-CT.

Datorită acestei combinații de tumori maligne, am cercetat riscul de apariție a altor tumori maligne primitive la pacienții operați pentru un cancer renal. Astfel, un studiu norvegian găsește o rată globală de 16,1% a TMMP în cadrul pacienților diagnosticați cu cancer renal (cea de a doua tumoră putând fi prima diagnosticată, sincronă sau ulterioară tumorii renale, pe locul 7 situându-se melanomul malign), menționând că cele metacrone au fost în proporție de 47% din toate TMMP (17). Un studiu (18) ce a cuprins un mare număr de pacienți diagnosticați cu cancer renal în perioada 1973-2006 a constatat 3795 care au avut și alte cancere primitive, cel mai frecvent prostatic (24%), aparat digestiv (19%) și plămân (15%), riscul fiind de 5 ori mai mare pentru pacienții tineri diagnosticați cu cancer renal la o vârstă sub 30 ani. Un studiu coreean recent constată un risc crescut (13%) de dezvoltare a unui alt cancer primitiv (pulmonar, mamar, prostatic, vezical, de pelvis renal și melanom malign) la pacienții operați cu un cancer renal, comparativ cu populația generală (19). Pacienții cu cancer renal și mai ales varianta histopatologică de carcinom papilar renal sunt mai predispuși a dezvolta alte tumori maligne, mai ales cancer de colon, vezică urinară și prostată (20). Asocierea de cancer colorectal și cancer renal diagnosticat necesită o supraveghere atentă datorită riscului crescut de apariție a altor tumori maligne consecutive, în special mamar, prostatice, limfoame, de vezică urinară, pulmonare, așa cum evidențiază procentul de 42% dintr-un studiu (21).

Durata medie până la apariția celei de a doua tumori este variabilă, de la 15 luni (22) până la 43,1 luni (23). În cazul nostru cea de a doua tumoră a fost diagnosticată la cca 24 luni după tumora index, dar cu toată terapia adjuvantă și exciziile cutanate multiple, cea de a doua tumoră a prezentat multiple metastaze cutanate, apoi limfoganglionare și pulmonare.

MM se face răspunzător pentru 5% din cancerurile pielii, însă produce 75% din mortalitatea atribuită cancerelor tegumentare (24), fiind unul dintre cele mai agresive cancere. Nu există un consens asupra limitei de rezecție a țesutului sănătos din jurul MM, nefiind evidențiată o diferență semnificativă statistic între excizia "îngustă" (la

1-2 cm în jurul formațiunii) și cea "largă" (la 4-5 cm în jurul acesteia), chiar dacă ar fi un discret avantaj pentru excizia "largă" (25) Un MM poate metastaza atât pe cale hematogenă cât și limfatică, astfel încât orice organ poate fi afectat: tegumentul între 10-60%, plămânul între 10-40%, nodulii limfatici la distanță și țesutul celular subcutanat între 5-35%, sistemul nervos central între 2-20%, ficatul între 14-20%, oasele între 4-17%, glandele suprarenale între 1-11%, tractul gastro-intestinal între 1-8%, pleura cca 5%, pancreasul cca 3%, inima, rinichiul, tiroida, uterul <1 % (26). Variaza doar proporțiile! Durata medie de supraviețuire la 5 ani este între 5-19%, în funcție de localizarea MM, numărul metastazelor și anumite modificări sistemice.

Concluzie

Noile modalități de diagnostic și tratament, controalele medicale periodice, precum și studierea noxelor asociate carcinogenezei favorizează o supraveghere și o supraviețuire mai bună pentru o mare parte a pacienților oncologici, astfel încât din ce în ce mai frecvent putem diagnostica și alte tumori maligne primitive. Melanomul malign însă în multe cazuri, mai ales pentru cele cu metastazare rapidă, poate avea o evoluție nefavorabilă, în ciuda terapiei chirurgicale agresive și a chimioterapiei adjuvante. Cu toate acestea, pacienta noastră a supraviețuit mai mult de 5 ani după un cancer atât de agresiv!

Consimțământul informat pentru prelucrarea datelor și al fotografiilor a fost obținut de la pacientă.

1. Kim SH, Park BS, Kim HS, Kim JH. Synchronous quintuple primary gastrointestinal tract malignancies: Case report. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 7;23(1):173-177. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.173.
2. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2003 Feb;26(1):79-83.

3. Irimie A, Achimas-Cadariu P, Burz C, Puscas E. Multiple primary malignancies--epidemiological analysis at a single tertiary institution. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010 Mar;19(1):69-73.
4. Arpaci E, Tokluoglu S, Yetigyigit T, Alkis N. Multiple primary malignancies--a retrospective analysis at a single center in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):769-73.
5. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist.* 2007 Jan;12(1):20-37.
6. Warren S, Gates O. Multiple primary, malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer.* 1932;16:1358–1414.
7. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: Historical perspectives. *Cancer.* 1977;40:1786–92.
8. Nyqvist J, Persson F, Parris TZ, Helou K, Kenne Sarenmalm E, Einbeigi Z, Borg Å, Karlsson P, Kovács A. Metachronous and Synchronous Occurrence of 5 Primary Malignancies in a Female Patient between 1997 and 2013: A Case Report with Germline and Somatic Genetic Analysis. *Case Rep Oncol.* 2017 Nov 16;10(3):1006-1012. doi: 10.1159/000484403. eCollection 2017 Sep-Dec.
9. Zhao J, Tan Y, Wu Y, Zhao W, Wu J, Ji M, Shi L, Jiang J, Wu C. A rare case of eight multiple primary malignant neoplasms in a female patient: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2015 Feb; 9(2):587-590.
10. Arakawa K, Hata K, Yamamoto Y, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T et al. Nine primary malignant neoplasms-involving the esophagus, stomach, colon, rectum, prostate, and external ear canal-without microsatellite instability: a case report. *BMC Cancer.* 2018 Jan 4;18(1):24. doi: 10.1186/s12885-017-3973-2.

11. Hata K, Yamamoto Y, Kiyomatsu T, Tanaka T, Kazama S, Nozawa H et al. Hereditary gastrointestinal cancer. *Surg Today*. 2016 Oct;46(10):1115-22. doi: 10.1007/s00595-015-1283-3. Epub 2015 Dec 16.
12. Yang L, Zhang D1, Li F, Ma X. *J Vis Surg*. Simultaneous laparoscopic distal gastrectomy (uncut Roux-en-Y anastomosis), right hemi-colectomy and radical resection (Dixon) in a synchronous triple primary stomach, colon and rectal cancers patient. 2016 May 25;2:101. doi: 10.21037/jovs.2016.05.04. eCollection 2016.
13. Liu Z, Liu C, Guo W, Li S, Bai O. Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15,398 patients with malignant tumors. *PLoS One*. 2015 May 6;10(5):e0125754. doi: 10.1371/journal.pone.0125754. eCollection 2015.
14. Adamo MS, Alessi D, Aletta P, Amodio R, Andreone S, Angelin T et al. Italian cancer figures, report 2013: Multiple tumours. AIRTUM Working Group1. *Epidemiol Prev*. 2013 Jul-Oct;37(4-5 Suppl 1):1-152.
15. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med*. 2005 May;46(5):752-7.
16. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, Shim YM, Baek CH, Park K, Lee KH, Kim BT. Improved detection of second primary cancer using integrated (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7654-9.
17. Tan JC, Chatterton BE. Is there an added clinical value of "true"whole body(18)F-FDG PET/CT imaging in patients with malignant melanoma? *Hell J Nucl Med*. 2012 Sep-Dec;15(3):202-5. doi: 10.1967/s002449910055. Epub 2012 Oct 25.
18. Beisland C, Talleraas O, Bakke A, Norstein J. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study. *BJU Int*. 2006 Apr;97(4):698-702.

19. Chakraborty S, Tarantolo SR, Batra SK, Hauke RJ. Incidence and prognostic significance of second primary cancers in renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2013 Apr;36(2):132-42. doi: 10.1097/COC.0b013e3182438ddf.
20. Joung JY, Kwon WA, Lim J, Oh CM, Jung KW, Kim SH et al. Second Primary Cancer Risk among Kidney Cancer Patients in Korea: A Population-Based Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2018 Jan;50(1):293-301. doi: 10.4143/crt.2016.543. Epub 2017 Apr 19.
21. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED et al. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma histological subtypes. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):900-3; discussion 903-4.
22. Steinhagen E, Moore HG, Lee-Kong SA, Shia J, Eaton A, Markowitz AJ et al. Patients with colorectal and renal cell carcinoma diagnoses appear to be at risk for additional malignancies. *Clin Colorectal Cancer*. 2013 Mar;12(1):23-7. doi: 10.1016/j.clcc.2012.07.004. Epub 2012 Sep 29.
23. Babacan NA, Aksoy S, Cetin B, Ozdemir NY, Benekli M, Uyeturk U, Ali Kaplan M, Kos T, Karaca H, Oksuzoglu B, Zengin N, Buyukberber S. Multiple primary malignant neoplasms: multi-center results from Turkey. *J BUON*. 2012 Oct-Dec;17(4):770-5.
24. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004835. DOI: 10.1002/14651858.CD004835.pub2
25. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med*. 2006 Jun;47(6):957-67.
26. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. 2014 Oct-Dec;7(4):572-6.

Ignoranță, negare, teamă sau lipsă de educație?

^{1,2}Magdalena Chirilă, ¹Cristina Țiple

¹Disciplina Otorinolaringologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

²Clinica ORL, Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca, România

Introducere

Diagnosticul de cancer este devastator, alarmând mai mult decât orice altă boală, dezorganizând funcțiile zilnice, pacienții trebuind să asimileze informații importante despre statusul lor de sănătate și opțiunile terapeutice. Diagnosticul de cancer în zona capului și gâtului induce multă teamă și incertitudine asociate cu dificultățile de alimentație, respirație, vorbire, schimbarea aspectului fizic, fiind cel mai traumatizant emoțional dintre toate cancerelor. (1)

Creșterea în dimensiuni a unei tumori maligne este de obicei asociată cu invazia țesutului moale, eroziuni osoase, sângerare, semne neurologice, durere și impotența funcțională a organului în care cresc. În sfera capului și gâtului tumorile cresc și produc deformități monstruoase și defecte aproape imposibil de ignorat. (2)

Autorii prezintă cazul unei asistente medicale licențiate care a fost diagnosticată în urmă cu 20 de luni cu carcinom cu celule scuamoase al laringelui glotic T1aN0M0, care s-a prezentat tardiv, cu o tumoră laringiană cu o exteriorizare cervicală anterioară de aproximativ 12 cm diametru.

Prezentare de caz

Pacientă în vârstă de 41 de ani s-a prezentat în ambulatoriul secției prezentând o tumoră gigantă, necrozată, fetidă, la nivelul regiunii cervicale anterioare. (Fig. 1) Orificiul de traheostomie era greu de evidențiat în plin țesut tumoral, canula traheală

fiind deviata spre stanga de catre volumul tumoral imens. Asistenta medicala licentiată, pacienta a prezentat dosarul medical personal care continea confirmarea anatomo-patologica de carcinom cu celule scuamoase a unei leziuni tumorale infiltrativ-vegetante situata la nivelul laringelui glotic - diagnosticul fiind datat cu 20 de luni in urma, fara a se identifica factori de risc oncologic (consum de alcool, tutun, alte toxice)! De asemenea, dosarul medical continea o examinare computer-tomografica din aceeași perioada, in urma careia stadializarea leziunii laringiene a fost T1aN0M0: confirma prezenta leziunii la nivelul corzii vocale drepte, cu mobilitate cordala prezenta, fara adenopatii laterocervicale sau metastaze la distanta. Investigatiile complementare de la acea vreme nu relevau alte comorbiditati. Recomandarea terapeutica a fost de radioterapie exclusiva, dar pacienta a refuzat orice metoda terapeutica. Evolutia tumorii a fost progresiva, examenul CT laringian cu contrast efectuat 7 luni mai tarziu (Fig. 2) evidentiind deja extensia exolaringiana a tumorii si ingustarea semnificativa a spatiului respirator subglotic. Recomandarea terapeutica de la acel moment a fost de laringectomie totala. Pacienta a refuzat din nou tratamentul. Dupa inca o luna, ea s-a prezentat in serviciul de urgenta al unui spital municipal cu insuficienta respiratorie acuta obstructiva superioara, fiind necesara traheostomia de urgenta. Pacienta a refuzat din nou recomandarea terapeutica (interventia chirurgicala radicala - laringectomia totala). Tumora laringiana a continuat sa creasca, s-a produs exteriorizarea acesteia, cu necroza fetida si episoade de hemoragie de la nivelul burjonilor tumorali exteriorizati (Fig. 1).



Fig. 1. Carcinom cu celule scuamoase al laringelui glotic, exteriorizat și neglijat. Canula traheală este deviată spre stânga de dimensiunile gigante al tumorii

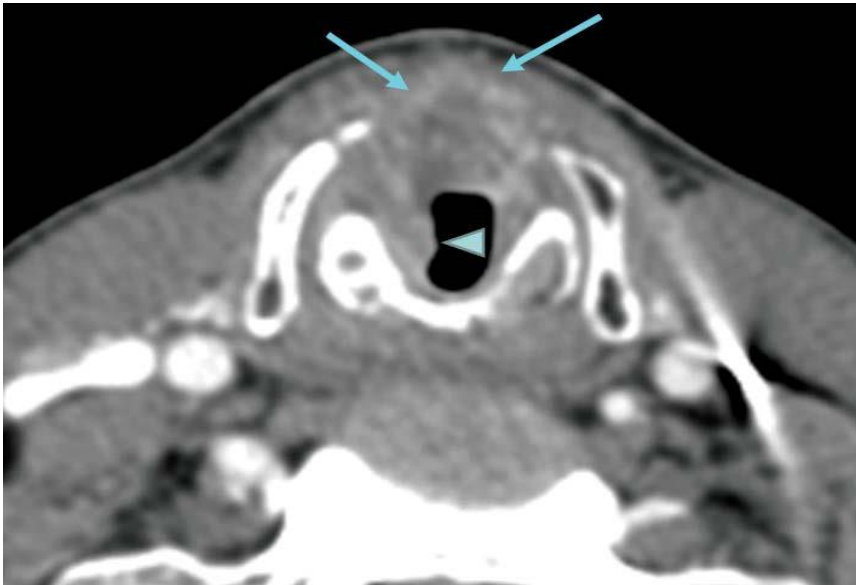


Fig. 2. Tumora la nivelul corzii vocale drepte (vârf săgeată) exteriorizată exolaringian prin comisura anterioară (săgeți albastre)

La momentul prezentării în ambulatoriul secției, pacienta a solicitat efectuarea unei intervenții chirurgicale care “ să rezolve tumora dar să nu se atingă corzile vocale”. Statusul general al pacientei a fost în continuare bun, fără alte afecțiuni asociate. După reechilibrare hidroelectrolitică și tratament anticoagulant profilactic, s-a intervenit chirurgical în anestezie generală cu intubație traheală, practicând-se debulking tumoral, cu scopul de a reduce volumul tumoral, urmând ca pacienta să fie îndrumată pentru tratament oncologic paliativ. Pacienta a decedat a 3 zi postoperator, cauza decesului confirmată necroptic fiind embolia pulmonară.

Discuții

Cea mai mare provocare pentru un pacient cu cancer de cap și gât este confruntarea cu 2 parametri importanți: desfigurarea (ca modificare structurală) și disfuncția, ambele fiind atât rezultatul tratamentului multimodal cât și direct, al creșterii tumorii. (3) Fața și gâtul sunt percepute ca un determinant important al propriei persoane (“cine sunt eu?”), fiind implicate în interacțiunea socială, expresia emoțiilor și abilitățile funcționale (4), desfigurarea fiind ultimul bastion al discriminării cu senzația de stigmatizare, dificultăți în relațiile interumane și socio-profesionale, scăderea atractivității sexuale.

Definiția Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru “calitatea vieții” este: percepția individuală a poziției în viață, în contextul cultural și al sistemului de valori în care el trăiește și în relație cu obiectivele individului, a așteptărilor, standardelor și preocupărilor acestuia (5). Prin urmare, calitatea vieții ar trebui să fie un adjuvant al punctului final tradițional, alături de supraviețuirea globală, supraviețuirea liberă de boală și răspunsul tumorii la tratament.

Laringectomia totală influențează emoțional, contactele sociale, funcțiile cognitive, respirația, greutatea, modul de alimentare. Pacienții acordă o importanță imensă reintegrării în societate post-terapeutic, adesea acest aspect fiind mai important decât frica de recurență. Anxietatea și depresia sunt experimentate de 30-

40% dintre pacienții ce au urmat un tratament pentru cancer de cap și gât. Un rezultat al depresiei este suicidul, 2 situsuri din sfera capului și gâtului (limba și faringele) numărând aproape 20% din totalul cazurilor de suicid printre bărbații cu un diagnostic de cancer (5).

Un alt rezultat de temut după tratamentul unui cancer de cap și gât este pierderea vocii. Vocea este o componentă unică a identității umane. Astfel, în fața unei intervenții chirurgicale mutilante, în special în cazurile în care pacientul este pus în situația de a alege între abilitatea de a vorbi și maximum de curabilitate al afecțiunii cu care a fost diagnosticat, pacientul are tendința de a înclina balanța înspre utilizarea propriei voci în dauna unui tratament curativ radical (5). Din punct de vedere psihologic, speranța redobândirii cât mai rapide a comunicării vocale facilitează reabilitarea socială și psihologică a pacienților laringectomizați. Când oamenii își pierd vocea pot utiliza aparate ce le permit să vorbească din nou; dar aceste aparate au un număr limitat de „identități” și pot conduce la un impact psihologic negativ asupra lor (6, 7). Totodată trebuie ținut cont de faptul că mulți pacienți laringectomizați suferă un important stres emoțional atunci când învață să vorbească cu o proteză vocală. În acel moment pacientul realizează că articularea din vorbirea normală nu mai poate fi obținută iar noua lor voce atrage atenția, multe din răspunsurile sociale experimentate de pacienți fiind ambivalente sau negative. Astfel, în multe cazuri comunicarea eșuează (ex.: terminarea precoce a conversației, întreruperea pacientului de către interlocutor) cu apariția rejetului față de acea metodă de reabilitare vocală. Ca o consecință a diferenței notabile în noua voce, pacientul are tendința de a se autodeprecia în sensul stigmatizării. Frecvent acesta duce la renunțare și izolare socială. Restaurarea abilității pacientului de a comunica în toate activitățile zilnice este scopul esențial în reabilitarea completă psihică și psihologică a pacientului (8).

În cazul prezentat de autori teama de a-și pierde vocea a determinat o femeie, asistentă medicală de profesie, să refuze orice fel de tratament. Mutilată și desfigurată

fiind prin volumul tumoral imens și prin fetiditatea leziunii, pacienta a fost izolată atât de către familie cât și de mediul profesional. Deși tumora era evidentă, pacienta a refuzat să accepte situația în fapt, sperând încă într-o intervenție chirurgicală care să-i conserve vocea. A acceptat cu greu efectuarea debulkingului tumoral, în speranța că un volum tumoral mai mic va conduce la un răspuns bun la tratamentul oncologic astfel încât vocea să fie conservată.

Concluzie

Intervențiile necesare a fi incluse în tratamentul multimodal al unui cancer de cap și gât sunt educația pacientului, suportul emoțional și elemente de psihoterapie. Pacientul cu cancer de cap și gât poate “nega” patologia de care suferă ca o modalitate psihologică de auto-apărare sau în încercarea disperată de a reprima emoțiile negative asociate temei de cancer.

Pentru prezentarea cazului și a iconografiei asociate a fost obținut consimțământul pacientului.

Referințe

1. Koester ME, Bergsma J. Problems and coping behavior of facial cancer patients. *Soc Sci Med* 1990; 30(5):569-578.
2. Aarstad AKH, Lode K, Larsen JP, Bru E, Aarstad HJ. Choice of psychological coping in laryngectomized, head and neck squamous cell carcinoma patients versus multiple sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, DOI10.1007/s00405-010-1417-6.
3. Blyth KM, McCabe P, Madill C, Ballard KJ. Speech and swallow rehabilitation following partial glossectomy: a systematic review. *Int J Speech Lang Pathol* 2015; 17(4):401-410.

4. Shneidman EE, Farberow NL, Litman RE. The psychology of suicide: a clinician's guide to evaluation and treatment. 2004; Rev. ed., pp.99-118, Northvale, NJ: Jason Aronson, Inc.
5. McNeil B, Weischselbau R, Panker SG. Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1981;305:982—987.
6. Naik SM. Aspirated voice prosthesis: a unique complication of post total laryngectomy voice rehabilitation. *Int Journal Phonosurg Laryngol* 2012; 2:41-45.
7. Hutcheson KA, Lewin JS, Sturgis EM, Risser J. Multivariable analysis of risk factors for enlargement of the tracheoesophageal puncture after total laryngectomy. *Head Neck* 2012; 34:557–567.
8. Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E, Demard F, Santini J, Peyrade F et al. Results of vocal rehabilitation using tracheoesophageal voice prosthesis after total laryngectomy and their predictive factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:751-758.

Un caz particular de înec la o persoană cu intoxicație etanolică severă

Ovidiu-Sorin Chiroban, Claudia Ola, Dan Perju-Dumbrava

Disciplina de Medicină Legală, Departament 4, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

Introducere

Înecul este o cauză de moarte violentă, care din perspectiva medicului legist incumbă serioase dileme de diagnostic pozitiv. Această împrejurare de realizare a morții violente reprezintă o formă de asfixie mecanică ce se realizează prin obstrucția căilor respiratorii/ alveolelor pulmonare cu lichide, ce înlocuiesc aerul respirat, consecutiv contactului parțial (numai capul sau numai orificiile respiratorii) sau total al organismului (scufundare) cu lichidul respectiv (1).

Din punct de vedere juridic, înecul se poate produce în mod accidental, în majoritatea cazurilor, poate fi consecința unei sinucideri sau mai rar omucideri respectiv execuției judiciare în alte state decât România. În mod clasic, diagnosticul de înec este unul de excludere, prin înlăturarea altor posibile cauze de moarte neviolentă și mai ales violentă, elemente coroborate cu circumstanțele în care a fost găsit cadavrul.

Am ales acest caz pentru că a reprezentat în practica mea medico-legală o reală provocare. Iar aceasta nu din punctul de vedere al diagnosticului, pe care l-am stabilit la locul găsirii cadavrului, ci al colaborării cu organele de cercetare penală în vederea oferirii a cât mai multor elemente medico-legale care să îi ajute să stabilească circumstanța juridică în care a survenit decesul.

Prezentarea de caz

Din datele de anchetă puse la dispoziție de către organele de cercetare penală a reieșit că victima, de sex feminin, în vârstă de 64 de ani, în octombrie 2015 în jurul orelor 10:00 a fost în vizită, la numitul CO, care locuiește într-un sat din județul Cluj, aflându-se sub influența băuturilor alcoolice. Numitul CO a părăsit locuința sa în vederea rezolvării unor probleme agricole, lăsând-o pe doamna singură în gospodărie, acesta revenind în jurul orelor 12:00 la domiciliu, ocazie cu care a găsit-o într-o cadă cu apă, aflată la ieșirea din bucătăria de vară, nerăspunzând la strigătele și încercarea de mobilizare.

În aceeași dată, în jurul orelor 15:00, în calitate de medic de gardă din cadrul IML Cluj-Napoca, am fost solicitat telefonic și m-am deplasat în localitatea respectivă, la solicitarea organelor de cercetare penală. Înaintea sosirii noastre la fața locului, un echipaj al Serviciului de Ambulanță al Județului Cluj a consultat pacienta, consemnând următoarele: „Pacienta găsită decedată (înecată) într-o cadă cu apă în curte. Fără funcții vitale. Fără semne de violență aparentă-cadavrul nu se mișcă până la sosirea IML.” La sosire, am observat cadavrul doamnei în decubit lateral drept într-o cadă plină cu apă, însă de dimensiuni reduse (Fig. 1) și cu orificiile respiratorii situate sub apă (Fig. 2).



Fig. 1. Poziția în care a fost găsită victima.



Fig. 2. Orificiile respiratorii sunt situate sub apă.

Ulterior, cadavrul a fost scos din apă de către asistenții Institutului de Medicină Legală Cluj-Napoca și așezat în decubit dorsal în vederea efectuării unui Examen Obiectiv Medico-Legal la fața locului. La manopera de apăsare cu palma a toracelui victimei, în sens antero-posterior, am observat la nivelul orificiului bucal, apariția unui lichid spumos de culoare albă („ciuperca înecatului”) (Fig. 3).



Fig. 3. "Ciuperca înecatului."

Semnele morții reale (lividități și rigiditate cadaverică) erau în curs de instalare. Nu am constatat semne de violență recente sau semne de tratament medical.

A doua zi, am primit Ordonanța de Efectuare a Autopsiei și am purces la aceasta. Dintre modificările Macroscopice semnificative, amintesc următoarele: plămânii erau destinși, voluminoși, de culoare cenușie roșietică violacee cu margini rotunjite, umplând cavitățile pleurale, plămânul stâng acoperea cordul, elasticitatea era mult diminuată, având consistență crescută, crepitații diminuate, pe suprafață prezentau desen antracotic, interscizural bilateral cu multiple puncte roșietice cu dimensiuni de 0,2/0,1 cm, iar la nivelul plămânului stâng interscizural și subpleural se evidenția o zonă roșietică cu diametrul de 3,5 cm (Fig. 4); pe secțiune s-a scurs sânge negricios în cantitate moderată.



Fig. 4. Peteșii asfixice subpleurale interscizurale.

Stomacul era cu pereții integri, mucoasa cenușie, pliuri gastrice vizibile, în lumen cu conținut lichid transparent de aproximativ 200 ml, fără miros specific (posibil apa din cada respectivă) (Fig. 5).



Fig. 5. Stomac cu conținut lichidian transparent.

Probele de țesuturi recoltate de la cadavru în vederea efectuării examenului histopatologic au arătat prezența de: stază și edem cerebral, stază pulmonară, emfizem pulmonar umed, bronșită acută, ușoară fibroză miocardică, steatoză hepatică, stază hepatică și stază renală.

Având în vedere circumstanțele neobișnuite în care a fost găsită victima am recoltat sânge și urină în vederea efectuării alcoolemiei, respectiv alcooluriei care au evidențiat o alcoolemie de 3,95 g ‰, respectiv o alcoolurie de 4,40 g ‰.

Discuții

Acest caz prezintă mai multe particularități notabile. Prima dintre ele se referă la stabilirea diagnosticului de certitudine a înecului. În general acesta este un diagnostic de excludere, întrucât apariția "ciupercii înecatului", care reprezintă un semn vital în înece, dispare imediat după scoaterea cadavrului din apă (2). Având în vedere că în general autopsiile medico-legale se efectuează a doua zi după găsirea decedatului, identificarea "ciupercii înecatului" este imposibilă. Literatura raportează că diagnosticul de înece este una dintre cele mai dificile sarcini pentru medicul legist (3). Aceste dificultăți sunt datorate varietății mecanismelor tanatogeneratoare implicate în înece, cum ar fi hipoxemia, hipercapnia, hipotermia, laringospasmul și tulburările electrolitice (4). Astfel prin faptul evidențierii "ciupercii înecatului" la acest caz datorită deplasării la fața locului, acest caz este una din excepțiile privind stabilirea diagnosticului de înece prin metode de excludere.

O alta metodă de atestare cu certitudine a înecului ar fi fost evidențierea diatomeelor, adică a algelor unicelulare care se găsesc în lichidul de submersie. Însă autori importanți au arătat că cu toate că analiza diatomeelor s-a dovedit a fi un instrument valoros în practica medico-legală, utilizarea lui ca un criteriu de diagnostic definitiv a generat multe critici și controverse (5). Astfel, unele dintre caracteristicile acestora cum ar fi prevalența și specificitatea condițiilor ecologice pentru diferite specii individuale de diatomee, precum și potențialul de conservare al învelișului silicios, reprezintă elemente ale principiului care stă la baza confirmării medico-legale a diagnosticului de înece (6, 7, 8). Din păcate, deocamdată această metodă de analiză este indisponibilă în cadrul IML Cluj-Napoca.

O altă particularitate a acestui caz se referă la identificarea de elemente medico-legale care să ajute la corecta încadrare juridică a decesului. Având în vedere dimensiunea mică a căzii din curte, și a potrivirii "aproape perfecte" a cadavrului în aceasta, întrebările privind felul juridic al morții au apărut neîndoielnic. A fost un accident? Dacă da, care este explicația căderii în acea cadă de dimensiuni atât de mici

și cauza imposibilității de ridicare din aceasta? A fost o sinucidere? Se poate să fi fost o omucidere?

Pentru aceste întrebări am găsit elemente medico-legale ajutătoare după terminarea efectuării autopsiei. Am stabilit ca și cauză medicală a decesului asfixia mecanică prin înec. Felul medico-legal al morții a fost violent, fiind vorba despre un factor extrinsec mecanic care a acționat asupra victimei. La prima întrebare (moarte accidentală?) am găsit o posibilă explicație, și anume alcoolemia de 3,95 g ‰, condiție în care accidente dintre cele mai bizare se pot întâmpla. Pentru a doua întrebare (sinucidere?), nu am găsit date medicale care să ateste vreo afecțiune psihiatrică, respectiv având în vedere adâncimea scăzută a apei, această circumstanță de deces este improbabilă. Pentru a treia întrebare (omucidere?), nu am identificat semne recente de violență.

Concluzie

Obligativitatea deplasării medicului legist la fața locului și efectuarea unui Examen Medico-Legal Obiectiv la scoaterea cadavrului din apă pot stabili cu certitudine diagnosticul de înec, în caz contrar acesta rămânând un diagnostic de excludere. Încadrarea juridică a înecului, prin circumstanțele bizare în care poate fi găsit uneori cadavrul rămâne o problemă importantă, însă expertiza medico-legală prin complexitatea ei (examen macroscopic, microscopic, toxicologic, al diatomeelor) poate oferi elemente utile și pertinente în stabilirea acesteia.

Consimțământul informat a fost obținut înainte de utilizarea datelor despre pacient în pregătirea prezentării cazului.

Referințe

1. Iftenie V, Dermengiu D. Medicina legala. Editia 2. Bucuresti. Editura C.H. Beck. 2014.

2. Perju-Dumbrava D. Legal medicine. Lecture support. Faculty of Medicine. Cluj-Napoca. Editura Medicala Universitara "Iuliu Hatieganu". 2017.
3. Piette MH, De Letter EA. Drowning: still a difficult autopsy diagnosis. *Forensic Sci Int.* 2006;163:1–9.
4. Zhu BL, Ishida K, Quan L, et al. Pulmonary immunohistochemistry and serum levels of surfactant-associated protein A in fatal drowning. *Leg Med.* 2002;4:1–6.
5. Ming M, Meng X, Wang E (2007) Evaluation of four digestive methods for extracting diatoms. *Forensic Sci Int* 170:29-34.
6. Lunetta P, Miettinen A, Spilling K, Sajantila A. False-positive diatom test: A real challenge? A post-mortem study using standardized protocols. *Legal Med.* 2013;15:229–234.
7. Delabarde T, Keyser C, Tracqui A, Charabidze D, Ludes B. The potential of forensic analysis on human bones found in riverine environment. *Forensic Sci Int.* 2013;228(1-3):e1–5.
8. Verma K. Role of Diatoms in the World of Forensic Science. *J Forensic Res.* 2013;4(2):181.

Când antiaritmicele nu te mai ajută apelează la ablație

¹Gabriel Cismaru, ²Simona Bubutanu

¹Cardiologie Recuperare, Departamentul 5, Medicina Interna, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Reabilitare Medicala, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Introducere

Fibrilația atrială (FiA) este cea mai frecventă aritmie cardiacă. Se clasifică în forma paroxistică (cu durată < 7 zile), persistentă (cu durată de > 7 zile), persistenta de lungă durată (> 1 an) și permanentă (astfel acceptată de pacient și medic, fără altă tentativă de a o mai opri). Tratamentul antiaritmie este cel mai folosită metodă terapeutică în managementul fibrilației.

Există situații în care tratamentul antiaritmie este fie contraindicat, fie are efecte secundare așa încât trebuie găsită o altă opțiune terapeutică non-farmacologică pentru managementul fibrilației.

Cazul de față își propune să demonstreze că atunci când medicația antiaritmie nu se mai poate aplica la pacientul cu FiA, rămâne o opțiune valabilă ablația cu radiofrecvență.

Prezentare de caz

Pacientul TD, bărbat în vârstă de 63 ani din mediul rural a fost internat în decembrie 2015 pentru conversia electrică a unei fibrilații atriale (Figura 1). Acuzele pacientului erau palpitații debutate în urmă cu 3 săptămâni, și dispnee la eforturi moderate (mers pe o distanță de 200 metri).

Este cunoscut cu cardiopatie ischemică și infarct miocardic vechi al peretelui anterior ventricular stâng (in anul 2000), respectiv BPOC stadiul II GOLD.

Medicația de fond de la domiciliu era reprezentată de antiagregant plachetar, diuretic, betablokant și anticoagulant pentru FiA. Avea nitroglicerina s.l. pentru eventuale episoade de angină pectorală.

Pacientul este fumător de 30 de ani, aprox. 1 pachet/zi și consumator zilnic de alcool de aprox. 25 ani.

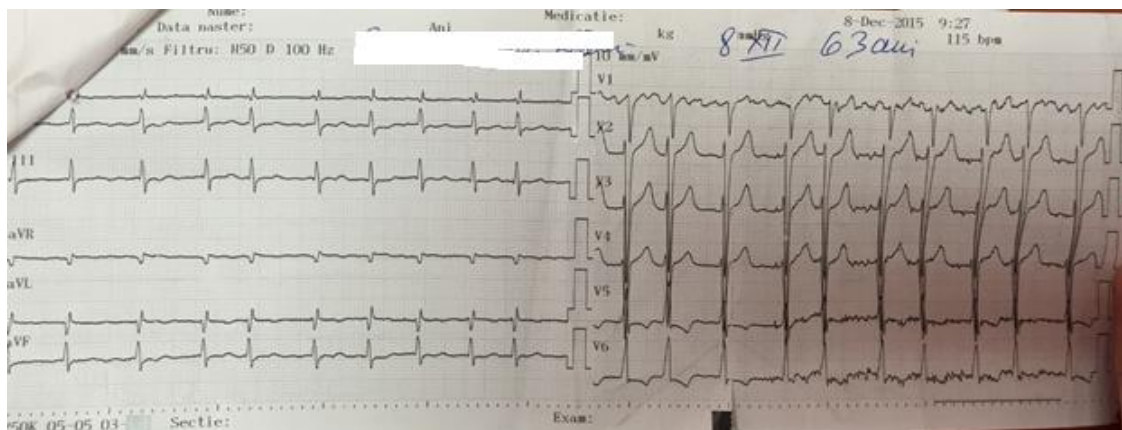


Fig. 1. Electrocardiograma la internarea în urgență cu fibrilație atrială. Se observă undele f de amplitudine diferită, morfologie diferită și interval f-f sub 200 msec; toate acestea pledând pentru o fibrilație atrială și nu pentru un flutter atrial. Undele f care sunt mai mari sunt semn că fibrilația atrială este recent instalată (3 săptămâni în cazul pacientului de față).

Nu are alergii alimentare sau medicamentoase.

Ca și condiții de viață și munca: pacientul este pensionar, fost miner.

La prezentarea pe secția de cardiologie examinarea clinică a pus în evidență zgomote cardiace aritmice cu o frecvență crescută de 120/min, suflu sistolic ventricular stâng cu iradiere în axilă. Tensiunea arterială a fost de 140/80 mmHg, iar clinic au fost evidente semne de insuficiență cardiacă: edeme bilaterale a membrelor

inferioare, hepatomegalie la 3 cm sub rebordul costal, turgescența jugulară și reflux hepato-jugular.

Probele de laborator au evidențiat o hemoleucogramă normală, probe hepatice și renale normale, ionograma (Na, K, Ca Mg) normală, glicemie și lipidograma normale (LDL=53 mg %). Coagulogramă era anormală cu INR de 3.86 (valoare explicabilă din prisma tratamentului anticoagulant cu Sintrom, administrat pentru a asigura o fluiditate a sângelui eficientă pentru prevenția episoadelor tromboembolice).

Radiografia toracică a evidențiat un indice cardio-toracic mărit (prin dilatare de cavități stângi), aplatizarea golului inimii (prin dilatare de atriu stâng și artera pulmonară), calcifieri la nivelul aortei și hipertensiune venoasă pulmonară grad 2 (Figura 2).

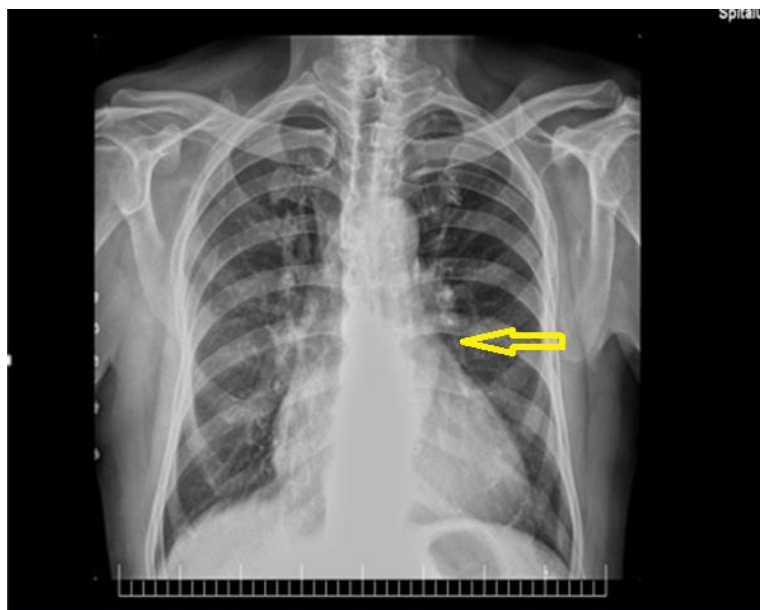


Fig. 2. Radiografie toracică efectuată în urgență. Se observă indicele cardio-toracic care este mărit datorită diametrului crescut al ventriculului stâng și atriului stâng. Săgeata galbenă indică golul inimii care este aplatizat prin dilatarea atât a atriului stâng cât și a arterei pulmonare stângi. Circulația pulmonară relevă vase venoase dilatate la nivelul vârfurilor plămânilor, semn de hipertensiune venoasă pulmonară.

Ecocardiografic s-a evidențiat un ventricul stâng dilatat (65 mm diastolic și 55 mm sistolic) cu funcție sistolică sever depreciată 25 % prin akinezie de apex, perete anterior și septul ventricular stâng. Atriul stâng a fost de asemenea dilatat 53 mm cu insuficiența mitrală grad 2 (responsabilă de suflul sistolic audibil la examinarea clinică a cordului). HTAP moderată (PAPS=60 mmHg) (Fig. 3).

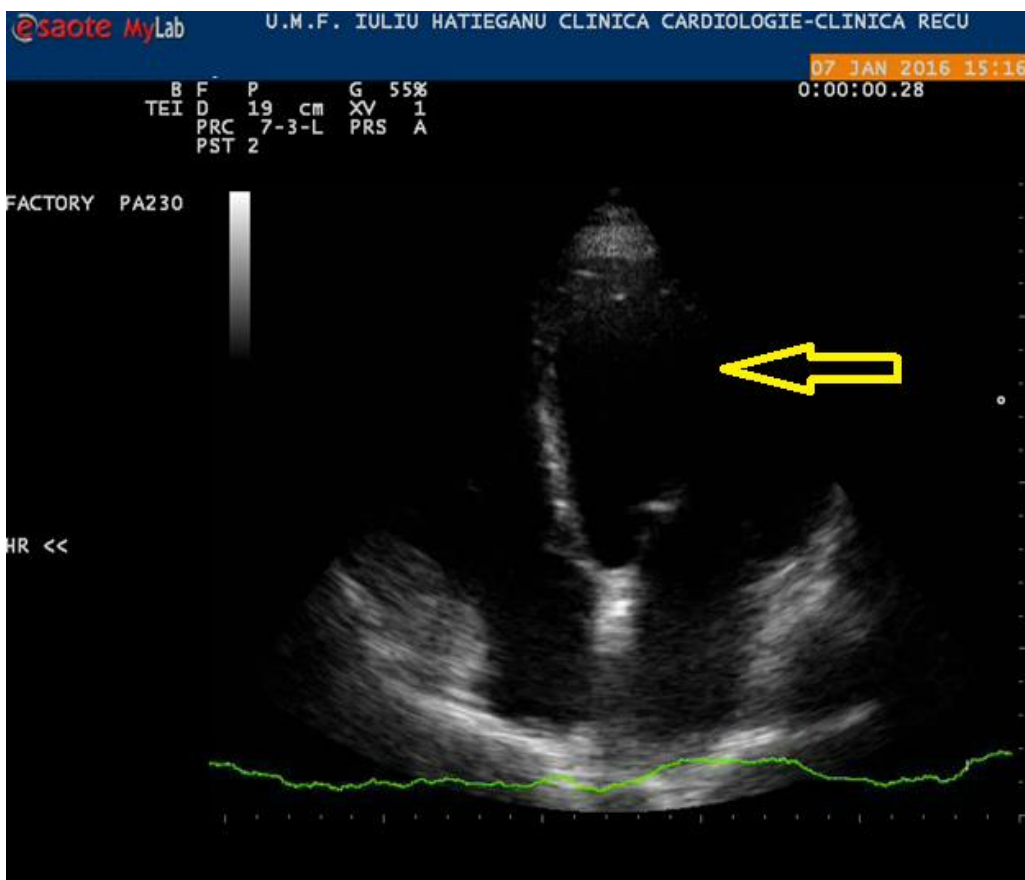


Fig. 3. Ecocardiografie. Imaginea surprinde o incidență apicală 4 cavități. Cu săgeata galbenă este indicat ventriculul stâng care este dilatat și prezintă o sechelă de infarct miocardic vechi la nivelul peretelui anterior, întins spre septul interventricular și apexul VS.

Diagnosticul final a fost de : Fibrilație atrială persistentă cu alură ventriculară înaltă, Insuficiență cardiacă congestivă NYHA III, Cardiopatie ischemică cu evoluție

dilatativă. Infarct miocardic vechi în teritoriul anterior. Insuficiență mitrală grad 2. HTAP moderată și Insuficiență tricuspidiană grad 2.

Fibrilația atrială a fost numită persistentă și nu paroxistică sau permanentă deoarece durată a fost > 7 zile și încă din start am considerat că ea trebuie oprită deoarece pacientul era foarte afectat de prezența aritmiei prin faptul că a dezvoltat insuficiența cardiacă. Insuficiența cardiacă am clasificat-o NYHA III deoarece aveam semne de congestie periferică, iar capacitatea de efort era sever limitată prin faptul că activitățile cotidiene pe care le efectua fără dificultate, acum pacientul le făcea cu efort suplimentar și dispnee.

Având în vedere că fibrilația a apărut pe un cord cu afectare structurală, și că probabilitatea era mică să se oprească la medicație antiaritmică fiind deja prezentă de 3 săptămâni, s-a decis conversia electrică. Aceasta s-a efectuat cu un șoc electric de 270 J cu trecere în ritm sinusal (Fig. 4). Ulterior pentru menținerea ritmului sinusal s-a ajuns la dilema celui mai potrivit medicament antiaritmice: 1) betablocantele erau ineficiente deoarece aritmia a apărut la un pacient deja tratat cu Metoprolol. 2) antiaritmicele de clasă I C (Flecainida și Propafenona) erau contraindicate atât din perspectiva cardiopatiei ischemice cât și a insuficienței cardiace. 3) Sotalolul, antiaritmice de clasă III era contraindicat din cauza fracției de ejeție joase 25%. 4) Singura opțiune valabilă a fost Amiodarona care s-a și administrat după conversie, injectabil în doză de 1200 mg/24 ore cu scopul de a menține ritmul sinusal. 5) Dronedarona, un analog al Amiodaronei era de asemenea contraindicat din cauza fracției de ejeție joase și a insuficienței cardiace NYHA III.

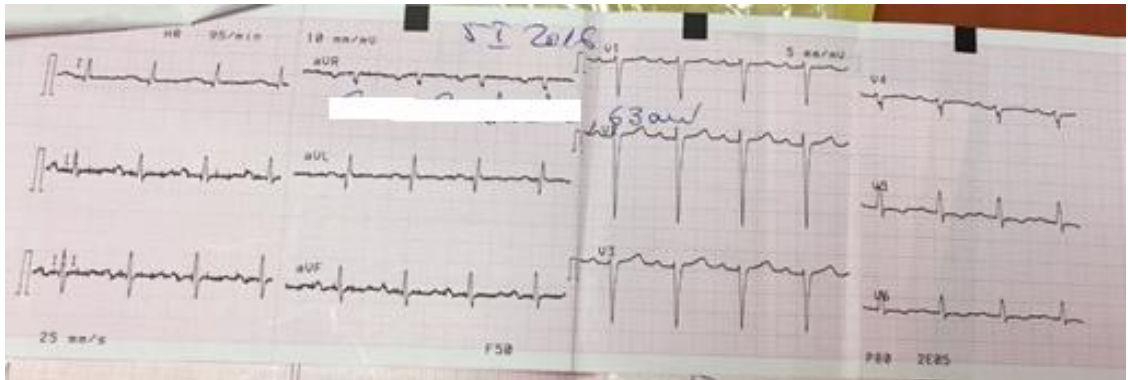


Fig. 4. Electrocardiograma după conversia electrică. Se observă prezența undei P ceea ce confirmă ritmul sinusal. Progresia lentă a undei R în teritoriul anterior este semn de sechelă în acest teritoriu (datorat infarctului vechi din anul 2000).

După administrarea Amiodaronei pacientul a dezvoltat hepatocitoliză cu urcarea ASAT și ALAT de 4000 U/l ceea ce a impus oprirea antiaritmicii. După ce s-a oprit Amiodarona și s-a administrat Aspatofort i.v., transaminazele au revenit la normal în decurs de 12 zile (ASAT =21 U/l și ALAT=27 U/l). A rămas la domiciliu cu Silimarina p.o.

Deoarece fibrilația atrială a recidivat și nici un alt antiaritmie nu mai constituia o opțiune viabilă s-a propus pacientului ablația cu radiofrecvență. Ablația s-a efectuat cu succes, pacientul fiind externat în ritm sinusal, iar la urmăriri succesive la 3, 6 și 12 luni fiind de asemenea în ritm sinusal (Figura 5, 6).

Tratamentul la externare a fost: Betaloc Zok 50 mg 1-1-1/zi; Sintrom 4 mg 1/2 cpr. în zilele pare alternativ cu 1/4 cpr. în zilele impare cu scopul de a menține un INR eficace între 2 și 3; Trombex 75 mg 0-1-1; Diurex 50/20 mg 1-0-0; Corlentor 5 mg 1-0-1/zi; Nitroglicerina la nevoie în caz de durere toracică. Nu s-a putut administra IECA, deoarece TA joase 90/50 - 100/60 mmHg nu au permis acest lucru.

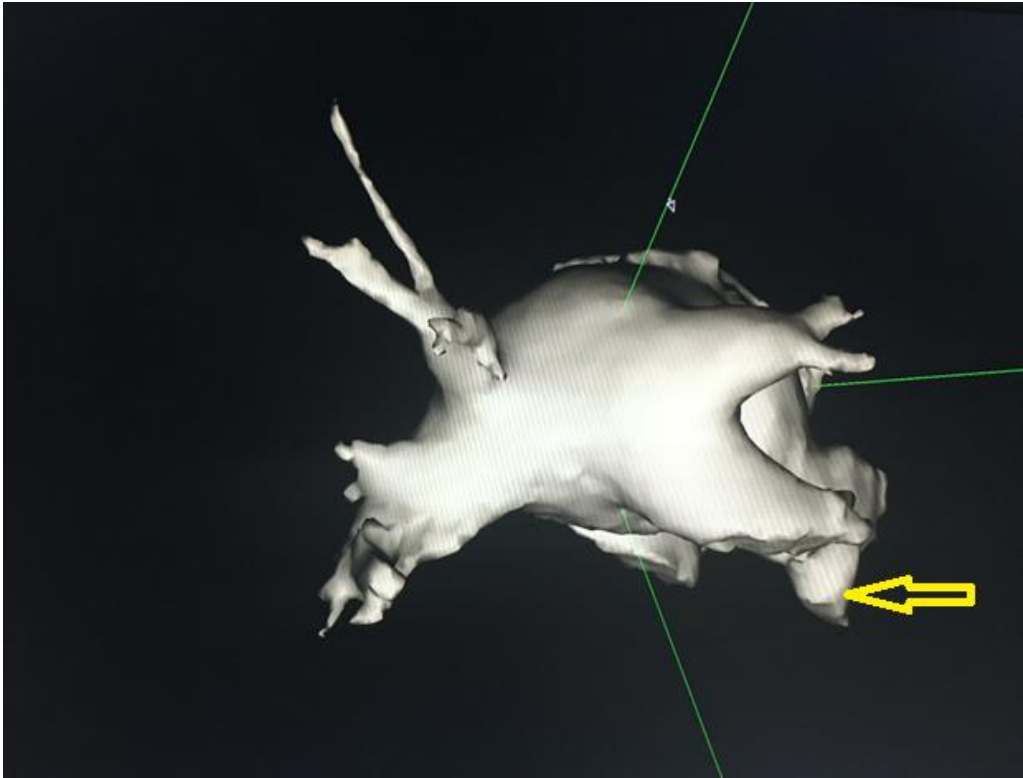


Fig. 5. CT de atriu stâng înainte procedurii de ablație. Înaintea oricărei proceduri de ablație se efectuează un CT de atriu stâng și o ecografie transesofagiană. CT-ul văzut din posterior arăta prezența a 4 vene pulmonare stângi distincte, iar cu săgeata galbenă se observă poziția urechiușei stângi.

Discuții

Toxicitatea acută la administrarea intravenoasă de Amiodaronă poate varia de la o ușoară creștere a transaminazelor până la forme severe de hepatită acută sau insuficiență hepatică severă (1-6).

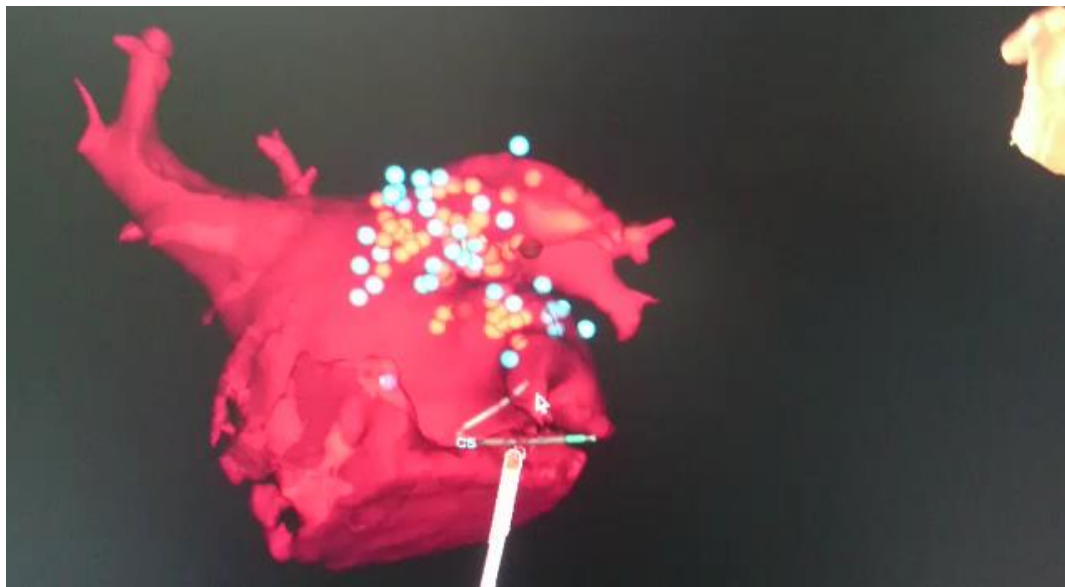


Fig. 5. Imagine la sfârșitul procedurii de ablație. Cu culoare roșie se observă atriul stâng cu cele 4 vene pulmonare. Punctele de culoare albastră și punctele de culoare portocalie constituie puncte de ablație efectuate cu ajutorul sistemului de mapping tridimensional NAVX. Aplicația curentului de radiofrecvență se face timp de 30-60 secunde la o temperatură de 43 °C cu o putere de 30 watt.

Încă nu se cunoaște cu exactitate mecanismul prin care apare această reacție toxică acută la Amiodaronă. Au fost incriminate mai multe posibilități: 1) un mecanism mediat imunologic (7); 2) teoria radicalilor liberi care produc injurie a membranei celulare și necroză (8) și 3) creșterea expresiei genei PPAR (9). Oricum, mecanismul toxicității cronice la Amiodaronă este total diferit de cel al toxicității acute. S-a incriminat și faptul că polisorbitul 80, un solvent al soluției intravenoase de Amiodaronă ar putea da toxicitate acută hepatică, ceea ce explică și lipsa acestui fenomen la Amiodarona p.o. care nu conține polisorbit 80. Vitamina E intravenoasă de asemenea a fost incriminată în cazuri de toxicitate hepatică acută la copii tot datorită faptului că are ca solvent Polisorbit 80 (10).

Fonseca si colab. au administrat Amiodarona p.o. după un episod de hepatită toxică acută la amiodaronă intravenos (ASAT 3398 U/l si ALAT 1964 U/l) și nu au constatat o creștere a transaminazelor. În cazul pacientului nostru nu am mai administrat Amiodaronă p.o. după normalizarea transaminazelor presupunând că același efect toxic apărut la administrare i.v ar putea apărea și la administrare p.o.

Ablația cu radiofrecvență este o tehnică non-farmacologică de tratament al fibrilației atriale. Focarele care induc fibrilația se găsesc la nivelul venelor pulmonare în cazul fibrilației paroxistice, astfel încât ablația înseamnă izolarea venelor pulmonare. În cazurile de fibrilație persistentă, de obicei există fibroză la nivelul atriului stâng astfel încât aceste zone de fibroză constituie atât trigger cât și substrat pentru întreținerea aritmiei. Ablația în cazul fibrilației persistente presupune izolarea venelor pulmonare și modificarea substratului atrial stâng: fie prin linii de ablație, fie prin încercuirea zonei de fibroză sau prin leziuni extensive punctiforme în întreaga zona de fibroză atrială.

Concluzie

Toxicitatea acută la Amiodarona i.v. trebuie luată în considerare la pacienții la care transaminazele cresc excesiv după administrarea perfuziei. Cel mai important factor incriminat este Polisorbatul 80, un vehicul-solvent al produsului injectabil. Atunci când antiaritmicele sunt contraindicate sau pacienții au dezvoltat efecte secundare, trebuie luată în considerare terapia non-farmacologică de tratament a fibrilației atriale și anume ablația cu radiofrecvență.

Pacientul și-a dat acceptul să fie publicate imagini si informații medicale privitoare la descrierea cazului sau clinic. Pacientul și-a dat acceptul ca informațiile să fie folosite pentru instruirea studenților, a medicilor rezidenți si specialiștilor cu condiția să nu fie prezentate poze cu chipul său.

Referințe

1. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, Seeff LB, Zimmerman HJ. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology*. 1989;9:679–685.
2. Rizzioli E, Incasa E, Gamberini S, Savelli S, Zangirolami A, Tampieri M, Manfredini R. Acute toxic hepatitis after amiodarone intravenous loading. *Am J Emerg Med*. 2007;25:1082.e1–1082.e4.
3. Chen CC, Wu CC. Acute Hepatotoxicity of Intravenous Amiodarone: Case Report and Review of the Literature. *Am J Ther*. 2014;Sep 24; Epub ahead of print.
4. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas J, Tiniakos D, Tsigas D, Tiniakos G. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 1991;38:71–74.
5. MacFadyen RJ, Palmer TJ, Hisamuddin K. Rapidly fatal acute amiodarone hepatitis occurring in the context of multiple organ failure. *Int J Cardiol*. 2003;91:245–247.
6. Chan AL, Hsieh HJ, Hsieh YA, Lin SJ. Fatal amiodarone-induced hepatotoxicity: a case report and literature review. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:96–101.
7. Lupon-Rosés J, Simó-Canonge R, Lu-Cortez L, Permanyer-Miralda G, Allende-Monclús H
8. Probable early acute hepatitis with parenteral amiodarone. *Clin Cardiol*. 1986 May; 9(5):223-5.
9. Sarma JS, Pei H, Venkataraman K. Role of Oxidative Stress in Amiodarone-induced Toxicity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1997 Jan; 2(1):53-60.
10. Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut*. 1993 Apr; 34(4):565-6.

11. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE Lessons from the E-Ferol tragedy.
Pediatrics. 1986 Sep; 78(3):503-6.

Hepatita autoimună – algoritm personalizat de diagnostic

**¹Lorena Ciumărnean, ²Mirela Georgiana Pérne, ¹Mircea Vasile
Milaciu**

¹Disciplina Medicală IV, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu
Hațieganu” Cluj-Napoca

²Institutul Național de Gastroenterologie și Hepatologie „Octavian Fodor”,
Cluj-Napoca, România

Introducere

Hepatita autoimună reprezintă inflamația hepatică, care se caracterizează biochimic prin hipergamaglobulinemie și prezența autoanticorpilor, cu răspuns favorabil la terapia cu glucocorticoizi și imunosupresoare. Din punct de vedere histopatologic este o hepatită de interfață (1, 2, 3).

Este larg răspândită în întreaga lume, oscilațiile incidenței între diferite regiuni geografice sugerând existența unor diferențe etnice și rasiale. Poate apărea la orice vârstă și este mai frecventă la femei. Răspunsul la tratament, evoluția bolii și manifestările clinice sunt însă similare cu ale bărbaților (1, 3).

Am ales acest caz datorită particularităților diagnostice, și datorită faptului că, deși este o afecțiune mai frecventă la femei, pacientul nostru era un bărbat paucisimptomatic. Diagnosticul și terapia în acest caz sunt esențiale, datorită potențialului de evoluție a bolii spre ciroză hepatică și a efectului uneori spectaculos al terapiei în încetinirea evoluției (2, 4).

Prezentare de caz

Pacient în vârstă de 57 ani, caucazian, din mediul urban, efectuează o evaluare medicală obligatorie periodică, în contextul profesiei pe care o desfășoară, fără acuze

subiective. Din antecedentele personale patologice reținem faptul că pacientul se cunoaște cu tiroidită Hashimoto de aproximativ 2 ani, este monitorizat endocrinologic și în acest moment nu necesită niciun fel de tratament pentru această patologie.

Reluând anamneza, pacientul relatează astenie mai exprimată în ultima perioadă, dar pe care o explică în contextul suprasolicitării fizice și psihice, atât în mediul familial cât și a celui profesional. (finalizarea unui proiect de la servici s-a suprapus cu o serie de obligații familiale).

La examenul obiectiv, pacient afebril, supraponderal (IMC = 28.5 kg/m², circumferința abdominală 103 cm), prezintă tegumente palide, discretă protruzie a globilor oculari (exoftalmie?, constituțional?), fără alte leziuni cutanate. Sistemul ganglionar superficial nu este palpabil iar țesutul adipos subcutanat este bine reprezentat. Sistemul muscular este normoton, normokinetic iar la nivel osteoarticular se evidențiază o aplatizare a lordozei fiziologice. La nivelul aparatului respirator nu se decelează modificări patologice la examenul obiectiv. La examenul obiectiv cardiac se decelează zgomote cardiace ritmice, tahicardice, cu o alură ventriculară de 104 bătăi pe minut, fără sufluri patologice. La nivelul aparatului digestiv abdomenul este elastic, participă la mișcările respiratorii și nu prezintă sensibilitate la palparea superficială sau profundă. Ficatul se palpează în inspir profund, nedureros, prin acroșare iar la percuție dimensiunile săgeții hepatice se situează în limite normale. Splina nu se palpează.

Diagnostic de etapă: Tiroidită Hashimoto, suprapondere, sindrom astenic.

Investigații de laborator:

Hemoleucograma: neutofilie 33,4% (VN 42,00-77,00), limfocitoză 57,1% (VN 20,00-44,00)

Biochimie:

- sindrom de hepatocitoliză: ASAT 58U/L (VN=0-34), ALAT 125U/L (VN=10-49)

- dislipidemie mixtă: hipercolesterolemie: colesterol total: 217mg/dl; 5,77mmol/L (VN mai puțin decât 200mg/dl, mai puțin decât 5,18 mmol/L), HDL 34mg/dL; 0,88mmol/L (VN mai puțin decât 40 mg/dL sau sub 1,04 mmol/L), LDL176 mg/dL; 4,56 mmoL/L(100mg/dL; 2,59mmol/L); hipertrigliceridemie 222mg/dl (VN sub 150 mg/dL)
- hipersideremie: 201 ug/dL

Electroforeza proteinelor: alfa 1 și gama-globulinele discret crescute, cu proteine totale la limita superioară a normalului și valori înalte ale Ig G (1843 mg/dl).

În această etapă s-a pus problema precizării etiologiei afectării hepatice, motiv pentru care s-a exclus consumul de alcool și prezența virusurilor hepatice (Ag HBs și Ac anti HCV negativi). Ecografia abdominală nu evidențiază modificări patologice. Investigațiile imagistice sunt completate cu efectuarea CT abdominal cu substanță de contrast și dozarea alfa-fetoproteinei, care prezintă valori normale. Având în vedere faptul că pacientul este cunoscut cu tiroidită autoimună și datorită faptului că s-au exclus alte cauze de hepatopatie (consumul de hepatotoxice, tulburări în metabolismul cuprului sau al fierului), se ridică suspiciunea unei hepatite autoimune sau a cirozei biliare primitive, motiv pentru care se determină profilul imunologic.

În acest moment se interpretează cazul ca o hepatopatie cronică de etiologie în curs de investigare (posibil autoimună), dislipidemie mixtă aterogenă, suprapondere, tiroidită autoimună; i se recomandă pacientului o dietă hipocalorică, hipolipidică, fără alcool, cu scădere în greutate, tratament medicamentos cu trofice hepatice și stabilizatori de membrană și reluarea consultului în momentul definitivării profilului imunologic.

Diagnosticul diferențial s-a efectuat cu:

- markeri virali negativi: am exclus hepatitele virale;
- deficitul de alfa-1 antitripsină: a fost în limite normale;
- boala Wilson: valori normale ale ceruloplasminei serice, cupremiei și cupruriei;

- hemocromatoza: valorile sideremiei, coeficientul de saturație a transferinei, feritina serică normale;
- hepatotoxicitatea medicamentoasă: fără a putea fi identificate cauze anamnestice;
- colangita sclerozantă primitivă: fără acuze subiective sugestive pentru o boală intestinală inflamatorie asociată (colita ulcero-hemoragică);
- consumul cronic de alcool: exclus prin anamneză și heteroanamneză.

Până în acest moment al algoritmului diagnostic nu s-a putut exclude ciroza biliară primitivă (CBP), care deși frecvent este asimptomatică și/sau poate coexista cu hepatita autoimună (sindrom de overlap), pentru susținerea diagnosticului este necesară prezența întotdeauna a anticorpilor antimitocondriali. Apariția CBP este în strânsă legătură cu un anumit factor declanșator, într-un anumit context endocrin, legat de mediu, nutrițional, sau toxic. De obicei este diagnosticată prin identificarea concomitentă a AMA și a sindromului de coleastăză.

Pentru tranșarea diagnosticului este evident faptul că ar fi utilă efectuarea unei biopsii hepatice dar, în cazul nostru, pacientul a refuzat categoric, sub semnătură, orice manoperă invazivă sau minim-invazivă de diagnostic. În acest context, în vederea aprecierii gradului de fibroză hepatică, se decide efectuarea unei elastografii, care a evidențiat rigiditate de 9 kPa, echivalent al unui scor F2.

La reevaluarea după 2 săptămâni, pacientul prezintă suplimentar disconfort abdominal, sub formă de meteorism iar valorile anticorpilor anti-fibră musculară netedă (ASMA) sunt 37,3 UI/L (VN sub 20 UI/L), anticorpii antinucleari (AAN) și anticorpii anti-mitocondriali (AMA) sunt în limite normale.

În acest moment s-a formulat **diagnosticul pozitiv: Hepatită autoimună tipul 1. Tiroidită autoimună. Suprapondere. Dislipidemie mixtă.**

Discuții

Utilizarea pe scară largă a testelor biochimice de rutină a condus la o creștere a identificărilor accidentale ale sindroamelor de hepatocitoliză. Nivelele persistente

ridicate de AST și ALT trebuie investigate pentru a asigura diagnosticul precoce al diferitelor afecțiuni hepatice subiacente, în absența semnelor clinice clasice de boală. De fapt, chiar creșteri ușoare ale aminotransferazelor pot indica prezența bolilor cronice, inclusiv a celor genetice și metabolice (de exemplu, deficitul de α -1-antitripsină, boală Wilson și hemocromatoza)(5).

Hepatita autoimună este o formă de hepatită cronică de cauză necunoscută care, în absența tratamentului specific, poate evolua spre ciroză hepatică și hepatocarcinom. Etiologia autoimună este susținută de asocierea anticorpilor circulanți cu imunoglobulinele. O ipoteză acceptată a patogenezei hepatitei autoimune este că există o predispoziție genetică, în special la pacienți care prezintă alte afecțiuni autoimune (tiroidită autoimună, diabet zaharat de tip 1 etc.), și că acest lucru este substratul la care se adaugă diverși factori declanșatori din mediu. În final, aceste modificări vor conduce la un atac mediat de celule asupra anumitor antigeni din ficat (6, 7). Riscul de hepatocarcinom este asociat cu prezența cirozei de mai mult de 10 ani, sexul masculin, lipsa unui răspuns la tratament și imunosupresoare de peste 3 ani (3).

Pacienții prezintă de obicei simptome nespecifice, care pot include disconfort abdominal sau dureri abdominale, meteorism abdominal, grețuri, icter și astenie. Există o mare variabilitate a tabloului clinic al bolii, unii pacienți putând fi asimptomatici, iar alții se pot prezenta chiar cu insuficiență hepatică fulminantă (8).

Diagnosticul HAI rămâne unul de excludere și în acest caz am utilizat sistemul de scorificare al Grupului Internațional de Studiu al Hepatitei Autoimune care clasifică HAI în probabilă și definite pe baza unor criterii biochimice, serologice, histologice, în funcție de răspunsul la tratament sau pe criterii demografice (1).

Tratamentul hepatitei autoimune vizează ameliorarea simptomelor, inducerea remisiunii biochimice, reducerea inflamației hepatice și prelungirea supraviețuirii (9, 10).

Tratamentul nu este standardizat pentru pacienții cu o formă mai ușoară a bolii, care sunt fie asimptomatici sau pauci-simptomatici și care au fost diagnosticați întâmplător după identificarea unui sindrom de hepatocitoliză (11, 12). Beneficiul terapiei este indefinit și poate fi atât de scăzut că riscul de efecte secundare ale corticoterapiei ar putea depăși potențialele beneficii; acest lucru este deosebit de relevant atunci când se începe tratamentul la femeile aflate în post-menopauză și la pacienții vârstnici (13), nefiind totuși situația pacientului nostru. Indicațiile de tratament ale hepatitei autoimune sunt sumarizate în tabelul următor (adaptat după Makol A, 2011) (14).

Tabelul I. Indicațiile de tratament în hepatita autoimună (14)

	Absolute	Relative	Niciuna
Criterii clinice	Simptome invalidante	Astenie, artralгии, abdominale	fatigabilitate, icter, dureri
Criterii de laborator	ASAT $\geq 10 \times N$; ASAT $\geq 5 \times N$ și hipergamaglobuline mie (HG) $\geq 2 \times N$	ASAT și hipergamaglobulinemie criteriile absolute	sau ASAT sau HG aproape normale sau normale
Criterii histologice	Necroză în punți sau necroză multiacinară	Hepatita de interfață	Ciroză inactivă sau hepatită ușoară

În cazul nostru, ținând cont de faptul că pacientul este pauci-simptomatic, iar nivelele serice ale transaminazelor și gamaglobulinelor depășesc ușor limitele fiziologice superioare, am optat pentru strategia de a nu iniția un tratament imunosupresor. Am ținut cont de toate riscurile care le implică un asemenea tratament, și am considerat oportună o atitudine de așteptare atentă, cu urmărirea pacientului la

intervale regulate de timp. Ghidul Societății Europene de Hepatologie recomandă monitorizarea biochimică (AST și gamaglobuline) la intervale de 3 luni (2). Am luat în considerare și observațiile din ghidul european, care recomandă ca pacienții care au sistat imunosupresia datorită vindecării să fie monitorizați pe termen lung, deoarece recidiva poate să apară chiar și după 10 ani de la remisiunea clinică a bolii (2).

Prognosticul pacientului este relativ bun pe termen mediu pentru că în prezent modificările biochimice sunt minime și este asimptomatic. Pe termen lung necesită o atentă și minuțioasă monitorizare imagistică și biologică, cu atât mai mult reprezintă un factor de prognostic negativ sexul bărbătesc, asocierea cu alte patologii autoimune și evoluția îndelungată a bolii.

Particularitățile acestui caz au fost faptul că a fost o descoperire întâmplătoare a afectării hepatice, în condițiile în care pacientul era asimptomatic și nu prezenta antecedente heredocolaterale de afectare autoimună. O altă particularitate ar fi faptul că a fost identificată la un pacient de sex bărbătesc, când incidența este crescută la femei.

Concluzie

În concluzie, hepatita autoimună este în continuă creștere a incidenței și mai probabil va fi în centrul cercetărilor din domeniul gastroenterologiei. Datele despre această patologie sunt inconsecvente și până în acest moment nu există algoritmi terapeutici bine definiți. Pe lângă evaluările periodice minime ale pacienților poate că, printr-o colaborare interdisciplinară, ar trebui investigați în acest sens toți pacienții care prezintă patologie autoimună și poate s-ar impune realizarea unor programe de screening în acest sens. Astfel prognosticul acestor pacienți și mai ales calitatea vieții acestor pacienți vor fi mult ameliorate.

Consimțământul informat a fost obținut înainte de utilizarea datelor despre pacient în pregătirea prezentării cazului.

Referințe

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:18017.
2. Eur Assoc for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004.
3. Szanto P. Hepatita autoimună. În: Pascu O, Grigorescu M, Acalovschi M, Andreica V. *Esențialul în Gastroenterologie și Hepatologie.* Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2012.
4. Aizawa Y, Hokari A. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects. *Clin Experiment Gastroenterol.* 2017;10:9-18.
5. Brissos J, Carrusca C, Correia M, Cabral J. Autoimmune hepatitis: trust in transaminases. *BMJ Case Rep.* 2014;published online; doi:10.1136/bcr-2014-203869.
6. Barth E, Clawson J. A case of autoimmune hepatitis treated with rituximab. *Case Rep Gastroenterol.* 2010;4:502-509.
7. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2002;6:727-737.
8. Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005;51:313-333.
9. Zamarippa VL, Valdez PRA, Ramirez LDH, Barrios OC, Ochoa MC. Acute Liver Failure by Autoimmune Hepatitis (AIH) and Liver Cirrhosis in Adolescent Patient: Case Report. *Austin J Gastroenterol.* 2016;3(2):1062.
10. Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2006;10:89-107.

11. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2012;published online; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.11.002>.
12. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:607e13.
13. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol.* 2006;45:575e83.
14. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepatit Res Treat.* 2011; Article ID 390916.

Osteoartropatia diabetică neuropată Charcot (Picior Charcot).

Diabet zaharat tip 2 nou depistat

¹Anca-Elena Crăciun, ²Cristian-Ioan Crăciun

¹Disciplina Diabet și Boli de Nutriție, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca; Policlinica Pasteur - Rețeaua privată de sănătate “Regina Maria”, Cluj-Napoca, România;

² Disciplina Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Introducere

Osteoartropatia diabetică neuropată Charcot, denumită frecvent piciorul Charcot, este o afecțiune descrisă pentru prima oară în 1883, care afectează oasele, articulațiile și țesuturile moi ale piciorului și gleznei. Afecțiunea prezintă 2 faze de evoluție: faza inițială (activă), caracterizată prin semne inflamatorii locale și faza cronică (inactivă), în care semnele inflamatorii remit, dar sunt prezente modificări ale anatomiei și biomecanicii piciorului, cu risc crescut de producere a ulcerărilor neuropate (1). Piciorul Charcot poate să apară în diverse neuropatii periferice, dar neuropatia diabetică a devenit cea mai comună etiologie (1,2). Interacțiunea mai multor factori - diabetul, neuropatia senzitivo-motorie, neuropatia autonomă, trauma și anomaliile metabolice ale osului - determină o stare inflamatorie acută localizată la nivelul piciorului și gleznei, de obicei unilaterală, care poate conduce la diferite grade și modele de distrucție osoasă, subluxație, dislocare și deformare. Durerea sau disconfortul pot fi prezente în faza activă (acută), dar intensitatea durerii poate fi semnificativ diminuată la persoanele cu neuropatie senzitivă.

Am ales să prezentăm acest caz datorită faptului că osteoartropatia diabetică neuropată Charcot este o afecțiune rară, incidența la persoanele cu diabet fiind 0,15-

2,5% (3). În plus, la acest pacient diagnosticul diabetului zaharat tip 2 a fost făcut ulterior diagnosticului de picior Charcot, secvența clinică fiind de obicei inversă.

Prezentare de caz

Motivele prezentării. Vom prezenta cazul unui bărbat în vârstă de 58 ani, recent diagnosticat cu osteoartropatie neuropată Charcot faza acută, trimis de medicul ortoped pentru evaluare de specialitate, cu suspiciunea de diabet zaharat. În cadrul examenelor uzuale de laborator în departamentul ortopedie pacientul a prezentat o glicemie de 270 mg/dl (afirmativ postprandială). Motivul prezentării la ortopedie a fost durere ușoară la nivelul piciorului și gleznei drepte în ultimele 2 luni apărută după un traumatism minor, cu tumefiere, roșeață și creșterea temperaturii locale în ultima săptămână. Pacientul nu prezintă semne sugestive de hiperglicemie (neagă poliurie, polidipsie sau scădere în greutate).

Pacientul neagă **istoric familial** de diabet zaharat, boli cardio-vasculare sau obezitate, iar din **istoricul personal patologic** reținem diagnostic recent de hipertensiune arterială (tratată de 10 zile cu nebivolol), obezitate (accentată în ultimul deceniu) și picior Charcot faza acută.

Condiții de viață și muncă – inginer, cu orar neregulat de mese, preferă dulciuri și grăsimi de origine animală, sedentar, fumător de peste 40 ani (aproximativ 10 țigări/zi) și recunoaște consum săptămânal de alcool (200-500 ml vin, mai ales în week-end).

Istoricul bolii actuale – pacient în vârstă de 58 ani, cunoscut cu obezitate, hipertensiune arterială și picior Charcot faza acută, fără simptome sugestive de hiperglicemie sau istoric personal de prediabet sau diabet (afirmativ ultimele analize efectuate în urmă cu 2 ani), este trimis de medicul ortoped pentru evaluare de specialitate cu suspiciunea de diabet zaharat, deoarece a prezentat o glicemie (afirmativ posprandială) de 270 mg/dl.

Examenul clinic: Stare generală bună, pacient orientat temporo-spațial, afebril, cu mers dificil. Obezitate cu distribuție abdominală (înălțime 183 cm, greutate 105 kg, indice de masă corporală 31,4 kg/m², circumferință abdominală 113 cm – mai multe detalii antropometrice în rezultat analiză corporală prin bioimpedanță electrică – figura 1).

Body Composition Analysis

Compartments	Values	Total Body Water	Soft Lean Mass	Fat Free Mass	Weight	Normal Range
ICW (t)	32.3	53.5	68.3	72.5	105.0	25.6 ~ 31.4
ECW (t)	21.2					15.8 ~ 19.3
Protein (kg)	14.0			11.1 ~ 13.5		
Mineral (kg)	5.07	non-osseous Osseous: 4.26		3.83 ~ 4.69		
Body Fat Mass (kg)	32.5			8.9 ~ 17.6		

‡ Mineral is estimated.

Muscle-Fat Analysis

	Under	Normal	Over	UNIT%	Normal Range
Weight (kg)	55 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205			105.0	62.6 ~ 84.8
SMM (kg)	70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170			40.1	31.7 ~ 38.7
Body Fat Mass (kg)	40 60 80 100 160 220 280 340 400 460 520			32.5	8.9 ~ 17.6

Obesity Diagnosis

	Under	Normal	Over	Normal Range
BMI (kg/m ²)	10 15 18.5 22 25.0 30 35 40 45 50 55			18.5 ~ 25.0
PBF (%)	0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50			10.0 ~ 20.0
WHR	0.70 0.75 0.80 0.85 0.90 0.95 1.00 1.05 1.10 1.15 1.20			0.80 ~ 0.90

Figura 1. Analiză corporală prin bioimpedanță electrică (InBody 720, Biospace) ICW-apa intracelulară; ECW-apa extracelulară; SMM – masa musculară scheletică; BMI – indice de masă corporală; PBF – procent de grăsime; WHR – raport talie șold estimat

La inspecție se remarcă tumefierea, roșeața și creșterea temperaturii locale la nivelul piciorului și gleznei drepte (figura 2), cu durere de intensitate moderată la mers, onicomicoza bilateral; stetacustic pulmonar rare raluri ronflante bilateral, murmur vezicular diminuat; pulsuri periferice diminuate la artera pedioasă și tibială posterioară bilateral, suflu artera femurală dreaptă; TA= 199/9 2mmHg, AV=93/minut (afirmativ nu a luat medicația prescrisă dimineața), fără sufluri la auscultația cordului; abdomen mărit de volum pe seama țesutului adipos, cu marginea inferioară a ficatului la 3 cm sub rebordul costal, consistență greu apreciabilă din cauza țesutului adipos subcutanat.



Figura 2. Aspect clinic picior Charcot (drept)

Examinări de laborator

Parametru	Rezultat	Interval biologic de referință/unitate de măsură
glicemie	184,9	60-99 mg/dl
HbA1c	10,6	4,8-5,7%
Colesterol total	214,6	50-200 mg/dl
HDL colesterol	38,7	40-120 mg/dl
LDL colesterol	137,7	<70 mg/dl
Trigliceride	283	50-150 mg/dl
Apolipoproteina B	140,48	<90 mg/dl
Creatinina	1,03	0.6-1 mg/dl
eGFR calculat	79	90-120 ml/min/1.73m ²
GGT	37,5	12-64 U/L
GOT	44	0-45/U/l
GPT	42	0-45/u/l
Raport abumină/creatinină urinară	503,71	<30 mg/g
TSH	1,23	0,270-4,20micruUI/ml
Peptid C	3,6	0,4-4,4 ng/ml
PSA	0,649	<3,1 ng/ml

Examen sumar urină: glucozurie 100 mg/dl (VN <50 mg/dl), proteinurie 150 mg/dl (VN <30mg/dl), corpi cetonici negativ, nitriți negativ; sediment urinar – 3-4 leucocite/câmp

EKG: ritm sinusal, frecvență 75/minut, bloc de ramură stângă, r amputate V1-V2, extrasistole ventriculare.

Retinofotografie: fără modificări de retinopatie diabetică.

Indice gambă-braț: 0,7 dreapta, 0,9 stânga

Ecografia abdominală: Ficat mărit de volum (LD de 180mm, LS de 110 mm și LC de 32 mm), cu structură omogenă și ecogenitate moderat crescută (grad ușor). Colecist contractat (explorare postprandială). Sistem vascular port nedilatat. Aorta abdominală cu calibru de 17 mm, prezintă o îngroșare în grad moderat a pereților. Rinichiul drept măsoară 120 mm lungime, parenchim de 20 mm, fără litiază sau hidronefroză. Rinichi stâng măsoară 135 mm lungime, parenchim 20 mm, fără dilatări pielocaliceale, fără calculi. Splina moderat mărită în volum 140/80mm. Prostata discret hipertrofiată (50/40/40 mm). Vezica urinară în semivacuitate, fără modificări patologice de perete sau de conținut. Fără lichid în cavitatea abdominală. Concluzii: steatoză hepatică grad moderat. Splenomegalie grad I/II. Hipertrofie benignă de prostată grad II.

Buletin radiologic pulmonar: emfizem pulmonar. Desen bronșic accentuat hilar și infrahilar bilateral. Fără stază venoasă. Indice cardiotoracic mărit. Aorta cu crosa dilatată. Fără calcifieri valvulare sau coronariene.

Radiografia piciorului nu a fost disponibilă, a rămas în departamentul de ortopedie.

Monitorizare continuă a glucozei din lichidul interstițial: 4 zile, 758 valori înregistrate, media 173 mg/dl, maxim 300 mg/dl, minim 125 mg/dl. Aspect de hiperglicemie în platou, 91% timp petrecut în hiperglicemie (valori ale glicemiei peste 140 mg/dl) și 9% normoglicemie (70-140 mg/dl), fără hipoglicemie (figura 3).

Diagnostic Diabet zaharat tip 2 dezechilibrat complicat cu osteoartropatie diabetică neuropată Charcot faza acută. Arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare stadiul IIa. Hipertensiune arterială grad III risc cardiovascular foarte înalt. Aritmie extrasistolă ventriculară. Dislipidemie mixtă. Steatoză hepatică grad moderat. Splenomegalie grad I/II. Ateromatoză aortică în grad moderat. Hipertrofie de prostată grad II. Obezitate grad I. Obezitate abdominala.

Sensor Data (mg/dL)

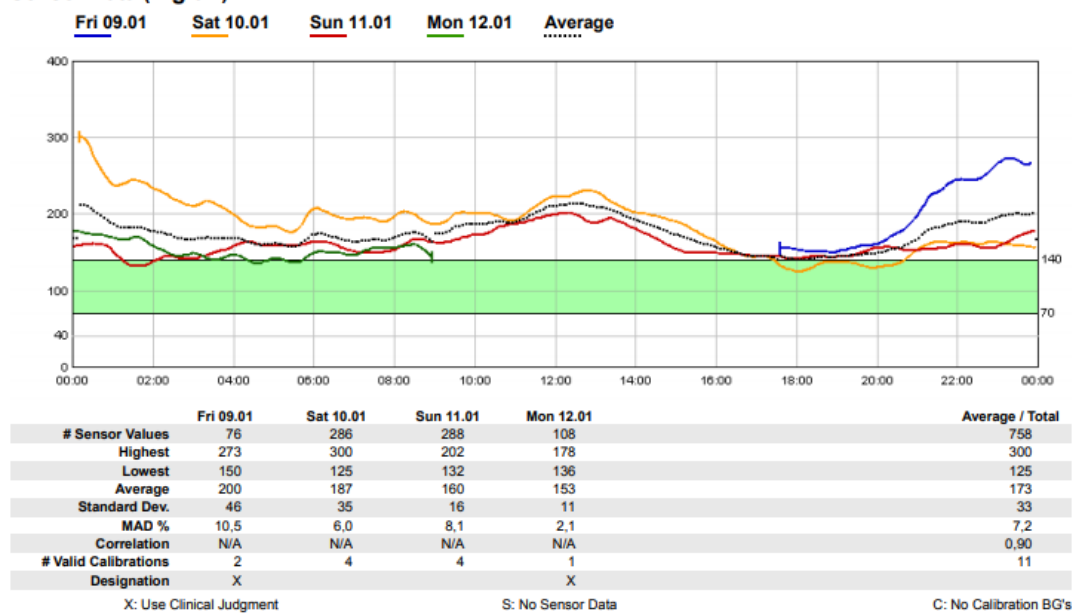


Figura 3. Monitorizare continuă a glucozei din lichidul interstițial (dispozitiv iPRO2, Medtronic) – pacient cu dieta 1600 kcal/zi, metformin 1000mg/dl, gliclazid MR60mg 2-0-0

Stabilirea obiectivelor terapeutice:

- Scădere ponderală 10% din greutate în următoarele 6 luni
- Glicemia bazală 80-130 mg/dl și postprandială sub 180 (140) mg/dl
- HbA1c sub 7%
- LDL colesterol sub 70 mg/dl

- HDL colesterol peste 40 mg/dl
- Trigliceride sub 150 mg/dl
- TA < 140/90 mmHg
- Alte obiective – abandonarea fumatului, purtarea ortezei indicate de medicul specialist în vedere evitării prăbușirii boltei plantare și limitare deformării piciorului, reducerea albuminuriei

Managementul clinic – metoda TEME (Terapie, Educație, Monitorizare și Evaluare) (4)

1. Terapie

1.a. Terapie non-farmacologică

Optimizarea stilului de viață

- dietă 1600 kcal/zi (s-a înmânat pacientului meniu fix/săptămână),
- abandonarea fumatului,
- activitate fizică cu jumătatea superioară a corpului până la remiterea puseului inflamator,
- consum moderat de alcool,
- purtarea ortezei indicate de medicul specialist

1.b. Terapie farmacologică

Metformin 1000 mg 0-0-1 (o săptămână, după cină), apoi 1-0-1

GliclazidMR 60mg 1-0-0, cu reducere la jumătate a dozei dacă glicemiile dimineața sunt în obiective sau apar semne și simptome sugestive pentru hipoglicemie

Rosuvastatină 10mg 0-0-1

Fenofibrat Nano 145mg 0-1-0

Olmesartan40mg/amlodipină10mg 0-0-1

Indapamid SR 1,5mg 1-0-0

Nebivolol 5mg 1-0-0

Moxonidină 0,2mg 1-0-0

Acid acetilsalicilic 75mg 0-1-0

+ Complex de vitamine grup B, acid alfalipoic, orotat de magneziu, acid alendronic

2. Educație specifică

În vederea implicării active a pacientului în auto-îngrijire i-a fost explicat diagnosticul, importanța respectării stilului de viață recomandat și aderența la tratament, utilizarea glucometrului și metodologia efectuării profilului glicemic, îngrijirea piciorului, evitarea traumatismelor, importanța purtării ortezei pentru a limita deformările piciorului, importanța screeningului periodic al complicațiilor cronice (anual sau mai frecvent dacă acestea sunt prezente). Pacientul a fost instruit în ceea ce privește hipoglicemia (semne, simptome și tratament), având în vedere prezența gliclazidului în schema terapeutică.

3. Monitorizare

În acest caz s-a recomandat automonitorizarea la domiciliu a greutateii, glicemiei și a tensiunii arteriale, urmând ca la controalele următoare să se stabilească frecvența și parametrii necesari a fi monitorizați în funcție de evoluție. Va repeta raport albumină/creatină urinară după obținerea controlului metabolic și tensional.

4. Evaluare periodică

Pacientul revine la control peste 2 săptămâni, cu rezultate monitorizare glicemică, tensională și greutate pentru ajustarea schemei terapeutice și urmărirea evoluției cazului.

Evoluția cazului

La aproximativ 3 luni de la diagnosticul piciorului Charcot faza acută remite, cu consolidare vicioasă, prăbușirea tarsului și modificarea biomecanicii piciorului, iar la aproximativ 1 an apare ulcerație neuropată suprainfectată cu osteită de falangă distală haluce drept ce necesită amputația falangei distale. În prezent (după 3 ani de urmărire) pacientul are amputație totală haluce drept, dar și amputație recentă deget

V picior stâng. În decembrie 2017 s-a efectuat revascularizare percutană cu implantare de stent la nivelul arterei iliace externe drepte (angiografia a evidențiat o stenoză critică 90% artera iliacă externă dreaptă).

Controlul glicemic a fost atins în scurt timp de la diagnosticul diabetului zaharat, la 3 luni după inițiere tratamentul pacientul prezenta HbA1c 5,7%, cu valoare HbA1c în ținte pe parcursul celor 3 ani de urmărire, la ultima determinare, din aprilie 2018, aceasta fiind 6,75%. Inițial pacientul a prezentat o scădere ponderală de 8 kg în primele 6 luni, dar în prezent a revenit la greutatea inițială. În aprilie 2018 s-a dublat doza de rosuvastatină, deoarece LDL colesterol a crescut la 82,7 mg/dl, anterior aceasta fiind sub 70 mg/dl. Valoarea trigliceridelor a fost 156,1 mg/dl și HDL colesterol 37,5 mg/dl.

În urmă cu 1 an a fost pus diagnosticul de boală cronică de rinichi stadiul G3aA3 (KDIGO).

Tratamentul actual al pacientului este cu metformin 2000mg/zi, olmesartan, amlodipină, indapamid, carvedilol, moxonidină, rosuvastatină, acid acetilsalicilic, clopidogrel, vitamine de grup B, acid alfalipoic. Deși s-a insistat asupra importanței abandonării fumatului, pacientul este în continuare fumător (afirmativ a redus numărul de țigări la 5/zi).

Discuții

În cazul prezentat diagnosticul diabetului zaharat tip 2 a fost făcut accidental, la un pacient asimptomatic, în contextul prezenței unei complicații cronice rare. În ciuda îngrijirii multifactoriale a pacientului și a unui control glicemic precoce și menținut în ținte în cei 3 ani de urmărire, acesta a prezentat o evoluție rapidă a complicațiilor macrovasculare (stenoză 90% artera iliacă externă), microvasculare (nefropatie diabetică) și ulcerății neuropate bilaterale cu osteomielită și amputații consecutive.

Diagnosticul piciorului Charcot este adesea întârziat, fiind estimat că în până 25% dintre cazuri acesta este pus tardiv (4,6), cu creșterea consecutivă a riscului de

complicații și a zilelor de spitalizare (7). De remarcat faptul că aspectul clinic al piciorului Charcot în faza acută este nespecific, mai ales că în cazul nostru a fost și în contextul unui traumatism minor, inițial fiind pus diagnostic de entorsă. În acest caz medicul ortoped a fost cel care a ridicat rapid suspiciunea de osteoartropatie diabetică neuropată Charcot (pe criterii clinice și radiologice) și diabet zaharat (pe baza probelor de laborator), iar echipa multidisciplinară a ajutat la obținerea controlului multifactorial precoce. Cu toate acestea, evoluția cazului nu a fost favorabilă, cu progresia complicațiilor micro și macrovasculare, în ciuda controlului factorilor de risc în scurt timp de la diagnostic. Având în vedere prezența complicațiilor cronice la diagnosticul inițial al bolii, mai probabil DZ tip 2 a evoluat subclinic câțiva ani anterior diagnosticului.

Pacientul și-a dat acordul de utilizare a datelor clinice în scop academic, cu respectarea normelor în vigoare de utilizarea a datelor cu caracter personal.

Referințe

1. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, Hartemann A, Game F, Jeffcoate W, Jirkovska A, Jude E, Morbach S, Morrison WB, Pinzur M, Pitocco D, Sanders L, Wukich DK, Uccioli L. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2123-9. doi: 10.2337/dc11-0844.
2. Vereșiu IA. Piciorul diabetic. Editura Risoprint, 2008. Cluj-Napoca. ISBN 978-973-751-854-5.
3. Shah MK, Panis W. Charcot Arthropathy. From <https://emedicine.medscape.com/article/1234293-overview#a6>
4. Hâncu N, Niță C. Particularitățile îngrijirii diabetului zaharat. În Farmacoterapia diabetului zaharat. N Hâncu, IA Vereșiu, G Roman. Editura Echinox, 2008. Cluj-Napoca

5. Gill GV, Hayat H, Majid S. Diagnostic delays in diabetic Charcot arthropathy. *Practical Diab Int.* 2004;21:261–262.
6. Konarzewska A, Korzon-Burakowska A, Rzepecka-Wejs L, Sudoł-Szopińska I, Szurowska E, Studniarek M. Diabetic foot syndrome: Charcot arthropathy or osteomyelitis? Part I: Clinical picture and radiography. *Journal of Ultrasonography.* 2018;18(72):42-49. doi:10.15557/JoU.2018.0007.
7. Labovitz JM, Shapiro JM, Satterfield VK, Smith NT. Excess Cost and Healthcare Resources Associated With Delayed Diagnosis of Charcot Foot. *J Foot Ankle Surg.* 2018 Jun 21. pii: S1067-2516(18)30108-X. doi: 10.1053/j.jfas.2018.03.036. (Epub ahead of print)

Mixom atrial drept neovascularizat la o pacientă cu antecedente de cancer mamar

¹Alexandra Dădârlat, ²Laura Cadiș

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca ,
România

² Institutul Inimii “Niculae Stăncioiu”, Cluj-Napoca, România

Introducere

Tumorile cardiace sunt rareori întâlnite în practica clinică, reprezentând adevărate provocări diagnostice și terapeutice. Mai mult decât atât, tumorile cardiace primare sunt și mai rare, cu o incidență evaluată la autopsie între 0.002-0.03% (1-3), cuprinzând tumori benigne (90%) și maligne. Tumorile cardiace metastatice sunt de 20 de ori mai frecvente (1, 2). Ecocardiografia transtoracică (TTE) este, de obicei, primul instrument diagnostic, însă pot fi necesare metode complementare imagistice sau metode invazive, cum ar fi coronarografia pentru o caracterizare tisulară mai bună, respectiv pentru evaluarea distribuției vasculare intratumorale. Cu toate acestea, evaluarea acestor pacienți nu constă numai în metodele paraclinice mai sus amintite, contextul clinic, antecedentele personale patologice (alte malignități și terapii cronice), cât și datele de laborator au o contribuție importantă la diagnosticarea și diferențierea naturii tumorale. Din păcate, precizarea naturii benigne sau maligne a unei tumori cardiace este cel mai adesea extrem de dificilă.

În plus, diagnosticarea și caracterizarea cât mai precoce a tumorilor cardiace este esențială pentru instituirea tratamentului și prevenirea complicațiilor vitale.

Scopul prezentării acestui caz este de a sublinia posibilitatea existenței unei rețele vasculare extrem de bogate la nivelul tumorilor benigne, care pot fi asociate cu simptome necaracteristice precum angina pectorală. Angiografia coronariană are un

rol cheie în evaluarea preoperatorie a tumorilor benigne de tipul mixomului cardiac, care pe lângă excluderea bolii coronariene concomitente, clarifică originea vascularizării intratumorale, cu implicații importante în alegerea tehnicii chirurgicale optime.

Prezentare de caz

Anamneza și examen obiectiv

Vă prezint cazul unei paciente în vârstă de 64 de ani, care se prezintă în departamentul de urgență dintr-un serviciu teritorial pentru senzație de disconfort abdominală, inapetență cu pierdere în greutate substanțială (10 kg în ultima lună), însoțite de dureri toracice atipice. La efectuarea unei ecografii abdominale s-a pus în evidență o masă tumorală de dimensiuni mari intracardiacă, motiv pentru care este adresată de urgență serviciului nostru de cardiologie. Din antecedentele personale patologice ale pacientei reținem neoplasmul mamar stâng (carcinom ductal invaziv) cu sectorectomie și limfadenectomie axilară, urmată de radioterapie (1997) recidivant - tratat prin mastectomie radicală MRM (2012), chimio și hormonoterapie cu Tamoxifen pentru 5 ani. De asemenea, ea este cunoscută cu astm alergic și polialergie medicamentoasă. Pacienta nu urma niciun tratament cronic la domiciliu. De asemenea, nu prezintă istoric familial pentru patologie cardiacă sau moarte subită cardiacă.

Examenul obiectiv a evidențiat o pacientă cașectică (IMC 16 kg/m²), stabilă hemodinamic (puls 150/min, tensiune arterială 120/70 mm Hg, frecvență respiratorie 18 rpm și temperatură 36,8 °C). Auscultatoric cardiac s-au decelat zgomote cardiace tahicardice, ritmice, fără sufluri patologice, fără stază pulmonară, minime edeme pretibiale, iar la palparea abdomenului s-a evidențiat o sensibilitate în hipocondrul drept, ficatul fiind la 3 cm sub rebordul costal, cu suprafața netedă și margini rotunjite.

Examinări paraclinice

Electrocardiograma (EKG) a evidențiat flutter atrial tipic, cu conducere atrio-ventriculară variabilă (Fig. 1).

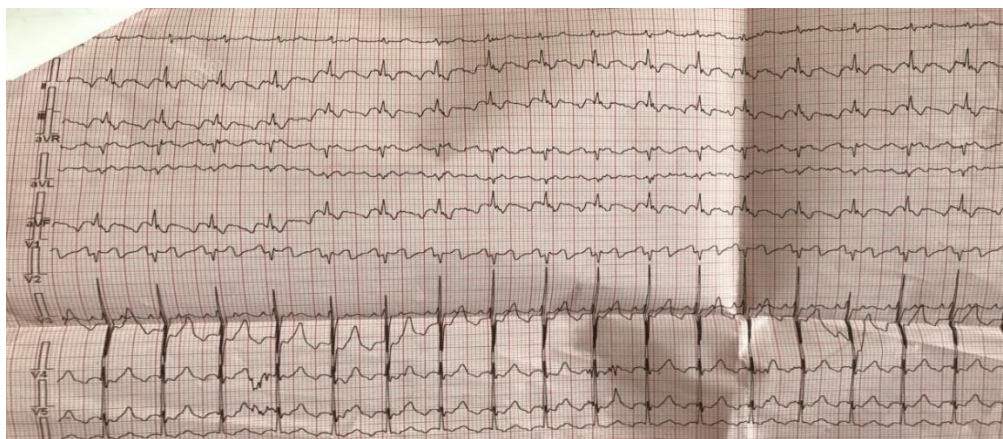


Fig. 1. EKG care prezintă flutter atrial tipic cu bloc atrio-ventricular variabil (2: 1, 3: 1).

Ecocardiografia transtoracică a evidențiat o masă atrială neomogenă de 68x43 mm, cu un volum de 125 ml (Fig.2), care prolaba parțial prin valva tricuspida, producând astfel stenoză funcțională tricuspidiană intermitentă, cu o bază de atașare la nivelul septului interatrial (SIA) de 21 mm.

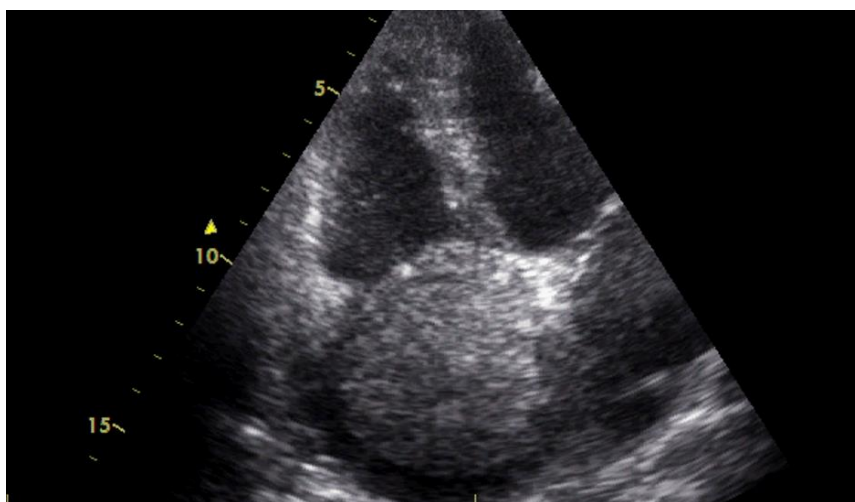


Fig. 2. Ecocardiografie care evidențiază masa tumorală atrială dreaptă cu baza de implantare largă la nivelul SIA.

La interogarea Doppler color masa tumorală prezenta flux sanguin în interior. Funcția sistolică ventriculară stângă era normală și nu exista colecție pericardică.

Analizele biologice de rutină au evidențiat D-dimeri ușor peste limita superioară, markerii inflamatori în limite normale, cu excepția unei hiperfibrinogenemii ușoare.

Radiografia toracică a evidențiat ușoară cardiomegalie pe seama dilatării atriale drepte.

Ținând cont de istoricul pacientei (radioterapie) și simptomatologia pacientei se efectuează coronarografie preoperatorie pentru excluderea unor leziuni coronariene semnificative. Aceasta pune în evidență un intens "blush tumoral"- fig. 3, masa tumorală fiind intens irigată printr-o colaterală importantă din artera circumflexă proximală stângă și una mai mică din artera coronară dreaptă. Arterele coronare epicardice erau indemne.



Fig. 3. Coronarografia preoperatorie care evidențiază vascularizarea intratumorală intensă, cu încărcare importantă din artera circumflexă și într-o mai mică măsură din artera coronară dreaptă.

Pentru completarea datelor preoperatorii (relația cu structurile adiacente, gradul de invazie, cât și pentru caracterizarea naturii tumorale) s-a decis efectuarea unei rezonanțe magnetice cardiace (RM) utilizând secvențele T1, T2 și STIR, cu injectare de gadolinium care a evidențiat formațiunea voluminoasă la nivelul atrului drept, strict intracavitară, cu atașare largă la nivelul SIA, bine delimitată, cu structură inomogenă, cu semnal intermediar T1 similar miocardului și hipersemnal STIR. Imaginea de perfuzie a arătat multiple zone cu priză de contrast rapid – fig. 4. Nu au existat invazii regionale și nici semne de embolie pulmonară. Descrierea tumorală la RM conținea caracteristici intermediare între tumorile de natură benignă și malignă.

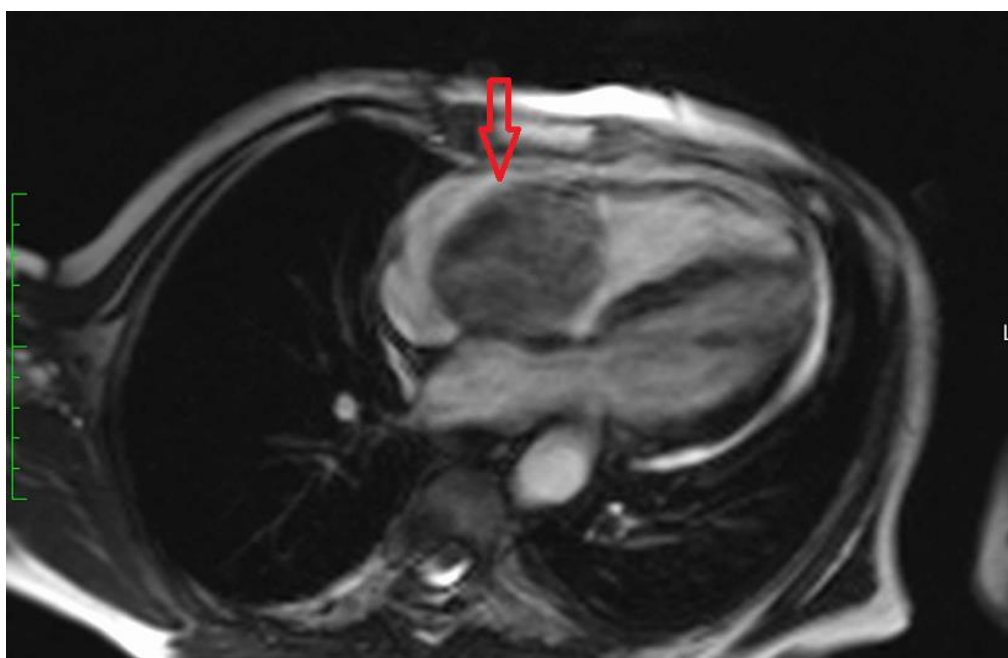


Fig. 4. Rezonanță magnetică cardiacă care evidențiază formațiunea tumorală strict intracavitară, cu priză de contrast precoce.

În urma sesiunii Heart Team a medicilor cardiologi și chirurghi cardio-vasculari, s-a decis efectuarea rezecției tumorale electivă (fig. 5, 6), în bypass cardio-pulmonar, cu reconstrucția septului interatrial folosind un patch pericardic bovin, precum și

identificarea și ligaturarea individuală a arterelor de calibru mare care irigau formațiunea tumorală.

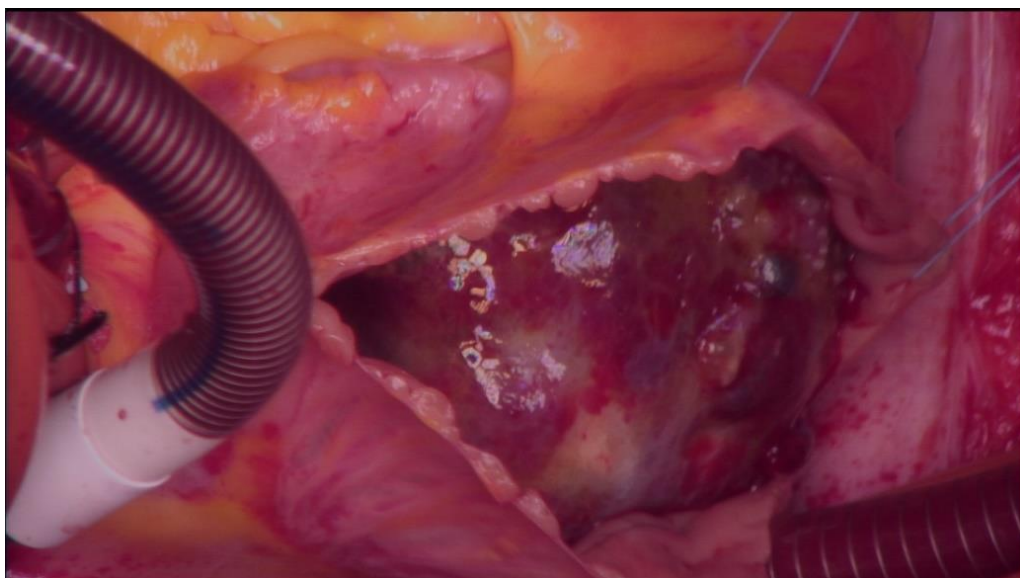


Figura 5. Atriotomie dreaptă cu evidențierea tumorii.



Fig. 6. Caracteristicile macroscopice ale tumorii: culoare alb-galben, cu multiple zone vilozase și hemoragice, cu consistență tare.

Pe secțiune tumora avea culoare translucidă violacee, cu multiple zone hemoragice interne, în special la nivelul bazei de atașare (fig. 7). Caracterele histologice au fost compatibile cu cele ale unui mixom atrial cu neovascularizație bogată.

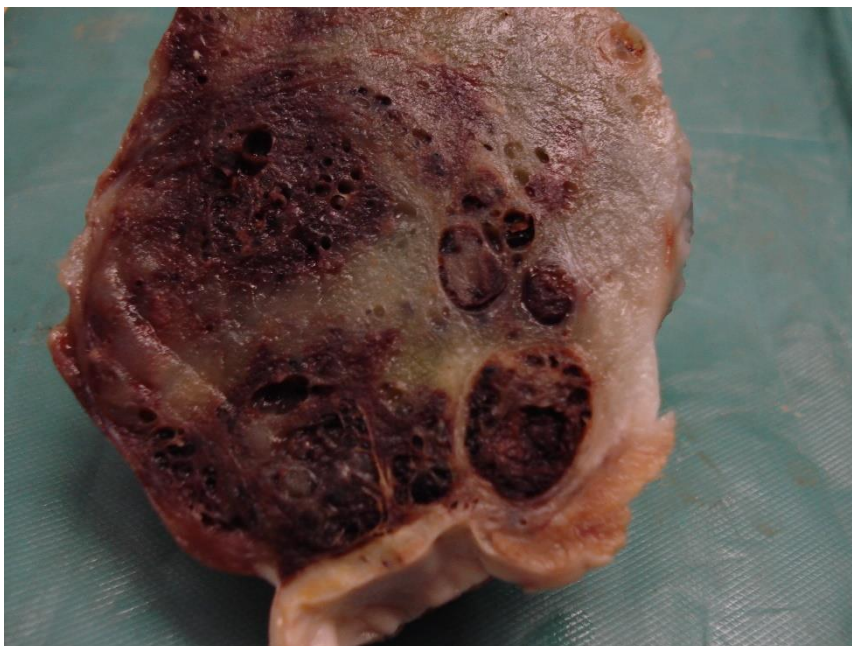


Fig. 7. Tumora disecată care evidențiază multiple canale vasculare dilatate, trombozate.

Starea postoperatorie imediată a pacientei a fost favorabilă. Ea a dezvoltat fibrilație atrială care a necesitat medicație bradicardizantă și anticoagulare eficientă. Ecocardiografia de control a evidențiat o insuficiență tricuspidiană ușoară, fără colecție pericardică sau pleurală. Pacienta a fost externată în ziua 9 postoperatorie. Aceasta nu a mai revenit la control postoperator.

Discuții

Tumorile cardiace sunt entități medicale rare, cu un raport al tumorilor metastatice / primare de 20: 1 (1, 2). În cazul nostru, diagnosticul diferențial al

formațiunii tumorale a fost unul dificil. Ținând cont de atât de antecedentele oncologice ale pacientei, cât și de simptomele de insuficiență cardiacă dreaptă și aritmie nou instalată, metastazele cardiace au fost în topul listei de diagnostice diferențiale. Chiar dacă mai multe elemente, precum localizarea strict intracavitară, structura pedunculată, atașată de septul interatrial au sugerat încă de la început diagnosticul de mixom atrial, au existat și alte elemente (starea clinică a pacientei, antecedentele medicale, comportamentul tumoral la RM-ul cardiac cu contrast, hipervascularizarea) care au pledat pentru o etiologie malignă.

Mixomul atrial este pe departe cea mai frecventă tumoră cardiacă la adulți, însă localizarea atrială dreaptă se întâlnește doar în 10-15% din cazuri (1). Acesta se dezvoltă cel mai frecvent între 40-60 ani, fiind de 3 ori mai des întâlnit la femei față de bărbați. Cele mai multe forme sunt sporadice, însă există și forme familiale (mai ales mixoamele multiple sau cu alte localizări- de exemplu la nivelul ventriculilor, apar la o vârstă mai tânără și nu au predilecție pentru sex) sau fac parte din sindromul Carney. Patogeneza lor nu este nici până în momentul de față complet elucidată, cel mai probabil provenind din celule subendocardice sau mezenchimale de la nivelul fosei ovalis.

Mixoamele atriale pot fi descoperiri incidentale, dar pot fi, de asemenea, responsabile pentru simptome nespecifice/specifice, descrise inițial de Mahaim în 1945 (4), datorate obstrucției cardiace, evenimentelor embolice sau efectele constituționale (febră, inapetență, scădere în greutate, fatigabilitate, artralгии, mialгии, sindrom Raynaud). Există puține prezentări de caz care descriu apariția mixomului cardiac la pacienții cu alte malignități, fără legături evidente, însă anumite asemănări genomice pot fi implicate.

Neovascularizația mixoamelor cardiace descoperite prin metode imagistice (ecocardiografie, CT sau RM) sau cu ocazia realizării coronarografiei este deja descrisă în literatură, atingând rate de 37 până la 55% (5) din mixoamele atriale, dar, de obicei, aportul vascular urmează distribuția anatomică (6). De aceea, mixomul

cardiac nu trebuie exclus din diagnosticul diferențial al tumorilor cardiace atunci când se constată o hipervascularizare tumorală.

În cazul nostru, angiografia coronariană a evidențiat vase importante care irigau tumora cu origine predominantă în artera circumflexă stângă. Din cunoștințele noastre, există doar puține cazuri descrise în literatura de specialitate de mixom atrial drept vascularizat predominant din artera circumflexă stângă (7,8). De asemenea, prezentarea clinică a pacientei cu dureri toracice atipice se datora fenomenului de furt coronarian, mai probabil prin sângerarea de la suprafața mixomului, observată în timpul operației (fig. 5).

Așadar, coronarografia preoperatorie are implicații clinice și terapeutice importante prin descrierea distribuției ramurilor arteriale care nutresc tumora. Simpla încorporare a acestor vase în linia de sutură, poate duce la fistulă secundară responsabilă de ischemie miocardică postoperatorie.

Deci, angiografia coronariană, dincolo de rolul său în excluderea cardiopatiei ischemice subclinice are un rol cheie și în descrierea distribuției vasculare tumorale. Desigur, indicația de coronarografie în rândul tuturor pacienților cu suspiciune de mixom cardiac rămâne extrem de controversată din cauza complicațiilor periprocedurale. Însă, informațiile valoroase furnizate de această procedură reprezintă un argument puternic pentru includerea coronarografiei în strategia management-ului mixomului cardiac. Mai mult decât atât, există studii care sugerează că pacienții cu mixom atrial sunt mai susceptibili să dezvolte cardiopatie ischemică decât populația generală (9).

Neovascularizația mixomului cardiac are implicații importante în creșterea tumorală, prezentarea clinică, precum și pentru recurența postoperatorie. Angiogeneza în mixomul cardiac este reglată de factorii angiogenici, cum ar fi factorul endotelial de creștere vasculară - VEGF (5), de asemenea cunoscut ca un factor angiogen major în neoplasmul mamar. Studiile sugerează că VEGF favorizează angiogeneza, probabil stimulând activitatea oxidului nitric (NO) (10). Pacienții cu

cancer de sân prezintă de obicei concentrații plasmatice crescute ale VEGF-ului (11). Astfel, în cazul nostru, aceasta ar putea fi o explicație plauzibilă a vascularizării abundente tumorale și a dimensiunii sale mari.

Concluzie

Acest caz demonstrează rolul cheie al angiografiei coronariene în managementul mixomului atrial, oferind informații adiționale ecocardiografiei și altor metode imagistice cu privire la distribuția vaselor de sânge care deservește formațiunea, cu implicații majore în alegerea strategiei operatorii. Identificarea și ligaturarea individuală a acestor vase este esențială pentru o evoluție postoperatorie favorabilă.

În concluzie, particularitățile acestei prezentări de caz sunt localizarea atrială dreaptă a mixomului cardiac hipervascularizat, care a generat un fenomen de furt coronarian cu durere toracică atipică la o pacientă cu antecedente oncologice importante.

Consimțământul informat a fost obținut înainte de utilizarea datelor despre pacientă în pregătirea prezentării cazului.

Referințe

1. Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Cardiac masses and tumours. *Heart*. 2016;102(15):1230-45.2.
2. Abu Abeeleh M, Saleh S, Alhaddad E, Alsmady M, Alshehabat M, Bani Ismail Z, et al. Cardiac myxoma: clinical characteristics, surgical intervention, intra-operative challenges and outcome. *Perfusion*. 2017 Nov;32(8):686-90.3.
3. Süttsch G, Jenni R, von Segesser L, Schneider J. Heart tumors: incidence, distribution, diagnosis—exemplified by 20,305 echocardiographies. *Schweiz Med Wochenschr*. 1991;121(17):621–9.4.

4. Mahaim I. Les Tumeurs et les Polypes du Coeur: Etude Anatomoclinique. Paris: Masson, 1945.5.
5. Omar HR. The value of coronary angiography in the work-up of atrial myxomas. *Herz*. 2015 May;40(3):442-6.6.
6. Van Cleemput J, Daenen W, De Geest H. Coronary angiography in cardiac myxomas: findings in 19 consecutive cases and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993;29(3):217-20.7.
7. Huntrakul A, Numchaisiri J, Buddhari W, Chattranukulchai P. Unusual atrial myxoma with neovascularization associated with fistula to right atrium. *Eur Heart J*. 2017 Oct 14;38(39):2971.8.
8. Umeda Y, Matsuno Y, Imaizumi M, Mori Y, Iwata H, Takiya H. Right atrial myxoma with tumor vascularity originated from the left and right coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2009;131(3):e137-9.9.
9. Li AH, Liau CS, Wu CC, Chien KL, Ho YL, Huang CH, et al. Role of coronary angiography in myxoma patients: a 14-year experience in one medical center. *Cardiology*. 1999;92(4):232-5.10.
10. Coskun U, Gunel N, Sancak B, Onuk E, Bayram M, Cihan A. Effect of tamoxifen on serum IL-18, vascular endothelial growth factor and nitric oxide activities in breast carcinoma patients. *Clin Exp Immunol*. 2004 Sep;137(3):546-51.
11. Garvin S, Nilsson U W, Daborsin C. Effects of oestradiol and tamoxifen on VEGF, soluble VEGFR-1, and VEGFR-2 in breast cancer and endothelial cells. *Br J Cancer*. 2005; 93(9): 1005–10.

Epidermoliza buloasă distrofică la nou-născut

Ana Sorina Dănescu

Disciplina Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Introducere

Epidermoliza buloasă este o afecțiune genetică a pielii, care debutează de cele mai multe ori imediat după naștere, afectând pielea și mucoasele, și se manifestă prin apariția de bule și eroziuni, fie spontan, fie după traumatisme minore. Aceasta afecțiune este rară, iar tratamentul este unul simptomatic, bazat pe îngrijirea leziunilor, cel etiopatogenetic fiind încă în stadiu de cercetare. Leziunile de la nivelul pielii și mucoaselor predispun la infecții recurente și la tulburări hidro-electrolitice, iar în timp pot fi afectate articulațiile, unghiile, dantura, pot apărea deficite proteice, de vitamine și minerale, conducând la malnutriții severe, se pot dezvolta cancere cutanate (1).

Există mai multe tipuri și subtipuri de epidermoliză buloasă, clasificate în funcție de nivelul de formare al bulei, astfel se evidențiază 4 tipuri majore de EB: epidermoliza buloasă simplă (EBS), epidermoliza buloasă joncțională (EBJ), epidermoliza buloasă distrofică (EBD) și sindromul Kindler (2).

În ciuda numeroaselor progrese făcute în domeniul geneticii și a tratamentului molecular, până în prezent nu există un tratament curativ al acestei afecțiuni (3). În absența unui tratament specific, terapia pacienților se bazează pe profilaxia și tratamentul simptomatic al leziunilor de la nivelul pielii și mucoaselor, precum și pe prevenirea și tratamentul complicațiilor.

Managementul este unul multidisciplinar și implică medici din multiple specialități: dermatologi, neonatologi, pediatri, interniști, anesteziști, chirurghi, medici

de familie, oftalmologi, stomatologi, dar și asistente, nutriționiști, psihologi, asistenți sociali.

Formarea de bule intradermic și apariția de cicatrici sunt caracteristice epidermolizei buloase distrofice. Modul de transmitere este autozomal dominant (AD) sau autozomal recesiv (AR). În general, formele recesive au un tablou clinic mai sever (4).

Diagnosticul EB se bazează pe aspectul clinic al pacientului, pe istoricul familial, pe biopsia cutanată pentru realizarea mapping-ului prin imunofluorescență, a microscopiei electronice și nu în ultimul rând pe analiza mutației genei respective.

În continuare se prezintă cazul unui nou-născut diagnosticat cu epidermoliză buloasă distrofică congenitală, forma severă, generalizată. Acest caz suscită interes atât pentru partea clinică, cât și pentru cea de management, fiind necesară o colaborare bună între neonatolog/pediatru și dermatolog.

Prezentare de caz

Se solicită consult interclinic dermatologic pentru un nou-născut de 3 zile, sex masculin, internat la Secția de Neonatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean.

La naștere: nou-născut la termen, naștere spontană, SA=9, Gn=3500 g, L=55 cm, FR=40r/min, AV=140bpm; stare generală bună, tegument rozat, lipsa pielii la nivelul zonelor tibială, dorsală și plantară a piciorului, eroziuni în zona peribucală și buze, eroziuni la nivelul mucoasei bucale, bule la nivelul degetelor de la mâini.

Părinții provin din mediul urban, nu exista consangvinitate în cadrul familiei, sarcina a decurs normal, mama fiind monitorizată periodic de către medicul ginecolog, fără consum de toxice/medicamente pe parcursul sarcinii. Nici un alt membru al familiei nu prezintă afectarea semnificativă a pielii.

Examenul dermatologic, efectuat în ziua a 3-a de viață, evidențiază prezența de bule și eroziuni la nivelul feței, toracelui anterior și posterior, mâinilor, gambelor și picioarelor, piele eritematoasă, atrofică, la nivelul gambelor și picioarelor (figura 1).



Fig. 1. Tablou clinic

Pe baza aspectului clinic (prezența bulelor și eroziunilor la nivelul pielii și mucoaselor) se suspicionează diagnosticul de epidermoliză buloasă congenitală. Se indică explorarea serologică, biopsia pielii și analiza genetică.

Se fac următoarele recomandări, de către medicul dermatolog:

- limitarea accesului nou-născutului la incubator (acesta se indică doar dacă este prematur, deoarece căldura și umiditatea pot contribui la formarea bulelor);
- cordonul ombilical ar trebui securizat folosind ligatura și nu cleme de plastic, care freacă pielea;
- se recomandă folosirea unor pansamente specifice, atraumatice, pe baza de silicon, pentru a preveni formarea de noi bule.

Explorările serologice:

- hemo-leucogramă și tablou sanguin, proteina C-reactivă, uree, creatinina, proteine serice totale, albumină, fier, zinc, hemocultura, coagulograma, ASTRUP, electroliții (Na, K, Ca ionic, Ca total, Cl), transaminaze, glicemie: valori normale;
- cultura bacteriană de la nivelul plăgilor: sterilă;
- exudat fariagian, exudat nazal, secreție conjunctivală, secreție otică, cultură din lavajul gastric: sterile.

Biopsia cutanată: fragment cutanat prezentând la diferite niveluri spații de clivaj dermo-epidermic cu formare de veziculo-bule subepidermice; zone de necroză keratinocitară, detritus fibrino-leucocitar și parakeratotic la nivelul epidermului lezional; marcată hiperplazie vasculară, însoțită de edem și fibroplazie la nivelul dermului papilar denudat; arii de reepitelizare tapetate de un epiderm subțire, fără relief papilar, minim infiltrat inflamator limfocitar interstițial (figura 2).

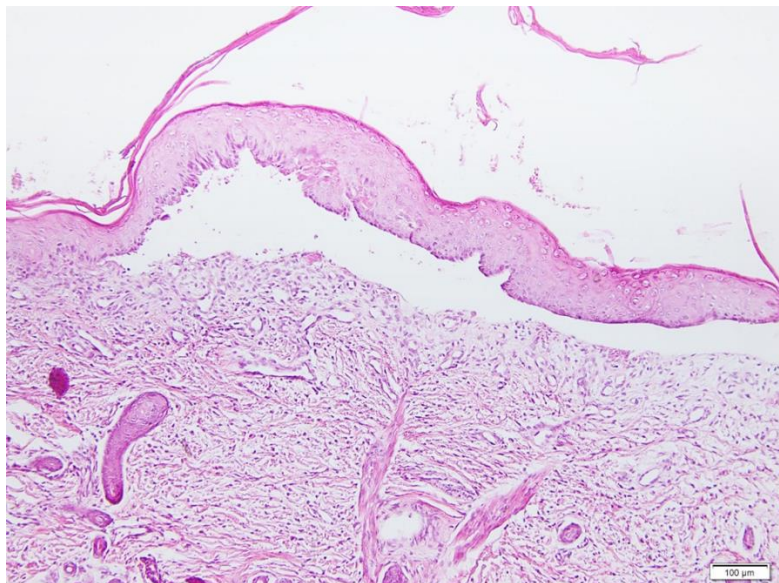


Fig. 2. Spațiu de clivaj dermo-epidermic cu formare de veziculă/bulă subepidermică; hiperplazie vasculară însoțită de edem și fibroplazie la nivelul dermului papilar denudat (H&E, 100x)

În această etapă diagnosticul este cel de epidermoliză buloasă, cel mai probabil distrofică.

Diagnosticul diferențial include⁴:

- alte genodermatoze: eritrodermia ihtioziformă buloasă, care se prezintă cu eritem, scuame, bule flasce pe zonele expuse, hiperkeratoză; incontinenția pigmenti, în care apar bule cu dispoziție liniară, iar pacienții sunt de sex feminin; aplazie cutanată congenitală, caracterizată prin absența congenitală a pielii, de obicei la nivelul scalpului;

- infecții: herpesul simplex congenital, cu bule și eroziuni grupate, de obicei debutează la nivelul scalpului, apoi se generalizează; impetigo neonatal, cu vezicule, bule, pustule, pe o bază eritematoasă, cruste melicerice; sindromul de stafilococie descuamativă a pielii, cu eritem generalizat, exfoliere, febră; candidoza, cu erupție veziculo-pustulară, generalizată;

- boli autoimune: în cadrul afecțiunilor buloase autoimune, transferul transplacentar al autoanticorpilor poate determina apariția unor bule tranzitorii la copiii ale căror mame au afecțiuni buloase;

- bule mecanice: bulele de sucțiune apar la nivelul degetelor, sau pe fața dorsală a mâinilor, bulele nu sunt inflamate; bule declanșate în timpul travaliului.

Acestea au fost excluse pe baza anamnezei, a tabloului clinic și a examenului histo-patologic.

Pe parcursul internării a primit tratament antibiotic cu cefalosporine și aminoglicozide, injectabil, paracetamol, PEV de rehidratare, albumină 20%, plasmă izogrup, izo-Rh, pansament local al leziunilor.

Se externează la 3 săptămâni de la naștere, în afebrilitate, stare generală bună, echilibrat cardio-respirator și digestiv, G=3800 g.

Recomandări la externare

Igieno-dietetice:

- alimentație la sân, administrarea zilnică de fier, vitamina D, vaccinările se efectuează conform grilei de vaccinare;
- în momentul inițierii diversificării, având în vedere faptul că leziunile de la nivelul mucoasei sunt extrem de dureroase, se recomandă o alimentație semilichidă, bogată în calorii, vitamine, minerale;
- în vederea evitării formării de noi bule se fac recomandări cu privire la folosirea lenjeriei de corp, a scutecelor, a tehnicilor de manipulare a nou-născutului^{5,6}.

Topic:

- bulele se punționează imediat și se dezinfectează cu Clorhexidin 0,1%, pentru pansarea leziunilor se folosesc pansamente atraumatice, pe bază de silicon, pansarea degetelor de la mâini și picioare, pentru a preveni fuziunea degetelor și pseudosindactilia; se evită contactul pielii cu leucoplastul, se recomandă folosirea unor produse speciale pentru îndepărtarea atraumatică a pansamentelor care aderă la piele (7).

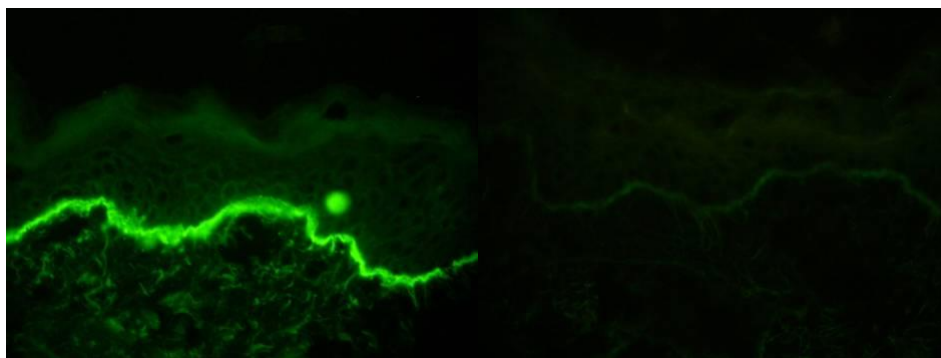
Alte: suport psihosocial, aderarea la asociații ale pacienților cu epidermoliză buloasă (MiniDebra), adresarea într-un centru dermatologic de referință pentru a primi pansamente în mod gratuit.

La vârsta de 1 an se efectuează un nou consult dermatologic, în ambulatoriul Clinicii de Dermatologie din alt oraș, pentru precizarea diagnosticului și formularea prognosticului. Examenul dermatologic evidențiază prezența de bule, în special la nivelul extremităților, eroziuni la nivelul cavitații bucale, milia la nivelul feței dorsale a mâinilor (figura 3):



Fig. 3. Tabloul clinic la varsta de 1 an

Se recoltează piele în vederea efectuării mapping-ului prin imunofluorescență. Acesta a evidențiat absența colorației pentru colagenul VII, aspect care corespunde cu o formă severă de EB distrofică (figura 4).



Piele normală, colagen VII

Pacient, colagen VII

Fig. 4. Aspectul pielii la mapping-ul prin imunofluorescență

Se recoltează sânge în vederea efectuării analizei genetice. Analiza mutației a evidențiat prezența mutației homozigote c.425A>G, p.K142R (figura 5).

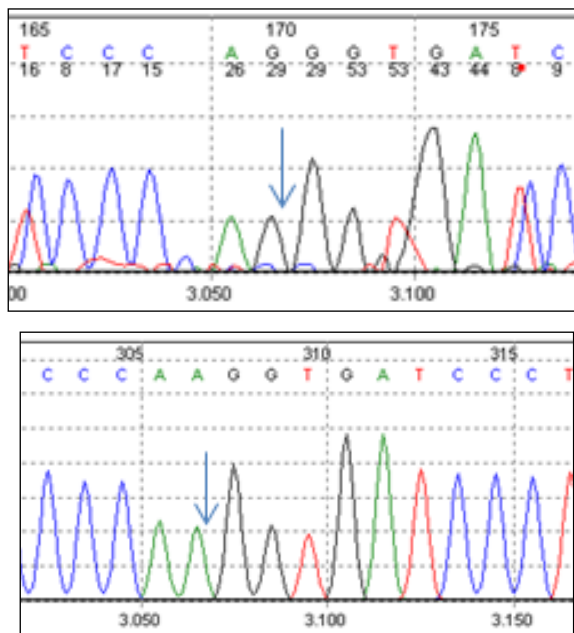


Fig. 5. Analiza mutației: stânga: Ex 3: c.425A>G, p.K142R; dreapta: secvența normală

Pe baza analizei genetice, specifice, s-a formulat diagnosticul final de EB distrofică autozomal recesivă, severă generalizată.

Prognosticul este unul rezervat, având în vedere tipul EB distrofice.

Discuții

Bolile genetice sunt boli grave, cu impact masiv asupra pacientului, a familiei acestuia și a societății. În perioada neonatală este dificil de precizat un diagnostic cert pe baza aspectului clinic. Chiar dacă diagnosticul de epidermoliză buloasă este cert, este greu de diferențiat între tipurile de EB, iar în cadrul unui anumit tip de EB, este dificil de precizat subtipul, în absența unei analize genetice. În momentul de față,

imunofluorescența și analiza genetică se realizează doar în anumite centre universitare, care au acces la proiecte de cercetare, și nu de rutină. Tabloul clinic și examenul histo-patologic ne orientează spre diagnosticul de EB și ne ajută să excludem alte afecțiuni, imunofluorescența ne orientează spre tipul major de EB, iar analiza genetică este cea mai specifică, prin evidențierea exactă a mutațiilor implicate (2).

Mutația identificată la cazul prezentat a mai fost publicată în literatura de specialitate, fiind asociată de cele mai multe ori cu fenotipul EBD-AR forma severă generalizată (8).

Prognosticul este unul sever, determinat de apariția cronică a leziunilor la nivelul pielii și mucoasei, care predispun la infecții, sepsis, malnutritie, formarea de cancere cutanate, pseudosindactilie. Speranța de viață este de aproximativ 30-40 de ani.

Diagnosticul trebuie efectuat cât de repede posibil, pentru a comunica părinților cât mai multe informații despre boală și despre complicațiile care pot să apară. Comunicarea diagnosticului ar trebui făcută de către dermatolog și neonatolog, ambilor părinți și adaptată nivelului socio-cultural al familiei. Îngrijirea este una multidisciplinară și trebuie făcută indiferent de diagnostic și de tipul sau subtipul EB.

Particularitatea acestui caz constă în faptul că diagnosticul a fost unul complex și complet, pacientul beneficiind de analiza genetică, de informații cu privire la evoluție și prognostic. Un avantaj al diagnosticului genetic îl reprezintă posibilitatea efectuării diagnosticului prenatal, în cazul în care părinții își doresc în continuare copii. Din păcate, majoritatea cazurilor de EB nu beneficiază de diagnostic genetic, acesta fiind costisitor și efectuându-se doar în centre de cercetare.

În concluzie, am prezentat cazul unui nou născut cu o afecțiune genetică rară, epidermoliza buloasă distrofică, care se adresează atât medicilor dermatologi, neonatologi, pediatri, cât și asistentelor medicale, având în vedere aspectele clinice și cele de management.

Am obținut consimțământ informat de la părinții pacientului.

Referințe

1. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa. *Br J Nurs*. 2016 Apr 28-May 11;25(8):428-31.
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70 :1103-26.
3. Hünefeld C, Mezger M, Kern JS, Nyström A, Bruckner-Tuderman L, Handgretinger R, Röcken M. One goal, different strategies—molecular and cellular approaches for the treatment of inherited skin fragility disorders. *Exp Dermatol* 2013, 22:162–167.
4. Bruckner-Tuderman L. Epidermolysis Bullosa. In: “Braun-Falco’s Dermatology”, p. 638. Springer, Heidelberg, 3rd edition, 2009.
5. Denyer J: Management of severe blistering disorders. *Semin Neonatol* 2000, 5:321–324.
6. Denyer J, Pillay E: Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. (<http://www.debra-international.org/medprofessionals/best-clinical-practice-guidelines-bcpg/>) last accessed :12.07.2018.
7. Denyer J: Reducing pain during the removal of adhesive and adherent products. *Br J Nurs* 2011, 20:S28. S30-S35.
8. Kern JS, Grüniger G, Imsak R, et al. Forty-two novel COL7A1 mutations and the role of a frequent single nucleotide polymorphism in the MMP1 promoter in modulation of disease severity in a large European dystrophic epidermolysis bullosa cohort. *Br J Dermatol*. 2009; 161(5):1089-97.

Ocluzie intestinală prin hernie internă la nivelul mezosigmei (intermezosigmoidiană)

Vlad Dudric, Dan Axente

Disciplina Chirurgie V, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Introducere

Hernia internă este o entitate patologică reprezentată de hernierea unei anse intestinale sau a unui alt organ printr-un orificiu intraperitoneal normal sau patologic, fără însă ca ansa respectivă să părăsească cavitatea peritoneală. Uneori angajarea ansei intestinale produce ocluzie intestinală fiind însă una dintre cele mai rare cauze a acesteia. Studiile publicate raportează o incidență de 0,2 - 0,9 % a herniei interne, dintre acestea doar 4,1 % produc ocluzie intestinală (1).

Herniile interne congenitale se pot clasifica în retroperitoneale sau prin orificii anormale la nivelul mezenterului, ligamentului larg, transomental. Herniile interne congenitale la nivelul mezocolonului transvers sau sigmoid sunt cele mai rare. Cele mai multe cazuri de hernii interne congenitale sunt raportate în populația pediatrică, în timp ce la adult ele reprezintă o raritate (1).

Hernia internă este asimptomatică, devine manifestă clinic atunci când apare o complicație, cea mai frecventă fiind ocluzia intestinală.

Manifestările clinice nu sunt deosebite de cele ale unei ocluzii intestinale de altă cauză. Simptomele se instalează cel mai frecvent brusc și sunt reprezentate de dureri abdominale difuze, greață, vărsături, tahicardie, lipsa tranzitului intestinal pentru materii fecale și gaze (2). Odată instalată ocluzia, evoluția este de obicei rapidă, cu necroza ansei, urmată de perforație cu peritonită și implicit mortalitate foarte ridicată

dacă nu se intervine chirurgical de urgență. Datorită rarității herniei interne, de cele mai multe ori diagnosticul etiologic al ocluziei intestinale prin acest mecanism este greu de stabilit preoperator. De regulă se intervine chirurgical de urgență pentru ocluzie intestinală, diagnosticul etiologic fiind stabilit intraoperator.

S-a ales prezentarea unui caz de ocluzie intestinală prin hernie internă congenitală la nivelul mezosigmei la un pacient în vârstă de 84 de ani datorită rarității apariției acestei afecțiuni la pacienții adulți și dificultății stabilirii diagnosticului preoperator.

Pacientul în vârstă de 84 de ani, bărbat, fără antecedente chirurgicale se prezintă în unitatea de primire urgențe pentru dureri abdominale difuze, grețuri și vărsături instalate brusc în urmă cu 24 de ore.

Antecedentele heredocolaterale nu sunt semnificative pentru boala actuală a pacientului.

Din antecedentele personale patologice amintim că pacientul a fost diagnosticat în urmă cu 2 ani cu adenom de prostată pentru care s-a efectuat Trans-Uretro-Rezecție-Prostatică (TURP), iar în urmă cu un an a suferit un accident vascular cerebral ischemic fără sechele neuro-motorii. De asemenea este cunoscut cu insuficiență cardiacă congestivă și hipertensiune arterială pentru care are medicație cronică.

Pacientul urmează tratament cronic și cu alfa blocant la indicația medicului specialist urolog. Pacientul este nefumător și nu consumă alcool, de asemenea nu cunoaște alergii la medicamente.

Boala actuală a debutat brusc în urmă cu aproximativ 24 de ore prin dureri abdominale inițial localizate în flancul stâng care apoi s-au extins în întreg abdomenul fiind însoțite de grețuri și vărsături. Pacientul nu mai are tranzit intestinal pentru materii fecale și gaze de aproximativ 12 ore.

La prezentarea în unitatea de primire urgențe pacient dezorientat temporo-spațial, stare generală ușor alterată, supraponderal, facies suferind, TA= 100/60

mmHg puls 110/ min pacientul fiind subfebril (38,5°C), afirmativ tranzit intestinal absent pentru materii fecale și gaze de aproximativ 12 ore.

Examenul obiectiv local: abdomen destins fără cicatrici, orificii herniare libere, fără semne de iritație peritoneală, sensibilitate în flancul stâng, fosa iliacă stângă și difuz abdominal.

La tușeul rectal se decelează sfincter anal normoton, ampulă rectală goală fără alte modificări patologice detectabile la examinare.

Clinic se stabilește diagnosticul de abdomen acut de tip ocluziv. Pentru susținerea diagnosticului clinic și stabilirea cauzei ocluziei intestinale s-au efectuat mai multe examinări paraclinice.

Analizele de laborator evidențiază leucocitoză cu neutrofilie însă cu o proteină C reactivă normală (Tabelul 1).

Tabel 1. Analizele de laborator

Test	Rezultat	Interval biologic de referinta	UM
Leucocite	17.13	4 - 11	*10 ³ /μL
Hematii	5.10	4.5 - 5.5	10 ³ *10 ³ /μl
Hemoglobina	13.6	13.5 - 17	g/dl
Hematocrit	41.7	40 - 54	%
Volum eritocitar mediu	81.8	78 - 100	fL
Hemoglobina eritrocitara medie	26.7	27 - 32	pg/cel
Conc. medie de hemoglobina/eritrocit	32.6	32 - 36	g/dl

RDW-CV	16.9	9 - 15	%
RDW-SD	49.5	37.1 - 46.7	fL
Trombocite	251	150 - 400	*10 ³ /μL
MPV	9.8	9.3 - 12	fL
PCT	0.25	0.15 - 0.5	fL
PDW	11.8	11 - 18	fL
NEU%	89.3	30 - 75	%
LY%	5.4	20 - 40	%
MO%	5.1	2 - 15	%
EOS%	0.1	0 - 6	%
BAS%	0.1	0 - 2	%
NEU#	15.31	2 - 8	*10 ³ /μL
LY#	0.93	1.5 - 4	*10 ³ /μL
MO#	0.87	0.2 - 1	*10 ³ /μL
EOS#	0.01	0.05 - 0.45	*10 ³ /μL
BAS#	0.01	0.01 - 0.2	*10 ³ /μL
UREA	50	13 - 43	mg/dl
Glicemie	128	70 - 110	mg/dl
AST	12	0 - 35	U/l
ALT	11	0 - 45	U/L
Bilirubina totala	0.66	0.2 - 1	mg/dl
Bilirubina directa	0.42	0 - 0.53	mg/dl
Creatinina	1.1	0.67 - 1.17	mg/dl
Fosfataza alcalina	97	53 - 128	U/l
GGT	9	0 - 55	U/L
Alfa amilaza	54	0 - 100	U/L
Proteina C reactiva	5	0 - 10	mg/L

S-a efectuat CT abdominal cu substanță de contrast care ridică suspiciunea unei ocluzii intestinale.

La nivelul mezosigmei se identifică prezența unei breșe, probabil congenitală, în care este încarcerată o ansă ileală cu semne de ocluzie intestinală în amonte de acest nivel. Întregul intestin subțire deasupra sediului ocluziei prezintă distensie importantă, anse cu un diametru crescut de până la 4-5 cm și nivele hidroaerice (Fig. 1). Nu se evidențiază pneumoperitoneu. În fundul de sac Douglas se detectează minimă cantitate de lichid. De asemenea la nivelul colonului sigmoid se descriu imagini diverticulare, unele posibil cu inflamație.



Fig. 1. Imagine CT care arată dilatarea importantă a intestinului subțire cu nivele hidroaerice și zona de strangulare la nivelul mezosigmei (săgeată)



Fig. 2. Imagine CT ansa intestinală încarcerată la nivelul mezosigmei

În urma examinărilor clinice și paraclinice diagnosticul final este de ocluzie intestinală prin hernie internă la nivelul unei breșe în mezocolonul sigmoid, probabil congenitală.

După o pregătire prealabilă preoperatorie se intervine chirurgical de urgență. Calea de abord aleasă este laparotomia prin incizie mediană pubo-ombilicală. La explorarea cavității peritoneale se găsește lichid în cantitate mică la nivelul fundului de sac Douglas de aspect sero-citrin din care se prelevează probe pentru analiză bacteriologică. Se identifică anse de intestin subțire mult destinse cu diametru de aproximativ 4-5 cm cu viabilitate păstrată. La aproximativ 40 de cm de valvula ileocecală se găsește o ansă ileală strangulată la nivelul unui orificiu prezent în mezosigmă doar în foița medială. Ansa ileală încarcerată între foițele peritoneale ale mezosigmei fiind și sediul ocluziei. După reducerea ansei intestinale din grosimea mezosigmei, se

observă la nivelul acesteia zone de ischemie și necroză pe o lungime de aproximativ 10 cm (Fig 3 și Fig 4).

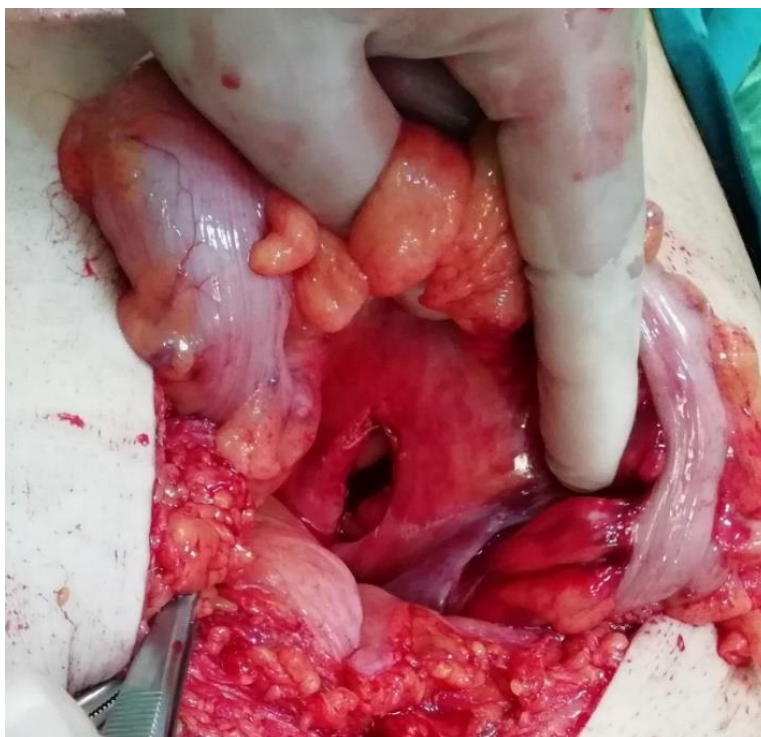


Fig. 3. Orificiul de la nivelul mezosigmei



Fig. 4. Ansă ileală cu necroză

După verificarea viabilității anșelor intestinale se decide practicarea unei rezecții intestinale (aproximativ 20 de cm ansă ileală) cu anastomoză ileo-ileală T-T, închiderea breșei mezenterice, lavajul cavității peritoneale și drenaj al fundului de sac Douglas.

Postoperator evoluția pacientului a fost fără complicații, tranzitul intestinal s-a reluat în ziua a treia când s-a început și alimentația per os. Pacientul a fost externat după 7 zile de spitalizare.

Discuții

Hernia internă are ca și cauză prezența unui defect la nivelul cavității peritoneale ce poate fi congenital sau apare în urma unui traumatism sau intervenții chirurgicale. Studiile publicate indică o incidență de 0,2-2 % a herniei interne din totalul acestora doar 5% sunt situate la nivelul mezosigmei.

Herniile interne la nivelul mezosigmei au fost împărțite la rândul lor în mai multe tipuri:

1) intersigmoidiană: este o herniere printr-un defect de formare a fasciei Told la nivelul marginii laterale a mezosigmei.

2) transmezosigmoidiană, hernie printr-un orificiu ovala prezent în ambele foițe ale mezosigmei.

3) intermezosigmoidiană, hernierea ansei printr-un orificiu situat doar într-o foiță a mezosigmei.

Ultimul tip de hernie este cel mai puțin frecvent (3).

Hernia în cazul prezentat a fost una intermezosigmoidiană, în care ansa de intestin strangulată trecea printr-un orificiu situat doar în foița medială a mezosigmei.

Computer tomografia (CT) are un rol important în diagnosticul abdomenului acut de tip ocluziv. Datorită rarității ocluziei prin hernie internă de obicei imaginea CT este interpretată greșit relativ rar se stabilește diagnosticul corect pe imaginile CT

(4). În cazul prezentat s-a ridicat suspiciunea unei ocluzii prin hernie internă în interpretarea CT.

În majoritatea cazurilor se preferă abordul chirurgical clasic deși au fost publicate cazuri rezolvate cu succes prin abord laparoscopic (5). Abordul clasic permite o mai bună explorare a cavității peritoneale și având în vedere că în majoritatea cazurilor de hernie internă cauza este identificată intraoperator, acesta reprezintă calea de abord preferată.

Concluzie

Hernia internă congenitală și mai ales cea la nivelul mezosigmei este o entitate patologică foarte rară la adult și cu atât mai rar este cauza unei ocluzii intestinale. La pacienții fără istoric de intervenții chirurgicale la nivel abdominal care se prezintă cu tabloul unei ocluzii intestinale putem lua în considerare și acest diagnostic preoperator, deși în majoritatea cazurilor de hernie internă cauza ocluziei este identificată doar intraoperator.

Pentru publicarea acestui caz s-a obținut consimțământul pacientului.

Referințe

1. Hirashima K, Date K, Fujita K, Koide N, Kamuro A, Kato H, et al. Strangulation of the small intestine caused by an intra-mesosigmoid hernia: a case report. Surg case reports (Internet). 2017 Dec 21 (cited 2018 Jul 29);3(1):129. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29270809>
2. Yang C, Kim D. Small bowel obstruction caused by sigmoid mesocolic hernia. J Surg Case Reports (Internet). 2014 May 2 (cited 2018 Jul 29);2014(5):rju036-rju036. Available from: <https://academic.oup.com/jscr/article-lookup/doi/10.1093/jscr/rju036>

3. Benson Jr, Killen Da. Internal Hernias Involving The Sigmoid Mesocolon. *Ann Surg* (Internet). 1964 Mar (cited 2018 Aug 9);159:382–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14129383>
4. Takeyama N, Gokan T, Ohgiya Y, Satoh S, Hashizume T, Hataya K, et al. CT of Internal Hernias. *RadioGraphics* (Internet). 2005 Jul 1 (cited 2018 Aug 9);25(4):997–1015. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.254045035>
5. Yang C, Kim D. Small bowel obstruction caused by sigmoid mesocolic hernia. *J Surg case reports* (Internet). 2014 May (cited 2018 Aug 9);2014(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876507>

Adenocarcinom gastric cu metastaze meningeale

¹Alexandra Gherman, ^{1,2}Călin Căinap

¹Disciplina Oncologie medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Institutul Oncologic „Prof Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, România

Introducere

Adenocarcinomul gastric reprezintă în prezent a 5-a localizare tumorală diagnosticată la nivel mondial și a 3-a cauză de mortalitate oncologică; în România, incidența și mortalitatea reflectă realitatea de la nivel mondial (1). Ratele de incidență prezintă variații geografice importante, cu incidente mai mari în Asia de Est, Europa de Est și America de Sud (2). Întrucât nu există metode de screening recomandate pentru o detecție precoce în populația la risc, cu excepția Japoniei și a Coreei, majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în stadii tardive (3).

Cei mai importanți factori de risc implicați în etiopatogeneza cancerului gastric sunt sexul masculin, infecția cu *Helicobacter pylori*, fumatul, gastrita atrofică, antecedente de gastrectomie parțială, boala Ménétrier. În timp ce tumorile cu localizare la nivelul joncțiunii eso-gastrice se asociază cu boala de reflux și metaplazia intestinală, cele localizate la nivelul cardiei se asociază cu obezitate, iar cele antrale cu infecția HP, consumul important de alcool, sare, carne procesată, lipsa fructelor și legumelor din alimentație (2).

Vârsta mediană la diagnostic este de 75 ani. Subtipul histologic difuz, cu celule în „inel cu pecete”, adică aproximativ 30% din totalul carcinoamelor gastrice, asociat cu factori genetici, reprezintă o categorie cu agresivitate crescută și prognostic înfaust, fiind mai frecvent la pacienții tineri. Carcinomul gastric se extinde local prin contiguitate, cu invazia organelor de vecinătate, pe cale limfatică, inițial spre

ganglionii regionali, apoi spre ganglionii aflați la distanță, pe cale hematogenă cu principalele localizări metastatice pulmonar, hepatic, osos și nu în ultimul rând, pe cale peritoneală. Supraviețuirea în stadii metastatice la 1 an este de 27%, iar la 5 ani de doar 4%.

Meningita neoplazică sau metastazele leptomeningeale reprezintă o afecțiune diagnosticată la aproximativ 5-10% dintre pacienții cu neoplazii metastatice, cel mai frecvent fiind implicate tumori solide de genul cancerului mamar, pulmonar și melanomul; incidența este în mod cert subestimată datorită simptomelor nespecifice și metodelor de diagnostic puțin sensibile. Supraviețuirea mediană fără tratament specific este de 6-8 săptămâni; cei mai importanți factori de prognostic sunt statusul de performanță al pacientului, localizarea tumorii primare, nivelurile proteice LCR, administrarea de tratament sistemic și/sau intra-LCR și răspunsul la acest tratament (4). Metastazele tumorilor solide la nivelul durei mater sunt rare, la fel ca și cele leptomeningeale, raportate cu o incidență de 4-9 % în studii autopsice, în funcție de autori, cel mai frecvent implicate fiind cancerurile mamare, prostatice, neuroblastoame, canceruri pulmonare, melanom (5).

Având în considerare raritatea cazurilor de adenocarcinom gastric cu metastaze meningeale raportate până în prezent în literatură, precum și subdiagnosticarea în general a meningitei neoplazice și a metastazelor durale, prezentăm cazul clinic de mai jos cu scopul de a atrage atenția asupra acestui potențial evolutiv al adenocarcinomului gastric și de a împărtăși experiența noastră, în lumina recomandărilor internaționale actuale care derivă majoritar din raportări retrospective și opinii ale experților.

Prezentare de caz

Pacient în vârstă de 32 ani, fără antecedente personale patologice sau heredocolaterale cunoscute semnificative, nefumător, fără consum de toxice, a fost consultat în serviciul de gastroenterologie pentru sindrom dispeptic, anorexie și

scădere în greutate de aproximativ 10% din greutatea corporală, manifestări debutate insidios cu 3-4 luni anterior prezentării. Examenul clinic pe aparate și sisteme nu a decelat modificări. Analizele de laborator efectuate (hemoleucogramă, coagulogramă, ionogramă, funcție renală, hepatică, bilanț feric) au fost în parametri normali. S-a efectuat gastroscopie care a evidențiat înfiltrarea tumorală a pereților corpului gastric și prezența a două ulcerații anfractuoză la nivelul feței anterioare și al mării curburi gastrice, și au fost prelevate biopsii de la nivelul leziunilor. Rezultatul anatomopatologic a fost de adenocarcinom gastric cu celule “în inel cu pecete”. Ulterior, a fost efectuată o ecografie abdominală care nu a evidențiat prezența de adenopatii locoregionale sau determinări secundare intraabdominale. Examenul computer tomografic toraco- abdominal de completare a bilanțului nu a descris modificări patologice. Pacientului i-a fost recomandat consult oncologic de specialitate. Primul consult oncologic a fost în secția de chirurgie oncologică, unde a fost decisă intervenție chirurgicală. În cadrul protocolului operator, chirurgul a descris prezența unei mase tumorale voluminoase, de circa 10 cm, localizate la nivelul corpului gastric, care invadează peretele gastric cu depășirea tunicii seroase și multiple adenopatii perigastrice de-a lungul ambelor curburi gastrice și al arterei splenice; palpatoric, fără determinări secundare hepatice. A fost efectuată gastrectomie totală cu eso-jejunoanastomoză pe ansă exclusă în Y à la Roux, limfadenectomie tip D2, splenectomie, cu bună evoluție postoperatorie. Rezultatul histopatologic a descris în macroscopie prezența unei formațiuni tumorale de-a lungul mării curburi de 10/4.5 cm, cu îngroșare tumorală a peretelui gastric de 1.4 cm grosime; margini de rezecție libere de tumoră, la 1.2 cm proximal de aceasta; fără noduli tumorali macroscopici pe epiploon. Microscopic, tumora a fost interpretată ca un adenocarcinom gastric G3 cu celule „în inel cu pecete” care depășea tunica seroasă; invazie intralimfatică și perineurală prezente; margini de rezecție libere de tumoră, epiploon liber de tumoră; 26 de ganglioni limfatici invadați tumoral din 28 excizați.

În urma datelor examenului histopatologic, stadiul tumoral patologic a fost stabilit ca fiind pT3N3M0, stadiul IV, conform stadializării internaționale TNM în vigoare la acea dată (AJCC ed 6). Recomandarea comitetului interdisciplinar a fost de efectuarea radioterapiei și chimioterapiei adjuvante.

La prezentare în serviciul de oncologie pacientul a avut status de performanță 1, asimptomatic. Până la debutul chimioradioterapiei concomitente s-a administrat un ciclu de chimioterapie protocol ECX cu farmorubicină 50 mg/mp iv în ziua 1, cisplatin 60 mg/mp iv în ziua 1 și capecitabină 1000 mg/mp oral între zilele 1-14, cu bună toleranță sub protecție antialergică și antiemetică profilactică. Ulterior a debutat chimioradioterapia concomitentă, cu docetaxel 30 mg/mp săptămânal ca agent chimioterapic radiosensibilizator, doza de radioterapie fiind de 45 Gray/25 fracțiuni, cu 1,8 Gray/ fracțiune zilnic, 5 zile/săpt, conform protocolului. La aproximativ o lună de la terminarea chimioradioterapiei concomitente și la 3 luni de la intervenția chirurgicală pacientul acuză dureri abdominale intense, difuze, generalizate, vărsături, lipsa tranzitului pentru fecale și gaze. Consultul chirurgical indică diagnosticul de abdomen acut chirurgical de tip ocluziv și decide necesitatea efectuării în urgență a intervenției chirurgicale. Intraoperator, se stabilește diagnosticul de ocluzie intestinală prin sindrom aderențial entero-enteral și entero-parietal care se lizează și bridă care se secționează, evoluția postoperatorie fiind favorabilă.

După intervenția chirurgicală s-a decis administrarea a 3 cicluri suplimentare de chimioterapie protocol ECX la 21 zile, cu doze ajustate pentru toxicitate digestivă.

Evaluarea radiologică la finalul tratamentului nu a decelat semne de boală, s-a interpretat ca răspuns complet la tratament și în continuare a fost recomandată efectuarea controalelor periodice, primul la 3 luni.

După un interval liber de boală de 2,5 luni, pacientul revine în serviciul nostru acuzând crize convulsive; examenul neurologic decelează mers stepat, fără deficite senzitive și se recomandă efectuarea unei examinări imagistice cerebrale. Examenul CT al întregului corp nu a relevat semne de reșută locoregională sau la distanță a bolii

cunoscute și tratate la acest pacient. Examenul PET /CT efectuat în Germania a fost negativ, consultul neurologic reluat în străinătate nu a adus elemente noi pentru diagnostic, confirmând cele descrise în țară.

Examen RMN cerebral cu contrast nu a decelat modificări la nivelul SNC sau al cutiei craniene, în schimb RMN-ul de coloană vertebrală cervico-dorso-lombo-sacrată a identificat prezența unor determinări secundare durale infracentimetrice la nivelul coloanei vertebrale dorsale. A fost, de asemenea, practică o puncție lombară diagnostică; examenul citologic LCR a evidențiat câteva celule maligne în “inel cu pecete și examenul biochimic al LCR a semnalat prezența proteinorahiei.

S-a interpretat ca recidivă la distanță prin metastaze durale și leptomeningeale ale adenocarcinomului gastric cunoscut și tratat la acest pacient; statusul de performanță al pacientului la acel moment a fost 3; completarea bilanțului radiologic prin examinare computer tomografică de torace, abdomen și pelvis nu a identificat alte situsuri de recidivă locală sau la distanță. A fost administrat pentru o săptămână tratament depletiv cerebral, cu scop simptomatic, cu diuretic osmotic și corticoid, cu evoluție favorabilă a simptomelor.

Ținând cont de evoluția bolii, a fost stabilită necesitatea inițierii unui tratament chimioterapic combinat, sistemic și intratecal. A fost inițiată administrarea intravenoasă săptămânală a docetaxel 35 mg/mp, împreună cu administrare intratecală de metotrexat 15 mg, administrări la 3 zile până la negativarea persistentă a LCR, apoi lunar, timp de 1 an; după 2 administrări de metotrexat intratecal, citologia LCR a devenit negativă; durata totală a tratamentului cu docetaxel și metotrexat a fost de 6 săptămâni. Din punct de vedere clinic, convulsiile nu au reapărut, iar simptomatologia a fost ameliorată prin reducerea deficitului motor inițial și ameliorarea indicelui de performanță. Evaluarea răspunsului la tratament, efectuată la 2 luni de la inițierea acestuia, a fost făcută prin RMN cranio-spinal, computer tomograf toraco-abdomino-pelvin și examen citologic și biochimic al LCR. Au fost identificate metastaze durale milimetrice ale regiunii dorsale ale coloanei vertebrale, citologie LCR sterilă, iar

biochimic, fără prezența proteinorahiei. S-a interpretat ca răspuns parțial la terapia combinată și recomandarea a fost de continuare a aceluiași tratament. În ciuda răspunsului clinic, biologic și imagistic favorabil, pacientul a refuzat recomandarea medicului curant în favoarea unor terapii alternative homeopatice, motiv pentru care nu s-a mai prezentat pentru tratament și evaluare.

Discuții

Adenocarcinomul gastric este un cancer al vârstnicului, vârsta mediană la diagnostic fiind de 70-75 ani. Apariția la vârste mai tinere, ca în cazul pacientului nostru, care la diagnostic avea 32 ani, se asociază frecvent cu sindroame genetice. Se estimează că din totalul cancerelor gastrice, aproximativ 5-10% au o componentă familială și 1-3% sunt asociate cu sindroame dobândite de predispoziție la neoplazii. Dintre sindroamele genetice amintim cancerul gastric ereditar difuz, cu transmitere autosomal dominantă, care apare la o vârstă mediană de 37 ani, asociat, în 30-50% din familiile cu acest sindrom, cu mutații germinale ale genei supresoare tumorale CDH1; pacienții prezintă indicație de gastrectomie totală profilactică. Alte sindroame genetice implicate sunt sindromul Lynch, sindromul polipozei juvenile, sindromul Peutz-Jeghers, polipoza adenomatoasă familială, precum și altele mai rare, dar acestea în general sunt diagnosticate înainte de cancerul gastric, în situația în care acesta apare, datorită celorlalte manifestări specifice. Printre multiplele recomandări actuale de evaluare a riscului genetic și testare genetică a pacientului cu cancer gastric sunt incluși toți pacienții sub 40 ani la diagnostic, situație aplicabilă pacientului nostru; din nefericire, testarea genetică nu a fost efectuată, costul ei nefiind suportat de sistemul de asigurări de sănătate la acea oră. Pacientul nu cunoștea existența unui alt cancer în familia sa, lucru care nu poate exclude cu certitudine această posibilitate.

În general forma histologică la pacienții tineri este agresivă, cel mai frecvent implicat fiind tipul difuz al clasificării Laurén, cu celule “în inel cu pecete”, prognosticul fiind, bineînțeles, unul rezervat. Încă de la diagnostic, pacientul a avut

un stadiu avansat loco-regional, diagnosticul fiind unul tardiv, datorită simptomelor nespecifice.

Bilanțul inițial de extensie a cancerului gastric include analize de laborator (hemoleucogramă, funcție renală, hepatică), endoscopie digestivă superioară cu biopsie, computer tomograf toraco-abdomino±pelvin, ecoendoscopie pentru cazurile cu boală potențial operabilă pentru aprecierea stadiului T și N, laparoscopie pt excluderea existenței unor metastaze peritoneale în caz de tratament cu viză curativă și în anumite situații clinice, PET-CT-ul, care poate detecta metastaze oculte acolo unde există suspiciuni. Deși stadializarea în cancerul gastric este una patologică, adică postoperatorie, bilanțul inițial servește la stabilirea conduitei terapeutice și a succesiunii tratamentelor (chirurgie, chimioterapie, radioterapie). Gastroscopia nu poate evalua stadiul tumoral, iar în situația noastră, examinarea computer tomografică nu a vizualizat tumora gastrică, cel mai probabil datorită caracterului infiltrativ al acesteia, iar ganglionii loco-regionali nu păreau invadați tumoral; ecoendoscopia nu a fost efectuată, astfel încât, preoperator nu s-a cunoscut stadiul T avansat și nu a existat suspiciunea de adenopatii metastatice. Conform protocolului operator și rezultatului histopatologic, stadiul tumoral conform stadializării în vigoare la acea dată a fost pT3N3Mo, stadiul IV (AJCC ed 6); (6) conform sistemului de stadializare utilizat în prezent, stadiul este pT4aN3bM0, adică stadiul IIIC (AJCC ed 8) (7). Supraviețuirea la 5 ani pentru pacienții cu acest stadiu de boală, rezecat, este estimată la 18%.

Complicațiile postoperatorii

Ocluzia intestinală în cancerul gastric operat poate fi benignă, prin apariția de complicații postoperatorii sau malignă, prin depozite tumorale sau carcinomatoză peritoneală. În cazul pacientului nostru, episodul ocluziv la aproximativ o lună după terminarea chimioradioterapiei și la aproximativ 3 luni de la intervenția chirurgicală, a fost o complicație postoperatorie prin formarea de aderențe și bride, conform protocolului operator. Datele din literatură legate de incidența obstrucției intestinale prin aderențe la pacienții cu cancer gastric operați prin gastrectomie cu eso-

jejunoanastomoză pe ansă exclusă în Y à la Roux sunt sărace. O analiză a 85 pacienți operați pentru cancer gastric care au revenit cu simptome de ocluzie intestinală într-un centru japonez, a arătat că un procent de 20% au avut formarea de aderențe ca și cauză a ocluziei, 24% recidiva locală și 56% metastaze peritoneale (8). Incidența obstrucției benigne a intestinului subțire postgastrectomie a fost raportată la aproximativ 10% din pacienții operați pentru cancer gastric incipient într-un alt centru japonez, (9) fără a fi menționat mecanismul de producere. Este cunoscut faptul că obstrucția intestinală tardivă (peste 30 zile postoperator) în acest tip de chirurgie cu esojejunoanastomoză pe ansă exclusă în Y à la Roux apare mai frecvent prin intususcepție intestinală în apropierea anastomozei, prin hernii interne și ventrale și mai rar prin aderențe (10).

Radioterapia poate contribui și ea la această complicație, dar este un efect advers tardiv, care apare la minim 6 luni postiradiere, nefiind situația pacientului nostru.

Chimioradioterapia adjuvantă

Factorii de prognostic negativi care au determinat administrarea tratamentului adjuvant sunt T3, N3, histologia de adenocarcinom cu celule „în inel cu pecete”.

Inviaz ia ganglionară: Există multiple studii care au arătat faptul că raportul dintre numărul ganglionilor invadați tumoral și numărul total al ganglionilor excizați (raportul N) are valoare prognostică în cancerul gastric, independent de numărul ganglionilor excizați. Numărul minim de ganglioni care se recomandă a fi excizați în cancerul gastric este de 15. Pacientul nostru a avut un raport N de 93% (26/28 ganglioni pozitivi). O analiză retrospectivă a 1853 pacienți operați radical pentru cancer gastric a arătat că supraviețuirea generală a variat în cadrul categoriilor N1 și N2 în funcție de raportul N, fiind identificate subseturi cu prognostic diferit în cadrul aceleiași categorii N. Raportul N a fost stabilit ca RN0 pt 0%, RN1 pt 1-9%, RN2 pt 10-25%, RN3 pt >25%. În analiză multivariată, raportul N a fost un factor de prognostic independent, atât pentru grupul pacienților cu ≥ 15 ganglioni excizați

(grupul 1, cu semnificație statistică pentru NR1, NR2, NR3), cât și pentru cel < 15 ganglioni excizați (grupul 2, cu semnificație statistică pentru NR2, NR3) (11).

Recomandarea terapeutică preferată pentru cancerul gastric operabil, stadiu >T1N0, este de chimioterapie perioperatorie (3 cicluri preoperator, 3 cicluri postoperator- protocol Magic) (12), dar este acceptată și varianta intervenției chirurgicale în prim timp, urmată de radiochimioterapie (protocol MacDonald) (13) sau chimioterapie postoperatorie.

Legat de eficiența radioterapiei în funcție de tipul limfadenectomiei, o analiză retrospectivă (14), dar și un studiu prospectiv de fază 3 (15), au arătat că în cazul pacienților care au avut rezecție D2 urmată fie de chimioradioterapie postoperatorie, fie de observație, nu au existat diferențe semnificative statistic în ce privește ratele de recidivă între cele 2 grupuri; diferența a fost, în schimb, semnificativă statistic pentru pacienții cu rezecție D1. În studiul prospectiv, o analiză post hoc de subgrup a pacienților cu ganglioni invadați, a arătat un beneficiu semnificativ în supraviețuirea liberă de boală la pacienții cu rezecție D2 care au primit chimioradioterapie postoperatorie versus chimioterapie singură (77.5% vs 72%).

Identificarea pacienților care beneficiază cel mai mult de pe urma chimioradioterapiei concomitente adjuvante este un subiect de actualitate. Analize de subgrup ale pacienților din studii clinice au arătat că de acest tratament par să beneficieze mai mult pacienții cu ganglioni invadați, raport ganglioni invadați/excizați crescut și subtipul intestinal conform clasificării Laurén (16). Studii în curs își propun să răspundă la această întrebare.

Stadiul T : Recomandarea de tratament pentru pacienții operați, cu tumori stadiu \geq IB (adică \geq T2N0M0 sau \geq T1N1M0), în situația în care nu au avut tratament preoperator, este de chimioradioterapie adjuvantă concomitentă sau chimioterapie adjuvantă. Majoritatea pacienților din studiile care au demonstrat eficiența chimioradioterapiei adjuvante au avut stadii tumorale T3, T4 (13).

Histologia de adenocarcinom cu celule „în inel cu pecete”: Conform clasificării Laurén, din punct de vedere histologic, adenocarcinomul gastric poate fi împărțit în tipul intestinal și tipul difuz (cu celule “în inel cu pecete”). Aceasta din urmă este o histologie mai agresivă decât tipul intestinal, dar nu independent de stadiul TNM. Celulele formei difuze au mai puțină coeziune între ele, datorită faptului că este pierdută expresia genei E cadherina, implicată în adeziunea intercelulară ; astfel, există o predilecție pentru diseminare submucoasă importantă și metastazare precoce (17). Modalitatea de extindere este și ea diferită, implicând frecvent interesare peritoneală (de aproximativ 2 ori mai frecventă în anumite studii) (18).

Evoluția bolii

Referitor la potențialul evolutiv al acestei patologii, pacientul nostru a avut un interval liber de boală de circa 2.5 luni după finalizarea tratamentului adjuvant, fiind reflectat încă o dată caracterul agresiv al tumorii sale. Conform unei analize retrospective pe 496 pacienți care au avut recidiva bolii după rezecția chirurgicală, 79% au apărut în primii 2 ani postoperator; situsurile de recidivă după rezecție cu margini negative microscopice (R0), fie unice, fie combinate, au fost locoregional (54%), peritoneul (29%), la distanță (51%, cel mai frecvent metastaze hepatice, pulmonare, osoase, ganglionare, suprarenaliene). Recidiva locoregională s-a asociat cu sexul masculin și localizarea proximală, recidiva la distanță s-a asociat cu localizarea proximală, stadiu T incipient, subtipul intestinal, iar cea peritoneală cu sexul feminin, stadiu T avansat, tumori distale, tipul difuz (19).

Meningita neoplazică sau metastazele leptomeningeale datorate cancerului gastric sunt extrem de rare. Procedurile diagnostice pentru meningita neoplazică includ RMN cerebrospinal, ca standard de aur pentru explorarea neuroradiologică și examenul citologic al lichidului cefalorahidian. Există două criterii diagnostice majore, în funcție de existența sau nu a dovezii citologice/histologice de metastaze leptomeningeale (tip I, respectiv II) și de tipul leziunilor identificate pe RMN (A-liniare, B-nodulare, C-ambele, D-fără leziuni pe RMN). Conform acestui algoritm,

pacientul nostru se încadrează în tipul I D, fiind considerat cu diagnostic cert. Recomandarea actuală de tratament a ghidului Societății Europene de Oncologie Medicală în această situație, cu boală extracraniană stabilă, este de terapie intraLCR și sistemică, cu mențiunea că aceste recomandări provin din opinii ale experților, nu din date solide bazate pe studii clinice randomizate. Ca modalitate de administrare intraLCR, cateterul intraventricular este preferat administrării intratecale, datorită unei distribuții mai uniforme a medicamentului și a unei mai bune complianțe din partea pacientului (4).

Tratamentul intraLCR al bolii metastatice meningeale:

Terapia intratecală este în prezent comună pentru toate tipurile de meningită neoplazică și include unul dintre agenții chimioterapici: metotrexat, citarabină, citarabină liposomală sau ThioTEPA. Nu există informații clare legate de superioritatea vreunui dintre agenții enumerați (20, 21) nici legate de potențiale beneficii ale asocierilor dintre ele.

Schemele de administrare pentru metotrexat, citarabină, ThioTEPA, includ administrări intrarahidiene de 2 ori pe săptămână în prima lună, apoi o dată pe săptămână în a doua lună, apoi o dată pe lună. Citarabina liposomală se administrează la 2 săptămâni în primele 2 luni, apoi lunar (4).

O analiză retrospectivă, (22) multicentrică, din Coreea de Sud, realizată pe 54 cazuri de carcinomatoză leptomeningeală dată de adenocarcinom gastric, cu cazuri confirmate prin citologie LCR, a arătat că intervalul median de la diagnosticul neoplaziei primare până la diagnosticul meningitei neoplazice a fost de 6.3 luni; 94% dintre tumori au fost slab diferențiate (G3), iar 40% aveau celule “în inel cu pecete”; majoritatea pacienților au primit tratament intratecal bazat pe Metotrexat, cu o mediană de 7 administrări, combinat sau nu cu tratament sistemic sau radioterapie; 46% dintre ei au avut răspuns favorabil LCR cu dispariția celulelor maligne; supraviețuirea mediană de la diagnosticul meningitei neoplazice a fost de 6.7 săptămâni (4.3 - 9.1 săptămâni). În analiză multivariată, singurul factor predictiv

pentru o supraviețuire mai lungă a fost conversia negativă a citologiei LCR ($p=0.030$). Pacientul nostru, cu răspuns citologic după 2 administrări metotrexat intraLCR, menținut și după 6 săptămâni, a avut o supraviețuire de cel puțin 12 săptămâni de la diagnosticul metastazelor leptomeningeale, moment în care a fost pierdut din urmărire, întrucât a refuzat tratament și evaluări ulterioare.

Metastazele durale apar, de asemenea, extrem de rar în evoluția cancerului gastric; în literatură sunt raportate câteva prezentări de caz sau serii limitate de cazuri cu diferite tumori primare, iar prognosticul acestor pacienți este unul extrem de nefavorabil, în principal datorită faptului că evoluează spre hematom acut subdural. Diferiți autori au raportat procente diferite de metastaze durale în studii autopsice pe pacienți oncologici, între 4-9% (23). Unii dintre aceștia au descris asocierea cu metastaze leptomeningeale în până la 20% din cazuri (24). O echipă de chirurghi a descris experiența pe care au avut-o cu 22 pacienți operați pentru metastaze cerebrale unice cu extensie durală, arătând că prognosticul este similar cu al pacienților care au fost operați fără metastaze durale; cele mai frecvente tumori primare implicate au fost mamare, pulmonare, renale (25). Cazurile sau seriile de cazuri publicate în literatură cu diferite neoplazii primare, limitate ca număr, arată că tratamentul a constat în special din radioterapie, la care, uneori, a fost adăugat tratamentul sistemic al neoplaziei primare (26). Deși a avut o metastază durală unică, spinală, pacientul nostru nu a urmat tratament radioterapic, întrucât debutul terapiei meningitei neoplazice a fost considerat prioritar datorită episoadelor convulsive, iar asocierea cu radioterapia ar fi dus la toxicități cumulative excesive.

Tratamentul sistemic al bolii metastatice

Tratamentul sistemic este cel specific neoplaziei primare. Conform unei metaanalize, (27) chimioterapia sistemică paliativă în situație metastatică prelungește supraviețuirea cu 7 luni și îmbunătățește calitatea vieții comparativ cu îngrijirile paliative.

Este cunoscut faptul că în metastazele meningelui există disrupții la nivelul barierei hematoencefalice (lucru întărit și de prezența proteinozahiei) prin care chimioterapicele administrate sistemic, chiar cele care nu au capacitatea în mod normal de a penetra această barieră datorită greutatei moleculare și gradului de liposolubilitate, ar putea ajunge în situsurile metastatice meningeale. Unele disrupții pot fi însă minore, insuficiente pentru atingerea țintei de către chimioterapie în concentrații optime. Nu există suficiente studii în ce privește gradul de penetrare a chimioterapicelor în LCR în situații de acest gen, dar probabil ar trebui administrat sistemic în doze mai mari, ceea ce ar conduce la o toxicitate pe măsură; cunoaștem, în schimb, faptul că administrarea suplimentară a chimioterapiei intraLCR aduce beneficii suplimentare chimioterapiei sistemice singure.

Tratamentul sistemic de primă linie în cancerul gastric avansat, la pacienții cu indice de performanță bun, sunt dubletele cu platină și fluoropirimidine la care se poate adăuga o antraciclină sau un taxan. Cel mai benefic triplet cu antraciclină este EOX (epirubicină, oxaliplatin, capecitabină) sub care supraviețuirea generală mediană ajunge la 11.2 luni (28). Adăugarea taxanului la dublet duce la o supraviețuire generală de 9.2 versus 8.6 luni pentru dublet, dar crește în special incidența neutropeniei febrile (29). Alte opțiuni mai bine tolerate pentru linia 1 metastatică includ combinații de fluoropirimidine cu irinotecan sau de taxan cu platină.

Testarea statusului her 2 a devenit standard astăzi în cancerul gastric metastatic, întrucât, în cazul pacienților cu supraexpresie HER2 (10-15%), adăugarea la chimioterapia cu cisplatin și capecitabină a anticorpului monoclonal antiHER 2 Trastuzumab a dus la creșteri semnificative ale ratelor de răspuns, supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii generale (13.8 luni versus 11.1 luni, p .0048), iar la pacienții cu supraexpresie în imunohistochimie scor 2+ confirmată prin FISH pozitiv sau cu scor 3+ în imunohistochimie, supraviețuirea a crescut de la 11.8 luni la 16 luni (30).

Motivul pentru care pacientul nostru a primit monoterapie cu taxan în prima linie de tratament al bolii metastatice a fost pe de o parte, intervalul liber de boală scurt de la administrarea chimioterapiei cu triplet de antraciclina, platină și dihidropirimidină, deci boală rezistentă la aceste chimioterapice, iar pe de altă parte, monoterapie datorită indicelui de performanță slab al pacientului, cu un agent chimioterapic eficient în orice linie de tratament în cancerul gastric.

În linia 2 de tratament se recomandă, în general, protocoale de monochimioterapie, pentru pacienții cu indice de performanță bun (0,1): taxani (docetaxel sau paclitaxel), irinotecan. Toți acești agenți au demonstrat beneficii în supraviețuirea generală de circa 1.5 luni versus îngrijiri paliative, la pacienți eligibili (2).

Un alt tratament molecular țintit este agentul antiangiogenic anti VEGFR 2 Ramucirumab, indicat în linia 2 de tratament al cancerului gastric, în monoterapie sau combinat cu paclitaxel. Combinația cu paclitaxel versus paclitaxel monoterapie a crescut semnificativ supraviețuirea mediană la 9.6 luni versus 7.4 luni într-un studiu randomizat de fază 3 (31). În monoterapie, beneficiile sunt comparabile cu cele ale chimioterapiei.

Dincolo de linia 2 de tratament pentru boala metastatică, nu există dovezi clare de beneficii pentru pacient. Medicamentele recomandate în linia 2 pot fi folosite, secvențial, în linia 3.

Menționăm că la momentul tratamentului pacientului nostru, nu existau tratamente moleculare țintite antiHER 2 sau antiangiogenice înregistrate în terapia cancerului gastric. La acea vreme era în studiu Bevacizumabul, un alt agent antiangiogenic, care, din nefericire, în urma studiului Avagast de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat placebo, nu a atins obiectivul principal de supraviețuire generală, diferența de 2 luni în favoarea grupului cu Bevacizumab nefiind semnificativă statistic (12.1 versus 10.1 luni, $p=0.1$); obiective secundare precum intervalul median de supraviețuire fără progresia bolii a fost atins (6.7 versus 5.3 luni în favoarea

Bevacizumab, $p=0.0037$), la fel și rata de răspuns global (46.0% vs 37.4%, $p=0.0315$) (32).

Particularitatea cazului

Apariția de metastaze leptomeningeale și durale în lipsa altor metastaze vicerale, deși calea de extensie comună este hematogenă, precum și lipsa recidivei locoregionale sau peritoneale. Pacientul a avut multipli factori de prognostic negativ: tipul histologic difuz cu celule “în inel cu pecete”, numărul mare de ganglioni invadați, prezența invaziei limfatice și perineurale, stadiul tumoral avansat, intervalul liber de boală scurt de 2.5 luni, recidiva la distanță prin metastaze meningeale (leptomeninge și dura mater), indicele de performanță slab ($IP = 3$) la recidivă.

Perspective

Cercetarea științifică se orientează spre identificarea de noi biomarkeri, plasmatici sau tumorali, mai specifici pentru comportamentul tumoral decât cei de care dispunem în prezent, printre care se numără chemokinele și receptorii lor sau micro ARN-urile, care ar putea explica predilecția unor tumori pentru anumite situsuri metastatice, inclusiv a celor cu comportament atipic raportat la ceea ce cunoaștem astăzi că înseamnă istoria naturală a neoplaziilor.

Diseminarea celulelor tumorale, formarea și distribuția coloniilor metastatice au fost descrise inițial de Paget în 1889, care a formulat teoria “seed and soil”, a însămânțării celulelor tumorale în țesuturi care le furnizează condiții optime de creștere, specifice pentru diferite neoplazii; substratul biologic al acestui fenomen încă nu este complet clarificat. Chemokinele sunt molecule cu structură și funcție asemănătoare factorilor de creștere, care intervin atât în răspunsul sistemului imun, cât și în dezvoltarea, progresia tumorală și metastazarea. Prin interacțiunea lor cu receptorii chemokinici de la nivelul leucocitelor și celulelor stem, rezultă direcționarea celulelor spre locuri specifice din organism (33).

Cercetări actuale în diferite neoplazii încearcă să stabilească corelații între expresia receptorilor chemokinici și anumite cancere, precum și în explicarea metastazării preferențiale în anumite situsuri. De exemplu, unii autori au demonstrat că expresia receptorului chemokinic CCR 7 în cancerul gastric s-a asociat cu tumori agresive, metastazare în ganglioni, invazie limfatică și venoasă și stadii avansate de boală (34). Alți autori au arătat că expresia receptorului chemokinic CXCR4 s-a asociat semnificativ cu dezvoltarea carcinomatozei peritoneale în cancerul gastric, 85% din pacienții pozitivi pentru CXCR4 dezvoltând acest tip de metastaze, iar lichidul ascitic al pacienților cu carcinomatoză peritoneală a conținut niveluri crescute de chemokină CXCL12 (35). Un alt studiu a arătat că expresia tumorală a receptorului chemokinic CXCR4 s-a corelat semnificativ cu gradul redus de diferențiere tumorală, dimensiune mare a tumorii, tip infiltrativ, stadiu avansat al cancerului gastric (36). În același timp, blocarea acestor receptori chemokinici ar induce activitate antitumorală in vitro și in vivo, lucru demonstrat în studii preclinice în cancerul gastric, ei putând deveni veritabile ținte terapeutice (37).

Există, de asemenea, studii legate de expresia anumitor microARN-uri și caracteristicile evolutive ale cancerului gastric. MicroARN-urile reprezintă molecule mici (18-25 nucleotide), monocatenare de ARN cu rol în reglarea expresiei genice la nivel posttranscripțional. Cu toate că funcțiile lor biologice nu au fost încă pe deplin descifrate, este cunoscut faptul că reprezintă factori cruciali într-o varietate de procese fiziologice precum ciclul celular, proliferarea, diferențierea celulară, apoptoza (38). Există date care arată că microARN 223 induce invazia și metastazarea în cancerul gastric (39). O expresie scăzută a microARN let-7g și microARN 433 și o expresie crescută a microARN 214 au fost asociate cu prognostic nefavorabil, invazie tumorală, metastazare ganglionară și stadiu tumoral avansat (40).

Acești biomarkeri, precum și alții aflați în curs de cercetare, ar putea aduce informații legate de prognosticul pacienților și constitui noi ținte terapeutice.

Menționăm că avem aprobarea Comisiei de Etică a Institutului Oncologic Cluj-Napoca (proiect Transfer de cunoștințe în aplicații clinice ale biogenomicii în oncologie și domenii conexe-BIOGENONCO, cod MySMIS: 105774), iar datele au fost modificate astfel încât să respectăm GDPR..

Referințe

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/07/2018.
2. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27(suppl 5):v38-49.
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines v 2.2018. Available at : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric_blocks.pdf. Accessed on 20th June 2018.
4. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *Annals of Oncology* 2017;28(suppl 4):iv 84-99.
5. Kleinschmidt-DeMasters BK. Dural metastases. *Archives of Pathology&Laboratory Medicine* 2001;125(7):880-7.
6. Greene, Frederick L. *Ajcc Cancer Staging Manual*. New York: Springer, 2002. Print.
7. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on

Cancer; 2017 Available from:
<http://www.springer.com/us/book/9783319406176#aboutBook>.

8. Nakane Y, Okumura S, Akehira K, Okamura S, Boku T et al. Management of intestinal obstruction after gastrectomy for carcinoma. *British Journal of Surgery* 1996;83:113.
9. Sugimachi K, Korenaga D, Tomikawa M, Ikeda Y, Tsukamoto S, Kawasaki K, Yamamura S, Takenaka K. Factors influencing the development of small intestinal obstruction following gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2008;55(82-83):496-9.
10. Siddique SS, Feuerstein JD. Gastrointestinal complications of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *OA Minimally Invasive Surgery* 2014 Jan 18;2(1):1.
11. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The Ratio Between Metastatic and Examined Lymph Nodes (N Ratio) Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer Regardless of the Type of Lymphadenectomy: Results From an Italian Multicentric Study in 1853 Patients. *Annals of Surgery*. 2007;245(4):543-552.
12. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
13. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725–730.
14. Dikken JL1, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2430-6.
15. Schernberg A, Rivin del Campo E, Rousseau B, Matzinger O, Loi M, Maingon P, Huguet F. Adjuvant chemoradiation for gastric carcinoma: State of the art

- and perspectives. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2018;10:13-22.
16. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):268-73.
 17. Avital I, Pisters PWT, Kelsen D, Willet CG. Cancer of the Stomach. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 924-53.
 18. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(32):52307-52316. doi:10.18632/oncotarget.10740.
 19. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*. 2004;240(5):808-816.
 20. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res*. 1999 Nov;5(11):3394-402.
 21. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11(3):561-9.

22. Oh SY, Lee S-J, Lee J, Lee S, Kim S-H et al. Gastric leptomeningeal carcinomatosis : Multicenter retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol* 2009 ;15(40):5086-90.
23. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579-92.
24. Meyer Pc, Reah Tg. Secondary neoplasms of the central nervous system and meninges. *Br J Cancer*. 1953 Dec;7(4):438-48.
25. Rumana CS1, Hess KR, Shi WM, Sawaya R. Metastatic brain tumors with dural extension. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):552-8.
26. Ackerl M, Loyoddin M, Barbara H-M et al. Dural Metastases in 14 Patients with Systemic Cancer: An Exploratory Retrospective Study (P4.232). *Neurology* 2016;86(16):4232.
27. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004064.
28. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):36-46.
29. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):4991-7.
30. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;376(9742):687-97.

31. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(11):1224 – 1235.
32. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 20;29(30):3968-76.
33. Andre F, Cabioglu N, Assi H, Sabourin JC, Delaloge S et al. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer. *Annals of Oncology* 2006; 17(6):945–951.
34. Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, Tanaka F, Ohta M, Shibuta K, Inoue H, Mori M. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res.* 2002 May 15;62(10):2937-41.
35. Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, Saitoh Y, Arita Y et al. Role of the CXCL12/CXCR4 Axis in Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Cancer Res* 2006;66(4): 2181-7.
36. Masuda T, Nakashima Y, Ando K, Yoshinaga K, Saeki H et al. Nuclear Expression of Chemokine Receptor CXCR4 Indicates Poorer Prognosis in Gastric Cancer. *Anticancer Research* November 2014 ;34 (11) :6397-6403.
37. Ryu H, Baek SW, Moon JY, Jo I-S, Kim N, Lee HJ. C-C motif chemokine receptors in gastric cancer. *Molecular and Clinical Oncology.* 2018;8(1):3-8.
38. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6(11): 857-66.

39. Li X1, Zhang Y, Zhang H, Liu X, Gong T et al. miRNA-223 promotes gastric cancer invasion and metastasis by targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol Cancer Res.* 2011;9(7):824-33.
40. Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *The Lancet Oncology* 2010;11(2):136-46.

Mixomul atrial: o cauză rară de accident vascular cerebral ischemic la adultul tânăr

Silvina Iluț, Vitalie Văcăraș

Disciplina Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

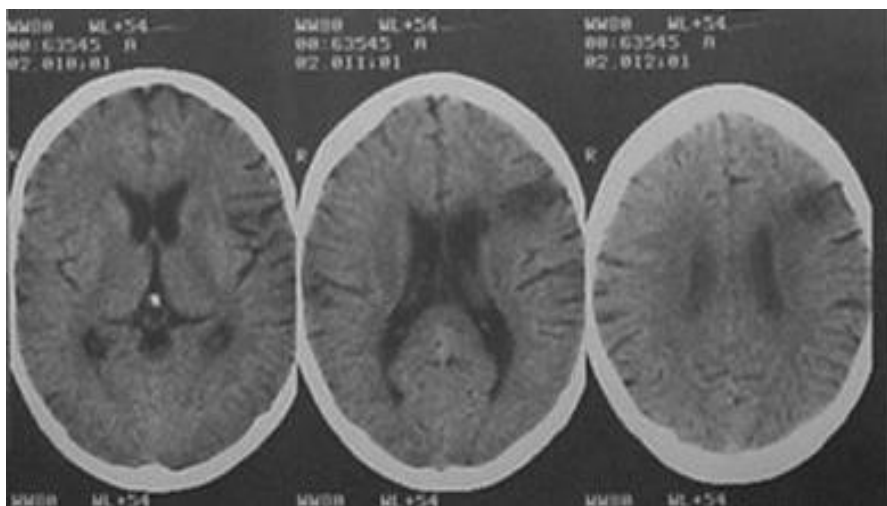
Mixomul atrial este considerat o cauză rară de accident vascular cerebral, însă, atunci când este confirmat, 30-50% din acești pacienți au manifestări neurologice (1). Manifestările clinice în mixomul atrial stâng includ semne de suferință cardiacă, manifestări embolice și manifestări sistemice nespecifice. Manifestările cardiace sunt determinate de suferința valvei mitrale, deoarece tumorile mobile, pediculate pot prolaba în diferite grade valva mitrală determinând obstruarea fluxului sanguin și regurgitație la nivelul valvei mitrale determinând cel mai adesea o simptomatologie care mimează stenoza de valvă mitrală (dispnee, tuse, hemoptizie, edeme gambiare, fatigabilitate). Manifestări embolice - tumorile localizate în cavitățile stângi tind să embolizeze în circulația sistemică determinând hemoragii și infarcte viscerale, cardiace și anevrisme vasculare. Emboliile multiple pot mima vasculită sistemică sau endocardita. Neurologic – consecința acestor emboli sunt: atacurile ischemice tranzitorii în repetiție, crizele epileptice, sincopel și infarctele cerebrale, medulare și retiniene. Alte manifestări sistemice nespecifice includ modificări hematologice, imunologice și reumatologice.

Scopul prezentării acestui caz a fost să subliniem importanța examinărilor complete la o pacientă tânără cu accident vascular cerebral, chiar dacă inițial s-a considerat o altă cauză pentru accident vascular cerebral.

Pacienta de 21 ani, de lateralitate dreaptă, din mediu urban, este evaluată și internată într-o secție de neurologie acuzând deficit motor la nivelul hemicorpului drept și tulburări de limbaj de tip afazic. Din antecedentele personale patologice reținem că pacienta în ultimi trei ani a avut un accident vascular cerebral în teritoriul sylvian stâng și două accidente vasculare cerebrale ischemice carotidiene stângi tranzitorii, ea aflându-se în această perioadă sub tratament antiagregant plachetar. Antecedentele heredocolaterale, condițiile de viață și muncă și consumul de toxice fiind ne semnificative.

Istoricul bolii

Debut brusc în urmă cu trei ani cu un deficit motor la nivelul hemicorpului drept și tulburări de limbaj de tip afazic. A fost internată într-o secție de neurologie unde la examinarea CT cranian nativ se evidențiază: atrofie cortico-subcorticală difuză simetrică, leziune unică hipodensă fronto-parietală stângă de 3×2 cm fără efect de masă,



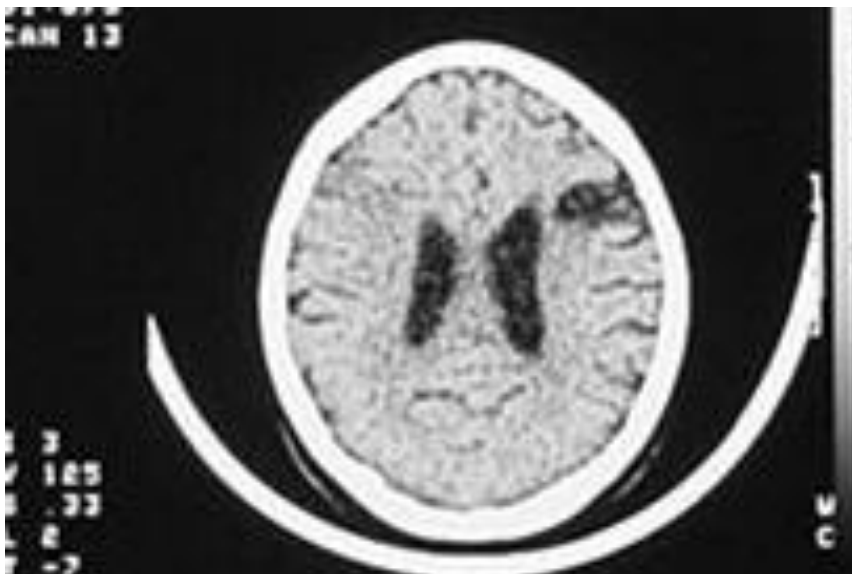
- ✓ IRM cranian cu substanță de contrast i.v.: în T1 axial-leziune de hipersemnal intraparenchimotoasă frontală stângă cu priză de contrast inomogenă și cu

aspect tubular de malformație arterio-venoasă; leziuni similare de dimensiuni mai reduse în nucleii bazali stângi.

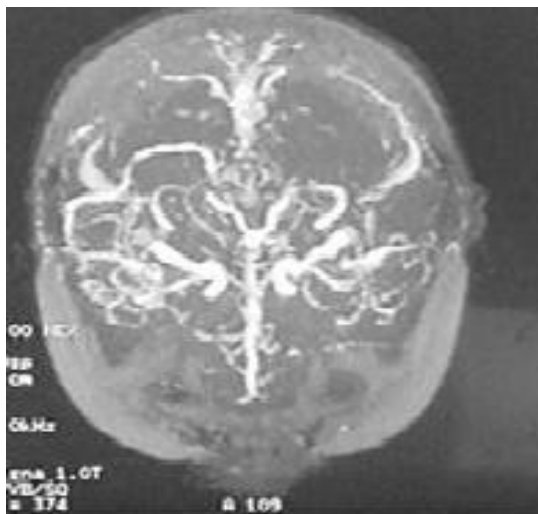
- ✓ Se efectuează consult neurochirurgical care nu recomandă intervenția chirurgicală.

La externare diagnosticul este de AVC ischemic în teritoriul ACM stâng. Suspiciune MAV frontal stâng. Se recomandă completarea investigațiilor cu angiografie cerebrală (DSA) și reevaluare neurochirurgicală ulterioară. Însă pacienta nu continuă investigațiile, iar în următorul an în august pacienta acuză tulburări de vorbire de tip afazic cu durata de aproximativ 20 minute interpretate într-un serviciu de neurologie ca un accident ischemic tranzitor în teritoriul silvian stâng.

Ulterior în iunie anul următor prezintă tulburare de limbaj de tip afazic cu o durată de aproximativ 10 minute motiv pentru care este internată într-o clinică de neurologie unde s-au efectuat următoarele investigații: examen LCR (celularitate, proteinorahie) - relații normale, CT cranian nativ și cu substanță de contrast, la care se descriu sechele postischemice în teritoriul ACM stângi care dilată și tracționează moderat ventriculul lateral.



Angio-Irm cerebral - nu se evidențiază existența unui anevrism cerebral sau a unei malformații arteriovenoase.



În iulie același an pacienta este reinternată în serviciul neurologie pentru diagnostic și tratament de specialitate acuzând scăderea forței musculare la nivelul hemicorpului drept predominant faciobrahial și tulburări de exprimare verbală.

La examenul obiectiv general subliniem prezența unei tahicardii sinusale cu AV=98/min și a unui suflu sistolic de grad mare în focarul mitral. La examenul obiectiv neurologic se găsește o hemipareză dreaptă predominant facio-brahială (FMS/MAS- 4/5 la membrul inferior drept și 3/5 la membrul superior drept), ROT diminuate în dreapta, elemente de afazie expresivă.

Investigații paraclinice

➤ Probe de laborator:

-sindrom anemic(Ht=29%,Hb=9,5%,Fe=77γ%)

-sindrom inflamator(VSH=71/100mm,Fibrinogen=495mg%)

-sumar de urină:A+,P++,Z-. Urocultura – Enterococcus spp. >100000

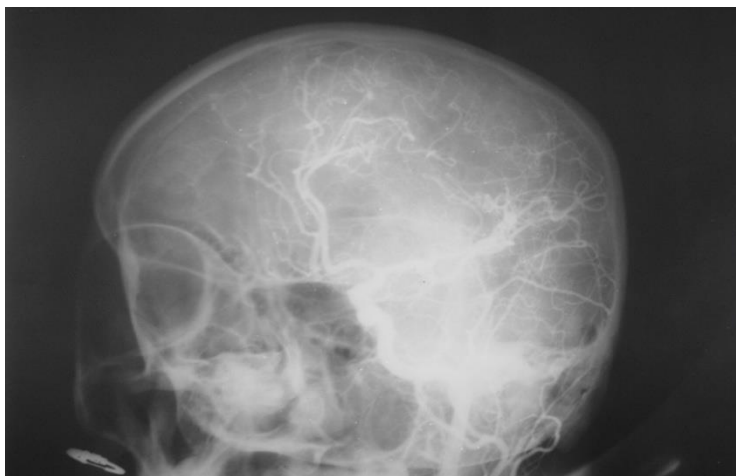
UFC/ml.

-VDRL –negativ, ac anti-Borrelia Ig M/Ig G- negative, pANCA=1.2 U/ml, cAnca=0.7 U/ml

-ac anti-fosfolipidici-negativ, mutatia factorului V Leiden, genei MTHFR (C677T, A1298C)-

absente, prot S-71%, prot C=73%

- Examen EEG: traseu fără anomalii de modulație
- EcoDoppler carotidian și vertebral – IMT-0.7 mm, fără modificări semnificative patologice.
- Consult oftalmologic(AV,FO,CV):relații normale
- Examen LCR(celularitate, proteinorahie, glicorahie, imunologie):valori normale
- Consult psihologic: MMSE-27 puncte, fără alte modificări semnificative.
- CT cranian nativ efectuat la 5 ore de la debut evidențiază leziune hipodensă în teritoriul ACM stângi (sechelară).
- Arteriografia cerebrală efectuată infirmă diagnosticul de malformație arterio-venoasă în lobul frontal stâng



- Consult cardiologic cu ecocardiografie transtoracică: VS ușor dilatat, AS dilatat, formațiune cu diam. aprox 40 mm conopidiformă, neregulată, mobilă, cu baza relativ largă de implantare pe SIA inferior în apropiere de inelul

mitralei care trece în diastolă prin VM fără însă a provoca obstrucție semnificativă, insuficiență mitrală gr II, inel mitral dilatat, cavități drepte normale, insuficiență tricuspidiană minoră, SIA intact, VAo și VP normale - imagine sugestivă pentru un mixom atrial stâng

➤ Consult chirurgie cardio-vasculară: tratament chirurgical

Între diagnosticele diferențiale și cauzele accidentului vascular cerebral intră în discuție și:

1. Boli cardiace (suferințe congenitale, suferințe valvulare reumatismale, foramen ovale patent, endocardita, aritmii, chirurgie cardiacă) – care au fost excluse pe baza ecocardiografiei transtoracice, EKG, anamnezei.

2. Boli ale vaselor mari (disecție spontană sau traumatică), infecții (bacteriene, fungice, TBC, sifilis, boala Lyme), vasculita, boala Moyamoya, radiații, consum de toxice – eliminate prin anamneză, analize de laborator, angiografie cerebrală.

3. Boala vaselor mici și migrena – exclusă imagistic

4. Cauze hematologice (stări de hipercoagulabilitate, CID, trombocitoză, policitemia vera, leucemie, siclemia) excluse prin analize de laborator și anamnestic.

5. AVC hemoragic, tumorile, bolile demielinizante – excluse imagistic.

Diagnosticul final a fost de : Stare post accidente vasculare cerebrale în teritoriul silvian stâng în repetiție prin mecanism cardioembolic. Mixom atrial stâng. Insuficiență mitrală gradul II/III. Anemie feriprivă. Infecție urinară tratată medicamentos.

Mixomul atrial este considerat cea mai frecventă tumoră primitivă benignă cardiacă (2), fiind mai frecventă la femei și având o incidență maximă între decada a treia și a șasea de viață (3), dar poate să apară la orice vârstă. Majoritatea se localizează preferențial în atriul stâng (4) (75%), mai frecvent în septul interatrial. Diagnosticul se pune pe examenul clinic, ecocardiografia transtoracică sau transesofagiană,

Tomografia computerizată cardiacă și/sau IRM cardiac. Tratamentul constă în extirpare chirurgicală sub circulație extracorporală. În majoritatea cazurilor tratamentul chirurgical este curativ, riscul de recidivă fiind de 1-5%. Până la o treime din tinerii cu accident vascular cerebral au ca și cauză un fenomen cardioembolic. Mixomul atrial poate cauza atât accidente vasculare ischemice tranzitorii (5), cât și accidente vasculare cerebrale, în cazul nostru având două accidente vasculare cerebrale ischemice în același teritoriu și două tranzitorii.

Tratamentul urmat a fost chirurgical și anume - extirparea mixomului AS; plastie valvă mitrală(rezeecție cvadrangulă+anuloplastie cu inel Jostra nr 28), închidere sept AS/AD cu petec dacron. Intraoperator se constată: cord cu cinetică bună, formațiune tumorală polilobulată foarte friabilă cu diametrul de aproximativ 3/3 cm cu baza de implantare pe septul interatrial, inel mitral dilatat, prolaps de valvă mitrală posterioară. Evoluție postoperatorie favorabilă, cu plaga vindecată chirurgical.

La externare pacienta a urmat tratament medicamentos, recomandările de continuarea a programului de reabilitare poststroke și indicațiile ca orice manevră invazivă sau chirurgicală în scop diagnostic sau terapeutic să se efectueze sub protecție antibiotică, iar în caz de stare febrilă prezentarea de urgență în serviciul de cardiologie (datorită riscului de endocardita).

Particularitățile cazului au fost vârsta tânără de debut a simptomatologiei, tabloul clinic dominat de manifestările neurologice(accidente vasculare cerebrale în repetiție), absența acuzelor cardiace și multitudinea investigațiilor efectuate, cu omiterea efectuării ecocardiografiei transtoracice.

În concluzie un caz trebuie investigat complex inclusiv din punct de vedere cardiologic, chiar dacă inițial se consideră a avea și o altă cauză. În cazul nostru diagnosticul și tratamentul precoce al mixomului atrial este esențială în prevenirea altor evenimente embolice.

Pacienta a semnat consimțământul informat.

Referințe

1. He DK, Zhang YF, Liang Y, Ye X, Wang C, Kang B, Wang ZN. Risk factors for embolism in cardiac myxoma: A retrospective analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:1146–1154. doi: 10.12659/MSM.893855.
2. Wen XY, Chen YM, Yu LL, Wang SR, Zheng HB, Chen ZB, Ma L, Liao XP, Li QF. Neurological manifestations of atrial myxoma: A retrospective analysis. *Oncol Lett.* 2018 Oct;16(4):4635-4639. doi: 10.3892/ol.2018.9218. Epub 2018 Jul 25.
3. Thyagarajan B, Kumar MP, Patel S, Agrawal A. Extracardiac manifestations of atrial myxomas. *J Saudi Heart Assoc.* 2017;29:37–43. doi: 10.1016/j.jsha.2016.07.003.
4. Aiello VD, de Campos FP. Cardiac Myxoma. *Autopsy Case Rep.* 2016;6:5–7. doi: 10.4322/acr.2016.030.
5. Wang Z, Chen S, Zhu M, Zhang W, Zhang H, Li H, Yuan G, Zou C. Risk prediction for emboli and recurrence of primary cardiac myxomas after resection. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:22. doi: 10.1186/s13019-016-0420-4.

Refacerea zonei posterioare cu ajutorul inlay-urilor ceramice

Ana Ispas, Antarinia Crăciun, Liana Maria Lascu

Departamentul IV, Protetică Dentară, Facultatea de Medicină Dentară,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca,
România

Introducere

Estetica dentară este un concept care are ca substrat o simbioză între estetica frumosului, estetica formelor, și cea a culorilor. Nu putem vorbi de estetică fără să luăm în considerare lucrările integral ceramice, care reprezintă standardul de aur în estetica dentară. Versatilitatea ceramicii permite tehnicianului și medicului să redea culoarea, nuanța, luminozitatea, transluciditatea și textura de suprafață asemănătoare dinților naturali.

Inlay-ul ceramic este o restaurare indirectă realizată din ceramică, care reproduce în mod minuțios suprafața ocluzală, nu înlocuiește cuspidii și nu le asigură protecție în mișcările de lateralitate și propulsie ale mandibulei (1).

Aceste lucrări ceramice păstrează și refac punctele de contact ale dintelui cu dinții vecini, refac morfologia afectată pe dinții unde nu se mai pot realiza obturații de compozit datorită accesului dificil, sau în cazul în care dinții prezintă leziuni carioase extinse. De asemenea, inlay-ul ceramic este indicat ca element de agregare în punți de întindere redusă, pentru refacerea ocluziei funcționale. Inlay-ul se caracterizează prin biocompatibilitate crescută, respectiv o înaltă precizie asigurată de adaptarea marginală superioară obturațiilor din compozit, cunoscute fiind proprietățile sale mecanice și fizice excelente (2,3,4).

Prezentare de caz

Pacientul în vârstă de 35 ani, s-a prezentat la Clinica de Protetică Dentară pentru un consult periodic. Pacientul a prezentat o dezvoltare normosomă, sistem nervos echilibrat și a fost cooperant pe tot parcursul tratamentului. Examinările exoorală și endoorală nu au prezentat particularități.

Evaluarea clinică a evidențiat:

- o ușoară înghesuire a grupului frontal inferior
- 1.2 proteză fixă unidentară din zirconiu, corespunzătoare din punct de vedere al închiderii marginale și al morfologiei
- 2.5 - 2.7 dinți stâlpi incluși într-o proteză parțială fixă metalo-ceramică, corespunzătoare din punct de vedere tehnic și al concepției
- 3.6 obturație din compozit mezio-ocluzo-distală, necorespunzătoare din punct de vedere al închiderii marginale și al morfologiei, ușor colorată (Fig.1)
- 3.7 obturație din compozit mezio-ocluzală, necorespunzătoare din punct de vedere al închiderii marginale și al morfologiei (Fig.1)
- 3.8, 4.6, 4.8 obturații din compozit, necorespunzătoare din punct de vedere al închiderii marginale, morfologiei și al nuanțării culorii
- 1.6, 2.6 dinți extrași



Fig. 1. Aspectul inițial al dinților evidențiază obturații necorespunzătoare

La evaluarea statusului parodontal s-au evidențiat retracții gingivale la nivelul fețelor linguale ale dinților frontali mandibulari, fără a fi însoțite de existența pungilor parodontale. Mucoasa gingivală ușor inflamată, a prezentat o suprafață netedă și lucioasă. La examinarea mișcărilor mandibulare, pacientul nu a prezentat interferențe sau contacte premature în timpul mișcărilor de propulsie și lateralitate. De asemenea, pacientul prezintă ghidaj canin atât în mișcarea de lateralitate stângă cât și dreaptă. Imaginea radiologică a evidențiat un rest radicular la nivelul lui 4.5, fără procese periapicale.

În urma examenului clinic și radiologic pacientul prezintă multiple leziuni carioase aflate în diferite faze de evoluție, însoțite de retracții moderate (1-2mm) la nivelul segmentului frontal inferior și gingivită generalizată, cu denivelarea planului de ocluzie în cadrul unei edentații maxilare clasa III/1 Kennedy de etiologie carioasă, parțial protezată, respectiv edentație clasa III Kennedy mandibulară.

Cu acordul pacientului am hotărât îndepărtarea obturațiilor de compozit de la nivelul dinților 3.6 și 3.7 și înlocuirea lor cu inlay-uri ceramice IPS Empress (Ivoclar Vivadent). S-a efectuat un detartraj minuțios și s-a acordat o atenție deosebită pentru îmbunătățirea și întreținerea igienei orale.

După efectuarea detartrajului și obținerea recesiunii fenomenelor parodontale, s-au îndepărtat obturațiile de la nivelul dinților 3.6 și 3.7. Designul preparației a fost influențat de obturațiile existente, poziția contactelor ocluzale și de materialul de restaurare selectat.

În ceea ce privește dimensiunile minime necesare pentru preparațiile inlay-urilor ceramice pe dinții posteriori, acestea sunt: 1.5-2 mm adâncime minimă, 1-1.5 mm reducere axială și 2 mm lățimea istmului. Aceștia sunt parametrii care definesc o preparație adecvată, care asigură fiabilitatea restaurației. Lățimea istmului (2 mm) minimizează riscul de fractură, indus de stresul generat de forțele ocluzale. O grosime insuficientă a materialului va conduce la apariția fracturii. Lățimea mai mică de 2 mm

a istmului, crește riscul de fractură a materialului ceramic în prezența forțele ocluzale la care sunt supuși dinții posteriori.

Pereții axiali s-au realizat cu o ușoară divergență spre ocluzal de aproximativ 6° , pentru a facilita inserția și dezinserția inlay-ului, precum și pentru refluarea cimentului. De asemenea, marginile preparațiilor nu au fost bizotate, iar pragul a fost plasat juxtagingival pe suprafețele meziale ale dinților 3.6 și 3.7.

După ce s-au verificat preparațiile s-a trecut la amprentare. Tehnica de amprentare s-a realizat în 3 timpi: amprenta arcadei de lucru, amprenta arcadei antagoniste și înregistrarea ocluziei. Pentru amprenta arcadei de lucru s-a folosit un material de precizie, polivinil xyloxan (Express XT Putty Soft și Express XT Regular Body), utilizând tehnica wash (Fig. 2 și 3).



Fig. 2 și 3. Amprenta arcadei de lucru

S-a ales culoarea A2 la lumină naturală, apoi s-au protejat cavitățile prin obturații provizorii. Pe baza amprentelor, în laborator s-au realizat modelele de lucru, pe care s-au modelat viitoarele piese protetice (Fig 4). Machetele au fost ambalate în vederea obținerii tiparului, pentru injectarea ceramicii la o temperatură înaltă, obținându-se astfel inlay-urile ce pot fi observate în figura 5.



Fig. 4. Realizarea machetelor pe modelul de lucru



Fig. 5. Aspectul inlay-urilor presate

S-a efectuat o verificare a inlay-urilor pe model, astfel încât să prezinte o bună adaptare marginală, un relief ocluzal corespunzător și să fie lustruite (Fig. 6). Ulterior s-au verificat intraoral punctele de contact interdental cu hârtie de articulare, acordând o atenție deosebită adaptării marginale.



Fig. 6. Aspectul final al inlay-urilor pe model

Pentru cimentarea inlay-urilor s-a folosit Variolink Esthetic DC (Ivoclar Vivadent). Inlay-urile au fost gravate cu acid fluorhidric 9,5% , conform producătorului (Ivoclar Vivadent) și au fost condiționate cu ajutorul unui material pe bază de silan (Monobond Ivoclar Vivadent).

Pentru asigurarea unui mediu propice cimentării, a fost aplicată diga. S-au curățat minuțios cavitațiile, care apoi au fost gravate cu acid fosforic 37%, timp de 15-30 secunde, urmând a fi ulterior spălate și uscate. S-a aplicat adezivul la nivelul pereților cavității conform producătorului, timp de 20 secunde , urmând fotopolimerizarea timp de 10 secunde.



Fig. 7. Aspectul final al inlay-urilor în cavitatea bucală

Pentru cimentare s-a folosit cimentul Variolink Esthetic DC (Ivoclar Vivadent), culoarea neutral. S-a fotopolimerizat timp de o secundă, s-a îndepărtat excesul de ciment, s-a aplicat glicerină pe marginile preparațiilor, apoi s-a fotopolimerizat fiecare suprafață. La final s-a îndepărtat diga, realizându-se verificarea ocluziei și finisarea inlay-urilor cu polipanturi (Fig.7).

Discuții

În ceea ce privește inlay-urile ceramice, evoluția rapidă a materialelor, a metodelor și a tehnologiilor asociate le recomandă ca fiind de elecție, în special din punct de vedere estetic. Cu toate acestea friabilitatea ceramicii rămâne un factor limitant care poate fi minimizat printr-un design corespunzător al preparației.

Hayashi și al. au publicat o recenzie asupra trialurilor clinice prospective bazate pe studiul inlay-urilor ceramice între 1990 și 2001. Consecutiv studiului său, Pol și Kalk au publicat o recenzie ulterioară analizând literatura de specialitate din perioada 2001-2009. În ceea ce privește longevitatea inlay-urilor ceramice, aceste recenzii nu au relatat nici o diferență între ceramică și alte materiale, în primul an postoperator. Mai multe trialuri clinice au demonstrat rate de supraviețuire promițătoare. Un studiu prospectiv pe o durată de 10 ani asupra inlay-urilor IPS Empress a raportat o probabilitate de supraviețuire de 80-95% (5).

Revizuirea acestei părți din literatură, s-a ajuns la consensul că în condiții normale, inlay-urile ceramice colate, cu margini plasate la nivelul smalțului, pot rezista în mod rezonabil 8-10 ani. În condiții favorabile, rata de supraviețuire poate fi mai mare (5).

O serie de variabile sunt impredictibile și necontrolabile: calitatea structurilor dentare la care va fi colată restaurarea, forța aplicată și gradul de igienă orală, toate având impact asupra longevității. Printre variabilele pe care medicul le poate controla, se numără – desigur preparației dentare, tipul materialului de restaurare selectat și tehnica adezivă utilizată.

Concluzii

Inlay-urile integral ceramice reprezintă o alternativă la materialele de obturație directe, refăcând foarte bine punctele de contact interdentar și protejând papila interdentară de impactul alimentar. De asemenea, inlay-ul prezintă proprietăți estetice excelente, dar în același timp și un cost ridicat.

Pacientul a semnat consimțământul informat în vederea efectuării tratamentului

Referințe

1. Rosenstiel S, Land M.F., Fujimoto J. Contemporary Fixed Prosthodontics 4th Edition: Elsevier; 2006
2. Boushell LW, Ritter AV. Ceramic inlays: a case presentation and lessons learned from the literature J Esthet Restor Dent. 2009; 21(2):77-87.
3. Khalil AA, Abdelaziz KM. Bonding values of two contemporary ceramic inlay materials to dentin following simulated aging. J Adv Prosthodont. 2015 Dec; 7(6): 446–453.
4. Ayse Gozde T, Metin S, Mubin U. Evaluation of adaptation of ceramic inlays using optical coherence tomography and replica technique. Braz Oral Res. 2018 Feb 1;32:e005.
5. Hopp CD, Land MF. Considerations for ceramic inlays in posterior teeth: a review. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2013; 5: 21–32.

Stop cardio-respirator după administrare de amiodaronă intravenos

Sabina Istratoaie, Gabriel Cismaru

¹Cardiologie Recuperare, Departamentul 5, Medicină Internă, Universitatea de Medicina și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.

Introducere

Amiodarona este unul din cele mai folosite medicamente antiaritmice. Încadrat în clasa III Vaughan-Williams, este un derivat iodat de benzofuran. Un comprimat de 200 mg de amiodaronă conține 75 mg iod, care reprezintă aproximativ de 500 de ori mai mult iod decât aportul zilnic recomandat (1). Acest exces de iod a fost incriminat în reacțiile anafilactice determinate de amiodaronă la pacienții alergici la iod. Metaboliții descoperiți sunt cel puțin 11 care și ei pot fi responsabili de reacțiile adverse ale amiodaronei (metabolit activ: desetilamiodarona). Anafilaxia este o reacție severă de hipersensibilitate care se poate complica cu stop cardiac. În practica medicală șocul anafilactic la amiodaronă apare rar și există puține date în literatură privind acest subiect (2-7).

Prezentare de caz

Pacienta în vârstă de 76 ani din mediul rural, a fost internată în secția de cardiologie pentru dispnee de efort apărută în urmă cu 3 săptămâni și dispnee de repaus în urmă cu 3 zile. Este cunoscută cu hipertensiune arterială esențială în tratament cu inhibitor de enzimă de conversie și cu diabet zaharat tip 2 sub tratament cu antidiabetice orale, fără antecedente de astm sau alergii alimentare/medicamentoase. În urmă cu 3 săptămâni a fost spitalizată în serviciul nostru unde s-a evidențiat flutter atrial cu transmitere rapidă și s-a început tratament

betablocant, digitalic și anticoagulant. Nu s-a încercat conversia deoarece bolnava nu a putut preciza debutul exact al aritmiei. A fost lăsată la domiciliu cu tratament anticoagulant, dar persistența simptomelor a determinat reinternarea.

Pacienta neagă consumul de tutun sau alcool. Ca și condiții de viață și de muncă, este pensionară, fostă lucrătoare comercială.

Examenul obiectiv a relevat obezitate grad I, zgomote tahiaritmice cu o frecvență de 150/min, absența suflurilor cardiace, absența deficitului neurologic. Tensiunea arterială a fost de 130/80mmHg. EKG a decelat flutter atrial 2:1 cu frecvența de 140/min. Examinările de laborator au evidențiat probe renale, hepatice, tiroidiene, ionograma, hemograma și coagulograma (INR=2,47) în limite fiziologice. Ecocardiografic VS nedilatată (50/30 mm), ușor hipertrofiată, cu funcție sistolică bună (FE=58%), AS ușor dilatat (42 mm) fără valvulopatii semnificative, fără colecție pericardică.

Diagnosticul final a fost de: Flutter atrial cu transmitere rapidă, Insuficiență ventriculară stângă, HTA esențială grad 2 cu risc cardiovascular înalt, DZ tip 2 reglat cu biguanide, Obezitate grad I.

În fața unei paciente cu flutter atrial 2:1 responsabil de fenomenele de IVS acut, deoarece frecvența cardiacă rămâne rapidă la creșterea dozelor de betablocant și digoxin, se decide conversia medicamentoasă a aritmiei cu amiodaronă. Astfel după ce s-a realizat în prealabil anticoagulare cu acenocumarol la domiciliu timp de 3 săptămâni cu un INR terapeutic > 2, s-a inițiat în spital tratament cu amiodaronă iv 300 mg în 30 minute, ulterior 900 mg/24ore.

După primele 30 de secunde de infuzare pacienta prezintă stop cardio-respirator – pe monitor cu ritm idioventricular 20/min, ulterior asistolă. S-au început rapid manoperele de resuscitare (masaj cardiac extern), ulterior ventilație pe balon și intubare oro-traheală (nu s-a decelat edem al limbii sau glotei, manopere de intubare s-a efectuat cu ușurință) și s-a administrat adrenalina pe vena antecubitală stângă (1 fiola la aprox. 5 minute). Deși nu a prezentat manifestări urticariene cutanate, stridor

sau wheezing, s-a administrat HHC iv și încărcare volemică în probabilitatea unei reacții anafilactice. După 30 minute în care ritmul a rămas neschimbat (asistolă), s-a decis cateterizarea unei vene centrale, fiind aleasă vena femurală dreaptă (atât pentru ușurința manoperei cât și pentru a putea continua masajul cardiac extern). Prima fiolă de adrenalină pe cale femurală a produs FiV, care a fost defibrilat cu succes printr-un șoc electric extern de 360 J. Pacienta a trecut în flutter cu transmitere rapidă 180/min și s-a palpat puls periferic, după care semnele vitale au arătat o TA care a urcat treptat la 80/40mmHg -> 90/50 și ulterior s-a stabilizat la 120/70mmHg, frecvența cardiacă menținându-se la 150-180/min și GCS 7 din 15. Ulterior pacienta a dat semne de trezire, dar s-a decis menținerea intubării oro-traheale și sedare cu Midazolam (1 fiolă) alături de miorelaxare cu Esmeron (100 mg). S-a continuat administrarea adrenalinei pe injectomat 0,1 micrograme/kg/min pentru următoarea oră, după care s-a înlocuit cu Dopamină (10 micrograme/kg/min). S-a montat sondă urinară cu declanșarea unei diureze de 500 ml. S-a transferat pacienta pe secția de ATI unde s-a detubat în condiții de siguranță la 72 ore. CT cranian efectuat la 5 zile postresuscitare nu a evidențiat leziuni hemoragice sau ischemice recente, ci doar lacunarism cerebral și atrofie cerebeloasă moderată. Examenul neurologic nu a evidențiat semne neurologice de focar (la 15 zile după eveniment).

De menționat ca EKG postresuscitare a evidențiat flutter atrial 2:1, apoi 3:1 140/min, subdenivelare ST 2-3mm în V3-V6 și 2 mm în D2, D3, AVF (figura 1) cu conversie spontană la RS, 80/min, fără modificări ST-T (figura 2). În dinamică după 2 săptămâni, a repetat episoade de flutter atrial cu frecvențe rapide 140-150/min, alternând cu bradicardie sinusală (35-45/min) pentru care s-a implantat stimulator definitiv Medtronic Relia unicameral.



Figura 1. Electrocardiografia postresuscitare



Figura 2. Electrocardiografia după conversie la ritm sinusal

Discuții

În cazul pacientei noastre doua aspecte merită a fi discutate:

1. Diferențierea între o reacție anafilactică la amiodaronă sau un efect secundar al antiaritmicii.

Prospectul produsului menționează ca și efecte adverse cardio-vasculare la administrarea parenterală a amiodaronei: hipotensiune (20%), bradicardie (6%), stop cardiac (4%), asistolă, disociație electromecanică (3,5%), șoc cardiogen (3%), bloc atrioventricular total (1%) (8). Astfel procentul reacțiilor adverse severe de tipul stopului cardiac, disociației și asistolei este relativ mare (7,5%) pentru un medicament care se utilizează uneori intravenos fără o monitorizare corespunzătoare. Ca și reacții alergice se menționează: prurit, parestezii, dispnee, edem al feței, gurii, buzelor, limbii, angioedem, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic. Aceste reacții alergice pot fi datorate produsului în sine, metaboliților, sau iodului din structura amiodaronei.

Este cunoscut faptul că 80-90% din cazurile de anafilaxie se însoțesc de simptome și semne cutanate. Cu toate acestea, diagnosticul de anafilaxie se pune doar în condițiile afectării unuia sau a celor doua organe vitale și anume sistemul cardiovascular și cel respirator. În consecință Consensul de Anafilaxie (9) menționează ca prim criteriu de anafilaxie simptomele cutanate (prurit, eritem, urticarie, edem al buzelor, uvulei), dar însoțite de cel puțin un simptom respirator (dispnee, stridor, wheezing, bronhospasm, hipoxemie) și disfuncție de organ (scăderea tensiunii arteriale, colaps, sincopă). Pacienta noastră nu a prezentat manifestări cutanate de anafilaxie, astfel efectul secundar nu poate fi clasat în rândul reacțiilor alergice.

Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology precizează că testul cutanat la medicamente (inclusiv Amiodaronă) nu are valoare predictivă pentru un viitor eveniment anafilactic (10). La anumite medicamente reacția alergică este determinată de către metabolitul produsului, care pentru majoritatea antiaritmicii este încă

necunoscut. Deci testele cutanate care se efectuează uzual în spital sunt de fapt doar un test de provocare: dacă rezultatul este pozitiv se contraindică utilizarea medicamentului; pe de altă parte un test negativ nu are valoare predictivă pentru o eventuală reacție anafilactică. În plus, deoarece reacțiile alergice la amiodaronă sunt foarte rare, testarea cutanată la amiodaronă nu este nici obligatorie, nici necesară anterior administrării produsului.

În ceea ce privește iodul din compoziția amiodaronei, deși nu credem că există reacții alergice datorate în sine atomului de iod, ci mai degrabă excipienților (când astfel de alergii sunt descrise în literatură), menționăm că testarea la antisepticele iodate de tipul betadinei (care conține aprox. 10 mg iod activ/ml) a fost negativă la pacienta noastră.

Nu a fost descris în literatura medicală un caz de stop cardiorespirator prin asistolie după administrare iv de amiodaronă ce a supraviețuit după resuscitare prelungită (>30 minute). Am considerat bradicardizarea extremă și asistola ca fiind efecte secundare ale amiodaronei, ținând cont totuși că doza de amiodaronă administrată a fost foarte mică. Totodată, digoxinul administrat anterior tentativei de conversie, la o pacienta care avea boală de nod sinusal nemanifestă clinic, poate accentua efectele amiodaronei. Disfuncția sinusală nu s-a suspectat inițial deoarece s-au evidențiat doar frecvențe ridicate, greu de controlat cu bradicardizante uzuale.

La un bolnav cu boală de nod sinusal este necesară efectuarea cardioversiei (electrice sau medicamentoase) sub protecție de cardiostimulare temporară mai ales dacă în prealabil s-a administrat digoxin.

2. Abordul periferic venos versus abordul central în cursul resuscitării

Ghidul de Resuscitare ERC din 2015, ca și cel precedent (din 2010) recomandă utilizarea căii venoase periferice pentru administrarea medicației și a fluidelor în cursul suportului vital avansat, în favoarea celei centrale. Argumentează preferința prin rapiditatea inserției unei linii periferice și cvasiabsența complicațiilor la locul

puncției venoase. Pe de altă parte inserția unei linii venoase centrale, poate fi însoțită de complicații locale și pe de altă parte ar întrerupe masajul cardiac extern ducând inevitabil la scăderea perfuziei cerebrale și coronariene, precum și a eficacității manoperelor de resuscitare (11).

Noi credem totuși în avantajul unei linii venoase centrale: cu toate că am utilizat calea periferică pentru administrarea medicației, după injectarea în mod repetat a Adrenalinei, aceasta nu a fost eficace pacienta rămânând 30 de minute în asistolă. După prima fiolă injectată în sistemul central ritmul s-a schimbat în FiV – care a fost cu succes defibrilat.

O observație interesantă este faptul că pulsul femural palpabil în timpul masajului cardiac extern este mai degrabă venos decât arterial (12). Conceptul a fost sugerat încă din 1983 când Coletti și colab (13) au clampat la câini vena femurală în timpul masajului cardiac extern și au observat absența pulsațiilor femurale. Pe de altă parte la clamparea arterei femurale, pulsațiile au persistat. În 1994, Connick și Berg(14) au pus în evidență puls femural palpabil la copii cu aorta clampată în timpul masajului cardiac intern; acesta este datorat pulsațiilor venei femurale.

Ecografia Doppler venoasă demonstrează în mod indubitabil că pulsul care se palpează la nivel inghinal în timpul resuscitării este venos. Mai probabil presiunea intratoracică dezvoltată în cursul masajului cardiac extern se transmite mult mai ușor la nivelul venelor care au un perete mai subțire și distensibil decât peretele muscular mai gros al arterei femurale.

Din aceste considerente credem că plasarea unei linii femurale în condiții de siguranță este mult mai rapidă dacă se ia ca și reper pulsul femural în timpul resuscitării. Studiul lui W.M Hilthy (12) a observat diferența în timpul necesar puncției venei femurale (“timp de apariție a sângelui în seringă”) dintre două tehnici diferite: puncționarea venei medial față de pulsul palpat în timpul resuscitării în 64,3 secunde comparativ cu puncționarea venei la nivelul pulsațiilor inghinale în 9,8 secunde.

În cazul pacientei noastre s-a utilizat tehnica puncției mediale fără a se localiza vena, ulterior acul a fost direcționat spre locul pulsațiilor, cu cateterizarea facilă a venei femurale drepte. Prin această tehnică se evită puncționarea arterei, complicație locală care poate deveni importantă la pacienții cu tulburări de coagulare. Astfel manevra de cateterizare a venei femurale în timpul resuscitării poate fi o manevră simplă dacă medicul cunoaște ca pulsațiile femurale sunt ale venei și nu ale arterei, iar masajul cardiac extern poate fi continuat pe timpul manoperei, cu atât mai mult cu cât ajută operatorul la identificarea vasului țintă.

Suntem în favoarea unui cateter femural în timpul resuscitării datorită avantajelor comparativ cu cel jugular sau subclavian, care necesită adesea întreruperea masajului cardiac extern. Ulterior deoarece acesta prezintă risc infecțios fiind localizat în regiunea inghinală și pentru a permite mobilizarea pacientului, considerăm utilă schimbarea acestuia cu unul inserat în sistemul cav superior (procedură care va putea fi efectuată în condiții de calm, cu bolnav sedat, intubat și stabil hemodinamic). De menționat ca linia venoasă femurală montată de noi în condiții de urgență a fost ulterior înlocuită pe secția de ATI cu un cateter jugular, pentru confortul pacientei.

Concluzii

Am prezentat un caz de stop cardio-respirator după administrarea i.v. de amiodaronă. Acesta a fost favorizat de preexistența bolii de nod sinusal (pe care nu am bănuțit-o până la producerea incidentului) și de administrarea de digoxin anterior tentativei de conversie.

Deși ghidul de Resuscitare ERC 2015 recomandă cateterizarea unei vene periferice în timpul manoperelor de resuscitare, considerăm că o cale femurală este mai eficientă pentru administrarea medicației și a fluidelor.

Asistola peste 30 minute nu trebuie să fie un criteriu absolut de abandonare a resuscitării, cu condițiile de apariție a stopului trebuie cântărite pentru fiecare pacient în parte pentru a putea decide continuarea sau abandonarea manoperelor.

Pacientul și-a dat acceptul sa fie publicate imagini și informații medicale privitoare la descrierea cazului său clinic. Pacientul și-a dat acceptul ca informațiile sa fie folosite pentru instruirea studenților, a medicilor rezidenți și specialiștilor cu condiția să nu fie prezentate poze cu chipul său.

Referințe

1. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: A review. *Can J Cardiol.* 2009 Jul; 25(7): 421–424.
2. Özcan KS, Zengin A, Tatlısu A, Arugarıslan E, Nurkalem Z. Anaphylactic shock associated with intravenous amiodarone. *Journal of Cardiology Cases* 9 (2014) 61–62.
3. Okuyan H, Altın C, Arihan O. Anaphylaxis during intravenous administration of amiodarone. *Ann Card Anaesth.* 2013 Jul-Sep;16(3):229-30.
4. Kurt IH, Yalcin F. Anaphylactic shock due to intravenous amiodarone. *Am J Emerg Med.* 2012 Jan;30(1):265.e1-2.
5. Lahiri K, Malakar S, Sarma N. Amiodarone-induced angioedema: report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:46–7.
6. Burches E, Garcia-Verdegay F, Ferrer M, Pelaez A. Amiodarone-induced angioedema. *Allergy* 2000;55:1199–200.
7. Fransi S, Briedis J. Anaphylaxis to intravenous amiodarone. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:578–9.
8. Productinformation. *CordaroneX(amiodarone)*. Macquarie Park, NSW: SanofiAventis; 2003. p. 1–12.
9. Simons FER, Arduşso LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.

10. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, American College of Allergy, Asthma & Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73. (IV).
11. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T et al. Adult advanced life support section collaborators (2015) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 95:100–147.
12. Hilty WM, Hudson PA, Levitt MA, Hall JB. Realtime ultrasound-guided femoral vein catheterization during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med* 1997;29:331–336.
13. Coletti RH, Harjen B, Gezdziowskis S, Soliman S, Sturges C, Raju L, Jonas E. Origin of canine femoral pulses during standard CPR (abstract). *Crit Care Med* 1983;11:218.
14. Connick M, Berg RA: Femoral venous pulsations during open-chest cardiac massage. *Ann Emerg Med* 1994;24:1176-1179.

Managementul modificărilor oro-dentare induse de radioterapie. Prezentare de caz

¹Ondine Lucaciu, ¹Alexandru Mester, ²Alexandra Iulia Irimie, ³Dragoș Apostu, ⁴Andra Piciu, ¹Radu Septimiu Campian

¹Departamentul de Reabilitare Orală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

²Departamentul de Propedeutică Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

³Departamentul de Ortopedie și Traumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

⁴Departamentul de Oncologie Medicală, Institutul Oncologic Ion Chiricuță, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania

Introducere

Incidența tumorilor maligne cu localizare la nivelul capului și gâtului este în creștere, dar mortalitatea și morbiditatea este în scădere, ca rezultat a diagnosticului precoce și al inovațiilor terapeutice apărute (1). Majoritatea acestor leziuni sunt tratate prin excizie chirurgicală, frecvent asociată cu ședințe de radioterapie.

Radioterapia are valoare terapeutică, dar se asociază cu efecte secundare nedorite, pe care medicul stomatolog are datoria să le preîntâmpine sau să le trateze. Complicațiile imediate și tardive afectează tegumentele, musculatura, glandele salivare, mucoasa cavității orale sistemul osteoarticular, aparatul dento-maxilar, la care se asociază disfagia și disgeuzia (2).

1. **Reacțiile cutanate** trec prin următoarele faze
 1. eritem cutanat
 2. radiodermită uscată
 3. radiodermită exudativă

După trecerea fazei acute, tegumentele devin atroifice, epilate, cu teleangiectazii, traumatizarea lor fiind interzisă.

2. **Manifestările mucoasei bucale.** Primele modificări constau în intensificarea vascularizației cu apariția eritemului urmat de apariția unui exudat fibrinos, inițial punctiform, care se extinde pe toată suprafața iradiată. Această manifestare orală este cunoscută ca radioepitelită exudativă. După depășirea nivelului de 40 Gy de iradiere, mucoasa începe să își revină, leziunea revenind la faza de radioepitelită eritematoasă (3, 4).

În prima săptămână post-iradiere apar modificări ale gustului, ca simptom dominant al tabloului clinic. În următoarele săptămâni apare disfagia și senzația de uscăciune la nivelul mucoasei orale asociat cu xerostomia. După ședința 30, leziunile mucoasei orale sunt foarte exprimate, epiteliul denudează corionul, mucoasa gingivală este inflamată pe fondul xerostomiei și al lipsei de igienă orală în contextul sensibilității mucoasei orale (3, 4).

3. **Manifestările glandelor salivare.** Expunerea glandelor salivare induce apariția de modificări inflamatorii și degenerative, care interesează partea secretorie seroasă. Apare un fenomen de fibroză a țesutului secretor, cu aspect de arbore mort (la sialografie). Modificările post-iradiere pot fi reversibile sau ireversibile, în funcție de doza de Gy. Inițierea terapiei ionizante se asociază cu creșterea secreției salivare, considerată ca fiind răspuns reflex la inflamația apărută. În următoarele săptămâni apare diminuarea secreției salivare până la dispariție (5). Lipsa secreției salivare induce senzația de arsură la nivelul mucoasei orale, cu dificultăți în deglutiție și masticăție. Calitatea salivei se modifică, aceasta devenind vâscoasă, având un pH acid, pierzând rolul de tampon. Reducerea cantității salivei, modificarea pH-ului, a

vâscozității, exacerbarea microflorei cariogene determină apariția numeroaselor leziuni carioase.

4. **Manifestările odontale.** Numeroasele leziuni carioase apărute în urma iradierii sunt consecința modificărilor la nivelul glandelor salivare, respectiv hipo/asialia. Principala caracteristică a acestor leziuni este viteza rapidă de evoluție și dimensiunea acestora. Debutul leziunii este la joncțiunea smalț-cement, cu aspect punctiform. Aspectul caracteristic este de dinți de abanos, cu colorație neagră datorită fenomenelor de oxido-reducere apărute în contextul modificărilor biocenozei cavității bucale. Evoluția acestor leziuni este rapidă, ducând la fracturarea dinților. Rădăcinile dentare situate intraosos nu sunt afectate de aceste modificări (3, 4, 6).

Terapia ionizantă are ca efect pierderea elementelor celulare de la nivelul parodonțiului, iar la nivelul cementului modificările sunt asemănătoare cu cele de la nivelul osului. La nivelul manșonul care învește osul, periostul, apar fenomene de endarterită și endoflebită. Osul rămânând fără vascularizație, deci fără nutriție. Atâta timp cât nu se creează o poartă de acces către os, prin extracții sau alte manopere, nu sunt probleme (3, 4, 6).

5. **Limitarea deschiderii gurii** pune probleme în realizarea tratamentelor stomatologice postiradiere (2).

Scopul acestui raport de caz este de a prezenta modificările induse de radioterapie la nivelul structurilor orale și de a arăta posibilitățile terapeutice.

Prezentare de caz

1) Date pacient

Pacient, gen masculin, vârsta 49 de ani. Se prezintă în cabinetul de medicină dentară în 2016 pentru realizarea reabilitărilor stomatologice după încheierea curei de radioterapie pentru Carcinom nediferențiat rinofaringe, T3N2M0, stadiul III, chimio tratat neoadjuvant, radiochimioterapie.

2) Istoricul afecțiunii de bază

Afecțiunea a debutat în 2013 cu obstrucție nazală și otalgie. Inițial s-a realizat operație pentru deviație de sept, ulterior simptomele persistă cu voce nazată, hipoacuzie, obstrucție nazală. În anul 2014 s-a montat tub de ventilație în timpan și s-a efectuat biopsie la nivelul rinofaringelui. În paralel s-au realizat și examinările imagistice: examen RMN și CT, care au pus în evidență prezența unei formațiuni tumorale de rinofaringe, localizată pe peretele posterior și pe bolta palatină cu extindere în fosa nazală în partea dreaptă, cu adenopatii bilaterale.

Bilanțul la distanță a fost negativ (CT T-A-P și scintigrafie osoasă). În baza investigațiilor realizate s-a pus diagnosticul de carcinom de rinofaringe T3N2M0 și s-au indicat 2 cicluri de chimioterapie neoadjuvantă tip EC cu răspuns parțial la tratament. Având în vedere extinderea bolii și tipul histologic, s-a decis radiochimioterapie concomitentă. În 2015 s-a efectuat radioterapie prin tehnica SIB-IMRT/VMAT la accelerator ELEKTA cu următoarele doze: 70 Gy/ 33 fr/ 45 de zile pe spațiul parafaringian bilateral, ganglioni retrofaringieni, spațiul pterigopalatin, jumătatea posterioară a fosei nazale, sinus maxilar, jumătatea clivusului, vălul palatin, ganglionii de la nivelul I, II, III, V, bilateral. Boost până la 66 Gy/ 33 fr/ 45 de zile pe ganglionii de la nivelul II stânga (ganglion restant postchimioterapie), 55 Gy/ 33 fr/ 45 de zile pe ganglionii de la nivelul IV și supraclavicular bilateral.

Concomitent cu radioterapia s-a administrat chimioterapie săptămânală cu scop de radiosensibilizare cu Cisplatin (4 administrări, administrările ulterioare nefiind posibile din cauza valorilor crescute ale creatininei și radioepitelitei).

Pe parcursul iradierii s-au indicat tratamente topice locale și dezinfectante bucale, tratament antialgic cu Tramadol, antibiotice. La terminarea iradierii, prezintă radioepitelită grad 3, confluentă la nivelul vălului palatin și al peretelui posterior faringian, cu disfagie gradul 2. Se alimentează cu lichide și pasirate, prezintă ușoară disfonie, radiodermită descuamativă de gradul 1 focală la baza gâtului. Pacientul slăbește în greutate 5 kg (de la 105 la 100 kg).

După încheierea chimio-radioterapiei, pacientului i se recomandă:

- igienă orală riguroasă. La nevoie spălături intraorale cu Xilină 1% diluată.

Tratament antifungic cu Nistatin 500.000 UI (3x1 comprimat/zi), tratament antibiotic.

- dietă pasirată și suplimente nutritive Fresubin, astfel încât să se acumuleze minim 1500 kcal/zi).

- continuarea tratamentului cu Tramadol 50 mg (3x1 comprimat/zi), Diclofenac supozitor (seara), Paracetamol 500 mg (3x2 comprimate/zi, timp de 2 zile).

- în caz de disfagie, se pot administra perfuzii roborante, de hidratare și asociere de corticosteroizi prin medicul de familie, medicul oncolog sau medicul dentist.

- control imagistic la 8 săptămâni de la terminarea iradierii, cu RMN de craniu și gât, consult ORL cu endoscopie nazală, consult stomatologic.

3) Conduita terapeutică dentară

În momentul prezentării în cabinetul de medicină dentară în anul 2016, pacientul prezenta alterarea funcției de alimentație, de masticăție, de autoîntreținere și estetică. Consecințele radioterapiei au fost evidențiate la examenul clinic endo-oral, pacientul prezentând dinții de abanos, modificări de culoare, leziuni extinse cu pierdere de substanță dentară (Figura 1). Asociat, s-a evidențiat hiposialia și friabilitatea mucoasei orale.

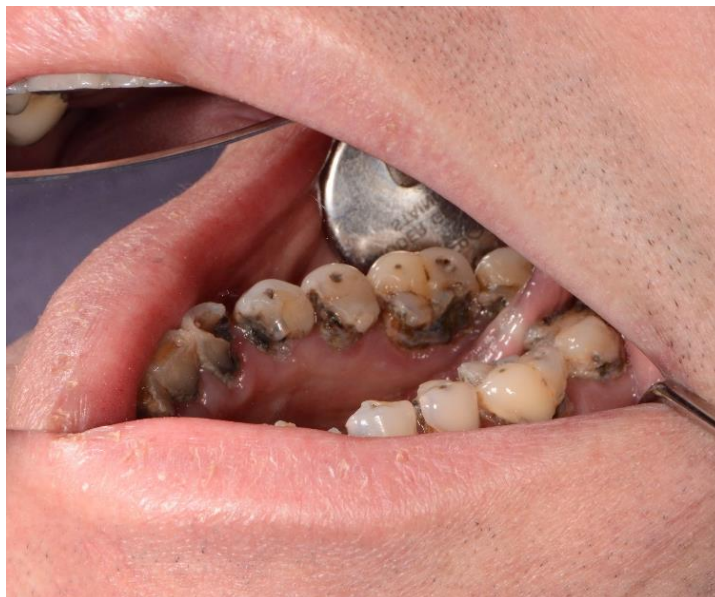


Fig. 1. Aspect endo-oral al leziunilor dentare

În vederea reabilitării funcțiilor pierdute, pentru a preveni avansarea leziunilor coroare până la interesarea camerei pulpare, respectiv fractură coronară, s-a optat pentru reconstituiri coronare prin coroane realizate pe preparații minim invazive (Figura 2).



Fig 2. Aspect endo-oral al preparatiilor dentare realizate la nivelul dinților 34, 35, 36

Reconstituirile coronare au urmărit stoparea evoluției leziunilor carioase, creșterea rezistenței unităților dentare afectate și protecția pulpară. S-a urmărit refacerea zonei de sprijin (premolari, molari), cu rol esențial în masticăție și refacerea aspectului estetic(Figura 3, 4).



Fig. 3. Aspectul reabilitărilor protetice

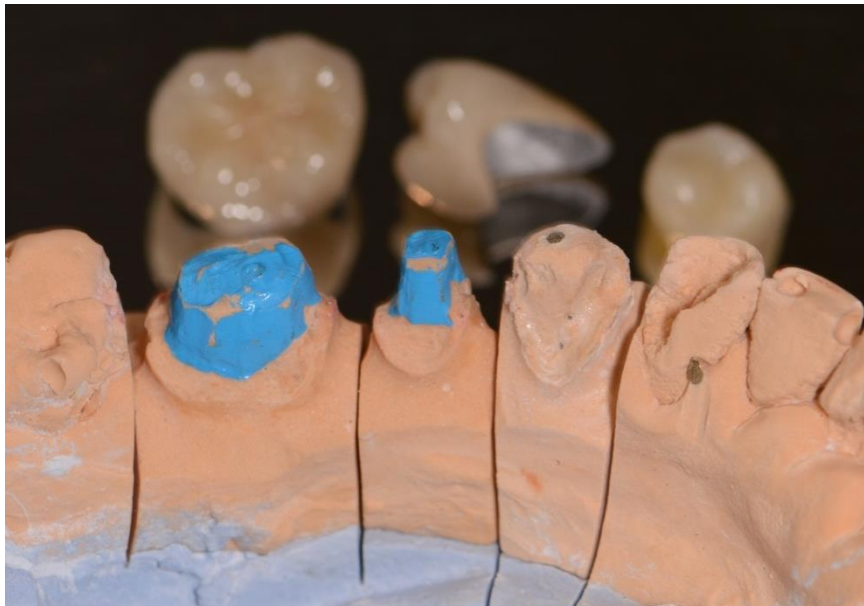


Fig. 4. Aspectul reabilitărilor protetice pe modelul de lucru, cu evidențierea preparațiilor dentare

Reabilitările protetice metalo-ceramice au fost cimentate cu ciment glass-ionomer, și ajustate în ocluzie (Fig. 5, 6). Se observă adaptarea corectă cervicală, refacerea punctului de contact și asigurarea nișei parodontale.



Fig. 5. Apectul intraoral al reabilitărilor cimentate (zona vestibulară)



Fig. 6. Apectul intraoral al reabilitărilor cimentate (zona linguală)

Discuția cazului

Raportul lui Calman cu privire la atitudinea față de pacienții oncologici, pune accent pe nevoia de tratament care să asigure longevitate asociată cu calitatea vieții (7). Îngrijirea cavității orale permite menținerea funcțiilor pacientului și prin aceasta contribuie la reinsertia socială post-radioterapie sporind calitatea vieții (8).

Medicul stomatolog are un rol esențial în asigurarea calității vieții pacienților cu leziuni maligne, aflați în tratament oncologic, cu implicații în funcționalitatea aparatului dento-maxilar, alterând confortul pacientului. Tratamentele stomatologice trebuie să fie cuprinse în complexitatea abordării unei echipe interdisciplinare (3, 4). Protocolul propus în Oncological Guidelines 2012 cuprinde 3 faze:

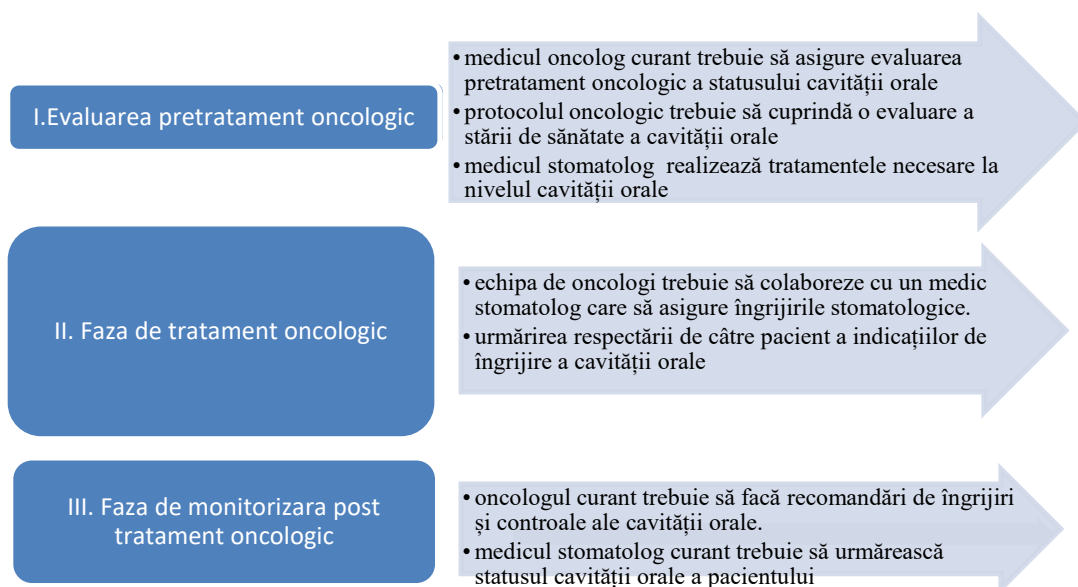


Fig. 7. Protocolul de monitorizare interdisciplinară a pacientului oncologic (3).

I. Evaluarea statusului cavității orale pre-tratament oncologic cuprinde:

- Identificarea afecțiunilor de la nivelul cavității orale și a posibililor factori de risc.

- Îndepărtarea focarelor infecțioase dentare prin extracția dentară cu 3 săptămâni pre-inițierea terapiei oncologice.
- Restaurarea leziunilor carioase cu extindere mică sau mijlocie. În cazul dinților cu leziuni profunde se recomandă îndepărtarea focarului dentar.
- Îndepărtarea spinelor iritative. Pacienții purtători de proteze mobilizabile, trebuie să fie atent examinați ca proteza să nu producă leziuni de decubit. Li se recomandă întreruperea purtării protezei sau purtarea doar pe timpul nopții.
- Rezolvarea inflamației gingivale prin îndepărtarea plăcii bacteriene prin tehnici de detartraj și periaj profesional.
- Întreruperea terapiei ortodontice.
- Pregătirea pacientului pentru posibilele reacții adverse ale terapiei oncologice
- Instructaj de igienă orală asociat cu stabilirea unei diete.
- Realizarea de amprente pe baza cărora se realizează gutiere de fluorizare.
- Elaborarea unui plan de menținere a igienei orale, de tratamente preventive și de dispensarizare.
- Stabilirea colaborărilor multidisciplinare pentru a reduce simptomele orale și sechelele (3, 4, 6, 9).

II. În timpul tratamentului oncologic (radioterapie și/sau chimioterapie) se recomandă

- Controale periodice la medicul stomatolog
- Protocoale riguroase de igienizare dentară efectuate de pacient.
- Utilizarea de apă de gură pe bază de clorhexidină, fără alcool
- Utilizarea gutierelor de fluorizare cu aplicare în prize de 10 min de două ori pe zi.
- Antifungice în situația diagnosticării candidozei orale.
- Reducerea xerostomiei prin administrarea de pilocarpină

- Igienizarea se poate face cu tifon îmbibat în clorhexidină în situația în care mucoasa orală este prea sensibilă,
- Evitarea tratamentelor stomatologice.
- Evitarea consumului de alimente cu efect iritant asupra mucoasei orale (3, 4, 6, 9).

III. Dispensarizarea post-terapie oncologică

- Terapia leziunilor parodontale, identificarea posibililor patogeni atipici.
- Herpesul labial se poate croniciza, Aciclovir local este eficient.
- Restaurările dentare trebuie să fie minim invazive și să reabiliteze funcțiile aparatului dento maxilar.
- Extracțiile dentare se pot efectua doar cu lambou mucozal.
- Limitarea protezelor mobilizabile la purtarea pe timpul zilei.
- Realizarea de proteze obturator în cazul defectelor de țesut dur și moale, ajustarea regulată a acestora.
- Continuarea terapiei pentru xerostomie (3, 4, 6, 9).

Radioterapia la nivelul capului și gâtului determină multiple efecte secundar neplăcute, care au impact negativ asupra stării generale și a calității vieții. Prevenirea și reducerea acestor efecte secundare este foarte importantă datorită scăderii mediei de vârstă la care apar leziunile cu potențial malign. Este imperativ ca pacienții oncologici să fie pregătiți din punct de vedere stomatologic pentru ședințele de radioterapie. Scopul evaluării pre-radioterapie și a tratamentelor curative pre radioterapie este de a limita efectele nefavorabile ale terapiei ionizante pe de o parte și de a asigura funcționalitatea aparatului dento-maxilar pe de altă parte (3, 4, 6, 9).

Cazul prezentat este a unui pacient care nu a fost evaluat din punct de vedere stomatologic pre terapie ionizantă. Pacientul nu a fost pregătit din punct de vedere stomatologic pentru a diminua efectele radioterapiei. Rezultatul neaplicării protocolului “The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and/or Bone Marrow Transplantation. Clinical Guidelines. Updated

2012” a dus la diagnosticarea la 2 ani post-radioterapie a pacientului cu multiple leziuni carioase, cu aspect caracteristic terapiei ionizante (4).

Numeroasele afectări dentare au pus probleme de conduită terapeutică în contextul patologiei de bază a pacientului și a modificărilor induse de radioterapie. Salvarea dinților este imperativă, pacientul având nevoie de unitățile dentare pentru reluarea funcției de masticație (3, 4).

Pe fondul radioterapiei, efectuarea extracțiilor dentare este indicat a fi evitată, asociindu-se cu o rată crescută de osteoradionecroză. De asemenea este contraindicat să se realizeze, protezarea edentațiilor prin lucrări mobilizabile. Tratamentele endodontice sunt de asemenea de evitat având o rată crescută de eșec pe fondul endarteritei și a imunității scăzute a pacientului. În acest context am optat pentru realizarea unor preparații minim invazive, la distanță de camera pulpară la nivelul cărora am cimentat coroane metalo ceramice și un overlay compozit. Restaurările realizate au reabilitat funcția de masticație oferind și protecția structurilor pulpare (3, 4).

În contextul actual, al creșterii incidenței leziunilor maligne la persoane tinere, se impune implementarea protocoalelor de prevenție și tratament a leziunilor orale în contextul abordării interdisciplinare. Prezentarea acestui caz clinic dorește să sublinieze importanța evaluării și pregătirii cavității orale pretratament iradiant. Reabilitarea pacientului post-terapie iradiantă este dificilă, costisitoare și ridică mari probleme în stabilirea planului de tratament.

Concluzie

Implementarea protocoalelor standardizate de abordare a pacienților oncologici reduce riscul instalării efectelor secundare ale radioterapiei. În situația nerespectării acestora medicul stomatolog trebuie să realizeze reabilitările protetice care să restaurează funcțiile pierdute, oferind posibilitatea reinsertiei sociale a pacientului și asigurând o calitate a vieții corespunzătoare.

Aknowledgements

Alexandru Mester, Andra Piciu, Alexandra Iulia Irimie și Dragos Apostu au contribuit în mod egal la acest manuscris. Alexandru Mester și Dragos Apostu au primit Proiecte de Cercetare Doctorală (PCD 2017-2018), contract nr. 1680/11/19.01.2018 și contract nr. 7996/21.03.2018), oferite de către Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Romania.

Referințe

1. Carvalho CG, Medeiros-Filho JB, Ferreira MC. Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. *Support Care Cancer* 2018 .
2. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. *Br Dent J* 218(2):65-8.
3. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015;23(1):223-36.
4. Kumar N, Brooke A, Burke M et al. The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and/or Bone Marrow Transplantation. 2012. Available from <https://www.rcseng.ac.uk/-/media/files/rcs/fds/publications/oncology-guidelines-october-2012.pdf>
5. Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res* 1977; 56: 99-104.

6. Rotaru A. Urgente, riscursidificultati in practicastomatologica. First Edition. Cluj-Napoca:Editura Dacia;1992.
7. Calman K, Hine D. A Policy Framework for Commissioning Cancer Services: A report bythe expert advisorygroup on Cancer totheChief Medical Officers of England and Wales. Department of Health, 1995.
8. Vaughan ED. An analysis of morbidityfollowing major headand neck surgerywith particular referencetomouthfunction. Journal of MaxillofacialSurgery 1982;10:129-34.
9. Baciut G, Baciut M, Campian RS et al. ReabilitareOrala. First Edition. Cluj-Napoca:EdituraMedicalaUniversitara Iuliu Hatieganu;2002.

Litiază coledociană la un pacient cu tulburare cognitivă severă.

Caz clinic complex geriatric

**¹Antonia Eugenia Macarie, ¹Valer Donca, ²Juwan Khlaif,
³Ștefan Cristian Vesa**

¹Disciplina Geriatrie-Gerontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

³Disciplina Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie clinică, Universitatea
de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Îmbătrânirea populației este un fenomen inevitabil, accelerat și de actualitate în lumea dezvoltată. Îmbunătățirea sistemului medical, a condițiilor de viață și nutriției, alături de scăderea fertilității, creșterea speranței de viață și scăderea mortalității cauzate de bolile infecțioase, au dus la schimbări semnificative demografice. Statisticile furnizează dovezi conform cărora proporția persoanelor în vârstă va crește considerabil în următoarele decenii. Până în 2050, în Europa se estimează că mai mult de un sfert din populație va avea vârsta peste 65 de ani.

Fenomenul îmbătrânirii populației a dus la o creștere semnificativă a prevalenței bolilor cronice, comorbiditățile, afecțiunilor dizabilitante și a necesității serviciilor de reabilitare și îngrijire medicală. Persoanele vârstnice sunt adesea diagnosticate cu două sau mai multe boli cronice concomitent. În cele mai multe dintre cazuri, patologiiile se încadrează în categoriile bolilor cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central, tulburărilor metabolice și de natura oncologică; printre acestea regăsindu-se și principalele cauze de deces în țările dezvoltate.

Prezența mai multor patologii asociate afectează starea clinică a pacienților, exacerbează simptomele, duce la dizabilitate fizică și o calitate scăzută a vieții. Mai mult decât atât, comorbiditățile determină necesitatea utilizării polipragmaziei, scăderea eficienței terapeutice, apariția reacțiilor adverse la medicamente și, în final, și la creșterea riscului de mortalitate.

Date fiind circumstanțele prezentate mai sus, un pacient vârstnic este un pacient cu un cadru clinic complex și ambiguu, astfel că stabilirea unui diagnostic precis poate deveni pe cât de dificilă, pe atât de necesară.

Prezentare de caz

Pacient în vârstă de 81 de ani, se internează adresat de medicul de familie pentru următoarele acuze:

- alterarea stării generale
- dureri la nivelul coloanei vertebrale dorsolombare, articulațiilor coxofemorale
- dureri abdominale difuze
- inapetență
- imobilizare la pat

Cooperarea cu pacientul este dificilă, anamneza incertă, fără posibilitate de a furniza date cronologice clare, fără documentație medicală. Singurul tratament urmat este cu Noliprel pentru hipertensiune arterială.

La examenul obiectiv se notează: pacient subponderal, IMC 18 kg/m², dezorientare temporală, comunicare dificilă, tegumente uscate, palide, pliu cutanat leneș, ulcerații la nivelul antebrățelor, gambei drepte și halucelui stâng, durere la mobilizarea pasivă a coloanei vertebrale dorsolombare și articulațiilor coxofemorale, murmur vezicular prezent bilateral, zgomote cardiace ritmice, AV 80/min, TA 150/80 mm Hg, abdomen cu sensibilitate difuză la palparea superficială și profundă, zgomote intestinale prezente.

Diagnosticul clinic de etapă

Sindrom dureros abdominal nespecific

HTA esențială stadiul I cu risc adițional moderat

Tulburare cognitivă moderată/severă

Coxartroza bilaterală

Cașexie

Ulcerații multiple

Analize sangvine la internare au relevat :

- valori normale : VSH, amilază, vitamină B12, folat seric, feritină, PSA, hormoni tiroidieni, ioni serici, sumar urină, coagulograma, AgHbs, anticorpi anti HCV
- Hemoglobină 9,7 g/dl
- Hematii $3.27 \cdot 10^6 / \text{mm}^3$
- CHEM 33,4 g/dl
- HEM 29,8 pg/cel
- VEM 89 fL
- Leucocite $10.8 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$
- Trombocite $152 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$
- ALAT 64 UI/L
- ASAT 47 UI/L
- Bilirubină totală 1,19 mg/dl
- FA 1214 UI/L
- GGT 1190 UI/L
- LDH 347
- Colesterol total 131 mg/dl
- HDL-colesterol 26 mg/dl
- Proteină totală 5,2 g/dl

- Uree 69 mg/dl
- Creatinina 0,92 mg/dl
- Examen citologic frotiu sangvin: anizocitoză cu normo și microcite; hipocromie ușoară; poikilocitoză cu rare eliptocite

ECG - ritm sinusal, AV 70', ax QRS la -40 grade, QS V1-V4, hemibloc anterior superior

La **Rx toracic** se menționează cooperarea dificilă, cord cu indice cardiotoracic crescut; aorta dilatată, derulată, cu buton proeminent; mediastin superior lărgit, vascular; opacități hilare inapreciabile; creșterea transparenței ambilor câmpuri pulmonari

Consultul dermatologic stabilește diagnosticul de eczemă cronică a mâinilor, ulcere cronice gamba dreaptă și haluce stâng; detalii examinare : leziuni scuamo crustoase, uscate pe dosul mâinilor; două ulcere de 2-3 cm, rotunde acoperite de cruste galben-brune, aderente, localizate pe fața laterală gambei drepte; nu se evidențiază alte leziuni la nivelul gambelor; o ulcerăție rotundă acoperită de o crustă neagră pe halucele stâng. Recomandări: Rp/ Uree 6 g, Gentamicină f 40 mg/ml I, Vitamina A f I, insulină 25 UI, vaselină 30 g, DS ext. 1x1 aplicări/zi pe ulcere sub pansament

Ecografia cardiacă relevă : aortă ascendentă 43 mm, atriu stâng 43 mm, ventricul drept 23 mm, sept interventricular 12 mm, perete posterior ventricul stâng 12 mm, ventricul stâng 41/28 mm, FEVS 50%, hipokinezie inferolaterală și septală distală; valve aortică și mitrală cu modificări denerative, insuficiență mitrală grad I, insuficiență aortică grad I, insuficiență tricuspidiană minoră, gradient ventricul drept – atriu drept 6 mm Hg; fără colecție pericardică, vena cava inferioară nedilatată, compliantă; concluzie: hipertrofie ventriculară stângă, ventricul stâng cu tulburare de cinetică segmentară, cu funcție sistolică păstrată; insuficiență aortică grad I, insuficiență mitrală grad I.

Ecografia abdominală este dificilă în condițiile de meteorism important și relevă colecist cu sediment, anse intestinale destinse cu peristaltism accentuat.

CT abdomen și pelvis nativ și cu substanță de contrast iv

Importante artefacte date de mișcările pacientului. Pe secțiunile bazelor pulmonare : colecție pleurală bilaterală, cu grosimea de 18 mm în dreapta și 22 mm în stânga, asociată cu atelectazia parenchimului pulmonar adiacent.

Ficat : calcifieri milimetrice în lobul drept; la nivelul segmentului VII există imagine hipodensă spontan de aprox. 8 mm, cu iodofilie centripetă – aspect posibil de hemangiom

Colecist cudad infundibular, fără imagini de calculi, cu perete ușor îngroșat și iodofil.

Se evidențiază importantă dilatare a căilor biliare intrahepatice, pe alocuri cu aspect chistic, canalele hepatice drept și stâng, având diametrul de până la 18 mm (plan axial); ductul cistic este dilatat cu calibru de 10 mm, iar CBP are calibru de 25 mm și perete îngroșat și iodofil; după unirea canalelor hepatice, CBP prezintă aprox 4 imagini cu densități de aprox 80-90 IH, cu dimensiuni între 12 și 30 mm, cu contur neregulat, cea mai mare având structura inomogenă – aspectul CT sugerează calculi micști la acest nivel.

Pancreas moderat degenerat lipomatos; duct Wirsung nedilatat.

Rinichi cu chiste corticale bilaterale, unul de 3 mm mediorenal în stânga, iar în dreapta cel mai mare de 9 mm polar inferior; funcție secretorie și excretorie prezentă și simetrică.

Ureterul stâng prezintă distal, la aprox. 1 cm înainte de ostiumul ureteral un calcul de 6 mm.

Veziică urinară sondată. Prostată 43/35 mm în plan axial, cu două calcifieri milimetrice centrale și iodofilie inomogenă.

Imagini ganglionare infracentimetrice mezenterice, lomboaortice, interaortocave și iliace; adenopatii inghinale cu caracter inflamator.

Ateroame calcificate la nivelul aortei abdominale și a iliacelor comune, bilateral.

Modificări spondilartoze diseminate dorsal inferior și lombar. Corpul vertebral L1 este tasat aproape în întregime (în 2/3 anterioare), cu creșterea diametrului AP, protruzie anterioară. Coxartroză avansată bilaterală, cu deformarea și protruzia capului femural în cavitatea acetabulară.

Istoricul internării

La o zi după internare pacientul prezintă scaune multiple, diareice. Se recoltează probe pentru infecția cu *Clostridium difficile* – negativă, coprocultură negativă.

Probele sangvine hepatice sunt negative pentru infecția cu virus hepatitic B și C.

La 3 zile după internare, urocultura arată infecție cu *E. coli* (peste 100,000 UFC/ml) cu temperatură până la 37,8°C, pentru care primește tratament cu Ciprofloxacina cu remiterea subfebrilității și a infecției.

Pe parcursul internării se păstrează sindromul de colestază anicterică, cu ușoară citoliză hepatică. Clinic pacientul rămâne fără dureri abdominale spontane, ușoară sensibilitate la palpare.

Tratamentul urmat pe perioada internării : reechilibrare hidroelectrolitică cu soluții Ringer 500 ml 2x1 fl/zi, Lorista 12,5/25 mg 1x1/zi, Ciprofloxacina 100 mg/10 ml 2x2 f/zi în microperfuzie; tratament dermatologic cu unguentul specificat.

Pacientul se transferă la Institutul de Gastroenterologie în vederea efectuării colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică în scopul extragerii calculilor coledocieni.

Diagnostic final

Litiază multiplă coledociană

HTA grad III cu risc adițional foarte înalt

Cardiopatie mixtă (ischemică și hipertensivă)
Insuficiență aortică grad I degenerativă
Insuficiență mitrală grad I degenerativă
Insuficiența cardiacă congestivă NYHA II
Ulcere cronice gambă dreaptă și haluce stâng
Coxartroză bilaterală avansată
Sindrom de imobilizare
Tulburare cognitivă moderată/severă
Dependență funcțională totală
Anemie cronică nespecificată
Cașexie
Hipoproteinemie
Colecție pleurală minimă bilateral
Calcul ureteral stâng
Infecție urinară cu *E. coli*
Chisturi renale bilateral
Eczemă cronică a mâinilor
Hemagion hepatic

Particularități

- litiază multiplă coledociană cu sindrom abdominal dureros nespecific
- lipsa de sensibilitate a ecografiei abdominale în detectarea patologiei de căi biliare
- sindrom de colestază severă anicterică
- deficit cognitiv sever și malnutriție proteică
- patologie articulară degenerativă avansată
- pacient vârstnic imobilizat la pat

Discuții

Cazurile internate pe secțiile de Geriatrie-Gerontologie sunt dificil de manageriat. Marea majoritate a pacienților prezintă numeroase afecțiuni, unele din ele nedefinite, un anumit grad de tulburare cognitivă și simptome nespecifice sau dificil de recunoscut sau descris de aceștia. Mulți dintre pacienți sunt imobilizați la pat sau cu mobilitate sever restrânsă, ca urmare a fracturilor de membre inferioare, patologiilor articulare sau consecințe ale unui accident vascular cerebral.

Litiază biliară veziculară are o prevalență ridicată în populația generală, între 6% și 22% în Europa și până la 20 de milioane de cazuri în Statele Unite (1, 2). Este a doua cauză ca frecvența a internărilor, cu toate că doar 15% din pacienți au simptome legate de calculi (3). Litiază coledociană este prezentă la 11-21% din pacienții cu litiază veziculară (4).

Tabloul clinic și paraclinic al unui pacient cu litiază coledociană includ dureri abdominale, febră, icter, greață, vărsături, colangită, pancreatită, bilirubină sau enzime hepatice crescute. În cazul pacientului nostru doar enzimele hepatice, în special cele de colestază, au avut niveluri ridicate. Durerea abdominală difuză, mai curând apărută la palpare nu poate fi considerată ca fiind parte neapărat din tabloul clinic al bolii, mai ales ca pacientul prezenta un important meteorism. Majoritatea cazurilor de litiază coledociană apar prin pasarea calculilor prin ductul cistic, dar există și situații rare în care calculul se formează în coledoc. Este dificilă identificarea originii calculilor în cazul pacientului nostru, deoarece nu a descris dureri de intensitate mare, specifice migrării calculilor. Afectarea cognitivă a pacientului face dificil de apreciat posibilă existență a acestor dureri în istoricul bolii. Dar, având în vedere colestaza severă anicterică, ce indică o patologie cronică, face mai probabilă teoria formării calculilor în coledoc. Pacientul nu descrie pruritul tipic colestazei cronice, dar leziunile de pe dosul mâinii ar putea să fi apărut în urma gratajului. Colestaza severă poate fi însoțită uneori de lipsa icterului, datorită faptului că excreția

bilirubinei se face pe o cale hepatocelulară diferită de cea a acizilor biliari și se însoțește de prurit și nu de icter.

O problemă este faptul că modificările importante de căi biliare extra și intrahepatice nu au putut fi detectate la ecografia abdominală. Studiile arată că, în cazul litiazei coledociene, sensibilitatea metodei este de 22-65%, iar specificitatea de 70-98% (5, 6). Lipsa de cooperare din partea pacientului, mobilitatea extrem de redusă, cât și meteorismul accentuat pot duce sensibilitatea extrem redusă a ultrasonografiei abdominale. CT are în schimb o sensibilitate mai mare de 71%–85% și o specificitate de 88%–97%, ceea ce explică detecția calculilor în cazul pacientului nostru (7, 8).

Concluzie

Managementul pacienților vârstnici cu tulburare cognitivă severă este dificil și poate oferi dificultăți diagnostice și terapeutice.

Referințe

1. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117:632–639.
2. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. Martin DJ, Vernon DR, Toouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD0033272003;18 Suppl 3:49–53.
3. Videhult P, Sandblom G, Rasmussen IC. How reliable is intraoperative cholangiography as a method for detecting common bile duct stones? : A prospective population-based study on 1171 patients. *Surg Endosc*. 2009;23:304–312

4. Borzellino G, Rodella L, Saladino E, Catalano F, Politi L, Minicozzi A, Cordiano C. Treatment for retained [corrected] common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: the rendezvous technique. *Arch Surg.* 2010;145:1145–1149.
5. Moon JH, Cho YD, Cha SW, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1051-7.
6. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *GastrointestEndosc* 1997;45:143-6.
7. Lee JK, Kim TK, Byun JH, et al. Diagnosis of intrahepatic and common duct stones: combined unenhanced and contrast-enhanced helical CT in 1090 patients. *Abdom Imaging* 2006;31:425-32.
8. Kondo S, Isayama H, Akahane M, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol.* 2005;54:271–275.

Adenocarcinom intestinal

^{1,2}Daniela Matei, ¹Sergiu Pașca, ^{1,2}Nadim Al Hajjar, ²Ioana Rusu, ²Ofelia Anton

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof. Dr. Octavian Fodor, Cluj-Napoca

Introducere

Intestinul subțire este format din jejun și ileon și reprezintă 75% din lungimea tubului digestiv, respectiv 90% din suprafața mucoasei digestive (1). Cu toate acestea, cancerul intestinului subțire este rar și reprezintă doar 0,6% din totalul cazurilor de cancer, respectiv 3,3% din cancerul gastrointestinal (în Statele Unite ale Americii) (2). Și în țara noastră, cancerul intestinului subțire deține o pondere redusă (0,15% din totalitatea neoplaziilor) (3).

Prevalența cancerului de intestin subțire crește cu vârsta, vârsta medie de diagnostic fiind de 60 ani.

Există patru tipuri histologice de cancer de intestin subțire: adenocarcinomul (30-40%), tumora carcinoidă (35-42%), limfomul (15-20%) și sarcomul (10-15%) (4).

Factorii de risc pentru adenocarcinomul de intestin subțire sunt reprezentați de: vârsta peste 40 de ani, consumul de alcool, fumat, obezitate, boala Chron, boala celiacă, adenomul intestinal, sindromul Lynch, polipoza adenomatoasă familială, sindromul Peutz - Jegers, acromegalia, litiaza biliară și/sau colecistectomie (4,5).

Din punct de vedere clinic, poate evolua timp îndelungat asimptomatic. Când apar simptomele, acestea sunt nespecifice și polimorfe. Datorită acestor particularități clinice și datorită rarității bolii, diagnosticul se stabilește de multe ori tardiv și din acest motiv prognosticul este rezervat.

Voi prezenta cazul unui pacient tânăr cu adenocarcinom intestinal care s-a prezentat pentru elucidarea substratului unui sindrom subocluziv însoțit de scădere ponderală. Cazul acestui pacient tânăr la care nu au fost identificați factori de risc trebuie să atragă atenția și asupra acestei posibilități etiologice chiar dacă această patologie este mai rară.

Prezentare de caz

Un pacient de 32 de ani din mediu urban, intelectual s-a prezentat în serviciul de urgență a unui centru terțiar cu profil de gastroenterologie - hepatologie pentru greață, vărsături, durere abdominală colicativă, borborisme, scaune diareice și pierdere ponderală. Pacientul nu are antecedente personale patologice și nici antecedente heredocolatele semnificative. Nu consumă alcool, nu este fumător, condițiile de viață și muncă sunt corespunzătoare și nu utilizează medicație în mod cronic.

Simptomatologia a debutat insidios în urmă cu o lună cu greață și vărsături alimentare. În ultimele două săptămâni, vărsăturile au crescut ca și frecvență (după fiecare masă) și pacientul descrie în lichidul de vărsătură alimente ingerate chiar și în ziua precedentă. S-a asociat durerea abdominală colicativă, cu localizare predominant epigastrică, care apare mai ales postprandial, este însoțită de borborisme, crește progresiv în intensitate și apoi cedează brusc, după un zgomot hidroaeric mai intens. În ultima săptămână, au apărut scaune diareice (4-5 scaune moi, apoase/zi). În acest interval de timp de o lună de când a debutat simptomatologia, bolnavul descrie o scădere ponderală de 15 kg.

La examenul obiectiv făcut în momentul internării se constată pacient normoponderal (înălțime = 1,81 m; greutate = 82kg; indice de masă corporală = 25 kg/m²), afebril, cu tegumente și mucoase ușor deshidratate, cu discretă sensibilitate la palparea epigastrului, fără formațiuni tumorale palpabile, cu zgomote hidroaerice prezente. Restul organelor și sistemelor au fost în limite normale.

Pe baza datelor din anamneză și examen obiectiv s-a formulat diagnosticul clinic de: sindrom de insuficiență evacuatorie gastrică; sindrom subocluziv (sindrom Konig); sindrom de alarmă (scăderea ponderală). Examinările paraclinice au fost conduse din prisma acestui diagnostic clinic.

Sindromul de insuficiență evacuatorie gastrică poate avea cauze benigne (stenoze antrale, pilorice sau bulbare consecutive bolii ulceroase sau în cadrul bolii Chron, tumori benigne stenozante, gastropareza diabetică) sau maligne (tumori antrale, pilorice, bulbare sau postbulbare). Prima explorare paraclinică pe care am utilizat-o pentru a elucida substratul insuficienței evacuatorii gastrice a fost endoscopia digestivă superioară (Olympus Exera II CLE 165). Aceasta a evidențiat esofagită clasa D Los Angeles și o cantitate mare de lichid de stază la nivelul stomacului, bulbului și porțiunii a doua a duodenului (D2). După aspirare abundentă a lichidului de stază nu se decelează leziuni la nivelul mucoasei gastrice sau duodenale. Mai mult decât atât, pliurile D2 au aspect microscopic normal. Totuși, având în vedere scăderea ponderală s-au luat biopsii de la nivelul D2 care au arătat structură histologică normală.

Sindromul subocluziv poate fi cauzat de cauze ocluzive înalte (aderențe, hernii strangulate, ingestie de corpi străini, tumori benigne sau maligne) sau joase (volvulus, fecalom, tumori benigne sau maligne, etc). Tabloul clinic orienta diagnosticul mai degrabă în direcția unei cauze înalte a sindromului subocluziv (localizarea epigastrică a durerii, dar mai ales absența distensiei abdominale caracteristică ocluziei joase). Dintre cauzele de ocluzie înaltă, sindromul adrențial, hernia strangulată și ingestia de corpi străini au fost excluse prin anamneză și examen obiectiv, rămânând în discuție, în această etapă a diagnosticului tumorile benigne sau maligne stenozante.

Pentru a elucida substratul sindromului subocluziv s-a efectuat ecografie abdominală (Siemens Acuson X300). Aceasta evidențiază anse de intestin subțire destine, cu importantă cantitate de lichid de stază și mișcări de “brasaj”. În zona epigastrică există o ansă de intestin subțire cu perete mult îngroșat (zonă de stenoză). De asemenea, se descriu mai mulți limfonoduli mezenterici (fig. 1). Pentru o mai bună

caracterizare a stenozei de intestin subțire s-a efectuat computer tomografie (CT) cu substanță de contrast (entero CT). Aceasta descrie o formațiunea tumorală stenozantă la 70-75 cm de unghiul lui Treitz, cu distensia marcată a anselor deasupra zonei de stenoză și decalibrarea bruscă a acestora după stenoză. Examinarea CT are ca scop și stadializarea tumorii. In acest sens, se descriu mai mulți limfogangioni mezenterici și nu se decelează determinări secundare peritoneale sau hepatice (fig. 2).



Fig 1. Aspectul ultrasonografic: a) ansă de intestine subțire cu perete îngroșat

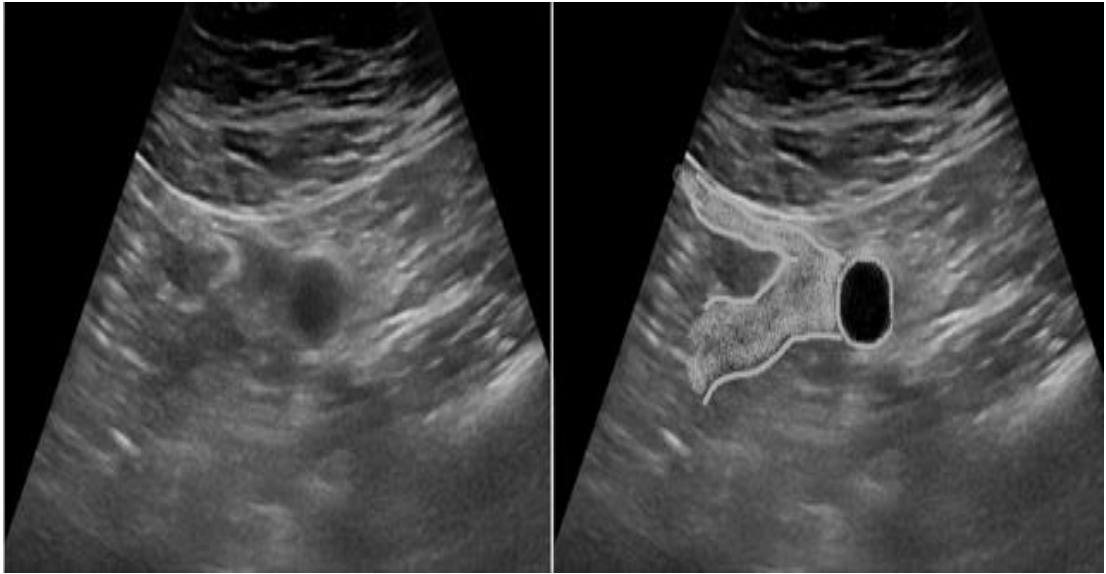


Fig 1. Aspectul ultrasonografic: b) limfonodul mezenteric

Probele de laborator au arătat următoarele modificări patologice: leucocite 13100/ mm^3 (valori normale 4000-10000 leucocite/ mm^3) și viteza de sedimentare a hematiilor 16-26 (valori normale 8mm la 1h; 12mm la 2h). Toate celelalte analize de laborator efectuate (hemoglobina, numărul de trombocite, transaminazele, bilirubina totală și directă, fosfataza alcalină, gama glutamiltranspeptidaza, international normalized ratio -INR, glicemia, ureea, creatinina, PCR, sodiu, potasiu, albuminemia) au fost în limite normale. S-au determinat anticorpii antitransglutaminaza tisulară având în vedere că o tumoră de intestin subțire (adenocarcinom sau limfom) poate apare ca o complicație a bolii celiace, dar aceștia au fost negativi.

Pe baza datelor clinice și a examinărilor paraclinice s-a stabilit următorul diagnostic: tumoră jejunală stenoizantă cu ocluzie intestinală înaltă; esofagită de reflux clasa D Los Angeles; deshidratare gradul I.



Fig 2. Aspectul tumorii la entero CT

După reechilibrare hidroelectrolitică corespunzătoare s-a intervenit chirurgical. Se identifică formațiunea tumorală stenozantă la aproximativ 70 cm de unghiul lui Treitz (dură și de culoare albicioasă). Tumora interesează seroasa și țesutul adipos perilezional. Sunt prezenți și 4 noduli peritumorali de permeație (fig. 3). S-a efectuat rezecție enterală cu entero-entero anastomoză latero-laterală. De asemenea, au fost excizați cei 4 noduli de permeație și 17 limfonoduli de la nivelul mezenterului intestinului subțire. Nu au fost evidențiate intraoperator metastaze hepatice sau carcinomatoză peritoneală.



Fig. 3. Aspectul tumorii intraoperator (tumora jejunala stenozantă cu ansa suprajacentă destină)

Examenul histologic al piesei de rezecție pledează pentru adenocarcinom jejunal (fig 4). Se confirmă prezența celulelor tumorale în 8 din cei 17 limfoganglioni mezenterici.

Diagnosticul final a fost de adenocarcinom jejunal stenozant T4N2M0 (stadiu 3B). După recuperarea postoperatorie, pacientul a urmat tratament chimioterapic adjuvant cu 4 cicluri de Capecitabine și Oxaliplatin. Nu au apărut semne de toxicitate acută. Au fost prezente doar efectele secundare obișnuite ale chimioterapiei (astenie, diaree, sindrom mână - picior, etc) (6) . Acestea au remis după terminarea tratamentului.

Pacientul se reinternează cu stare generală profund alterată, dureri abdominale, vărsături alimentare, acumulare de lichid ascitic în cantitate mare și o leziune supurativă tegumentară în zona periombilicală. Se face computer tomografie cu substanță de contrast. Aceasta evidențiază o masă tumorală la nivelul omentului anterior care este în contact cu cicatricea postoperatorie de la nivelul peretelui abdominal. Aceasta masă tumorală include câteva anse de intestin subțire din regiunea ombilicală cu subocluzie consecutivă. De asemenea, se descrie carcinomatoză peritoneală cu ascită în cantitate mare (fig. 5).

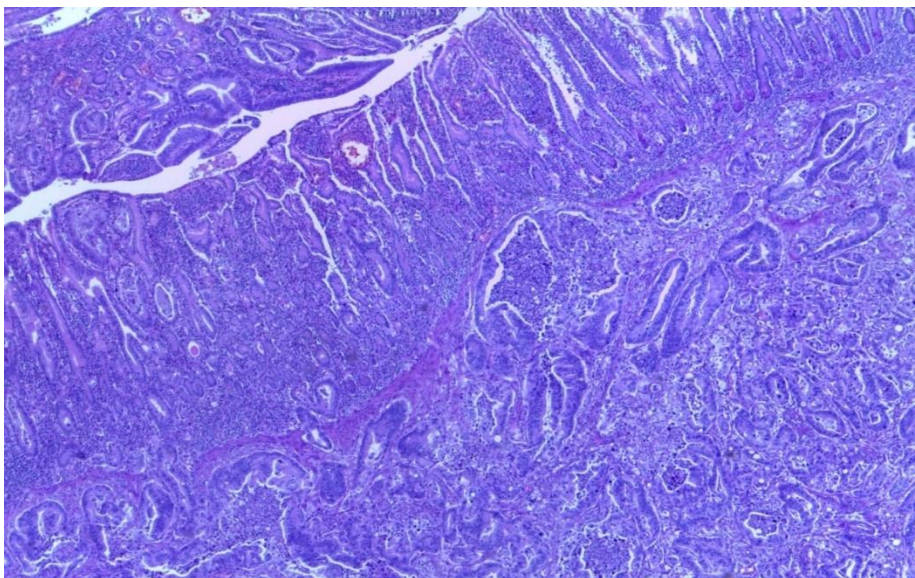


Fig. 4. Aspectul histopatologic al tumorii. Perete de tip enteral cu arhitectura focal înlocuită de o proliferare tumorală cu caracter infiltrativ alcătuită din celule epiteliale de talie medie și înaltă, atipice, având nuclei măriți de volum, neregulați, hipercromi,

stratificați, citoplasma puțină amfofilă. Celulele tumorale realizează structuri tubulare, unele angulate, neregulate, unele incomplet formate cu necroza în lumen, dispuse într-o stroma desmoplazică ce conține moderat infiltrat inflamator limfocitar și neutrofilic.

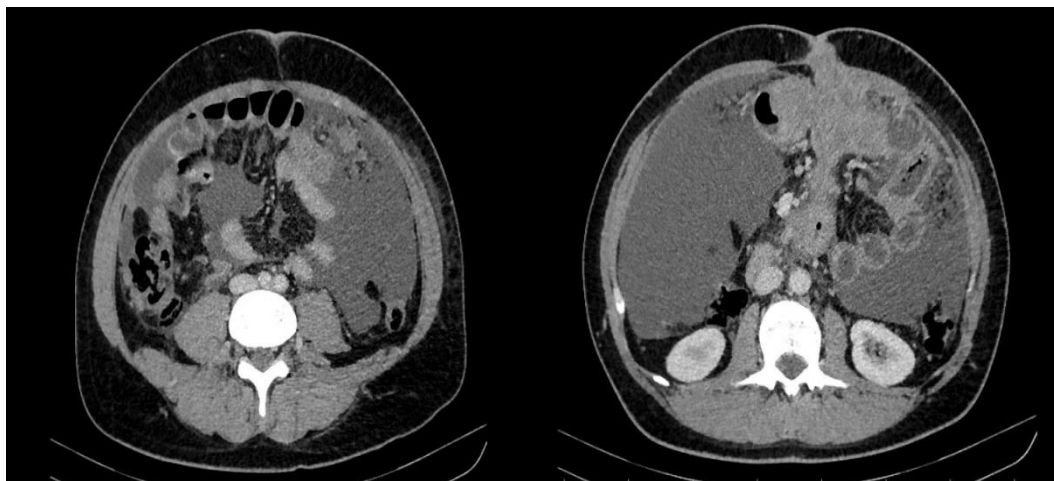


Fig. 5. Recidivă tumorală locală cu invazia omentului, peretelui abdominal și cu carcinomatoză peritoneală (imagine CT)

Având în vedere starea generală profund alterată a pacientului nu se poate reiniția tratamentul chimioterapic. Se opinează pentru tratament suportiv - reechilibrare hidroelectrică, tratament diuretic și antialgic, însă evoluția este lent nefavorabilă și pacientul decedează la 6 luni după diagnostic.

Discuții

Diagnosticul adenocarcinomului de intestin subțire este adeseori dificil deoarece această patologie este rară, poate evolua mult timp asimptomatic, iar când apar simptomele acestea sunt polimorfe și nespecifice. Datorită acestor particularități, diagnosticul se stabilește adesea tardiv și determină un prognostic rezervat (1,6).

Durerea abdominală este simptomul cel mai frecvent întâlnit. Într-un studiu retrospectiv făcut pe 491 de pacienți cu adenocarcinom de intestin subțire între 1970

și 2005 cele mai frecvente manifestări clinice au fost: durerea abdominală (43%), greața și vărsăturile (16%), anemia (15%), hemoragia digestivă (7%), icterul (6%), scăderea ponderală (3%) și alte simptome/asimptomatic (9%) (7). Pacientul prezentat a avut durere abdominală, greață și vărsături și a slăbit în greutate.

Deoarece, de cele mai multe ori simptomele sunt nespecifice, există o întârziere în stabilirea diagnosticului cu un timp mediu între debutul simptomatologiei și diagnostic corect de 2-8 luni (7). În cazul pacientului nostru, diagnosticul s-a stabilit la o lună după debutul simptomatologiei. Datorită diagnosticului tardiv, boala se diagnostichează de cele mai multe ori într-un stadiu avansat de evoluție: stadiul 0 (3%), stadiul I (12%), stadiul II (27%), stadiul III (26%), stadiul IV (32%) (9). În momentul diagnosticului, la cazul prezentat stadiul bolii era IIIB.

Nu există un protocol standard pentru diagnosticul adenocarcinomului de intestin subțire. Endoscopia digestivă superioară este utilă pentru tumorile duodenale, iar endoscopia digestivă inferioară pentru tumorile situate pe ileonul terminal. Videocapsula endoscopică este foarte utilă pentru hemoragia digestivă a cărei sursă se suspectează a fi la nivelul intestinului subțire. Push-enteroscopia și enteroscopia cu dublu balon pot vizualiza mucoasa intestinului subțire și permit prelevarea de biopsii, dar aceste proceduri sunt invazive și nu sunt disponibile în toate centrele medicale. Computer tomografia este de obicei, prima explorare imagistică indicată pacienților cu simptomatologie abdominală nespecifică. Poate identifica modificări patologice la 80% dintre pacienții cu tumori intestinale (10). Entero - CT și entero - RMN sunt examinări care permit o mai bună vizualizare a mucoasei intestinului subțire, a grosimii peretelui intestinal precum și a vascularizației acestuia. Un studiu publicat pe 216 pacienți cu suspiciune de tumoră intestinală, cu endoscopie digestivă superioară și inferioară normale, arată că entero - CT are o sensibilitate de 84,7% și o specificitate de 96,9% în diagnosticul tumorilor de intestin subțire (11). În cazul pacientului nostru, diagnosticul a fost pe baza datelor clinice și ecografice și a fost confirmat prin entero - CT și intervenție chirurgicală.

În ceea ce privește prognosticul pacienților cu adenocarcinom de intestin subțire, acesta depinde de stadiul tumorii, fiind de 55% în stadiul I, 49% în stadiul IIA, 35% în stadiul IIB, 31% în stadiul IIIA, 18% în stadiul IIIB și 5% în stadiul IV (12,13). Stadiul IIIB al pacientului nostru implica un prognostic rezervat.

O particularitate a cazului a fost faptul că dintre multitudinea de factori de risc asociați cu apariția adenocarcinomului de intestin subțire (vârsta peste 40 de ani, consumul de alcool, fumatul, obezitatea, polipii adenomatoși, sindromul Lynch, polipoza adenomatoasă familială, sindromul Peutz – Jegers, etc), nici unul dintre ei nu a fost identificat la pacientul prezentat. O altă particularitatea acestui caz a fost evoluția foarte rapidă, agresivă în ciuda tratamentului chirurgical și chimioterapic.

Concluzie

Adenocarcinoamele intestinului subțire sunt rare și au simptome nespecifice. Prezentarea acestui caz are rolul de a sensibiliza clinicianul să se gândească și la această patologie în prezența durerilor abdominale sau a altor simptome nespecifice, chiar dacă pacienții sunt tineri și nu au factori de risc asociați.

A fost obținut un consimțământul informat scris de la pacient pentru publicarea acestei prezentări de caz.

Referințe

1. Bresalier R, Anandasabapathy S. Tumors of the small intestine. In: Yamada T (ed). Textbook of gastroenterology. 6th Edition, Wiley-Blackwell, 2015: 1322-1342.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.

3. Suteu O, Coza D, Irimie A. Epidemiologia cancerului de intestin subțire în România. In: Grigorescu M, Irimie A, Beuran M. (eds). *Tratat de Oncologie digestivă*. Vol III. Editura Academiei Române, 2015: 36-42.
4. Pan SY, Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol*. 2011 Mar 15;3(3):33-42 doi: 10.4251/wjgo.v3.i3.33.
5. Valean S. Adenocarcinomul intestinului subțire. *Epidemiologia generală*. Factorii de risc In: Grigorescu M, Irimie A, Beuran M. (eds). *Tratat de Oncologie digestivă*. Vol III. Editura Academiei Române, 2015: 36-42.
6. Zureikat AH, Heller MT. Cancer of the small intestine. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS. (ed). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 9th Edition, Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 1048-1059.
7. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, et al. A single institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma, *Am. J. Surg*. 199 (2010) 797-803.
8. Lech G, Korcz W, Kowalcayk E, et al. Primary small bowel adenocarcinoma: current view on clinical features, risk and prognostic factors, treatment and outcome, *Scand. J. Gastroenterol*. 52 (11) (2017) 1194–1202.
9. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, et al. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995, *Cancer* 86 (12) (1999) 2693.
10. Laurent F, Raynaud M, Biset JM, et al. Diagnosis and categorization of small bowel neoplasms: role of computed tomography, *Gastrointest. Radiol*. 16 (2) (1999) 115.
11. Pilleul F, Penigaud M, Milot L, et al. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis, *Radiology* 241 (3) (2006) 796.

12. Vanoli A, Di Sabatino A, Furlan D, et al. Small Bowel Carcinomas in Coeliac or Crohn's Disease: Clinico-pathological, Molecular, and Prognostic Features. A Study From the Small Bowel Cancer Italian Consortium. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):942-953. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx031.
13. Contant CM, Damhuis RA, van Geel AN, et al. Prognostic value of the TNM-classification for small bowel cancer. *Hepatogastroenterology*. 1997 Mar-Apr;44(14):430-4. PubMed PMID: 9164514.

Aspecte privind infecția postoperatorie a plăgii chirurgicale determinată de o clonă de *Pseudomonas aeruginosa* multidrug rezistentă

¹Luminița Matroș, ¹Lia-Sorina Pepelea, ²Antonela – Marcela Berar,
^{1,3}Stanca – Lucia Pandrea, ⁴Tibor Ludovic Krausz

¹ Catedra de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj - Napoca, România;

² Catedra de Protetică Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj - Napoca, România;

³ Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie “Prof. Dr. O. Fodor”, Cluj - Napoca, România;

⁴Laboratorul de Diagnostic Molecular, Direcția de Sănătate Publică, Miercurea - Ciuc, România

Introducere

Pseudomonas aeruginosa reprezintă o bacterie condiționat – patogenă, foarte răspândită în mediul spitalicesc, fiind răspunzătoare de diferite tipuri de infecții apărute, mai ales, în secțiile de terapie intensivă. În ultimii ani, morbiditatea și mortalitatea prin infecțiile determinate de tulpini de *P. aeruginosa* multidrug – rezistente (MDR) a crescut foarte mult în întreaga lume, terapia antibiotică fiind tot mai limitată și totodată, implicând costuri uriașe din partea spitalelor pentru tratamentul pacienților.

P. aeruginosa este o bacterie extrem de versatilă, care s-a adaptat permanent la noile terapii antimicrobiene folosite în mod excesiv în ultimii ani, dobândind noi mecanisme de rezistență. Pe lângă rezistența naturală de nivel înalt la foarte multe clase de antibiotice (ampicilină, amoxicilină, ampicilină combinată cu sulbactam,

amoxicilină combinată cu acid clavulanic, cefotaxim, ceftriaxonă, ertapenem, tetraciclină, tigeciclină, trimethoprim, sulphamethoxazol combinat cu trimethoprim, cloramfenicol) (1), *P. aeruginosa* a câștigat multiple mecanisme de rezistență la antibioticele β - lactamice, mai ales, prin scăderea sintezei de porine la nivelul membranei externe (ME) și / sau prin sinteza de β – lactamaze (β – lactamaze cu spectru extins – ESBL, β – lactamaze inductibile, carbapenemaze, oxacilinaze) (2). La tulpinile MDR, rezistența la β – lactamine este asociată cu alte mecanisme de rezistență la clase variate de antibiotice (aminoglicozide, fluoroquinolone), cum ar fi: modificarea țintei de acțiune, sinteza de enzime care le inactivează, sinteza pompelor active de eflux sau creșterea impermeabilității ME (2).

În practica clinică sunt întâlnite frecvent cazuri în care *P. aeruginosa* se asociază cu alte specii bacteriene (enterobacterii, enterococi, *Acinetobacter* spp., stafilococi), și ele cu mecanisme multiple de rezistență la antibiotice (tulpini MDR și pandrug rezistente) care pun în dificultate medicul clinician în găsirea unui antibiotic eficient.

Lucrarea de față are scopul de a prezenta evoluția unui pacient care a dezvoltat o infecție gravă intraspitalicească determinată de o tulpină de *P. aeruginosa* MDR asociată cu alte specii microbiene.

Prezentare de caz

Pacienta de sex feminin, în vârstă de 53 ani, este internată în luna august 2014 în secția de chirurgie generală a unei clinici universitare cu diagnosticul clinic de pancreatită necrotico – hemoragică.

Se intervine chirurgical, realizându-se excizii extinse ale țesutului necrozat la nivelul lojei pancreatice, mezocolonului transvers și ambelor loje renale.

După intervenție pacienta este transferată în secția de terapie intensivă.

La o lună de la intervenție, starea pacientei se agravează progresiv, apare supurația plăgii chirurgicale.

Produsele patologice recoltate pentru diagnosticul microbiologic și speciile bacteriene izolate sunt redată în Tabelul 1. Mediile de cultură utilizate pentru izolarea tulpinilor bacteriene au fost: agar Columbia cu 5% sânge de berbec (Biomérieux, Franța), mediul Levine, mediul cromogen UTI brilliance agar (Oxoid, UK). Identificarea bacteriană s-a realizat pe baza caracterelor de cultură și a caracterelor biochimice cu ajutorul sistemului automat Vitek® 2 Compact (Biomérieux, Franța).

Testarea rezistenței la antibiotice s-a realizat cu ajutorul sistemului automat Vitek® 2 Compact (Biomérieux, Franța), iar interpretarea antibiogramei s-a efectuat în conformitate cu standardul CLSI 2014. Interpretarea fenotipurilor de rezistență s-a realizat cu ajutorul sistemului expert Vitek® 2 Compact. Profilul de rezistență la β – lactamine al tulpinilor de *P. aeruginosa* este redat în Tabelul 2, iar rezistența la aminoglicozidele antipseudomonale, la fluoroquinolone și la colistin este redată în tabelul 3.

Tabel 1. Agenții microbieni izolați din produsele patologice recoltate pe perioada internării în secția de terapie intensivă.

Data recoltării	Produs patologic	Agenți microbieni izolați
Z32 postoperator	secreție puroi tub dren	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Providencia stuartii</i> <i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae</i> - ESBL
Z36 postoperator	secreție puroi tub dren	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Providencia stuartii</i> <i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae</i> - ESBL
Z43 postoperator	secreție traheală	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Candida albicans</i>
Z51 postoperator	secreție traheală	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae</i> – rezistentă la carbapeneme
Z51 postoperator	lichid peritoneal	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae</i> – rezistentă la carbapeneme <i>Proteus mirabilis</i>
Z59 postoperator	secreție puroi plagă chirurgicală	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae</i> – rezistentă la carbapeneme <i>Proteus mirabilis</i>
Z62 postoperator	urocultură (cateter permanent)	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme
Z63 postoperator	lichid peritoneal	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Acinetobacter baumannii</i> – rezistent la carbapeneme <i>Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae</i> – rezistentă la carbapeneme <i>Proteus mirabilis</i>
Z63 postoperator	secreție puroi abces visceral	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Enterococcus spp.</i> – vancomicină rezistent
Z64 postoperator	secreție puroi plagă chirurgicală	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme <i>Proteus mirabilis</i>
Z66 postoperator	alte secreții	<i>P. aeruginosa</i> – rezistent la carbapeneme
Z67 - exitus		

Tabelul 2. Rezistența la β – lactamine a tulpinilor de *P. aeruginosa* (TIC – ticarcilină, CMI – concentrația minimă inhibitorie, TIM – ticarcilină combinată cu acid clavulanic, PIP – piperacilină, TPZ – piperacilină combinată cu tazobactam, CAZ – ceftazidim, FEP – cefepim, IMP – imipenem, MEM – meropenem).

Produs patologic	TIC	TIC-CMI mg/l	TIM	TIM-CMI mg/l	PIP	PIP-CMI mg/l	TPZ	TPZ-CMI mg/l	CAZ	CAZ-CMI mg/l	FEP	FEP-CMI mg/l	IMP	IMP-CMI mg/l	MEM	MEM-CMI mg/l
secreție puroi tub dren	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16
secreție puroi tub dren	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16
secreție traheală	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	16	R	≥ 16	R	≥ 16
secreție traheală	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16
lichid peritoneal	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16
secreție puroi plagă chirurgicală	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	16	R	≥ 16	R	≥ 16
urocultură (cateter permanent)	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16
lichid peritoneal	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16
secreție puroi abces visceral	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16
secreție puroi plagă chirurgicală	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	16	R	≥ 16	R	≥ 16
alte secreții	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 128	R	≥ 64	R	16	R	≥ 16	R	≥ 16

Tabelul 3. Profilul de rezistență și sensibilitate la aminoglicozide, fluoroquinolone și colistin a tulpinilor de *P. aeruginosa* (AK – amikacină, CMI – concentrația minimă inhibitoare, CN – gentamicină, TOB – tobramicină, CIP – ciprofloxacina, CT - colistin), obținut prin metoda diluțiilor.

Produs patologic	AK	AK-CMI mg/l	CN	CN-CMI mg/l	TOB	TOB-CMI mg/l	CIP	CIP-CMI mg/l	CT	CT-CMI mg/l
secreție puroi tub dren	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
secreție puroi tub dren	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
secreție traheală	R	32	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
secreție traheală	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
lichid peritoneal	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
secreție puroi plagă chirurgicală	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
urocultură (cateter permanent)	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
lichid peritoneal	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
secreție puroi abces visceral	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
secreție puroi plagă chirurgicală	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5
alte secreții	R	≥ 64	R	≥ 16	R	≥ 16	R	≥ 4	S	≤ 0.5

Evoluția clinică a pacientei este infaustă, decesul producându-se în ziua 67 de la internare.

În urma interpretării antibiogramelor, sistemul expert Vitek®2 Compact a analizat posibilele fenotipuri de rezistență la β-lactamine a tulpinilor de *P. aeruginosa*. Datorită existenței mai multor mecanisme de rezistență intricate, rezultatul obținut a constat din 3 variante posibile de fenotipuri de rezistență, aranjate în ordine, în funcție de probabilitatea lor cea mai mare:

1. posibil, fenotip de rezistență nivel înalt la β – lactamine,
2. posibil, fenotip de rezistență nivel înalt la β – lactamine asociat cu rezistență la carbapeneme prin impermeabilitate,
3. posibil, fenotip de rezistență la β – lactamine prin producerea de carbapenemaze (metalo – carbapenemaze sau oxacilinaze).

În urma analizei pattern-urilor de rezistență și a fenotipurilor de rezistență la β -lactamine, s-a realizat testarea lor pentru screening-ul fenotipic pentru producerea de metallo – carbapenemaze (MBL), atât prin metoda dublu - disc sinergie (figura 1), folosind kit-ul KPC/MBL la *P. aeruginosa*/Acinetobacter baumannii Confirm Kit (ROSCO® Diagnostica, Taastrup, Danemarca) (3) cât și prin metoda E-test, folosind kit-ul Etest® MBL IP/IPI (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Franța) (4) (figura 2)

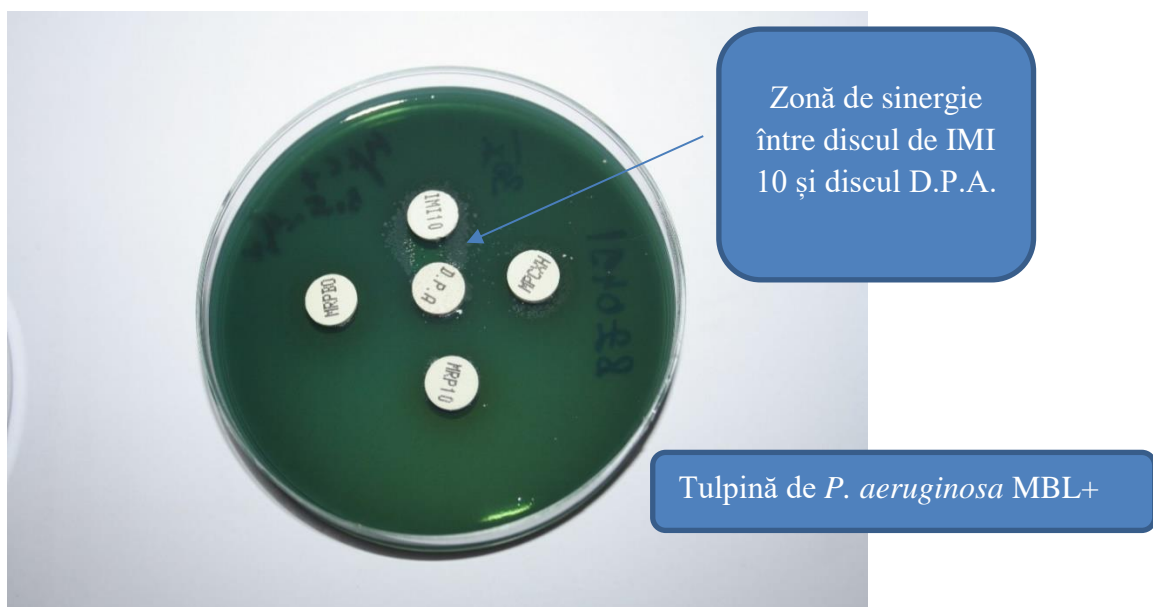


Fig. 1. Testarea fenotipică a tulpinilor de *P. aeruginosa* pentru evidențierea MBL cu ajutorul kit-ului ROSCO. Se observă o zonă de sinergie între discul de Imipenem (IMI 10) de 10 μ g. și discul de acid dipicolinic (D.P.A.), care demonstrează sinteza de MBL.

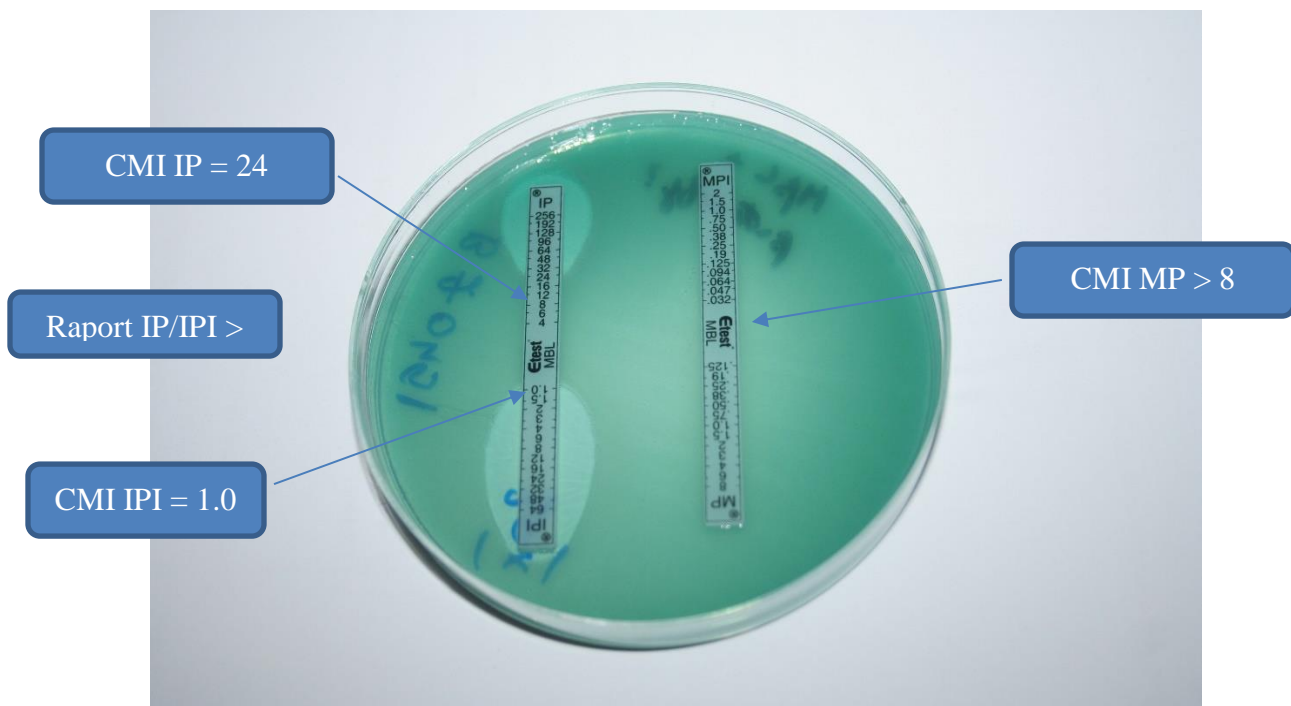


Fig. 2. Testarea fenotipică a tulpinilor de *P. aeruginosa* pentru evidențierea MBL cu ajutorul strip-urilor E-test IP/IPI (imipenem/imipenem combinat cu EDTA) și MP/MPI (meropenem/meropenem combinat cu EDTA). Pentru strip-ul IP/IPI se observă că raportul CMI IP/IPI este ≥ 8 , fapt ce demonstrează că tulpina este producătoare de MBL, în timp ce la stripul MP/MPI, nu se detectează o zonă de inhibiție (CMI MP este > 8).

S-a realizat și testarea sensibilității la Aztreonam prin metoda difuzimetrică Kirby – Bauer, cu discul de 30 μg . Diametrul zonei de inhibiție a fost de 23 mm., valoare la care tulpina este sensibilă, conform standardului CLSI.

S-a realizat apoi și testarea genetică prin PCR pentru detecția genelor răspunzătoare de sinteza MBL, respectiv *bla_{VIM}* și *bla_{IMP}*. Această tulpină a fost VIM pozitivă și IMP pozitivă.

Discuții

Analiza acestui caz demonstrează că infecția, care inițial era localizată la nivelul plăgii chirurgicale, s-a generalizat, fiind afectate căile urinare, tractul respirator inferior, peritoneul. Bacteria izolată inițial în puroiul din tubul de dren este o tulpină MDR de *P. aeruginosa*, care s-a regăsit ulterior în toate celelalte produse patologice recoltate odată cu evoluția rapidă a infecției în alte situsuri ale organismului.

Infecția s-a declanșat postoperator după o perioadă de spitalizare de 32 de zile în secția de terapie intensivă. Într-un studiu efectuat de D. Bashir și colab. intervalul de timp între admisia în spital și izolarea patogenilor a fost mai lungă la pacienții infectați cu tulpini MBL+ de *P. aeruginosa* (media: 28.8 zile, SD \pm 12.3, interval: 6-46 zile) față de pacienții infectați cu tulpini MBL- negative (media: 20.2 zile, SD \pm 10.1, interval: 0-39 zile), iar diferența a fost semnificativă statistic (5).

Tulpina de *P. aeruginosa* a prezentat rezistență la toate β -lactaminele antipseudomonale simple (ticarcilină, piperacilină, ceftazidim, cefepim) sau combinate cu inhibitori de β -lactamază (ticarcilină + acid clavulanic, piperacilină + tazobactam). Se remarcă rezistența la carbapeneme (imipenem, meropenem), CMI fiind în ambele cazuri \geq 16 mg/l. Singurele β -lactamine la care tulpina a fost sensibilă aparțin clasei monobactamilor, având ca reprezentant aztreonamul. De asemenea, se observă rezistență și la alte clase de antibiotice, cum ar fi: aminoglicozidele antipseudomonale (gentamicină, tobramicină, amikacină), fluoroquinolone (ciprofloxacina și alți reprezentanți din această clasă). Se remarcă sensibilitatea la colistin, CMI fiind \leq 0.5 mg/l.

Rezistența la carbapeneme a bacililor Gram-negativi trebuie să atragă atenția atât specialistului microbiolog și epidemiolog cât și medicului clinician infecționist sau de orice altă specialitate care se întâlnește cu infecții produse de astfel de bacterii. Carbapenemele sunt antibiotice relativ recente care au fost folosite în ultimii 20 de ani ca opțiune terapeutică de primă intenție pentru tratamentul infecțiilor produse de bacilii Gram-negativi producători de ESBL, fie că aparțineau familiei

Enterobacteriaceae, *Pseudomonadaceae* sau genului *Acinetobacter*. Folosirea lor, de cele mai multe ori, excesivă, nejudicioasă, necontrolată, a determinat selecția în ultimii ani a clonelor bacteriene rezistente la carbapeneme prin diferite mecanisme.

Cel mai important mecanism de rezistență la carbapeneme este producerea de metalo- β -lactamaze sau carbapenemaze, enzime care hidrolizează toate β -lactaminele, cu excepția aztreonamului. Metalo- β -lactamazele fac parte din clasa moleculară B Ambler. La ora actuală au fost descrise în lume 8 tipuri de MBL, notate: *bla*_{IMP} (Imipenemaze), *bla*_{VIM} (Verona Imipenemaze), *bla*_{GIM} (German Imipenemaze), *bla*_{SIM} (Seul Imipenemaze), *bla*_{SPM} (Sao Paolo MBL)(6), *bla*_{AIM} (Australia Imipenemaze), *bla*_{NDM} (New Delhi MBL), *bla*_{DIM-1}(7). Cele mai comune tipuri de MBL răspândite în întreaga lume sunt enzimele IMP și VIM, fiind cunoscute 27 de subtipuri de enzime IMP și 3 grupe de enzime VIM: VIM-1 întâlnite la enterobacterii, VIM-2 la *P. aeruginosa* și VIM-7 (4). MBL IMP și VIM au structură și afinitate diferită pentru Zn²⁺. Astfel, enzimele VIM ar lega Zn²⁺ mult mai ferm și într-un situs mai profund, care ar îngreuna chelarea acestuia de către inhibitori, cum ar fi acidul dipicolinic (DPA) (8). Enzimele VIM sunt predominante în Europa, deși în prezent sunt răspândite pe toate cele 5 continente, mai ales VIM-2 (9).

Tulpina de *P. aeruginosa* izolată de la această pacientă s-a dovedit a fi purtătoare a 2 gene, respectiv, *bla*_{IMP} și *bla*_{VIM}, care codifică sinteza a 2 tipuri diferite de MBL. De cele mai multe ori, o tulpină bacteriană achiziționează o singură genă responsabilă de sinteza MBL-lor. Acest lucru ar explica circulația în mediul spitalicesc a mai multor clone bacteriene purtătoare de gene diferite, clone care pot aparține diferitelor specii din familia *Enterobacteriaceae* sau genului *Acinetobacter* sau pot fi alte clone *P. aeruginosa*. Studiul realizat de L. Matroș și colab. a dovedit circulația în mediul spitalicesc a unor clone diferite de *P. aeruginosa*, unele *bla*_{IMP+}, altele *bla*_{VIM+} (10). În aproape toate produsele patologice recoltate de la această pacientă s-au izolat asocieri polimicrobiene. În primele 36 de zile de la intervenția chirurgicală se observă asocierea tulpinii de *P. aeruginosa* carbapenem – rezistente

cu o clonă de *Klebsiella pneumoniae* spp. *pneumoniae* cu fenotip de rezistență ESBL în secreția purulentă a tubului de dren, iar din ziua 51, tulpina de *K. pneumoniae* spp. *pneumoniae* izolată din secreția traheală și lichidul peritoneal, devine și ea rezistentă la carbapeneme. Diferența obținută ar fi un interval de timp de 15 zile, perioadă în care tulpina de *K. pneumoniae* spp. *pneumoniae* ar fi achiziționat prin fenomenul de conjugare plasmidele care conțin genele care codifică MBL de la tulpina de *P. aeruginosa* MBL+ (observație proprie). De asemenea, în ziua 63 s-a izolat și o tulpină de *Acinetobacter baumannii* carbapenem – rezistentă în lichidul peritoneal. Pentru a demonstra transferul de material genetic interspecii, ar trebui ca aceste tulpini să fie genotipate și să se detecteze genele *bla_{IMP}* și *bla_{VIM}*, care au fost evidențiate la tulpina de *P. aeruginosa*.

Pe lângă sinteza MBL-lor, această tulpină de *P. aeruginosa* prezintă mecanisme de rezistență intricate care determină și rezistența asociată la aminoglicozidele antipseudomonale și fluoroquinolone. S-a demonstrat că VIM–2 este asociată cu o casetă de gene care codifică enzime care inactivează aminoglicozidele (11).

Principalii factori care contribuie la patogenitatea *P. aeruginosa* sunt factorii de virulență reglați prin Quorum Sensing: proteaze, pioverdină, piocianină și citotoxine, iar motilitatea și formarea biofilmelor sunt, de asemenea, relevante pentru colonizarea de suprafață (12), iar tulpinile hipermutante cu rezistență crescută la antibiotice sunt răspunzătoare de mortalitatea crescută asociată acestor infecții.

Singurii agenți antimicrobieni activi față de această tulpină au fost aztreonamul și colistinul.

Atragem atenția asupra unei alte situații care poate apărea în cursul tratamentului cu colistin și care se poate observa și în cazul de față. Tratamentul de lungă durată cu colistin selectează speciile bacteriene care au rezistență naturală la colistin, cum ar fi *Proteus mirabilis* și *Providencia stuartii*. La cazul prezentat, la început s-a izolat *P. stuartii* în puroiul din tubul de dren, iar mai târziu, *P. mirabilis* din lichidul peritoneal și puroiul din plaga chirurgicală. La un moment dat și aceste

specii de enterobacterii pot achiziționa plasmide de rezistență care să fie responsabile de producerea de carbapenemaze, situație în care niciun agent terapeutic cu acțiune antibacteriană nu va mai fi eficient. În acest caz ne putem confrunta cu tulpini panrezistente la antibiotice.

De asemenea, terapia excesivă și necontrolată cu colistin poate determina selecția clonelor rezistente. În studiul realizat de L. Matroș și colab, un procent de 2,6% tulpini de *P. aeruginosa* au fost rezistente la colistin (10).

Concluzii

Prezentarea acestui caz ridică problema rezistenței bacteriene extrem de ridicate la antibiotice în mediul spitalicesc, cauză importantă a morbidității și mortalității crescute prin infecții asociate asistenței sanitare.

Este imperios necesară implementarea unor metode de screening a pacienților la admisia în spital privind portajul tulpinilor multidrug-rezistente pentru a limita pătrunderea și răspândirea acestor microbi multidrug - rezistenți.

Este necesară cunoașterea fenotipurilor de rezistență a speciilor bacteriene circulante în mediul spitalicesc și dezvoltarea tehnicilor de biologie moleculară în laboratoarele de microbiologie pentru detecția genelor de rezistență, pentru a se putea lua toate măsurile de distrugere și limitare a răspândirii lor.

Recomandăm folosirea cât mai judicioasă a antibioterapiei, având în vedere faptul că bacteriile se adaptează permanent și destul de rapid la noii agenți antimicrobieni folosiți în practica de zi cu zi.

A fost obținut consimțământul informat al pacientului.

Referințe

1. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational

Supplement. CLSI document M100-S24. 2017.

2. Deplano A, Denis O, Poirel L, Hocquet, D Nonhoff, C, Byl, B, et al. Molecular characterization of an epidemic clone of panantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*, 2005;43(3):1198–1204. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.3.1198-1204.2005>.
3. In, F. O. R., Diagnostic, V., & Only, U. S. E. Rosco Diagnostica, (98019),2013:1–3.
4. Etest for Antimicrobial Resistance Detection (ARD) | bioMérieux Clinical Diagnostics. (n.d.). Retrieved February 24, 2015, from <http://www.biomerieux-diagnostics.com/etest-antimicrobial-resistance-detection-ard>.
5. Bashir D, Thokar MA, Fomda BA, Bashir G, Zahoor D, Ahmad S, et al. Detection of metallo-beta-lactamase (MBL) producing *Pseudomonas aeruginosa* at a tertiary care hospital in Kashmir. *Afr J Microbiol Res*, 2011;5:164–172.
6. Wirth FW, Picoli SU, Cantarelli VV, Gonçalves ALS, Brust FR, Santos LMO, et al. Metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in two hospitals from southern Brazil. *Braz J Infec Dis*, 2009;13(3):170–172. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702009000300003>.
7. Lister PD, Wolter DJ, & Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*, 2009;22(4):582–610. <https://doi.org/10.1128/CMR.00040-09>.
8. Hansen F, Hammerum AM, Skov R, Haldorsen B, Sundsfjord A, Samuelsen O. Evaluation of the total MBL confirm kit (ROSCO) for detection of metallo- β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014;79(4):486–488. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.001>.
9. Tawfik AF, Shibl AM, Aljohi MA, Altammami MA, Al-Agamy MH.

- Distribution of Ambler class A, B and D β -lactamases among *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Burns : Journal of the International Society for Burn Injuries*, 2012;38(6):855–860. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.01.005>.
10. Matroş L, Krausz TL, Pandrea SL, Ciontea MI, Chiorean E, Pepelea LS, et al. Phenotypic and genotypic study of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from hospitalized patients. *RRML*, 2016;24(2). <https://doi.org/10.1515/rrlm-2016-0021>.
 11. Cardoso O, Alves AF, Leitão R. Metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a cystic fibrosis patient. *Int J Antimicrob Ag* 2008;31(4):375–379. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.12.006>.
 12. Martínez-Solano L, Macia MD, Fajardo A, Oliver A, Martinez JL. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2013;200847(12):1526–1533. <https://doi.org/10.1086/593186>.

Ulcer gastric prepiloric perforat cu peritonită generalizată veche

Bogdan Vasile Micu

Disciplina Chirurgie V, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Introducere

Ulcerul este un defect al mucoasei gastrice sau duodenale care depășește în profunzime musculara mucoasei și este înconjurat de infiltrat inflamator de tip acut sau cronic. Când ulcerul cuprinde în profunzime întreaga grosime a peretelui gastric sau duodenal apare perforația ulceroasă. Când perforația ulceroasă este liberă are loc revărsarea conținutului gastric (aer, suc gastric) în cavitatea peritoneală cu apariția peritonitei. Perforația ulceroasă este una dintre complicațiile majore ale ulcerului gastro-duodenal.

În general în momentul apariției perforației ulceroase durerea resimțită de pacient este extrem de puternică, de mare intensitate și severă, ”*ca o lovitură de pumnal*” cu maximum de intensitate de la început. Caracteristicile acestea ale durerii, brutalitatea și intensitate, determină pacientul să se prezinte rapid într-un serviciu de urgență în maxim 24 de ore, având în vedere că durerea este acompaniată rapid de alterarea stării generale, anxietate, transpirații, extremități reci, puls rapid. Scopul pentru care am ales prezentarea acestui caz îl reprezintă faptul că pacientul s-a prezentat într-un serviciu medical abia după trei zile de la debut, cu stare generală profund alterată, în stare de soc septic, oligoanuric cu insuficiența renală acută.

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 63 de ani, pensionar, din mediu urban, care se prezintă în compartimentul de primiri urgențe pentru: dureri intense abdominale, în special la nivelul regiunii epigastrice însoțite de grețuri și vărsături alimentare. Asociat mai prezintă transpirații reci, frison, febră ($37,5^{\circ}\text{C}$ - $38,2^{\circ}\text{C}$), dispnee.

Antecedentele heredo-colaterale sunt fără importanță pentru boala actuală, dintre antecedentele patologice reținem: hipertensiune arterială esențială gradul 2 cu risc adițional moderat pentru care urmează tratament neregulat cu Prestarium 4 mg/zi.

Consumul de toxice: fumător de 40 de ani, 8-20 țigări/zi, alcool consumă, afirmativ, ocazional (bere, vin). Fără alergii cunoscute.

Condiții de viață și muncă corespunzătoare, pensionar, fără importanță pentru boala actuală.

Istoricul bolii actuale: Simptomatologia bolii actuale a debutat brusc, în plină stare de sănătate, în urmă cu trei zile, prin durere abdominală localizată, inițial, la nivelul regiunii epigastrice și ulterior generalizată în tot abdomenul, cu caracter lancinant, de intensitate mare, violentă, cu iradiere interscapulovertebrală și la nivelul umărului stâng. Durata este de aproximativ trei zile cu scurte perioade de acalmie după autoadministrare de medicație antispastică (No-Spa). Durerea este însoțită de grețuri și vărsături, inițial alimentare și ulterior lichidiene. De aproximativ o zi prezintă transpirații reci, frisoane, febră între $37,5^{\circ}\text{C}$ și $38,2^{\circ}\text{C}$, dispnee tot mai exprimată. Având în vedere simptomatologia se prezintă, adus de aparținători, în serviciul de primiri urgențe al unității noastre medicale pentru diagnostic și tratament de specialitate.

Examenul clinic

La prezentare în compartimentul de primiri urgente: stare generală alterată, normoponderal ($\text{IMC}=26,2 \text{ kg/m}^2$), conștient, fațes suferind cu trăsături accentuate, palid teros acoperit cu broboane de sudoare, ochii înfundați în orbite. Tegumentele:

palide, marmorate, prezintă transpirații profuze. Mucoasele sunt uscate. Țesutul adipos conjunctiv este slab reprezentat. Aparatul respirator: respirații spontane, polipneic (23 respirații/minut) SpO₂=89%, murmur vezicular diminuat bilateral, fără raluri supraadăugate. Aparat cardio-vascular: zgomote cardiace ritmice, tahicardice (110 bătăi/minut), fără sufluri cardiace supraadaugate, pulsuri periferice slab perceptibile bilateral, TA=70/40 mmHg. Aparat digestiv: abdomen ușor destins, apărare musculară difuză cu maximum de intensitate în regiunea epigastrică, durere difuză la palpare cu exacerbarea durerilor la decompresiune bruscă (semnul Blumberg pozitiv), la percuție: durere (semnul clopoțelului-Mandel) cu dispariția parțială a matității hepatice. Tranzit intestinal, afirmativ, absent de aproximativ 2 zile. Sensibilitate la tușeul rectal. Aparat uro-genital: loje renale libere, oligoanurie. Orientat temporo-spațial, reflexe osteo-tendinoase prezente.

În aceste condiții se monitorizează pacientul, se montează o linie de perfuzie, se administrează oxigen pe masca (3 l/min), se montează sondă nazo-gastrică, sonda vezicală. Se recoltează probe biologice în vederea examinărilor de laborator. După stabilizarea pacientului se efectuează ecografie abdominală, radiografie pulmonară și radiografie abdominală “pe gol”.

Examinări de laborator: Leucocite=12*10³/μL (4-10*10³/μL), Proteina C reactivă= 14 mg/L (1-10 mg/L), Ureea=66 mg/dl (13-43 mg/dl), glicemia=119 mg/dl (70-110 mg/dl), Creatinina=2,01 mg/dl (0,67-1,17 mg/dl), Fosfataza alcalina=46 U/L (53-128 U/L), creatin kinaza=240U/L (0-171U/L). Astrup: pH=7,408, pCO₂=34,2 (↓), pO₂=69 (↓), HCO₃=21,1 mmol/L, BE=-3,6 mmol/L, K⁺= 4,59 mmol/L (↓), Ca⁺⁺=1,15 mmol/L (↓), Lactat=2,31 mmol/L (↑). În rest nu se evidențiază modificări patologice.

Radiografia abdominală “pe gol” releva transparență aerică subdiafragmatică, aspect sugestiv pentru pneumoperitoneu. Fără niveluri hidroaerice (Fig.1).



Fig. 1. Radiografia abdominală



Fig. 2. Ecografie abdominală

Ecografia abdominala evidențiază prezența aerului la nivelul cavității peritoneale precum și prezența unor colecții abdominale difuze, ridicându-se suspiciunea unui ulcer gastric perforat (Fig. 2). Radiografie pulmonară arată un desen pulmonar accentuat prin mecanism mixt, interstițial și vascular, bandă atelectatică bazal extern în stânga, fără colecții pleurale evidente radiologic.

În urma examinărilor clinice și paraclinice se stabilește diagnosticul de: Abdomen acut chirurgical peritonitic (suspiciune de ulcer gastric perforat), șoc septic, insuficiență renală acută, hipovolemie, acidoză metabolică compensată respirator.

Diagnosticul diferențial în acest caz aduce în discuție afecțiuni medicale și chirurgicale acute. Dintre afecțiunile medicale acute: pleurezia diafragmatică, scizurală, pneumonia lobară inferioară, infirmate de radiografia pulmonară și infarct miocardic acut infirmat de electrocardiograma normală. Afecțiuni chirurgicale acute: apendicita acută (debutul este mai puțin dramatic, febra și tahicardia sunt prezente de la început, nu apare pneumoperitoneu), pancreatita acută (există antecedente biliare sau alcoolice, ecografia identifică un pancreas edemațiat, amilazemie serică crescută), colecistită acută (sensibilitate și apărare în hipocondrul drept, ecografia releva colecist cu calculi, perete îngroșat cu dublu contur), infarct enteromezenteric, ocluzia intestinală (abdomen mult destins, hipersonoritate la percuția abdomenului, radiografia abdominala identifică nivele hidro-aerice).

După o perioadă de reechilibrare volemică (ser fiziologic 4x500ml), antisecretorii gastrice (pantoprazol) și antialgice, în compartimentul de primiri urgente se transferă în serviciul de terapie intensivă unde se continua măsurile de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, se monitorizează invaziv. După o scurta perioadă și după stabilizare (saturația de oxigen 96% pe mască facială, tensiune 130/70 mmHg) se transferă în sala de operație.

Se intervine chirurgical, în anestezie generală prin intubație oro-traheală, și se practică laparotomie exploratorie. Intraoperator la deschiderea cavității peritoneale se constată prezența de lichid turbure-verzui la nivel perihepatic, perisplenic, interileal,

parieto-colic bilateral și la nivelul fundului de sac Douglas, cu prezența de false membrane, după recoltarea de secreții pentru examenul bacteriologic, debridare și evacuarea lichidului se continua explorarea care identifica prezența unei soluții de continuitate, de 0,5-0,7 cm, la nivel gastric, prepiloric (Fig.3) Se stabilește diagnosticul de: Ulcer gastric prepiloric perforat cu peritonită generalizată veche. Se practică sutura ulcerului cu fire separate, epiplonoplastie, lavaj abundent al cavității peritoneale, drenaj subhepatic, drenaj al lojei splenice, drenaj în Douglas, exteriorizate prin contraincizii. Intervenția chirurgicală se încheie cu laparorafie în planuri anatomice a peretelui abdominal, sutura tegumentului și pansament.

Postoperator pacientul este transferat pe secția terapie intensivă intubat oro-traheal ventilat mecanic cu necesar de suport activ în doze minime. După 6 ore se oprește sedarea, se extubează în condiții de siguranță a căilor aeriene, se continuă reechilibrarea volemică cu soluții coloide și cristaloide, se sistează suportul vasoactiv, se continua tratamentul antibiotic cu ertapenem (Invanz), antisecretorii gastrice, profilactic anticoagulant și antialgic. Evoluția pe secția terapie intensivă fiind favorabilă, stabil hemodinamic și respirator, cu diureză prezentă și eficientă, tranzitului intestinal reluat, alimentat parenteral, pe tuburile de dren se exteriorizează lichid sero-sangvinolent în cantitate medie. În condițiile evoluției favorabile se transferă pe secția chirurgie.

Evoluția pe secția de chirurgie a fost favorabila. Stare generală bună, afebril, stabil hemodinamic, cu începerea alimentației per os (bine tolerată), continuarea tratamentului antisecretor gastric și antialgic, suprimarea tuburilor de dren, pansamente locale zilnice. Se externează, în stare vindecat chirurgical, în ziua 10 postoperator cu recomandările: regim igienico-dietetic, renunțarea la fumat și la consumul de alcool, tratament antisecretor gastric, consult gastroenterologic (gastroscopie cu biopsie inclusiv pentru *Helicobacter pylori*), revine la control peste 30 de zile prin ambulatoriul de specialitate.

La 30 de zile cu ocazia controlului chirurgical, stare generala buna, stabil hemodinamic și tensional (TA 140/95 mmHg), BMI=26,8, fără acuze subiective, abdomen cicatricial cu plaga operatorie vindecată, fără sensibilitate la palpare, tranzit intestinal prezent, diureză prezentă.

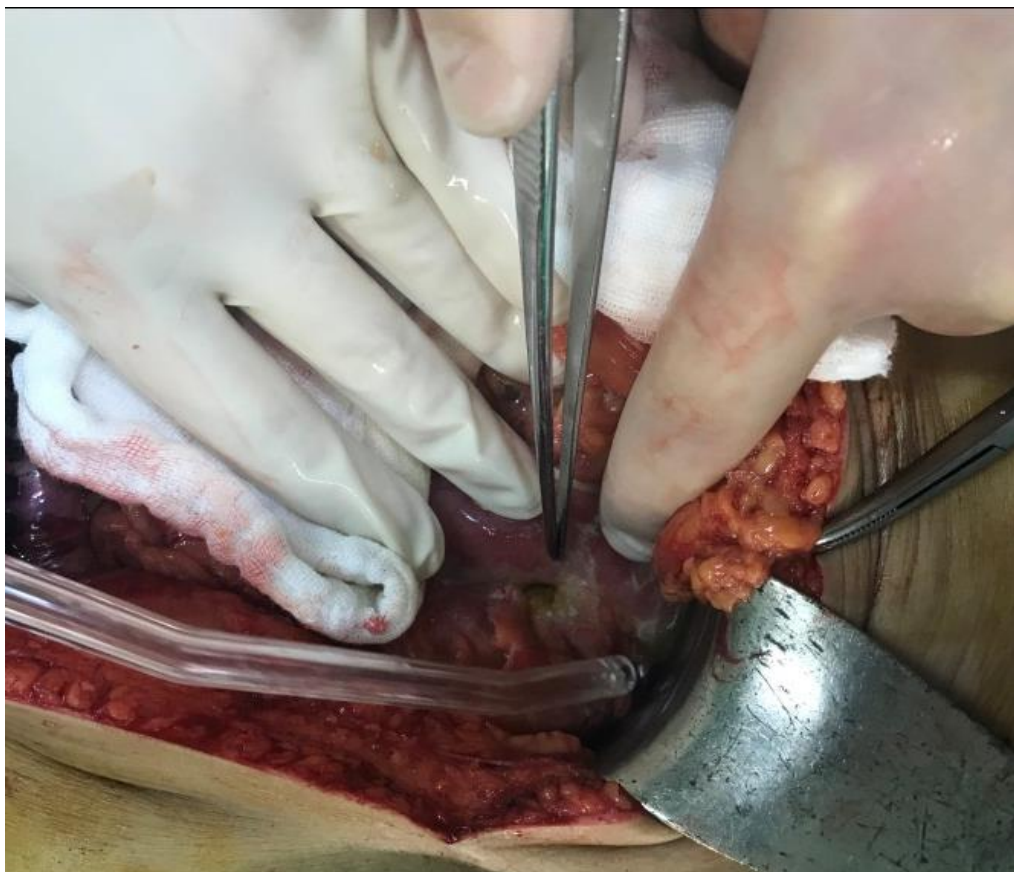


Fig. 3. Aspect intraoperator (evidențierea perforației ulceroase)

Discuții

Particularitatea cazului prezentat constă în prezența tardivă a unui pacient cu ulcer perforat (după trei zile de evoluție) în șoc septic cu insuficiență renală acută. Promptitudinea diagnosticului și aplicarea atitudinii terapeutice corecte au dus la vindecare pacientului, fără sechele, în ciuda unui prognostic inițial rezervat.

Complicațiile ulcerului gastric sunt reprezentate de: hemoragie, perforație, penetrație și stenoză. Eficacitatea recunoscută a tratamentului medical prin medicație anti-H2 și prin inhibitorii pompei de protoni asociată și cu tratament antibiotic pentru eradicarea infecției cu *helicobacter pylori* a dus la scăderea incidenței complicațiilor bolii ulceroase și la scăderea indicațiilor chirurgicale în tratamentul ulcerului (1). Perforația este a doua cea mai frecventă complicație, după hemoragie dar reprezintă complicația cea mai severă a bolii ulceroase și este cauza cea mai obișnuită a peritonitei acute după apendicita acută (2).

Simptomatologia pacienților cu ulcer perforat poate fi uneori neclară, mascată de prezența unor simptome vagi, majoritatea pacienților, însă, se prezintă cu simptome și semne de peritonită. Simptomatologia uneori estompată precum și întârzierea diagnosticării și a tratamentului la internarea în spital pot determina o agravare a simptomelor și o deteriorare a stării clinice, cu rezultat negativ asupra evoluției și a prognosticului (3). Cu toate acestea, la pacienții cu ulcer perforat tratați chirurgical morbiditate variază între 20-50% cu o rata a mortalității între 3-40%. Fiecare al cincilea pacient cu ulcer perforat prezintă semne de sepsis și printr-o evaluare atentă preoperatorie a gradului de severitate, poate fi oferit un management adecvat pentru a obține un rezultat optim în tratarea bolii (3,4). În cazul pacienților cu ulcer perforat, în stabilirea indicației operatorii trebuie să se țină seama de anumiți factori care cresc riscul de morbiditate și mortalitate la acești pacienți. De aceea s-au propus o serie de scoruri prognostice care iau în considerare diverși factori, unii preoperatori, alții intraoperatori, care împart pacienții cu ulcer perforat în pacienți cu risc crescut sau redus de morbiditate sau mortalitate. Dintre scorurile prognostice aplicate special pacienților cu ulcer perforat sunt: a) scorul Boey (1987) care ia în calcul trei parametri: comorbiditățile, prezența șocului preoperator (tensiunea arterială sistemică >90 mmHg) și timpul dintre debutul simptomelor și prezentare, sub sau peste 24 de ore; b) scorul Hacettepe (1992) care se refera la prezența unei afecțiuni severe, insuficiența renală acută, numărul leucocitelor și sexul masculin; c) scorul Jabalpur (2003) se

referă la timpul trecut între perforație și momentul operator, valoarea tensiunii arteriale sistolice, frecvența cardiacă, valoarea creatininei serice, vârstă și prezența comorbidităților; d) scorul PULP (*Peptic Ulcer Perforation*) (2012) se referă la timpul dintre momentul perforației și prezentare (sub sau peste 24 de ore), prezența șocului preoperator, prezența insuficienței hepatice, prezența unei imunodeficiențe, prezența unei afecțiuni maligne, scorul ASA, frecvența cardiacă, creatinina serică > 130 mmol/l. Există scoruri prognostice care se aplica în peritonitele generalizate și care pot fi utilizate și în cazul peritonitei din ulcerul perforat: scorul Mannheim, care ia în calcul vârsta, insuficiența organică, durata peritonitei, localizarea și tipul peritonitei sau nivelul exudatului. În funcție de acești parametri se calculează scorurile prognostice, care împart pacienții în grupe de risc privind morbiditatea sau mortalitatea (3,4,5). În cazul prezentat indiferent de scorul prognostic utilizat, riscul de morbiditate și mortalitate era unul extrem de ridicat. În cazul în care pacientul se prezintă la spital la mai mult de 24 de ore după debutul perforației, prezintă semne de abdomen acut chirurgical, hipotensiune sau sepsis, laparatomia trebuie efectuată în cel mai scurt timp (2,5). Atitudinea chirurgicală în astfel de cazuri constă în închiderea perforației simplu sau cu un *patch* de epiploon (Graham patch) (5,6).

Am prezentat cazul unui pacient cu ulcer gastric prepiloric perforat cu peritonită generalizată veche, neglijată, venit târziu în serviciul de urgență prezentând asociat șoc septic, hipovolemie, acidoză metabolică, insuficiență renală acută, la care scorurile prognostice prevesteau un prognostic extrem de rezervat. Situație care a fost rezolvată rapid și eficient datorită promptitudinii diagnosticului și tratamentului corect aplicat și conlucrării dintre medici (medicină de urgență, radiolog, ATI și chirurg).

Referințe

1. Yuko Kitagawa, Daniel T. Dempsey. Stomach. In Schwartz's Principles of Surgery, 10th Edition. Sub redacția F. Charles Brunicaudi, Dana K. Andersen,

- Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock. Editura McGraw-Hill 2015.
2. Popescu I, Iacob S, Iacob R. Ulcerul gastric și duodenal. In *Tratat de chirurgie*, vol. VIII Partea IB - Chirurgie generala. Sub redacția Irinel Popescu. Editura Academiei Române, București, 2008.p 1307-1330.
 3. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013 Apr 10;21:25. doi: 10.1186/1757-7241-21-25
 4. Anbalakan K, Chua D, Pandya GJ, Shelat VG. Five year experience in management of perforated peptic ulcer and validation of common mortality risk prediction models - are existing models sufficient? A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015 Feb;14:38-44. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.12.022.
 5. Mirabella A, Fiorentini T, Tutino R, et al. Laparoscopy is an available alternative to open surgery in the treatment of perforated peptic ulcers: a retrospective multicenter study. *BMC Surg*. 2018 Sep 25;18(1):78. doi: 10.1186/s12893-018-0413-4.
 6. Poris S, Fontaine A, Glener J, et al. Routine versus selective upper gastrointestinal contrast series after omental patch repair for gastric or duodenal perforation. *Surg Endosc*. 2018 Jan;32(1):400-404. doi: 10.1007/s00464-017-5695-6.

Abces perihepatic tardiv postcolecistectomie laparoscopică

Bogdan Vasile Micu

Disciplina Chirurgie V, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Introducere

Colecistectomia laparoscopică este o tehnică chirurgicală minim invazivă unanim acceptată în tratamentul litiazei biliare veziculare. Cu toate că rata complicațiilor este mai mică decât în cazul colecistectomiilor clasice există incidente și accidente intraoperatorii care pot determina anumite complicații postoperatorii. Perforația accidentală a veziculei biliare în timpul manevrelor de disecție intraoperatorie apare cu o frecvență cuprinsă între 10-40%. Secundar perforației veziculei biliare apar scurgeri de bilă și calculi intraperitoneal. Lavajul insuficient al cavității peritoneale sau nerecuperarea calculilor sunt răspunzătoare de 1-2% din complicațiile postoperatorii. Când bila nu este aspirată corespunzător sau calculii nu sunt recuperați pot apare abcese postcolecistectomie. Pacienții pot să fie asimptomatici sau să prezinte dureri abdominale și febră postoperator. Durerea variază ca localizare, intensitate și durată de la câteva zile până la câteva luni postoperator. Simptomatologia este nespecifică și de aceea diagnosticul este, uneori, extrem de dificil. Este și motivul pentru care prezentăm cazul unui pacient operat în antecedente pentru litiază biliară veziculară când s-a practicat colecistectomie laparoscopică și care timp de doi ani postoperator a urmat diferite tratamente pentru diferite diagnostice stabilite în urma unei simptomatologii nesistematizate. Diagnosticul stabilit în clinica noastră a fost de abces perihepatic postcolecistectomie pentru care s-a intervenit chirurgical cu evoluție ulterioară favorabilă.

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 48 de ani, din mediu urban, care se prezintă în serviciul clinicii noastre pentru: dureri abdominale localizate în hipocondrul și flancul drept care iradiază posterior, însoțite de grețuri și vărsături alimentare. Asociat mai prezintă ascensiune febrilă (37°C -38°C).

Antecedentele heredo-colaterale sunt fără importanță pentru boala actuală, dintre antecedentele patologice reținem: în urmă cu doi ani prezinta litiaza coledociană cu icter mecanic și angiocolită pentru care se efectuează sfincteropapilotomie endoscopică retrogradă cu extragerea calculilor, urmată de colecistectomie laparoscopică retrogradă.

Consumul de toxice: fumător 8-20 țigări/zi, alcool consumă, afirmativ, ocazional (bere, vin). Fără alergii cunoscute.

Condiții de viață și muncă corespunzătoare, fără importanță pentru boala actuală.

Istoricul bolii actuale: Simptomatologia bolii actuale a debutat insidios, în urmă cu cinci luni, prin durere abdominală localizată, inițial, la nivelul hipocondrului drept și ulterior și la nivelul flancului drept, cu caracter “*de arsură*”, de intensitate medie, cu iradiere interscapulovertebrală. Durerea determină pacientul să se adreseze unei unități medicale în care se efectuează gastroscopie, stabilindu-se diagnosticul de hernie hiatală mică cu esofagită clasa A Los Angeles, pentru care urmează tratament specific, dar fără rezultat. În urma cu trei luni se adresează unei alte unități sanitare unde se efectuează colonoscopie (se suspicionează boala Crohn ileo-colică) cu biopsie și computer tomografie abdominală. S-a interpretat cazul ca si Boala Crohn ileocolica (deși biopsia nu confirma diagnosticul de boala Crohn). A urmat tratament timp de 3 luni cu mesalamin (Pentacol) și budesonid (Entocir) iar timp de 2 luni cu metilprednisolon (Medrol). Durerile cresc progresiv în intensitate, nu cedează la medicația administrată, ulterior se asociază cu grețuri și vărsături alimentare, iar de aproximativ o săptămână asociază și ascensiune febrilă.

Examenul clinic

La prezentare: stare generală bună, supraponderal (IMC=27,7), conștient, facies necaracteristic. Tegumentele: palide, prezintă transpirații. Mucoasele: uscate. Țesutul adipos conjunctiv bine reprezentat. Aparatul respirator: respirații spontane, murmur vezicular fiziologic bilateral, fără raluri supraadăugate. Aparat cardio-vascular: zgomote cardiac ritmice, AV=80-minut, fără sufluri cardiace supraadaugate, pulsuri periferice perceptibile bilateral, TA=120/90 mm Hg. Aparat digestiv: abdomen ușor mărit de volum pe seama țesutului celular subcutanat, elastic, participă la mișcărilor respiratorii, sensibil la palparea hipocondrului drept și flancului drept cu maximum de intensitate în hipocondrul drept. Tranzit intestinal, afirmativ, prezent. Tușeul rectal oferă relații normale. Aparat uro-genital: loje renale libere, Manevra Giordano negativă bilateral, micțiuni spontane, fiziologice. Orientat temporo-spațial, reflexe osteo-tendinoase prezente.

Examinări de laborator: Leucocite= $15,12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ($4-10 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), neutrofile= $11,79 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ($2-8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), limfocite= $1,69 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ($1,5-4 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), Proteina C reactiva= 5,54mg/L (0-0,3 mg/L), Ureea=29 mg/dl (13-43 mg/dl), glicemia=101 mg/dl (70-110 mg/dl), Creatinina=1,1 mg/dl (0,67-1,17 mg/dl), Fosfataza alcalina=208 U/L (53-128 U/L), ASAT=78U/L (0-46U/L), ALAT=54U/L (0-49U/L), gama GT=253U/L (10-47U/L), Bilirubina totală=1,55 (0-1mg/dl), Bilirubina directă=0,97 (0-0,025mg/dl). În rest nu se evidențiază modificări patologice.

Ecografia abdominală evidențiază interhepatodiafragmatic lateral și posterior o colecție cu conținut mixt lichidian și ecogen, aparent bine delimitată, de 8,9/6,4/6,2 cm, cu efect de masă asupra parenchimului hepatic (segm V-VI). Celelalte organe parenchimotoase și cavitare fără modificări. Fără ascită (Fig.1).

În aceste condiții am analizat imaginile de la computer tomograful abdominal efectuat în urma cu trei luni, în alta unitate medicală, și am identificat o colecție situată

interhepatofrenic de 2/4,5 cm, cu perete propriu, care nu a fost descrisă în interpretarea rezultatului inițial (Fig.2).



Fig. 1. Ecografia abdominală

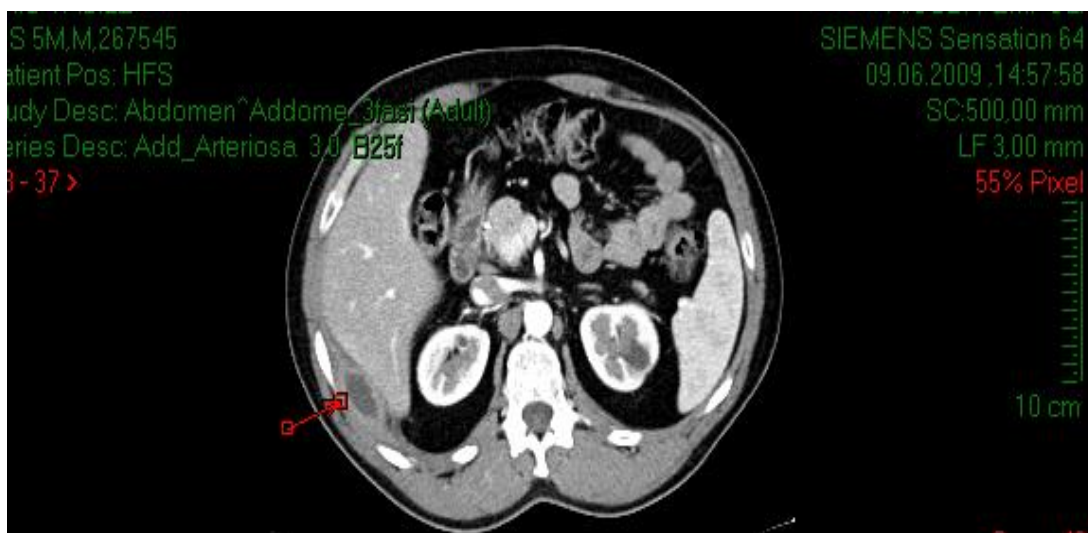


Fig. 2. Tomografia computerizată

În urma examinărilor clinice (dureri la nivelul hipocondrului drept cu iradiere posterioară, febră) și paraclinice (sindrom inflamator, imaginile ecografice, imaginile CT) se stabilește diagnosticul de: Abces perihepatic tardiv postcolecistectomie laparoscopică pentru litiază biliară veziculară.

Diagnosticul diferențial în acest caz aduce în discuție pseudotumori inflamatorii intraabdominale perihepatice (debut tardiv, fără semne de colecție), tumori intraabdominale perihepatice (inapetență, scădere în greutate, efect de masă cu ecogenitate crescută, prezența formațiunii tumorale la ecografie sau CT), chist hidatic hepatic (contact în antecedente cu animale (câine, oi), eozinofilie, semne caracteristice la ecograf și CT).

După o perioadă scurtă de pregătire preoperatorie se intervine chirurgical laparoscopic, în anestezie generală prin intubație oro-traheală. Intraoperator, după realizarea pneumoperitoneului și inserția trocarului optic se constată un bloc inflamator subhepatic cu multiple aderențe între epiploon, marginea inferioară a ficatului și peretele anterior abdominal. Numeroase aderențe epiploono-parietale care blochează locul de pătrundere cu celelalte trocare. Se practică disecția acestora cu laparoscopul, după care se introduc în siguranță restul trocarelor. Cu ajutorul aspiratorului și a penselor disectoare se secționează aderențele până la nivelul abcesului. Acesta prezintă o capsulă inflamatorie. Se pătrunde prin capsulă în cavitatea abcesului, se recoltează prin intermediul unei seringi prin puncție percutanată puroi în vederea examenului bacteriologic și se evacuează aproximativ 100 ml puroi alb-verzui prin aspirare (Fig.3). Se excizează capsula cu ajutorul electrocauterului și se trimite la examen histopatologic. Se continuă disecția subhepatică fără a se identifica calculi restanți, material textil sau canalicul biliar aberant. Se practică lavaj abundent cu ser fiziologic betadinat. Drenaj subhepatic și interhepatofrenic. Intervenția se încheie prin exuflație și sutura orificiilor trocarelor.

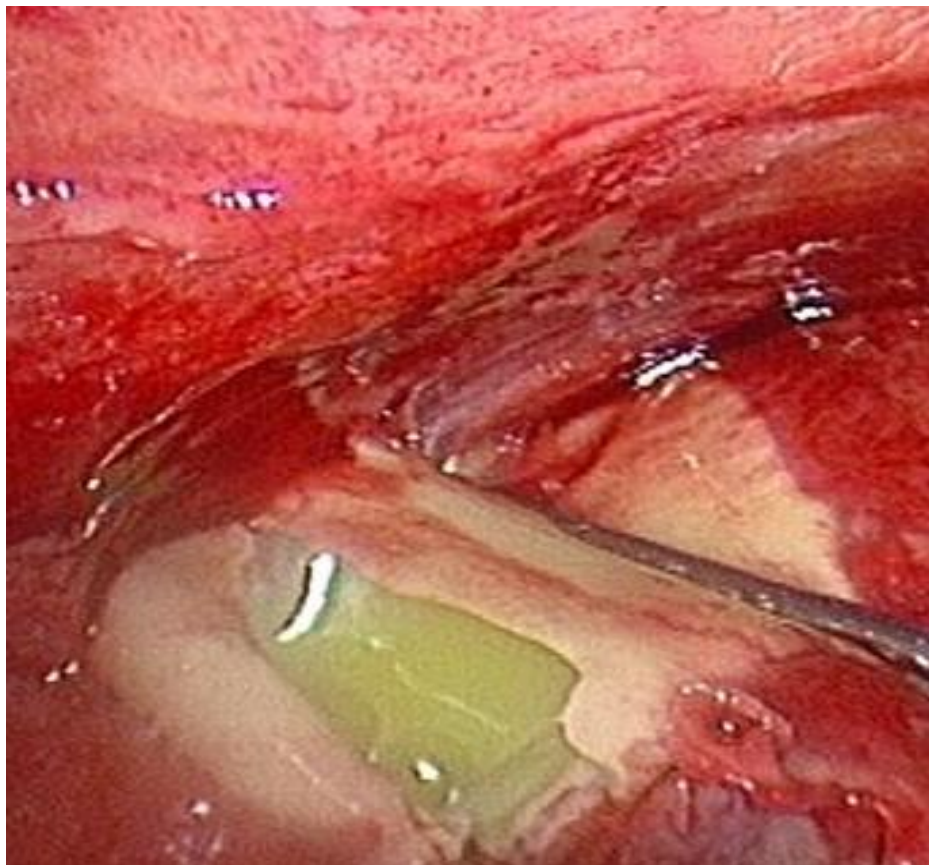


Fig. 3. Aspect intraoperator

A urmat tratament postoperator cu antibiotice, ciprofloxacin (examenul bacteriologic a confirmat prezența de *Escherichia coli*, sensibilă la ciprofloxacin, conform antibiogramei), antialgice, anticoagulante (profilactic). Evoluția postoperatorie a pacientului a fost favorabilă. Stare generală bună, afebril, stabil hemodinamic. Reluarea tranzitului intestinal în prima zi postoperator cu începerea alimentării per os. Drenaj inițial sero-sangvinolent în cantitate minimă cu suprimarea tuburilor de dren. Se externează în stare, vindecat chirurgical, în ziua a 4-a, cu recomandările: pansamente locale zilnice (până la suprimarea firelor cutanate), regim igieno-dietetic, revine la control peste 30 de zile prin ambulatoriul de specialitate.

La 30 de zile cu ocazia controlului chirurgical, stare generala buna, stabil hemodinamic și tensional (TA 140/95 mmHg), afebril, BMI=26, fără acuze subiective, abdomen cicatricial cu plăgile operatorii vindecate, fără sensibilitate la palpare. Ecografia de control efectuată relevă relații normale, ficatul reexpansionându-se în spațiul anatomic corespunzător, fără modificări de structură hepatică și fără colecții de vecinătate (Fig.4).



Fig. 4. Aspect ecografic la 30 zile postoperator

Discuții

Particularitatea cazului constă în apariția tardivă a unei complicații postcolecistectomie considerată în literatură ca o complicație imediată, încadrată, conform clasificării Clavien în gradul IIB; de asemenea simptomatologia nespecifică prezentată care a dus la amânarea diagnosticului și tratamentului corect; respectiv

prezența unei mici colecții perihepatice omisă la interpretarea CT-ului abdominal și care a dus la un diagnostic și un tratament greșit inițial.

Abcesele perihepatice sunt încadrate conform clasificării Clavien în complicații postoperatorii imediate care necesită reintervenție chirurgicală clasică sau laparoscopică, dar nu lasă sechele (gradul IIB) (1). Abcesele sunt consecința infectării unor colecții sanguine sau biliare sau de pierderea unor calculi în cavitatea peritoneală după perforația accidentală intraoperatorie a veziculei biliare. Exista trei situații în timpul colecistectomiilor laparoscopice care pot determina perforația. Prima situație apare prin tracțiunea exagerată asupra colestului cu intenția de a obține un câmp vizual cât mai bun în timpul disecției arterei și ductului cistic. A doua situație apare în momentul disecției colecistului din patul hepatic. A treia situație apare în momentul extragerii colecistului print-un orificiu mic parietal (2).

Profilaxia acestor complicații se poate face prin folosirea unor instrumente adecvate și prin îmbunătățirea tehnicii chirurgicale. Dacă s-au produs incidente sau accidente intraoperatorii, acestea trebuie rezolvate corespunzător: toți calculii exteriorizați din colecistul perforat vor fi imediat recuperați, hemostază făcută corect, cliparea canalelor biliare aberante, în colecistitele acute este necesar lavajul cavității peritoneale, utilizarea drenajului subhepatic asociat cu antibioterapia. În cazul colecistitelor acute utilizarea tuburilor de dren de 7-8 mm, deoarece s-a dovedit că tuburile de dren de 2-3 mm se colmatează în primele 24 de ore (3,4).

Abcesele perihepatice sau cele intraperitoneale postcolecistectomie pot determina peste 40 de diverse simptome și manifestări (5). De la manifestări tipice ale abceselor perihepatice sau abceselor bursei omentale (6) sau retroperitoneului (7), până la sarcoame retroperitoneale (8), tumori abdominale (9) sau fenomene subocluzive prin compresiune extrinsecă asupra elementelor tubului digestiv (4).

O altă complicație a abceselor perihepatice este reprezentată de posibilitatea extinderii acestora în spațiul perirenal drept și la nivelul cavității pleurale prin invazie directă sau prin intermediul limfaticelor care traversează diafragma (10). *Escherichia*

coli și *Klebsiella pneumoniae* sunt cele mai frecvent implicate bacterii în dezvoltarea abceselor perihepatice (10).

Tratamentul abceselor mici perihepatice se poate realiza și prin puncție percutană sub ghidaj ecografic sau CT, cu evacuarea conținutului urmat de tratament antibiotic. Abcesele mai mari sau multiloculare necesită evacuare, drenaj larg și antibioterapie. Aceste deziderate se pot obține prin intervenție deschisă sau laparoscopică. Intervenția laparoscopică evită morbiditatea adăugată a unei operații deschise (4,5,10).

Am prezentat acest caz deoarece abcesele postcolecistectomie laparoscopică sunt considerate, de literatura de specialitate, complicații imediate și nu tardive cum rezultă în cazul nostru, la 2 ani de la intervenție. Medicii și în special chirurgii trebuie să fie conștienți de existența acestor complicații ale colecistectomiilor laparoscopice deoarece datorită simptomatologiei nespecifice pot fi de multe ori lăsate netratate pentru o perioadă considerabilă, ceea ce poate duce la complicații și importante probleme de sănătate pentru pacient.

Referințe

1. Duca S. Chirurgie laparoscopica. Ediția a 2-a. Editura Paralela 45, 2001. p169-195.
2. Robinson JR, Wright JK, Geevarghese SK. Dropped Gallstones Causing a Perihepatic Abscess and Empyema. Case Rep Surg. 2015;2015:629704. doi: 10.1155/2015/629704.
3. Kim EY, Lee SH, Lee JS et al. Is routine drain insertion after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis beneficial? A multicenter, prospective randomized controlled trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015 Jul;22(7):551-7. doi: 10.1002/jhbp.244.
4. Iancu C. Chirurgia laparoscopică a căilor biliare extrahepatice. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2012, p 229-238.

5. Peravali R, Harris A. Laparoscopic management of chronic abscess due to spilled gallstones. *JLS*. 2013 Oct-Dec;17(4):657-60. doi: 10.4293/108680813X13654754535313.
6. Urade T, Sawa H, Murata K, et al. Omental abscess due to a spilled gallstone after laparoscopic cholecystectomy. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Oct;11(5):433-436. doi: 10.1007/s12328-018-0853-5.
7. Jabbari Nooghabi A, Hassanpour M, Jangjoo A. Consequences of Lost Gallstones During Laparoscopic Cholecystectomy: A Review Article. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016 Jun;26(3):183-92. doi: 10.1097/SLE.0000000000000274.
8. Kim BS, Joo SH, Kim HC. Spilled gallstones mimicking a retroperitoneal sarcoma following laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol*. 2016 May 7;22(17):4421-6. doi: 10.3748/wjg.v22.i17.4421.
9. Kakaty D, Gosztonyi J, Anthamatten C, Zengaffinen R. Sterile abscess mimicking an abdominal tumor 8 years after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Case Rep*. 2017 Sep 7;2017(9):rjx176. doi: 10.1093/jscr/rjx176.
10. Lentz J, Tobar MA, Canders CP. Perihepatic, Pulmonary, and Renal Abscesses Due to Spilled Gallstones. *J Emerg Med*. 2017 May;52(5):e183-e185. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.12.016

O familie cu sindrom Buschke-Fisher-Brauer

**Mircea Vasile Milaciu, Dorel Sâmpolean, Vasile Negrean,
Lorena Ciumărnean**

Disciplina Medicală IV, Departamentul 5 – Medicină Internă, Universitatea de
Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Introducere

Sindromul Buschke-Fisher-Brauer este o boală rară cu transmitere autozomal dominantă, care a fost prima dată descrisă încă din 1879 (1). Abia în 1910, Buschke și Fisher au denumit afecțiunea „*Keratoderma maculosa disseminata palmaris et plantaris*” (2). Trei ani mai târziu, Brauer a demonstrat caracterul ereditar al sindromului, moment din care numele său a fost adăugat la numele bolii (3). Acest sindrom face parte din clasa mare a keratodermiilor palmoplantare (*palmoplantar keratodermas, PPK*), care se pot clasifica în non-sindromice (4) și sindromice (5) sau, în funcție de etiologie, în moștenite sau dobândite (6). Acestea sunt caracterizate din punct de vedere clinic printr-o keratinizare anormală, care afectează doar mâinile și picioarele. Sindromul Buschke-Fisher-Brauer face parte dintr-un subtip al *PPK*, mai exact reprezintă tipul 1 (cu transmitere ereditară) al keratodermiilor palmo-plantare punctate (*punctate PPK type I, PPPKI*) (3, 5, 6).

Prezentarea cazului

Bărbat de 84 de ani, caucazian, fost agricultor, se prezintă pentru evaluare multidisciplinară, acuzând epigastralgiile postprandiale, grețuri, astenie, dureri retrosternale la eforturi de intensitate medie, fatigabilitate la efort, inapetență cu ușoară scădere ponderală (aproximativ 5 kg în ultimele 3 luni). Boala actuală a debutat insidios în ultimele 3 luni, la un pacient cu antecedente heredo-colaterale (tata – deces

din cauza unei boli cardiace neprecizate, sub vârsta de 40 de ani), diagnosticat cu hipertensiune arterială esențială gr. II și cardiopatie ischemică cronică dureroasă cu angină pectorală de efort stabilă în anul 2010. Pacientul era pensionar de 30 de ani, dar locuia singur, se autoîngrijea și muncea în gospodărie; nu a fost fumător, dar a recunoscut consumul regulat de băuturi alcoolice în ultimii 20 de ani. La domiciliu, medicația zilnică a pacientului se compunea din Lercanidipină 10 mg 1 cp. seara, Ramipril 10 mg 1 cp. dimineața, Aspenter 75 mg 1 cp. la prânz, iar, la nevoie, acesta utiliza câte 1 cp. Nitroglicerină în caz de dureri retrosternale la efort.

La examenul obiectiv se decelează la nivelul fețelor palmare și plantare ale mâinilor și picioarelor multiple papule hiperkeratozice de culoare galbenă sau brună, cu tendință la confluare și formare de placarde la nivelul zonelor de presiune și fricțiune. Pacientul nu acuză dureri spontane, în momentele de repaus ale mâinilor și picioarelor, însă relatează dureri la mers sau ortostatism prelungit. La palpare, excrescențele palmo-plantare se percepeau rugoase, chiar dure, bine ancorate în tegument. Leziunile erau dispersate inomogen pe suprafața palmară, respectând în mare măsură eminențele tenare ale mâinilor. Dimensiunea medie a unei singure protuberanțe hiperkeratozice era de 5-7 mm. La examenul obiectiv al fanerelor, s-a decelat onichorexis și onicodistrofie. Totodată, pacientul prezenta tegumente palide, cu un aspect teros la nivelul trunchiului și feței, având un aspect tipic de facies hipocratic. La examenul obiectiv respirator nu s-au decelat elemente patologice; auscultatoric cardiac s-a decelat un suflu sistolic localizat în zona aortică și mezocardiac, rugos, de intensitate 3/6, cu iradiere pe arterele carotide. Pacientul acuză sensibilitate dureroasă la palparea profundă în epigastru și hipocondrul stâng; nu se decelează însă la nivel abdominal formațiuni palpabile sau hepato-splenomegalie.

Patologia tegumentară s-a dezvoltat insidios, având debutul în urmă cu aproximativ 41 de ani, cu papule hiperkeatozice de mici dimensiuni, care între timp au crescut în dimensiuni și chiar au confluat.

Leziunile de la nivelul mâinilor și picioarelor sunt evidențiate în figurile 1 și 2.



Fig. 1. Aspectul leziunilor de la nivelul mâinilor



Fig. 2. Keratoza de la nivelul picioarelor

S-a revenit asupra anamnezei și pacientul a fost întrebat dacă și cei doi fii ai săi prezentau leziuni similare. Am aflat că și aceștia prezintă leziuni hiperkeratozice palmo-plantare, însă care nu s-au dezvoltat așa grosier ca și cele ale pacientului. În momentul în care aceștia au venit să îl viziteze, am observat și la aceștia, la nivelul fețelor palmare a mâinilor și plantare a picioarelor, aceleași tipuri de leziuni hiperkeratozice, însă de dimensiuni mai mici și mai puțin elevate (în parte datorită faptului că aceștia foloseau pile abrazive pentru a limita dezvoltarea keratozelor). Aceștia au relatat că au început să observe dezvoltarea acestor papule hiperkeratozice în urmă cu 10 ani (fiul cel mare, în vârstă de 59 de ani) și în urmă cu 3 ani (fiul cel mic, în vârstă de 51 de ani). Având acordul scris al pacientului și al fiilor acestuia, prezentăm în continuare poze cu aspectul feței palmare a mâinilor celor doi fii ai pacientului.



Fig. 3. Primul fiu al pacientului, 59 de ani



Fig. 4. Al doilea fiu al pacientului, 51 de ani

În acest moment, s-a ridicat suspiciunea sindromului Buschke-Fisher-Brauer. Pacientul a refuzat efectuarea unei biopsii de la nivelul maculelor hiperkeratozice; diagnosticul s-a putut totuși stabili datorită: (1) aspectului tipic al hiperkeratozelor, (2) dispoziției clasice palmo-plantare, care respectă alte regiuni ale mâinilor și picioarelor sau alte regiuni ale corpului, și (3) datorită aparentei transmiteri autozomal dominante cu debut la vârsta adultă. Bilanțul analizelor de laborator uzuale nu a decelat modificări patologice, cu excepția unei ușoare hipercolesterolemii. Electrocardiograma a arătat modificări ischemice în teritoriul antero-septal; radiografia toracică a arătat modificări de sclero-empfizem pulmonar; ecocardiografia a arătat o disfuncție diastolică tip relaxare alterată ușoară/moderată, stenoză aortică medie, insuficiență mitrală gr. II, insuficiență tricuspidiană gr. I/II; ecografia abdominală a decelat un ficat de dimensiuni normale, cu aspect steatozic, fără alte modificări patologice. Având în vedere sindromul dispeptic, s-a decis efectuarea unei endoscopii digestive superioare. Aceasta a decelat un aspect al antrului gastric cu

aspect atrofic, testul rapid pentru *Helicobacter Pylori* (HP) fiind negativ. În acest moment s-au formulat următoarele diagnostice: Keratoderma palmo-plantară punctată ereditară tip I (sindrom Buschke-Fisher-Brauer); hipertensiune arterială esențială gr. II risc adițional înalt; cardiopatie ischemică cronică cu angină pectorală de efort stabilă; stenoză aortică medie, insuficiență mitrală gr. II, insuficiență tricuspidiană gr. I/II; insuficiență ventriculară stângă NYHA II; sclero-emfizem pulmonar; steatoză hepatică etanolică; gastrită cronică atrofică HP negativă.

Este cunoscut faptul că hiperkeratozele (de exemplu acrokeratoza Bazex) pot fi prezente ca și sindroame paraneoplazice, ce însoțesc mai ales adenocarcinomul de colon, adenocarcinomul prostatei, adenocarcinomul pulmonar metastatic și cancerul de sân. Astfel, s-a decis continuarea screening-ului pentru aceste neoplazii. Dozarea PSA-ului a fost în limite fiziologice; o reevaluare ecografică nu a decelat prostată mărită de volum sau cu contur neregulat; colonoscopic, s-a decelat un aspect de boală diverticulară sigmoidiană necomplicată, fără leziuni inflamatorii sau tumorale evidente. Astfel, s-au stabilit diagnosticele finale: Sindrom Buschke-Fisher-Brauer; hipertensiune arterială esențială gr. II risc adițional înalt; cardiopatie ischemică cronică cu angină pectorală de efort stabilă; stenoză aortică medie, insuficiență mitrală gr. II, insuficiență tricuspidiană gr. I/II; insuficiență ventriculară stângă NYHA II; sclero-emfizem pulmonar; steatoză hepatică etanolică; gastrită cronică atrofică HP negativă; boală diverticulară sigmoidiană necomplicată.

Pe parcursul internării, pacientul a primit tratament cu nitrați cu acțiune lungă (Nitromint 2,6 mg 1-0-1), inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (Ramipril 10 mg 1-0-0), blocant de calciu (Lercanidipină 10 mg 0-0-1), antiagregant plachetar (Aspenter 75 mg 0-1-0), statină (Atorvastatină 10 mg 0-0-1), inhibitor de pompă de protoni (Pantoprazol 40 mg 1-0-0), gastroprotector (Sucralfat 1 gr. 1-1-1-1). După introducerea tratamentului antisecretor și gastroprotector, pacientul a raportat o ameliorare a simptomelor dispeptice, cu dispariția acestora după 4 zile de la internare (după efectuarea pregătirii pentru colonoscopie). Pacientul a refuzat intervenția unui

medic dermatolog pentru leziunile hiperkeratozice, care ar fi putut să se desfășoare atât în vederea unui demers diagnostic (biopsie), cât și în vederea prescrierii unui tratament de specialitate. A fost externat după 5 zile de spitalizare, în stare generală ameliorată, cu recomandări de tratament la domiciliu și urmărire la o lună. Acesta se întoarce peste 4 săptămâni la control, fără a mai acuza simptome digestive, având curba ponderală în creștere; acuză persistența durerilor retrosternale și a dispneei la eforturi de intensitate moderată (ușor controlate prin repaus și administrare de Nitroglicerină sublingual).

Discuții

Sindromul Buschke-Fisher-Brauer este o afecțiune dermatologică rară, care face parte din grupul keratodermiilor palmo-plantare (*PPK*) ereditare (6). *PPK* ereditare pot fi clasificate clinic în trei subgrupuri: *PPK* difuze, *PPK* focale și *PPK* punctate (*PPPK*). Aceste boli pot fi distinse pe baza modului de moștenire, site-ul dezvoltării hiperkeratozei, simptomelor însoțitoare și extensia implicării epidermului (7). În plus, *PPPK* au fost la rândul lor împărțite în trei tipuri. Tipul I (*PPPKI*), denumită și boala Buschke-Fisher-Brauer, este caracterizată de leziunile tipice punctate care afectează difuz palmele și tălpile. Tipul II este cunoscut sub numele de *porokeratosis punctata palmaris et plantaris*, care prezintă foarte mulți mici „spini” keratozici, caracterizați histologic de parakeratoza columnară. Tipul III, cunoscut sub numele de hiperkeratoza focală acrală, este comună raselor neagră și este caracterizată clinic de prezența de papule ovale sau poligonale, crateriforme (6, 8). *PPK* difuze și focale au numeroase subtipuri (de exemplu *Vörner keratoderma*, boala Unna-Throst), dar majoritatea se validează clinic fie încă din primele săptămâni de viață fie la vârsta copilăriei pacienților (4, 5). Singura keratodermie cu debut la vârsta adultă, care intră în diagnosticul diferențial al hiperkeratozelor pacientului nostru, este tiloza. Tiloza reprezintă îngroșarea focală a tegumentelor mâinilor și picioarelor, asociată unui risc foarte crescut de dezvoltare în decursul vieții a carcinomului scuamos al esofagului

(95% până la vârsta de 65 de ani) (9). Având în vedere vârsta înaintată a pacientului și faptul că acesta nu acuza disfație, leziunile hiperkeratozice nu au fost interpretate ca tiloză asociată neoplasmului esofagian. Sindromul dispeptic a impus însă efectuarea unei endoscopii digestive superioare, care nu a relevat nimic patologic la nivelul esofagului.

Mai multe mutații genetice au fost dovedite a influența patogeneza sindromului Buschke-Fisher-Brauer (10), cele mai cunoscute fiind cele 29 de mutații ale genei AAGAB (11, 12). Mozaicismul genetic poate duce la forme particulare ale acestui sindrom, de exemplu forma unilaterală cu dispoziție liniară a leziunilor (13). Boala dermatologică a fost comunicată atât pacientului cât și fiilor acestuia, și le-au fost explicate mai ales modul de transmitere și opțiunile de tratament. Principiile de tratament ale acestei afecțiuni sunt limitate, deși au fost încercate diferite tratamente. Pot fi folosite unguente keratolitice, nitrogen lichid, retinoizi sistemici (acitretin, isotretinoin), psoralen plus ultraviolet A (PUVA), cu rezultate variabile (2, 14). Recent, a fost încercată chiar și fotofereza extracorporeală (un tratament utilizat în limfoamele cutanate cu celule T), cu rezultate foarte bune (15). Pacientul și fii acestuia au refuzat în momentul diagnosticului orice fel de tratament pentru leziunile hiperkeratozice, invocând absența simptomelor legate de acestea.

Concluzii

Sindromul Buschke-Fisher-Brauer este o afecțiune dermatologică ereditară rară, care face parte din grupul keratodermiilor palmoplantare punctate. Am prezentat cazul unui pacient vârstnic, cu evoluție îndelungată a keratodermiei palmoplantare, confirmată ca fiind sindrom Buschke-Fisher-Brauer prin aspectul clinic tipic, debutul la vârsta adultă și istoricul familial pozitiv pentru această patologie. Evaluarea histologică a leziunilor și inițierea unui potențial tratament cu retinoizi sistemici sau substanțe aplicate topic au fost imposibile, din cauza refuzului pacientului și a fiilor acestuia, explicat prin faptul că leziunile hiperkeratozice nu produceau simptome.

Particularitățile cazului sunt reprezentate de raritatea acestui sindrom, evoluția lungă asimptomatică a hiperkeratozei la pacient (de peste 40 de ani) și dezvoltarea grosieră a leziunilor, mai ales la nivel plantar.

Referințe

1. Antonio JR, Oliveira GB, Rossi NC, Pires LG. Exuberant clinical picture of Buschke-Fisher-Brauer palmoplantar keratoderma in bedridden patient. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):819-821.
2. Oztas P, Alli N, Polat M, et al. Punctate palmoplantar keratoderma (Brauer-Buschke-Fischer Syndrome). *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(2):113-116.
3. Gupta R, Mehta S, Pandhi D, Singal A. Hereditary punctate palmoplantar keratoderma (PPK) (Brauer-Buschke-Fischer syndrome). *J Dermatol.* 2004;31:398-402.
4. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D, Zambruno G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):704-719.
5. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D, Zambruno G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part II. Syndromic palmoplantar keratodermas. Diagnostic algorithm and principles of therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):899-925.
6. Jo JW, Jeong DS, Kim CY. Case of palmoplantar keratoderma type I treated with combination of low-dose oral acitretin and topical salicylic acid and steroid. *J Dermatol.* 2018;45(5):609-612.
7. Patel S, Zirwas M, English JC. Acquired palmoplantar keratoderma. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:1-11.

8. Pai VV, Kikkeri NN, Athanikar SB, et al. Type I punctate palmoplantar keratoderma (Buschke-Fisher-Brauer disease) in a family—a report of two cases. *Foot*. 2012;22:240–242.
9. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kellsell DP. Tylosis with esophageal cancer: diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:126.
10. Schiller S, Seebode C, Hennies HC, Giehl K, Emmert S. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(9):781-788.
11. Charfeddine C, Ktaifi C, Laroussi N, et al. Clinical and molecular investigation of Buschke-Fischer-Brauer in consanguineous Tunisian families. *J Eur Acad Dermatol Verereol*. 2016;30(12):2122-2130.
12. Giehl KA, Eckstein GN, Pasternack SM, et al. Nonsense mutation in AAGAB cause punctate palmoplantar keratoderma type Buschke-Fischer-Brauer. *Am J Hum Genet*. 2012;91:754-759.
13. Kiatsurayanon C, Rojanamatin J, Sudtikoonaseth P, et al. Unilateral linear punctate palmoplantar keratoderma: a case report. *Case Rep Dermatol*. 2017;9:86-89.
14. Lieberman MR, Kober M, Lowenstein EJ, Heilman E. Punctate palmoplantar keratodermas: case reports and a review of the literature and terminology. *J Dermatol Plast Surg*. 2016;1:1003.
15. Dezoteux F, Bourges M, Lionet A, Carpentier O. Buschke’s scleredema successfully treated with extracorporeal photopheresis. *Rev Med Int*. 2018;39(5):360-363.

Colangiopatia în HIV/SIDA. Probleme de diagnostic și implicații terapeutice

¹Miana – Gabriela Pop, ^{1,2}Dana Monica Bartos, ²Adrian Bartos, ²Cornel Iancu

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj – Napoca, România

² Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie Prof. Dr. Octavian Fodor, Cluj – Napoca, România

Introducere

Colangiopatia din HIV/SIDA este o boală ce a fost inițial descrisă în 1986 și afectează aproximativ un sfert dintre pacienții HIV-pozitiv. Deși etiologia bolii nu este complet elucidată s-a observat că este mai frecvent întâlnită în caz de terapie antiretrovirală (TARV) incorect condusă sau la cei cu rezistență la tratament. Boala se caracterizează printr-o inflamație a căilor biliare intra și extrahepatice, cei mai frecvenți patogeni implicați fiind *Cytomegalovirus spp.* și *Cryptosporidium spp.* însă tulpinile de *Mycobacterium avium complex* și *Mycobacterium tuberculosis* a fost de asemenea descrise. Cu toate acestea, în 1/3 din cazurile de colangiopatie întâlnite la pacienții HIV-pozitiv un agent patogen nu poate fi pus în evidență.

Această lucrare prezintă cazul unei obstrucții de cale biliară principală prin infecție cronică cu cytomegalovirus (CMV) la un pacient nedagnosticat cu infecție HIV, greșit interpretată și tratată ca un colangiocarcinom extrabiliar distal. Colangiopatia din HIV/SIDA este o cauză posibilă de obstrucție biliară extrahepatică ce trebuie suspectată în fața unei stenoze biliare și a unui pacient imunocompromis.

Prezentare de caz

Pacient în vârstă de 57 ani, s-a prezentat pentru internare în serviciul de gastroenterologie al unui institut regional pentru următoarele acuze: pierdere în greutate (aproximativ 20 kg), astenie și fatigabilitate de aproximativ 2 luni. Pacientul a fost diagnosticat anterior cu candidoză esofagiană și gastrită antrală *Helicobacter pylori* pozitivă pentru care a urmat tratament antibiotic și antifungic. Din antecedentele heredo-colaterale reținem existența unui diabet zaharat tip 2 și a unui accident vascular cerebral. Pacientul a recunoscut consumul de alcool și un obicei de a fuma aproximativ două pachete de țigări/zi de peste 15 ani. Semnele vitale la internare au fost în limite normale cu TA 130/80 mmHg, AV 82 bpm, frecvența respiratorie de 16 rpm și o temperatură de 36° Celsius. Examenul clinic general a fost în limite normale iar cel local a pus în evidență un abdomen suplu, mobil cu respirația, insensibil spontan sau la palpare, cu zgomote hidro-aerice prezente și tranzit intestinal prezent. Examenul digital rectal a oferit relații normale. Explorările de laborator efectuate la internare au evidențiat concentrații crescute ale fosfatazei alcaline (FA=558 U/L) (normal 98-279 U/l) și gama-glutamyltransferazei (GGT=176 U/l) (normal 11-50 U/l) în timp ce valorile aspartat aminotransferazei (AST=35 U/L) (normal 0-37 U/l) și alaninamotransferazei (ALT=25 U/l) (normal 0-40 U/l) au fost în limite normale. Valorile bilirubinei totale și cele ale bilirubinei directe au fost de asemenea în limite normale. Nu s-au pus în evidență disfuncții electrolitice.

Ultrasonografia abdominală inițial efectuată a pus în evidență existența unor dilatări de căi biliare intra- și extrahepatice și o îngustare a căii biliare principale distale, aspect ce a ridicat suspiciunea unui colangiocarcinom extrahepatice. O puncție ecoendoscopică (EUS-FNA, endoscopic ultrasound fine needle aspiration, Camera Endoscopic Cymo 6160 Full HD) a fost efectuată în continuare, investigație ce a confirmat îngustarea căii biliare principale în zona distală și a permis prelevarea de biopsii (Fig 1).



Fig. 1. Ecoendoscopia a pus în evidență o îngroșare a coledocului distal cu dilatarea în amonte a căii biliare și multiple leziuni ganglionare peripancreatice

S-au completat investigațiile imagistice și s-a efectuat o computer tomografie abdominală cu substanță de contrast (CT, Somatom Sensation 16) ce a evidențiat pereți îngroșați atât la nivelul canalelor hepatice drept și stâng cât și la nivelul căii biliare principale. Ganglioni limfatici peripancreatici au fost puși în evidență atât la examenul ecoendoscopic cât și la cel computer tomografic.

Din datele de anamneză, examenul obiectiv și explorările complementare efectuate ne-am orientat către un diagnostic de stenoză de cale biliară principală distală de etiologie malignă. Rezultatul biopsiilor prelevate prin EUS-FNA nu a pus însă în evidență elemente de malignitate în proba de țesut prelevată, astfel că pacientului i s-a recomandat reevaluarea clinică și imagistică la 3 luni și urmarea unui tratament hepatoprotector.

La 3 luni, pacientul se prezintă pentru reevaluare. Se constată menținerea sindromului de colestază la care s-au adăugat o hipomagnezemie și hipocalcemie moderate. Nivelurile bilirubinei totale și directe dar și cele ale transaminazelor hepatice au fost în continuare în limite normale. La examenul clinic, o durere

abdominală discretă localizată la nivelul hipocondrului drept a completat tabloul clinic al pacientului, comparativ cu evaluarea inițială. În timpul celei de a doua internări s-a efectuat o colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP, Siemens ICONOS R200, Philips Bucky Diagnost) cu sfincterotomie și prelevare de biopsii de la nivelul zonei îngustate a căii biliare principale. În timpul procedurii endoscopice, un stent biliar de plastic de 10Fr/5cm a fost plasat pentru un drenaj biliar eficient. Rezultatul histopatologic obținut din eșantionul prelevat s-a menținut negativ pentru malignitate, pacientul fiind externat sub tratament hepatoprotector cu recomandarea unei noi evaluări la 3 luni.

La 6 luni de la suspiciunea inițială de colangiocarcinom extrahepatic distal, pacientul a fost readmis fără a acuza noi simptome; a persistat durerea la nivelul hipocondrului drept care a continuat să fie de intensitate redusă. Examenul clinic al pacientului a oferit relații normale. Probele biologice au fost similare cu cele ale internărilor anterioare (sindrom de coleastăză moderat fără hepatocitoliză, hipocalcemie, hipomagnezemie). S-au repetat ERCP-ul și computer tomografia cu substanță de contrast (Fig. 2-3). La ERCP, îngroșare căii biliare principale distale a fost observată pe o distanță de peste un centimetru, zonă ce a fost re-biopsiată. Proteza biliară montată în urmă cu 3 luni a fost îndepărtată deoarece era colmatată și nefuncțională. De această dată, rezultatul histopatologic al biopsiei a pus în evidență existența unui colangiocarcinom extrahepatic cu celule în „inel cu pecete”. Pacientul a fost transferat pe secția de chirurgie a institutului regional și propus pentru intervenție chirurgicală radicală.



Fig. 2. Secțiune CT coronală în fază arterială evidențiind îngroșarea marcată a canalului biliar principal

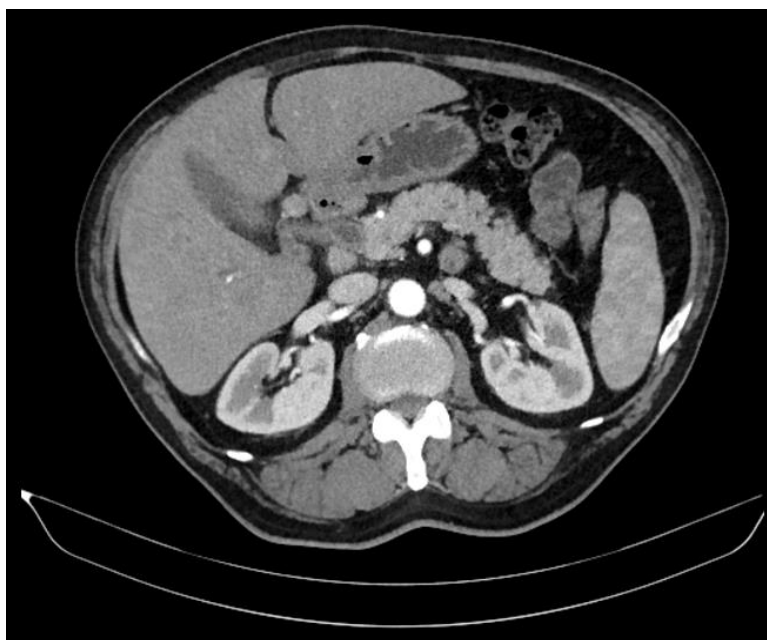


Fig. 3. Secțiune transversală CT în fază arterială evidențiind dilatarea căii biliare principale și o leziune tumorală periampulară

După o pregătire preoperatorie adecvată, s-a intervenit chirurgical în anestezie generală cu intubație orotraheală și s-a efectuat o duodeno-pancreatectomie cefalică cu anastomoză pancreato-gastrică termino-laterală, hepatico-jejunală termino-laterală și gastro-jejunală termino-laterală pe ansă ascensionată precolic, poziționată în manieră antecolică. Intraoperator, îngroșarea căii biliare principale distale a fost evidențiată fără semne de invazie locală (Fig 4). Nu s-au pus în evidență metastaze hepatice sau peritoneale. Nu s-au notat aspecte particulare în timpul intervenției chirurgicale.

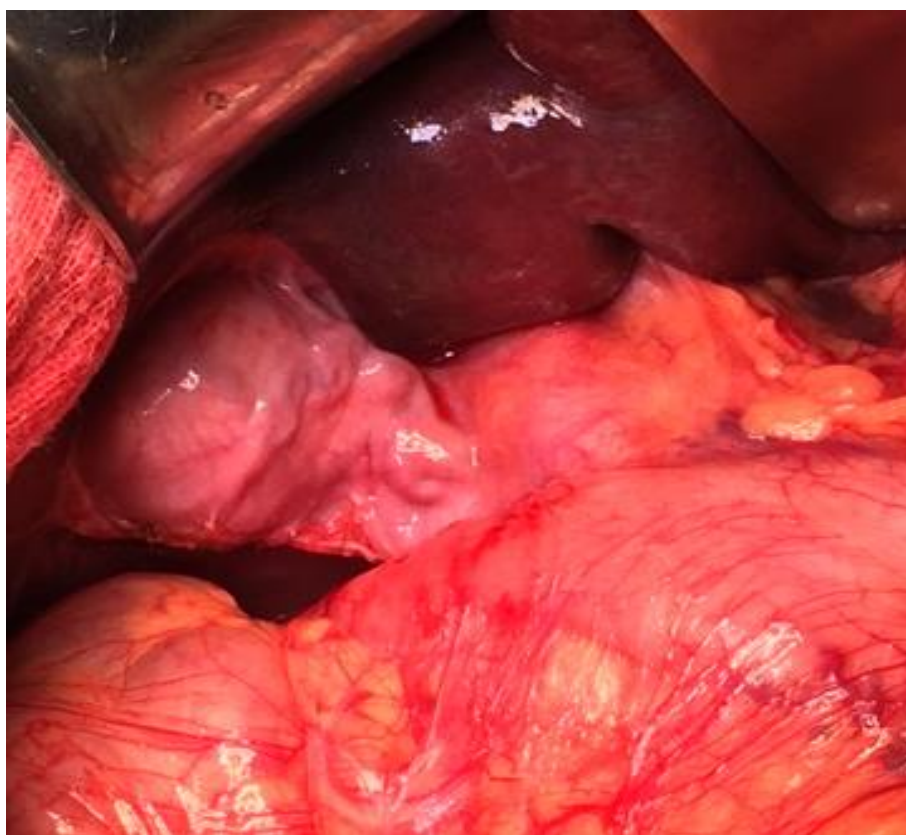


Fig. 4. Aspect intraoperator: calea biliară principală dilatăată (aproximativ 17 mm)

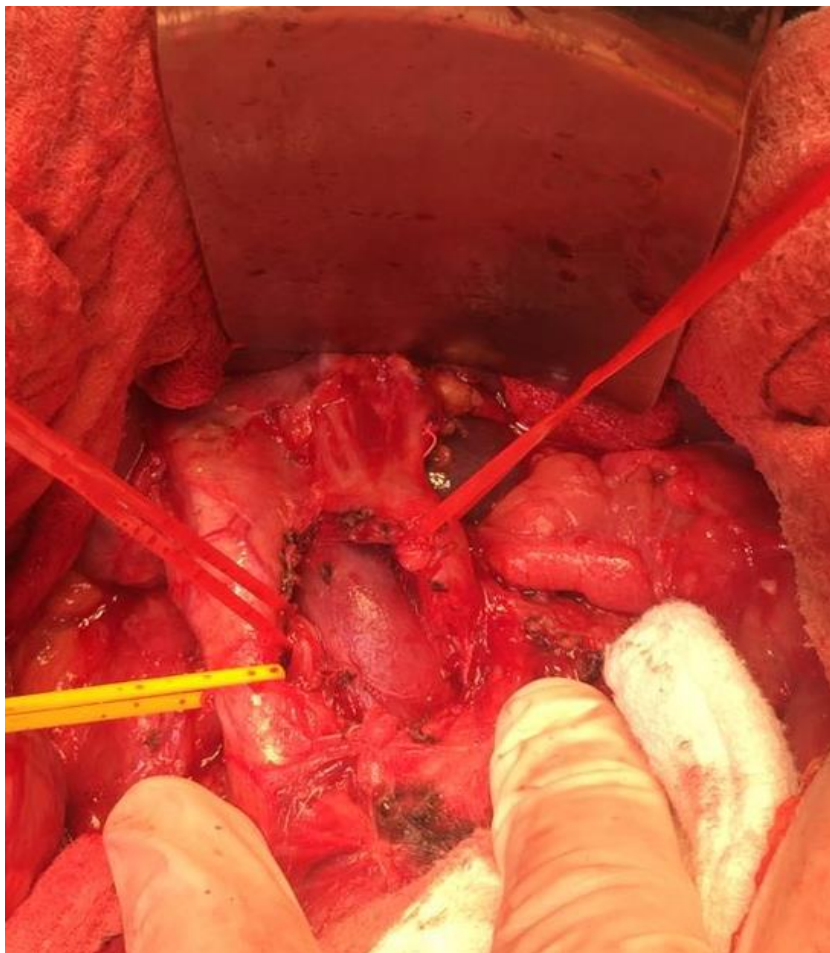


Fig 5. Aspect intraoperator: identificarea elementelor pediculului hepatic

Evoluția postoperatorie a pacientului a fost favorabilă sub tratament de reechilibrare hidro-electrolitică, medicație antialgică, antibiotică și terapie anticoagulantă cu reluarea tranzitului intestinal în ziua 3 postoperator și nutriție orală bine tolerată.

Rezultatul anatomopatologic final a pus însă în evidență existența unei inflamații cronice ampulare și coledociane asociat cu leziuni ulcerative, metaplazie intestinală scuamoasă a epiteliului și zone mari de celule acinoase cu incluziuni nucleare și halou clar în jur; aspectul descris fiind sugestiv pentru o infecție cu

citomegalovirus CMV (Fig. 6-7). Nu au fost puse în evidență elemente maligne la nivelul piesei de rezecție.

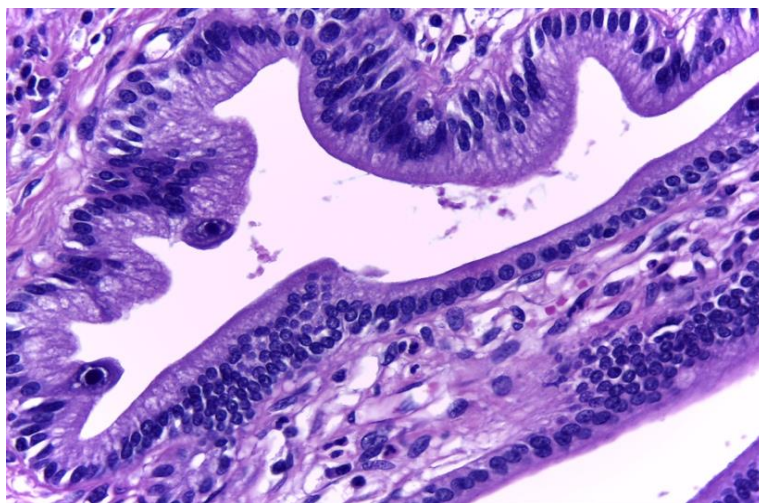


Fig. 6. Colorație hematoxină-eozină, microscop Olympus BX53M, obiectiv 20x.
Epiteliu ampular cu incluziuni intranucleare de cytomegalovirus (CMV).

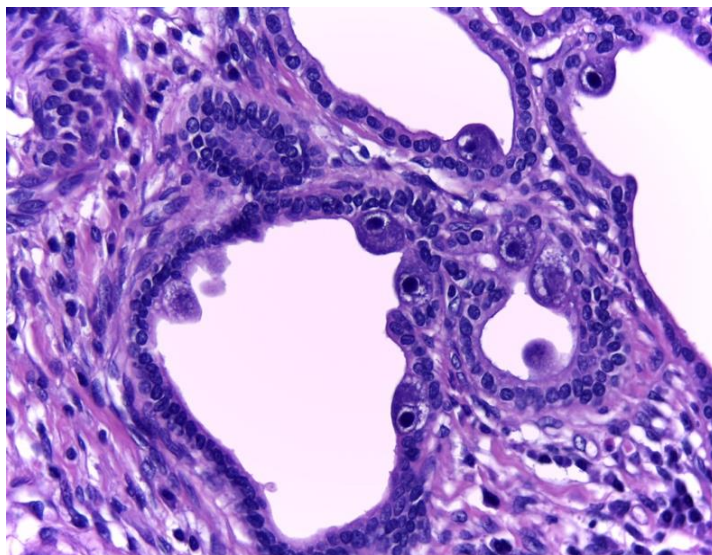


Fig. 7. Colorație hematoxină-eozină, microscop Olympus BX53M, obiectiv 40x.
Incluziuni bazofile intranucleare proeminente ce se întind pe jumătate din diametrul
nuclear, înconjurate de un halou clar.

Infecția cu CMV a ridicat suspiciunea unei stări de imunosupresie a pacientului, astfel că s-au recoltat probe biologice pentru detecția virusului imunodeficienței umane după acordul în prealabil al pacientului. Rezultatelor serologice au fost pozitive pentru infecția cu virusul HIV, astfel că pacientul a fost transferat la spitalul de boli infecțioase pentru tratament antiretroviral corect și evaluare epidemiologică.

Discuții

Colangiopatia din HIV/SIDA afectează aproximativ 26% dintre pacienții HIV-pozitivi (6). Boala se caracterizează prin inflamație și fibroză la nivelul căilor biliare intra- și extrahepatice, leziuni ce predispun la obstrucție biliară, colestază și ulterior la distrucția parenchimului hepatic.

Etiopatogenia colangiopatiei din HIV/SIDA nu este complet înțeleasă. Cu toate acestea, boala a fost adeseori considerată o consecință a infecțiilor oportuniste ce pot complica tabloul clinic al pacienților cu boală HIV avansată. Boala HIV avansată se traduce clinic prin imunosupresie severă și CD4 sub 100/mm³. Patogenii cel mai frecvent izolați de la nivel biliar sunt *Cytomegalovirus spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Mycobacterium avium intracellulare* și *Mycobacterium tuberculosis*. Cytomegalovirus și *Cryptosporidium spp.* afectează de obicei căile biliare intrahepatice iar de cele mai multe ori, infecției CMV i se asociază infecția cu *Candida albicans*. Candidoza esofagiană prezentă în antecedentele personale ale pacientului ar fi putut orienta diagnosticul spre existența unei infecții bacteriene trenante în special dacă statusul imunologic ar fi fost cunoscut. În lipsa diagnosticului bolii de fond, infecția fungică nu a fost însă încadrată cu acuratețe în evaluarea clinică a pacientului.

La pacienții cu HIV/SIDA care se prezintă cu dureri ale etajului abdominal superior, colestază moderată și obstrucție biliară extrahepatică, colangiopatia asociată bolii trebuie suspectată. Alte simptome pe care pacienții le pot prezenta sunt febra (prezentă în 26-38% din cazuri), diarea și pierderea în greutate. În 10% dintre cazuri, tabloul clinic poate fi completat de prezența icterului sclero-tegumentar. Datele

paraclinice întâlnite cel mai frecvent în colangiopatia din HIV/SIDA pun în evidență coleastă moderată cu valori ale transaminazelor în limite normale, situație întâlnită și în cazul de față. O creștere de trei-patru ori a fosfatazei alcaline este considerată tipică la pacienții HIV-pozitivi cu afectarea tractului biliar iar uneori poate reprezenta singura anomalie biologică. Ultrasonografia abdominală în colangiopatia din HIV/SIDA poate evidenția dilatări ale căilor biliare intra- și extrahepatice dar în 20% din cazuri ea poate fi normală. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) a fost considerată gold standard-ul în diagnosticul colangiopatiei HIV/SIDA iar anomaliile tractului biliar au fost clasificate în patru tipuri de stenoze biliare în funcție de leziunile identificate: tipul I - stenoză papilară, dilatare a căii biliare sub 8mm (15-20% din cazuri), tipul II - colangită sclerozantă intrahepatică (15-20% din cazuri), tipul III, cel mai frecvent – stenoză intrahepatică asociată cu stenoză papilară (50% dintre cazuri) și tipul IV – stenoze lungi de 1-2cm ale căilor biliare extrahepatice cu sau fără stricturi intrahepatice (6-15% din cazuri). În cazul de față, stenozele de peste 1cm identificate la nivelul căii biliare principale au încadrat pacientul în tipul IV de boală. Rezonanța magnetică colangiopancreatografică (MRCP) este considerată la ora actuală o opțiune mai bună pentru diagnosticul colangiopatiei din HIV/SIDA datorită caracterului non-invaziv.

Atitudinea terapeutică în fața unei stenoze distale de cale biliară principală urmărește în principal să determine caracterul malign sau benign al leziunii. În serviciul nostru, ecoendoscopia este frecvent utilizată pentru diagnosticul cauzelor comune de obstrucție biliară extrahepatică dar și pentru avantajul pe care îl oferă în posibilitatea de a preleva biopsii. Diagnosticul diferențial în cazul unei obstrucții biliare distale se face între litiaza coledociană, sindromul Mirizzi, colangita sclerozantă primitivă, metastazele limfo-ganglionare, colangiocarcinomul extrahepatic, tumorile carcinoide, parazitoze sau colangiopatia asociată cu HIV/SIDA.

Transformarea malignă a colangiopatiei HIV/SIDA este descrisă în literatură, cu toate acestea rezultatul histopatologic final al pacientului s-a dovedit a fi de natură benignă. O explicație posibilă a biopsiei fals pozitive s-ar putea datora unei interpretări histopatologice eronate a celulelor infectate cu virusul CMV; infecția CMV determină ulceratii și eroziuni ale celulelor epiteliale dar și incluziuni intranucleare înconjurate de un halou clar, aspect ce poate fi confundat cu cel al unei neoplazii biliare. Alte lucrări în literatură au prezentat interpretarea eronată ca neoplazie a unor cazuri de colangită sclerozantă primară astfel că, în vederea unui diagnostic de certitudine, criteriile adiționale de malignitate ar putea fi necesare la pacienții cu colangită cronică.

În această lucrare am descris cazul unei infecții cu CMV la un pacient nediagnosticat cu infecție HIV, greșit interpretată și tratată ca un colangiocarcinom extrabiliar distal. Având în vedere datele descrise, recomandăm să se ia în considerare infecția HIV și colangiopatia asociată ca o posibilă cauză de obstrucție biliară extrahepatică, în special dacă statusul imunocompromis al pacientului este cunoscut sau suspectat.

Referințe

1. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews Neurology*. 2016;12(11):662-74.
2. Charlier C, Lecuit M, Furco A, Estavoyer JM, Lafeuillade A, Dupont B, et al. Cholangiocarcinoma in HIV-Infected patients with a history of Cholangitis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2005;39(2):253-5.
3. Gao Y, Chin K, Mishriki YY. AIDS Cholangiopathy in an Asymptomatic, Previously Undiagnosed Late-Stage HIV-Positive Patient from Kenya. *International journal of hepatology*. 2011;2011:465895.

4. Imai K, Misawa K, Matsumura T, Fujikura Y, Mikita K, Tokoro M, et al. Progressive HIV-associated Cholangiopathy in an HIV Patient Treated with Combination Antiretroviral Therapy. *Internal medicine*. 2016;55(19):2881-4.
5. Kelesidis T, Tozzi S, Mitty R, Worthington M, Fleisher J. Cytomegalovirus pseudotumor of the duodenum in a patient with AIDS: an unrecognized and potentially treatable clinical entity. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14(4):e274-82.
6. Layfield LJ, Cramer H. Primary sclerosing cholangitis as a cause of false positive bile duct brushing cytology: report of two cases. *Diagnostic cytopathology*. 2005;32(2):119-24.
7. Menias CO, Surabhi VR, Prasad SR, Wang HL, Narra VR, Chintapalli KN. Mimics of cholangiocarcinoma: spectrum of disease. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(4):1115-29.
8. Tonolini M, Bianco R. HIV-related/AIDS cholangiopathy: pictorial review with emphasis on MRCP findings and differential diagnosis. *Clinical imaging*. 2013;37(2):219-26.

Boala Whipple. Prezentare de caz

George Săraci

Introducere

Boala Whipple (BW) este o afecțiune rară cauzată de o bacterie comensală Gram pozitivă *Tropheryma whipplei/whippeli* (TW). Aceasta nu produce manifestări clinice majorității purtătorilor însă la o categorie de pacienți, îndeosebi purtători ale HLA B 27 și ale unor anomalii de procesare antigenică induce apariția bolii (1). Manifestările afecțiunii sunt polimorfe, boala fiind considerată o afecțiune sistemică deși manifestările principale și inițiale sunt de ordin digestiv. Acuzele cuprind manifestări generale (astenie, fatigabilitate), digestive (durere abdominală difuză, scădere ponderală, diaree apoasă, malabsorbție, splenomegalie, afectare hepatică), respiratorii (adenopatii, colecții pleurale), cardiace (insuficiență cardiacă, afectare inflamatorie miocardică, pericardică, endocardică, valvulopatii, insuficiență cardiacă), reumatologice (artralgii, mialgii), oculare (uveită, corioretinită), cutanate (prurit, hiperpigmentare), nervos centrale (meningită, demență, hipoacuzie) (2,3). Diagnosticul este pus pe baza examenului histopatologic din biopsia duodenală care arată prezența a numeroase macrofage PAS pozitive la nivelul laminei propria precum și prin detectarea ADN-ului bacterian prin PCR. Sub tratament antibiotic corect vindecarea este regula deși pot apărea recăderi chiar după un tratament corect condus și de durată (4).

Am considerat oportună prezentarea acestui caz deoarece aduce în discuție o patologie rară care netratată este fatală într-un procent de 100% iar cheia instituirii unui tratament eficient ține atât de complianța pacientului cât și de un diagnostic acurat.

Prezentare de caz

Motivul internării: Voi prezenta cazul pacientului D.N. în vârstă de 51 de ani, din mediul urban care se prezintă în serviciul de Medicină Internă pentru investigații și tratament, acuzând astenie, fatigabilitate, greață matinală cu orar fix, inapetență, scădere ponderală importantă de 30 kg în ultimele 4 luni, emisia de scaune diareice apoase, paretezii ale membrelor inferioare.

Antecedentele heredocolaterale și antecedente personale patologice nu sunt relevante pentru patologia actuală.

Condiții de viață și muncă: Pacientul fumează aproximativ un pachet de țigarete de tărie medie și obișnuiește să bea 1-2 cafele pe zi. Pacientul este contabil, duce o viață sedentară cu excepția a doua săptămâni pe durata iernii când obișnuiește să schieze.

Istoricul bolii actuale: Din anamneză rezultă faptul că pacientul a remarcat o scădere ponderală de aproximativ 30 kg în ultimele 4 luni, asociată cu inapetență, emisia de scaune diareice apoase, paretezii ale membrelor inferioare. Boala actuală a debutat insidios în urma cu aproximativ 10 luni prin simptomele enumerate mai sus, pentru care se internează în Spitalul Universitar din București unde se diagnostichează cu sindrom de intestin iritabil și formațiuni hepatice de etiologie neprecizată. Pe parcursul internării din București efectuează mai multe examinări (EDS – în limite normale, ecografiile abdominale – ficat steatozic, formațiuni tumorale de segment VI și VIII, CT abdominal- ficat cu procese expansive de segment VI și VIII cu caracter de hemangioame, irigografie – aspect normal, ridicându-se și suspiciunea unui VIP-om și recomandându-se dozarea serotoninei serice și a 5-OHtriptaminei urinare. Probele biologice au fost în limite aproximativ normale, dozându-se și markerii tumorali ACE, AFP, CA 19-9 și hormonii tiroidieni, acestea fiind în limite normale. De asemenea EKG și radiosopia pulmonară au evidențiat relații normale. De asemenea s-au dozat Ag HBS, ATC-VHC, Ag-ATC HIV 1+2).

Examenul clinic: La examenul obiectiv ne aflăm în fața unui pacient subponderal (înălțime: 178 cm, greutate: 53 kg, IMC :16,72), cu stare generală bună, afebril. erupție cutanată buloasă pruriginoasă în rezoluție diseminat la nivelul tegumentelor, păr friabil; topirea maselor musculaturii scheletice, suflu diastolic grad II, în zona ventriculară stânga cu iradiere în axială, accentuarea zgomotului II, abdomen excavat, ficat la 2 cm sub RCD. Pacientul nu prezenta edeme gambiere. Tensiunea arterială a fost de 100/76 mmHg , frecvența cardiacă=71/minut.

Examinările de laborator au evidențiat macrocitoza, sindrom de hepatocitoliză și coleastăză fără retenție pigmentară, hipertrigliceridemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hiperuricemie, hipoalbuminemie, creșterea fracțiunilor proteice alfa 1 și gama, leucopenie.

Examinări de laborator

Parametru	Rezultat	Interval biologic de referință/unitate de măsură
Leucocite:	2.990	5.000-8.000/ μ L
Hemoglobina:	12,8	14-16 g/dl
Hematocrit	35,7	39-51%
număr trombocite:	431.000	150.000-450.000/ μ L
VSH	26-44	5-10
Hematii	3.37	4-5,5 x10 ⁶ /ml
Trigliceride	227	<150 mg/dl
Colesterol seric total	105	<220 mg/dl
HDL Colesterol	23	45-55 mg/dl
Acid uric	8,1	5-7,5 mg/dl
Calciu seric	4.12	4,5-5,5 mEq/l
Magneziu seric	1,56	1,7-2,4 mEq/l

bilirubina totală	0,38	0.0-1.2/mg/dl
GOT	83;70;59	0-45/U/l
GPT	64;42;26	0-45/u/l
glicemie	81	70-105/ mg/dl
timpul Quick	16,3 secunde	14-16 secunde
indice de protrombină	94%	90-105%
INR	1.05	0.8-1.2
fosfataza alcalină	834;580;569;379	40-130 /U/l
Gamma-glutamyltranspeptidaza:	153;137;111;66	0-60/U/l
creatinină serică	1,31	0.7-1.2/mg/dl
K	4,56	3.5-5.1/mEq/l
Na	131	136-146/mEq/l
Proteine totale	6,8	6.2-8.3/mg/dl
Albumina serică	3,5	3.2-5.2/g/dl
Alfa 1 globuline	0,2(4,3)	0,1-0,25g/dl (1,5-3%)
Alfa 2 globuline	0,5(9,2)	0,4-0,8 g/dl (7-11%)
Beta globuline	0,5(9,2)	0,5-1,05 (8-14%)
Gama globuline	1,2(21,2)	0,6-1,2 g/dl (8,5-16%)
Steatocrit	37%	<10%
Amilaza serică	101	0-100/u/l

Examen sumar urină: fără modificări semnificative

EKG: ritm sinusal, frecvență 64/minut, complexe microvoltate, BAV grad I.

Examinări imagistice

Ecografia abdominală: Ficat intens exogen, cu atenuare posterioară. LD=130 mm, LS=125 mm, structură omogenă, hemangioame de segment VI și VIII. Splină

omogenă, 95 mm. Colecist colabat, fără calculi, fără semne de hidrops. Pancreas fără modificări. Fără adenopatii retroperitoneale. RD cu chisturi simple. Fără lichid în cavitatea peritoneală. Modificări de tip ateromatos pe aorta abdominală.

Următorul pas, firesc, în investigarea pacientului l-a constituit efectuarea unei **tomografii computerizate (examinare nativ și cu substanță de contrast)**. Pe secțiune CT abdomino-pelvină iodată iv și contrast hipodens per os (apă) se evidențiază: la nivelul segmentului VII hepatic 2 hemangioame subcapsulare de aproximativ 15 mm fiecare, la nivelul segmentului VI un hemangiom de aproximativ 25 mm subcapsular. Nu se constată îngroșări ale peretelui enteral. Splina, pancreas în limite normale. RD chist cortical de 14 mm. RS cu chist cortical de 20 mm. Inter-aortico-cav sunt vizibili doi limfo-noduli de 7.5 respectiv 14 mm. Lombo-aortic stâng există numeroși noduli limfatici aglomerați, infracentimetrici (*figura 1*). În continuare se decide efectuarea EDS și EDI.

Endoscopie digestivă superioară: Resturi alimentare la nivelul esofagului și stomacului. Fără leziuni gastrice. Bulb liber. DII cu mucoasă atrofică (*figura 2*). Biopsii DII. Se repetă EDS după o săptămână prelevându-se imagini prin magnificație și montându-se o sondă de enteroclimă.

Colonoscopie: Pregătire slabă. Se progresează până la ileon. Ileon terminal și valva ileo-cecală normale. Biopsii ileale și colice drepte. La retragere, sub rezerva pregătirii (a reușit ingestia doar a 250 ml fortrans datorită toleranței scăzute), fără leziuni. Pe colonul sigmoid există leziuni de tip acut. Biopsii. Canal anal- hemoroizi interni.

Enteroclimă: Sonda de enteroclimă plasată la nivelul primei anse jejunale, sub control endoscopic. Ansele enterale moderat dilatate, de calibru uniform, nu prezintă modificări ale reliefului parietal. Suplețea anselor enterale este păstrată. Suspensia baritată flocculează la nivelul ileonului (*figura 3*).

Biopsia duodenală evidențiază 2 fragmente de mucoasă duodenală examinată prezintă infiltrate inflamatorii mixte difuze, focal limfangiectazie și câteva celule PAS

+ în corion (microfage) care confirma boala Whipple (*figura 4si 5*). Biopsia colonică evidențiază edem marcat cu infiltrate inflamatorii mixte reduse și rare macrofage PAS pozitive. Concluzie Boala Whipple.



Fig. 1

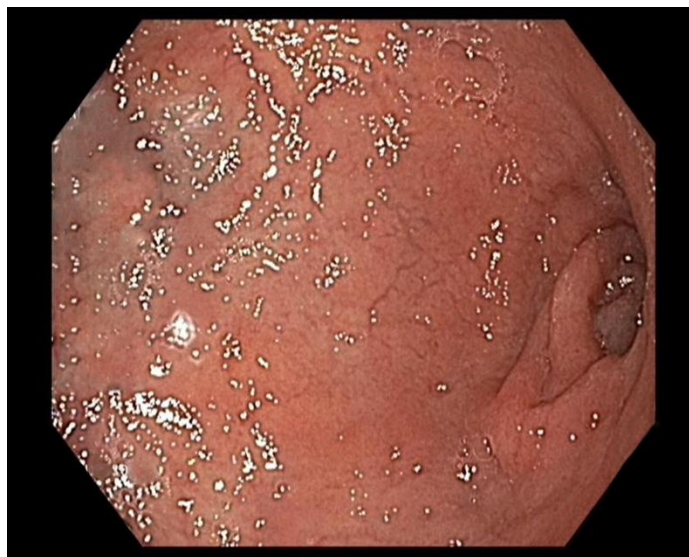


Fig. 2

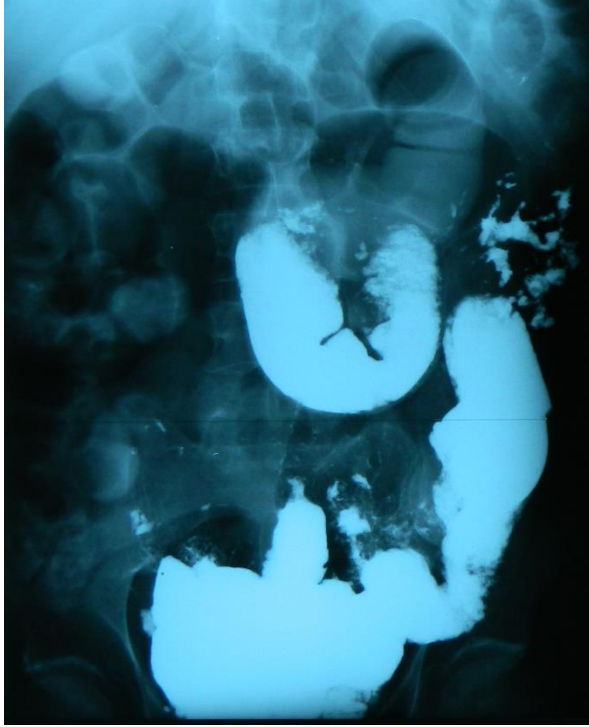


Fig. 3

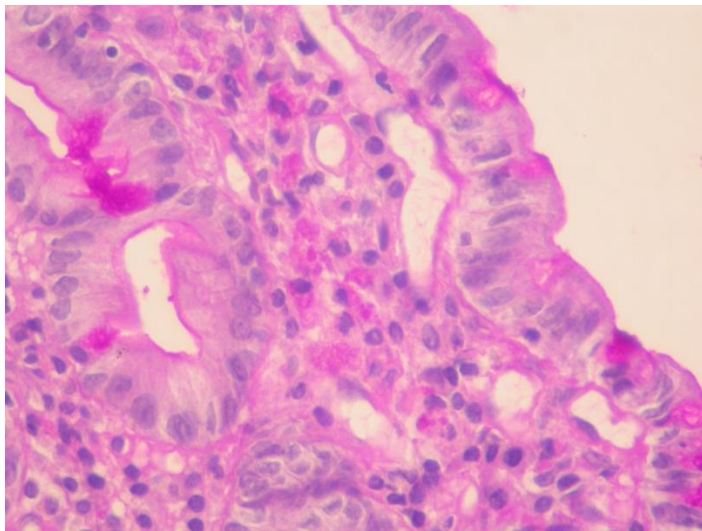


Fig. 4

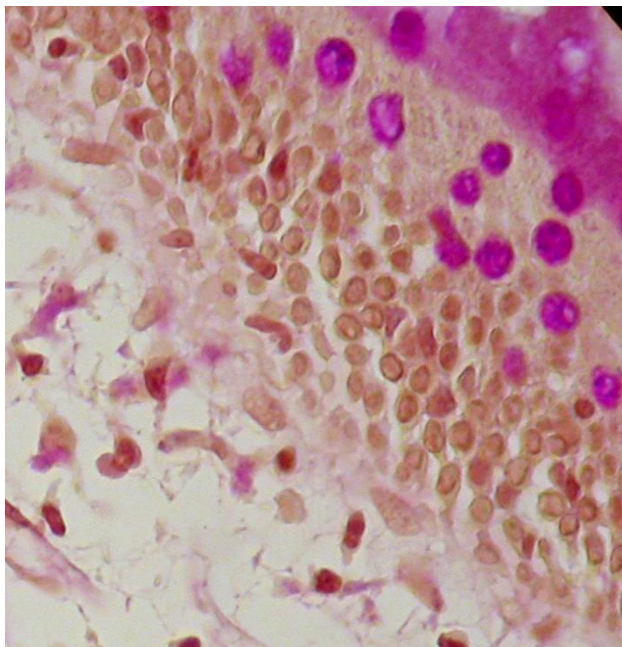


Fig. 5

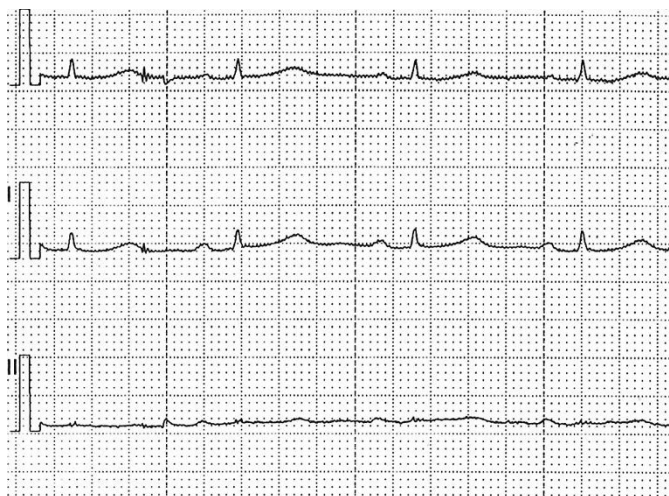


Fig. 6

Diagnostic diferențial În cazul de față, desigur s-a pus problema diagnosticului diferențial dintre patologiiile ce pot evolua cu sindrom malabsorbtiv însă biopsia duodenală a susținut acest diagnostic, alături de evoluția favorabilă sub tratament.

În consecință, aspectul histopatologic susține diagnosticul de BW, iar restul afecțiunilor nu pun probleme speciale de diagnostic. Drept urmare, se conturează următorul diagnostic final: BOALĂ WHIPPLE INTESTINALĂ. HEMANGIOAME HEPATICE DE SEGMENT VI, VII. STEATOHEPATITĂ NON-ALCOOLICĂ. HIPERURICEMIE. HIPERTRIGLICERIDEMIE. HIPOCALCEMIE. HIPOMAGNEZIEMIE. CHISTE RENALE BILATERALE. BAV GRAD I. ATEROMATOZA AORTEI ABDOMINALE. BOALA HEMOROIDALĂ.

În cazul pacienților cu BW instituirea tratamentului antibiotic a la long este mandatară alături de complianța la acest tratament. În cazul în care aceasta din urma nu este posibilă recăderile sunt regulă, cu evoluție către manifestări mai severe și exitus (5). La pacientul nostru, problema fundamentală a fost instalarea manifestărilor psihotice după întreruperea din proprie inițiativă a tratamentului și agravarea manifestărilor afecțiunii, cu deces, după cum vom arăta în continuare.

Managementul farmacologic pe perioada internării a constat în hepatoprotectoare, reechilibrare HE, IPP, vitamine, sedative, antibioterapie (tetracicilina 2g/zi, apoi Doxiciclină 100 mg/zi), evoluția a fost favorabilă cu normalizarea consistenței scaunului, revenirea apetitului și câștig ponderal de 6 kg în 10 zile.

Managementul non-farmacologic/farmacologic la ieșirea din spital.
Evoluție.

La externare s-a recomandat regim alimentar echilibrat, hipolipidic cu evitarea consumului excesiv de carne și a intoleranțelor individuale., aport lichidian adecvat, oprirea fumatului și tratament medicamentos: BISEPTOL cpr 400/80mg, 2x2/zi, 1 an ; ACIFOL 5 mg, 2x1/zi, 2 luni; MAGNEROT 500 mg, 2x1g/zi, 2 săptămâni /lună, 3 luni; CALCIUM SANDOZ+VIT C 1cpr efervescent/zi, celelalte 2 săptămâni din luna, 3 luni; MILGAMMA N 2 cps/zi, 2 luni; PROCTOLOG, sup, 2x1/zi, după defecație și igienă locală, 10 zile, apoi la nevoie; LAGOSSA 2x1/zi, 2 luni.

La aproximativ 2 luni pacientul se prezintă din nou la serviciul nostru cu stare ușor deteriorată după ce a întrerupt medicația. Pe prim plan se situează acum manifestări psihotice, cu delir nesistematizat de persecuție, halucinații, comportament heteroagresiv. Se reintroduce tratamentul antibiotic parenteral și antipsihotic, cu evoluție favorabilă. Ulterior, după o lună de la externare este din nou adus în serviciul nostru în stare degradată cu edeme hipoproteice însă refuză internarea, decesul survenind după încă trei luni de evoluție, practic la un an de la debutul simptomatologiei inițiale.

Prognostic

Se cunoaște faptul că în lipsa tratamentului afecțiunea este fatală, dar cu un tratament corect, vindecarea este regula.

Discuții

Am prezentat un caz de BW cu evoluție fatală la un pacient de 59 ani care a prezentat scădere ponderală, febră, diaree, artralгии, cu evoluție inițial favorabilă urmată de recădere și dezvoltarea suferinței nervos-centrale. În cazul nostru diagnosticul a fost stabilit prin intermediul biopsiei din mucoasa duodenală. Trebuie menționat că nu am utilizat tot arsenalul diagnostic (microscopie electronica, PCR, imunohistochimie, HLA B27, titru IgG-TW etc) pe de o parte datorită indisponibilității unora dintre explorări în serviciul nostru, pe de alta parte datorita elementelor noi puține pe care acestea le ofereau diagnosticului. Astfel, PCR a fost negativă în mai multe cazuri iar IgG-TW au titruri identice la persoanele bolnave cât și la martorii sănătoși având în vedere că agentul cauzator este un microorganism comensal (6). Transmiterea interumană este posibilă dar rar documentată însă asistăm în prezent la o ușoară creștere a incidenței afecțiunii (7).

Dintre modificările imunologice prezente la pacienții cu BW amintim: scăderea raportului LT CD4 și CD8, scăderea răspunsului antigenic și a capacității de degradare

antigenică, deficitul de INF gamma și IL12, acestea din urmă fiind mai frecvente în cazul recăderilor. Recăderile sunt caracterizate de obicei prin simptome mai accentuate la nivelul SNC și simptomatologie digestivă mai moderată (8) așa cum a fost și în cazul pacientului nostru. Mucoasa rectală poate conține macrofage PAS pozitive și la persoanele sănătoase astfel că aportul biopsiilor colonice în diagnosticul BW este discutabil (9).

Tratamentul afecțiunii nu este bine standardizat. Noi am început terapia cu antibiotice acceptate pentru tratamentul inițial al bolii, însă recăderea s-a produs. Pentru recăderi se recomandă asocierea la tratamentul antibiotic a INF gamma (Actimune^R), însă acest preparat nu a fost disponibil. Exista citate în literatura tulpini rezistente de TW la antibioticele uzuale iar obținerea antibiogramei este dificilă datorită cultivării greoaie a bacteriei (10). Majoritatea recomandărilor susțin alegerea noastră în ceea ce privește tratamentul (11) în timp ce o serie de autori arată că TMP-SMX nu este cea mai bună alegere și sugerează ca alternativă doxiciclina și hidroxicloroquina (12).

Ca și particularitate a cazului menționăm nu atât evoluția infaustă cât raritatea afecțiunii în sine. De asemenea instalarea BAV grad I ar putea apărea ca și manifestare cardiacă de BW (figura 6) lucru pe care nu l-am întâlnit însă în literatura de specialitate până acum.

Abrevieri: PAS=Periodic Acid Schiff, ADN=acid dezoxiribonucleic, PCR=polymerase chain reaction, CT=computer tomografie, EDS/I=endoscopie digestivă superioară/inferioară, ACE=antigen carcinoembrionar, AFP=alfa fetoproteină, CA=antigen carbohidrat, AgHBs= antigen virus hepatitic B, ATC-VHC=anticorpi împotriva virusului hepatitic C, HIV=virusul imunodeficienței umane, IMC=indice de masă corporală, HE=hidro-electrolitică, IPP=inhibitori de pompă de protoni, BAV=bloc atrio-ventricular, RD/S=rinichi drept/stâng, LD/S=lob drept/stâng, INF=interferon, IL=interleukină, DII=a doua porțiune a duodenului.

Acordul pentru publicarea datelor din acest material a fost obținut de la soția pacientului.

Referințe

1. Keita AK, Raoult D, Fenollar F. Tropheryma whipplei as a commensal bacterium. *Future Microbiol.* 2013, 8(1):55-71.
2. Pyrgioti M, Kyriakidis A. Whipple's disease: a review. *Annals of Gastroenterology.* 2004, 17(1):43-50.
3. Fenollar F, Raoult D. Whipples's Disease. *Current Gastroenterology Reports.* 2003, 5:379-385.
4. Bures J, Kopakova M, Douda T, Bartova J, Toms J, Rejchrt S, Tachevi I. Whipple's Disease: Our OWN Experience and Review of the Literature. *Gastroenterology Research and Practice.* 2013, Article ID 478349:10pages.
5. Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. *Journal of Infection.* 2014, 69(2):103-112.
6. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2008, 8:179-190.
7. Afshar P, Redfield DC, Higginbottom PA. Whipple's disease: a rare disease revisited. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010, 12(4):263-269.
8. Biagi F, Badulli C, Feurle GE, Muller C, Moods V, Schneider T, Marth T, Mytilineos J, Garlaschelli F, Marchese A, Trotta L, Bianchi PI, Di Stefano M, Cremaschi AL, De Silvestri A, Salvaneschi L, Martinetti M, Corazza GR. Cytokine genetic profile in Whipple's disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012, 31:3145-3150.
9. Maiwald M, von Herbay A, Persing DH, Mitchell PS, Abdelmalek MF, Thorvilson JN, Fredricks DN, Relman DA. Tropheryma whippelii DNA is

- rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. *Ann Intern Med.* 2001, 134:115-119.
10. Maiwald M, Relman D. Whipple's Disease and *Tropheryma whippelii*: Secrets slowly revealed. *Clinical Infectious Diseases.* 2001, 32:457-463.
 11. Elkholy S, Khaled Y, Aziz AA, Helmy DO, Alkady MN. Whipple's Disease: a case report and review of literature. *MOJ Clin Med Case Rep.* 2017, 7(3):00202.
 12. Liu D, Austin FW. *Tropheryma whippelii*. *Molecular Medical Microbiology.* 2015, 2:1259-1266.

Caz rar de dermatofibrosarcom protuberans gigant parotideo maseterin

**¹Paul Andrei Țeț, ¹Juncar Mihai, ²Teodor Traian Maghiar,
³Adrian Maghiar, ³Octavian Adrian Maghiar, ⁴Ovidiu Mureșan,
⁴Gligor Florin Onișor**

¹ Catedra de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea.

² Catedra de Anatomie, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea.

³Departamentul de Discipline Chirurgicale, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea.

⁴Disciplina de Chirurgie orală și maxilo-facială. Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca.

Introducere

Dermatofibrosarcomul protuberans (DMFS) este o formațiune tumorală malignă rară de origine mezenchimală care derivă din celule dermului tegumentar (1). Este cea mai frecventă formă de sarcom cutanat, reprezentând însă doar 2% din totalul sarcoamelor la nivelul întregului organism (2). DMFS apare datorită mutațiilor genetice survenite la nivelul cromozomilor 17 și 22, fără a avea însă componentă ereditară (3). Totuși cauza declanșării mutațiilor genetice este incertă până în prezent, unii autori relatează că în unele cazuri apariția acestora survine pe fondul traumatismelor termice, chimice, radiante sau chiar chirurgicale ale tegumentului (3).

DMFS este caracterizat prin evoluție inițială lentă, urmată ulterior, în lipsa tratamentului, de agresivitate locală și rată ridicată de recidivă, însă potențialul de

metastazare ganglionară sau la distanță este extrem de limitat (4). Cel mai frecvent afectează persoanele cu vârsta cuprinsă între 20-40 ani, având o ușoară predilecție pentru sexul masculin (5). Majoritatea se dezvoltă la nivelul trunchiului sau extremităților superioare și inferioare, localizările la nivelul regiunii cervico-faciale fiind extrem de rare (6).

Din punct de vedere evolutiv DMFS are tendința de expansiune asimetrică și aleatorie față de centrul leziunii inițiale, trimițând prelungiri digitiforme tumorale care se insinuează printre fibrele sănătoase de colagen, fibrele musculare sau fasciale precum și la nivelul țesutului adipos conferind țesuturilor peritumorale în formele incipiente un aspect macroscopic aparent sănătos, fapt ce poate predispuce la excizie chirurgicală incompletă (7). Fără tratament sau tratat incorect DMFS se dezvoltă atât în suprafață cât și în profunzime, infiltrază țesuturile înconjurătoare, producând tulburări estetice și funcționale majore mai ales în cazul localizărilor cervico-faciale (8). În timp dermatofibrosarcomul poate suferi o transformare fibrosarcomatoasă. Această formă este mult mai agresivă la nivel local, iar potențialul de metastazare loco-regională sau la distanță este net mai ridicat (4).

Tratamentul DMFS este chirurgical, însă nu există la ora actuală un consens în literatura de specialitate asupra tehnicii chirurgicale ideale și nici a dimensiunii marginilor de siguranță necesare radicalității excizionale, părerile fiind împărțite între autori (9, 10, 11). Tratamentul DMFS localizate la nivel cervico-facial este extrem de dificil în comparație cu alte localizări atât prin prisma necesității disecției și conservării ramurilor nervului facial, precum și datorită reconstrucției plastice imediate obligatorii, în vederea restabilirii simetriei, funcționalității și esteticii faciale (12).

În acest capitol vom prezenta un caz rar de dermatofibrosarcom protuberans parotideo-maseterin cu o evoluție de 10 ani de la debut, la o pacientă adolescentă în vârstă de 17 ani cu o extensie locală masivă la nivelul glandei salivare parotide. Scopul prezentării acestui caz este reprezentat pe de o parte de raritatea acestuia, iar pe de

altă parte de a evidenția consecințele grave care pot deriva din amânarea tratamentului chirurgical radical în cazul dermatofibrosarcomelor.

Prezentare de caz

O pacientă în vârstă de 17 ani cunoscută cu diagnosticul de dermatofibrosarcom protuberans parotideo-maseterin tratată în alt serviciu se prezintă în ambulatoriul de specialitate de chirurgie oro-maxilo-facială a unui spital privat în vederea evaluării și oportunitatea unei intervenții chirurgicale de radicalitate. În momentul evaluării pacienta neagă orice consum de toxice în antecedente sau alergii. Boala pacientei a debutat insidios în urmă cu 10 ani prin apariția unei formațiuni nodulare unice de aproximativ 0,5 cm diametru la nivelul regiunii tegumentare parotidiene stângi aproximativ la 3 cm subtragian. Inițial datorită lipsei simptomatologiei dureroase pacienta neglijează formațiunea tumorală. În timp formațiunea tumorală crește lent în dimensiuni ajungând la dimensiunea de 3 cm motiv pentru care pacienta se prezintă în serviciul teritorial de dermatologie în vederea stabilirii diagnosticului. În absența efectuării unei biopsii pacienta suferă pe parcursul unui an multiple cauterizări chimice și termice a formațiunii tumorale, timp în care aceasta își continuă evoluția extinzându-se în regiunea retromandibulară. Ulterior pacienta se prezintă în serviciul teritorial de chirurgie plastică și reparatorie unde se practică biopsia excizională a formațiunii tumorale urmată de sutura primară a defectului postoperator, punându-se diagnosticul histopatologic de dermatofibrosarcom protuberans. La 4 luni postoperator pacienta relatează recidiva formațiunii tumorale la nivelul cicatricii postexcizionale însă întârzie reevaluarea de specialitate. În ultimii 3 ani formațiunea tumorală se dezvoltă lent mai întâi în suprafața și ulterior în profunzime, fixându-se la structurile subtegumentare fapt ce determină pacienta să se prezinte în serviciul nostru pentru evaluare și tratament.

La examenul clinic se pune în evidență la nivel parotideo-maseterin o formațiune tumorală tegumentară de aproximativ 10 cm cu aspect multinodular de

culoare brun-roșiatică alternând cu zone tegumentare de aspect telangiectazic și colorație normală care deformează conturul facial (Fig. 1,2). La palpate se evidențiază multipli noduli superficiali tegumentari de consistență dură situați pe o bază tumorală fermă, cu margini neregulate la suprafață și în profunzime, imobilă pe țesuturile subiacente și insensibilă. Baza formațiunii tumorale se extinde de la nivelul marginii anterioare a mușchiului maseter stâng și regiunea subtragiana stângă, retroangulo-mandibular până la marginea anterioară a mușchiului sternocleidomastoidian stâng și inferior până la marginea bazilară mandibulară. Pacienta nu prezintă deficit motor în teritoriul de inervație a nervului facial stâng, iar deschiderea gurii este în limite normale. Laterocervical stâng se palpează multipli ganglioni la nivel jugulo-carotidian superior și mijlociu de consistență elastică, mobili, reguțați și insensibili. În urma examinării CT de viscerocraniu și regiune cervicală cu substanță de contrast se evidențiază o masă tumorală captantă ce infiltrează difuz tegumentul în regiunea parotideo-masterină și lobul superficial parotidian stâng, mușchiul maseter, helixul și conductul auditiv extern fiind neinfiltate tumoral. Se evidențiază 4 ganglioni laterocervicali măriți de volum de aspect inflamator. Examinările CT de craniu, regiune toracică și abdominală exclud orice fel de metastaze tumorale la distanță.

În urma examenului clinic, paraclinic și rezultatului histopatologic biptic efectuat în alt serviciu se pune diagnosticul de Dermatofibrosarcom protuberans recidivat și se decide efectuarea intervenției chirurgicale radicale. În absența rezultatului histopatologic biptic diagnosticul diferențial al dermatofibrosarcomului protuberans de mari dimensiuni s-ar fi efectuat cu dermofibromul, histiocitomul fibros malign (apare la vârste mai avansate), neurofibromul difuz (uneori dureros la palpate asociat cu un traiect nervos), fibroblastomul cu celule gigante, liposarcomul, leiomiosarcomul, mixofibrosarcomul, melanomul desmoplastic, diagnosticul de certitudine fiind stabilit exclusiv prin biopsie și examen histopatologic cu imunohistochimie.



Fig. 1. Dermatofibrosarcom protuberans cervicofacial. Aspect preoperator



Fig. 2. Dermatofibrosarcom protuberans cervicofacial. Aspect preoperator

Denumire analiza	Rezultat	Interval biologic de referinta	UM	Tip proba	Metoda
0.129 mol Citrat de Na - C ,URUCOLUR - L					
BIOCHIMIE SERICA SI URINARA - Advia 1800					
Acid uric seric	3.23	3.10 - 7.80	mg/dL	SER	URI
ALT/ TGP	22.40	<= 45.00	U/L	SER	IFCC modificat
AST/ TGO	24.00	<= 34.00	U/L	SER	IFCC modificat
Bilirubina totala	0.63	0.30 - 1.20	mg/dL	SER	VA-Ox
Colesterol total	175.00	< 170.00	mg/dL	SER	ENZ
Creatinina serica	0.38	<= 1.10	mg/dL	SER	Jaffe
eGFR:155.74					
GGT - Gama glutamiltransferaza	12.00	5.00 - 55.00	U/L	SER	IFCC modif
Glucoza serica	88.00	60.00 - 100.00	mg/dL	SER	GLU-ox
HDL-colesterol	46.20	40.00 - 60.00	mg/dL	SER	CAT
LDL-colesterol	106.00	<= 110.00	mg/dL	SER	CALCUL
Trigliceride	114.00	< 150.00	mg/dL	SER	GPO
Uree serica	25.20	19.30 - 49.20	mg/dL	SER	UR-GLDH
Executat de: [redacted]				Validat de: [redacted]	
BIOCHIMIE SERICA SI URINARA - Iris Cell 3000					
Comentariu analiza: Proba lipsa					
Executat de: [redacted]				Validat de: [redacted]	
HEMATOLOGIE SI HEMOSTAZA - Tehnica manuala (Hemostaza)					
Timp de coagulare*	5.00	3.00 - 8.00	min	SER	TehM
Timp de sangerare*	2.00	2.00 - 4.00	min	SNG	TehM
Executat de: [redacted]				Validat de: [redacted]	
HEMATOLOGIE SI HEMOSTAZA - Yumizen H500					
HEMOLEUCOGRAMA SPITAL*				SNG	FO-IMP
Numar total leucocite / WBC	6.59	4,00 - 10,00	*10 ³ /uL		
PMN Neutrofile #	3.26	2,00 - 7,50	*10 ³ /uL		
PMN Neutrofile %	49.40	39,00 - 77,00	%		
PMN Eozinofile %	4.40	0,00 - 3,00	%		
PMN Eozinofile #	0.29	0,00 - 0,50	*10 ³ /uL		
PMN Bazofile #	0.11	0,00 - 0,09	*10 ³ /uL		

Fig. 3. Probe biologice sanguine

Pregătirea preoperatorie presupune efectuarea unui consult cardiac (TA 110/80 mmHG, Puls 80 bătăi/min) și un set de analize de laborator (hemoleucogramă, timpi de coagulare și biochimie), probele biologice fiind în limite normale (Fig. 3,4).

Profilaxia antibiotică a presupus administrarea intravenoasă a Cefort 2x1g la 1 oră preoperator.

În anestezie generală cu intubație oro-traheală am practicat excizia largă a formațiunii tumorale cu 2 cm margini macroscopice de siguranță și parotidectomia totală stângă cu conservarea integrală a ramurilor temporală, zigomatică, bucală și marginală a nervului facial stâng și sacrificarea ramurii cervicale infiltrată macroscopic tumoral (Fig 5). De asemenea am practicat evidarea ganglionară regională selectivă a etajelor cervicale jugulocarotian superior (IIA) și jugulocarotidian mijlociu (III). Reconstrucția defectului postexcizional s-a practicat prin confecționarea unui lambou cervical pediculat antero-inferior transpoziționat în defect (Fig. 6). Postoperator pe perioada internării tratamentul medicamentos intravenos zilnic a presupus Cefort 2 x 1 g, Paracetamol 2 x 500 mg, Algocalmin 3 x 500 mg, sol Ringer 2 x 500 mg, Ketorol 2 x 100 mg, Metoclopramid 10mg/2ml. Toaleta plăgii s-a efectuat cu soluții slab antiseptice de 2 ori pe zi urmată de pansament steril necompresiv, pentru a nu compromite vascularizația lamboului de reconstrucție. În evoluție favorabilă pacienta se externează a 5-a zi postoperator cu tratament antibiotic, antialgic și antiinflamator per os la domiciliu pe bază de rețetă pentru încă 5 zile.

Rezultatul histopatologic este de dermatofibrosarcom protuberans low-grade excizat complet, ganglionii jugulocarotidieni superiori și mijlocii fiind netumoral (pNo), formațiunea tumorală încadrându-se astfel în stadiul IB. În urma consultului oncologic ulterior s-a decis abținerea momentană de la radioterapie sau tratament cu imatinib mesylate, optându-se pentru dispensarizare. La 6 luni postoperator nu există semne de recidiva locală din punct de vedere clinic și paraclinic.

PMN Bazofile %	1.70	0,00 - 1,75	%		
Limfocite #	2.41	1,00 - 4,00	*10 ³ /uL		
Limfocite %	36.70	18,20 - 47,40	%		
Monocite #	0.51	0,20 - 1,00	*10 ³ /uL		
Monocite %	7.80	4,30 - 11,00	%		
Numar Hematii / RBC	4.38	3,80 - 6,50	*10 ⁶ /uL		
Hemoglobina /Hb	12.40	11,50 - 16,00	g/dl		
Hematocrit / HCT	36.40	37,00 - 54,00	%		
Volum Mediu Eritocitar / MCV	83.10	80,00 - 110,00	fl		
Cantitate de Hemoglobina Medie / MCH	28.30	26,50 - 33,00	pg		
Concentratie de Hemoglobina Eritocitara Medie / MCHC	34.00	32,00 - 36,00	g/dl		
RDW-CV	13.00	11,00 - 16,00	%		
Numar Trombocite / PLT	278.00	150,00 - 500,00	*10 ³ /uL		
Volum Mediu Plachetar / MPV	7.10	6,00 - 11,00	fl		
Plachetocrit / PCT	0.20	0,15 - 0,50	%		
Executat de: [REDACTED]				Validat de: [REDACTED]	
HEMATOLOGIE SI HEMOSTAZA - Symex CA 560					
Fibrinogen	228.10	180,00 - 350,00	mg/dL	PL	COAG
TIMP DE QUICK (SEC, AP%, INR)				PL	COAG
Timp de protrombina - %	72.10	70,00 - 130,00	%		
Timp de protrombina - sec	12.50	10,10 - 12,30	sec		
International Normalised Ratio - INR	1.19	Valori asteptate: Fara tratament: 0.8 - 1.2 Profilaxia trombozei profunde: 1.5 - 2.0 Interventii ortopedice, fibrilatie atriala: 2.0 - 3.0 Profilaxie in prezenta valvelor protetice: 2.5 - 3.5 Trombembolism pulmonar: 3.0 - 4.0			
Executat de: [REDACTED]				Validat de: [REDACTED]	
HEMATOLOGIE SI HEMOSTAZA - Tehnica manuala (Hematologie)					
Grup sanguin ABO	O(I)			SNG	HAGL
Grup sanguin Rh	POZITIV		-	SNG	HAGL
VSH	5.00	2,00 - 10,00	mm/h	SNG	WEST
Executat de: [REDACTED]				Validat de: [REDACTED]	
IMUNOLOGIE - Tehnica manuala (IM)					
Ac. Anti HCV (test rapid)	NEGATIV	NEGATIV		SER	ICRO
		Producator: LaboQuick Sensibilitatea 98 % ; Specificitatea 99,97%. Daca testul Ac anti HCV este Reactiv, va recomandam confirmare prin tehnici cantitative ELISA/CMIA/ CLIA			
Ag. HBs (test rapid)	NEGATIV	NEGATIV		SER	ICRO
		Producator: Laboquick Specificitate 100%, sensibilitate 98% Daca testul este Reactiv, va recomandam confirmare prin tehnici cantitative ELISA/CMIA/ CLIA			
Ac. anti HIV1/2 (test rapid)	NEGATIV	NEGATIV		SER	ICRO
		Producator: LBOSON BIOTECH Sensibilitate 99,6%; Specificitate 99,7% Un rezultat REACTIV trebuie confirmat obligatoriu prin test ELISA si Western- Blott			
Executat de: [REDACTED]				Validat de: [REDACTED]	
IMUNOLOGIE - Advia 1800					
ASLO cantitativ*	49.10	< 200.00	UI/mL	SER	ITUR

Fig. 4. Probe biologice sanguine

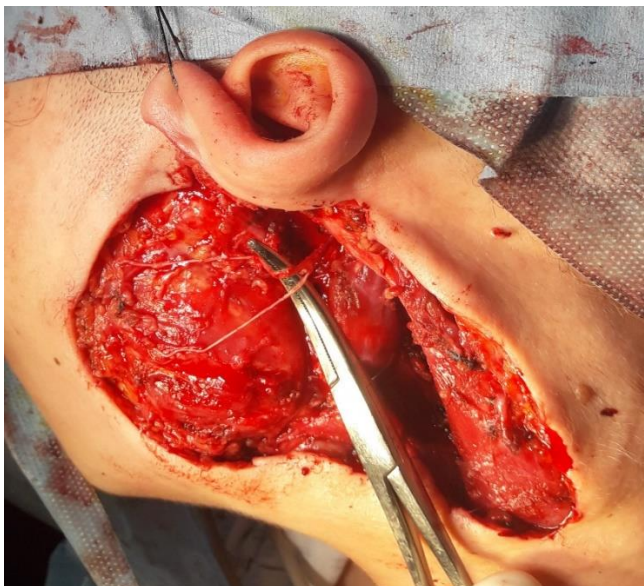


Fig. 5. Aspect intraoperator post-parotidectomie totală stângă cu evidare ganglionară regională jugulocarotidiană superioară și mijlocie. Se evidențiază nervul facial stâng conservat cu ramurile sale.



Fig. 6. Aspect final. Reconstrucția regiunii parotideo-maseterine cu lambou cervical pediculat antero-inferior

Discuții

Dermatofibrosarcomul protuberans este o formațiune tumorală cutanată extrem de rară, incidența acestuia în populație fiind aproximativ 4.5 la 1 milion de cazuri pe an în SUA (13), respectiv 3 la 1 milion de cazuri pe an în Europa (14, 15). În cazul mai sus prezentat DMFS a apărut la vârsta de 7 ani, fapt ce este în contrast cu majoritatea literaturii de specialitate, acesta afectând mai frecvent adulții cu vârste cuprinse între 30-50 ani (2, 4, 7). Similar cazului nostru Nara et al. 2011 prezintă un caz de dermatofibrosarcom protuberans parotideo-maseterin la un copil de 8 ani. Și alți autori subliniază raritatea apariției DMFS la copii (16, 17). Raritatea cazului nostru este reprezentată pe de o parte de faptul că pacienta este de sex feminin, iar pe de altă parte de localizarea formațiunii la nivelul teritoriului cervico-facial. Este unanim acceptat actualmente în literatura de specialitate faptul că DMFS are o predilecție pentru sexul masculin (2, 4, 7) și apare cel mai frecvent la nivelul trunchiului și membrelor (1, 2, 4, 7).

Nu am putut sublinia cauza apariției DMFS în cazul nostru, unii autori sugerând o eventuală etiologie traumatică (2). Cauterizările chimice și termice suferite în antecedente de către pacientă reprezintă factori traumatici asupra dermatofibrosarcomului în sine care bineînțeles au putut accelera dezvoltarea acestuia (1, 2, 4, 7), însă nu au reprezentat factorul cauzal al alterărilor cromozomiale.

DMFS prezentat mai sus este în stadiu avansat local, atât în suprafață, cât și în profunzime infiltrând glanda parotidă stângă în totalitate. Acest fapt poate fi pus atât pe seama neglijenței pacientei care a evitat prezentările regulate la medic, dar și pe seama tratamentelor incorect conduse în stadiile incipiente ale bolii (2, 7, 18). Cazuri avansate local la nivelul capului și gâtului descriu și alți autori (6, 18, 19, 20, 21). Aceste cazuri sunt însă extrem de rare datorită faptului că DFMS prezintă o evoluție locală extrem de lentă, necesitând ani de zile pentru a atinge dimensiuni gigante (4). DMFS gigante în majoritatea cazurilor sunt fie recidive tumorale, fie tumori primare tratate incomplet în antecedente (6, 18, 19, 20, 21). Farma et al. într-un studiu pe 204

pacienți cu dermatofibrosarcom protuberans atestă că peste 70% din cazuri ca fiind în stadii incipiente, formele gigante fiind reprezentate de doar 2% (7).

Tratamentul DMFS cervico-facial este dificil datorită implicațiilor majore estetice și funcționale, precum și a necesității reconstrucției plastice unde aceasta se impune (20, 21, 6). Referitor la metoda chirurgicală terapeutică de elecție părerile din literatura de specialitate sunt extrem de împărțite, unii autori optează pentru excizia micrografică tip Mohs (2, 21, 22, 24), în timp ce alți autori optează pentru excizia largă a formațiunii tumorale (10, 11, 18). Susținătorii exciziei micrografice tip Mohs indică o rată de recidivă de 0% în cazul formelor incipiente, precum și o conservare ridicată a țesuturilor de vecinătate ce facilitează sutura primară a defectului (2, 22). Totuși în cazul DMFS de dimensiuni mari tehnica Mohs implică un timp îndelungat, precum și costuri materiale considerabile, în timp ce reconstrucția plastică este necesară indiferent de tipul metodei terapeutice alese (10, 11, 18, 25). În aceste condiții și noi suntem de părere că excizia largă a formațiunii tumorale se impune în detrimentul tehnicii Mohs cu atât mai mult cu cât în cazul nostru este necesară și parotidectomia totală. Conduite terapeutice similare regăsim și la alți autori (6, 18, 19, 20, 21). Am practicat excizia largă cu 2 cm margini de siguranță în țesut sănătos similar cu indicațiile oferite și de alți autori, rata de recidivă indicată de studiile acestora fiind nesemnificativă 1% (7, 12) și 3,6% (18). Pentru reconstrucție am ales un lambou loco-regional cervico-facial deoarece tegumentul acestuia prezintă textură, culoare și morfologie identică cu cea a sitului receptor, rezultatele estetice fiind net superioare reconstrucției cu lambouri liber vascularizate de la distanță (21, 26). Lambourile loco-regionale în reconstrucția cervico-facială sunt preferate și de către alți autori în detrimentul celor liber vascularizate de la distanță deoarece exclud morbiditatea unui sit donor și reduc timpul chirurgical, costurile și perioada de spitalizare (18, 19, 20, 21, 6).

Având în vedere tipul histopatologic low-grade al DMFS fără componentă fibrosarcomatoasă, excizia completă a acestuia, precum și lipsa diseminării loco-

regionale (N0) și la distanță (M0) comisia oncologică a decis neefectuarea momentană de radioterapie sau chimioterapie cu imatinib mesylate fapt ce este în linie cu literatura de specialitate, tratamentul adjuvant fiind indicat în cazul formațiunilor tumorale nerezecabile și în cazul diseminării ganglionare sau la distanță (1, 12, 26, 27).

Recidivele locale în cazul DMFS sunt frecvente, cea mai mare rată de recidivă înregistrând-o cele localizate la nivelul regiunii cervico-faciale tocmai datorită multiplelor compromisuri excizionale în favoarea esteticii (2, 27). Peste 50% recidivează în primele 6 luni, restul putând recidiva chiar și după 5 ani postoperator (1, 22). Există în literatura de specialitate raportat un caz de recidivă locală după 15 ani de la prima intervenție chirurgicală (28). Tocmai din aceste considerente dispensarizarea DMFS cervico-facial trebuie să fie minuțioasă, regulată și extinsă pe o lungă perioadă de timp (1, 2, 22, 27). Factorii de risc pentru recidivă locală sunt: margini de rezecție sub 2 cm, DMFS high-grade cu mitoze multiple și celularitate crescută și componeta fibrosarcomatoasă (Bowne et al. 2000). Pacienta noastră nu prezintă nici unul din factorii de risc enumerați, însă dimensiunea crescută a tumorii și infiltrația în profunzime ne determină să fim vigilenți în dispensarizarea cazului.

Concluzii

Dermatofibrosarcomul protuberans cervico-facial prezintă o evoluție locală lentă, însă neglijat sau în lipsa unei atitudini terapeutice radicale ajunge la dimensiuni considerabile manifestând un caracter extrem de invaziv. Tratamentul de elecție în aceste cazuri presupune excizia largă a formațiunii tumorale cu margini circumferențiale de minimum 2 cm împreună cu toate structurile anatomice afectate, urmată de reconstrucția plastică a defectului postoperator cu restabilirea funcționalității, simetriei, armoniei și esteticii cervico-faciale. Lambourile loco-regionale reprezintă prima opțiune reconstructivă în acest sens.

S-a obținut consimțământul informat în scris al pacientei și al tutorelui legal în vederea utilizării datelor acesteia și fotografiilor anonimizate în vederea cercetării științifice și a publicării cazului.

Referințe

1. Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, Höffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:653–65.
2. Chaput B, Filleron T, Le Guellec S, Meresse T, Courtade-Saïdi M, Grolleau JL, Chevreau C, Garrido I, Gangloff D. Dermatofibrosarcoma protuberans: margins reduction using slow-Mohs micrographic surgery. Experience with 35 patients. *Ann Chir Plast Esthet.* 2014 Aug;59(4):219-25.
3. Bridge J. A., Neft J. R., Sandberg A. A. Cytogenic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans // *Cancer Genet. Cytogenet.*, Vol. 42, 1990.
4. Angouridakis Nikolaos, Panagiotis Kafas, Waseem Jerjes, Stefanos Triaridis, Tahwinder Upile, Georgios Karkavelas, and Angelos Nikolaou Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation of the head and neck. *Head Neck Oncol.* 2011; 3: 5.
5. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, Scarborough MT, Mendenhall WM. Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol* 2005;28:537—9.
6. Nara K, Oue T, Yoneda A, Fukuzawa M, Yano K. A case of childhood dermatofibrosarcoma protuberans of the face. *J Pediatr Surg.* 2011 Jul;46(7):1438-41. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.066.
7. Farma JM, Ammori JB, Zager JS, Marzban SS, Bui MM, Bichakjian CK, Johnson TM, Lowe L, Sabel MS, Wong SL, Douglas Letson G, Messina JL, Cimmino VM, Sondak VK. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide

- should we resect? *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2112-8. doi: 10.1245/s10434-010-1046-8. Epub 2010 Mar 31.
8. Liang CA, Jambusaria-Pahlajani A, Karia PS, et al. A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:781-6.
 9. Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:341–5.
 10. Kimmel Z, Ratner D, Kim JY, Wayne JD, Rademaker AW, Alam M. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: a meta-analysis of spatial data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2113–20.
 11. Stojadinovic A, Karpoff HM, Antonescu CR, Shah JP, Singh B, Spiro RH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:696–704.
 12. Rutkowski P, Debiec-Rychter M. Current treatment options for dermatofibrosarcoma protuberans. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(8):901-9. doi: 10.1586/14737140.2015.1052799. Epub 2015 May 31.
 13. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR: Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 2008, 1;113(3):616-27.
 14. Monnier D, Vidal C, Martin L, Danzon A, Pelletier F, Puzenat E, Algros MP, Blanc D, Laurent R, Humbert PH, Aubin F: Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, 20(10):1237-42.
 15. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K: Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish National Cancer Registry point to calendar year and age-dependent increases. *J Inv Derm* 2010, 130(5):1323-8.

16. Martin L, Combemale P, Dupin M. The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in children: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998;139:719-25.
17. McKee PH, Fletcher CD. Dermatofibrosarcoma protuberans presenting in infancy and childhood. *J Cutan Pathol* 1991;18:241-6.
18. Fiore M, Miceli R, Mussi C, Lo Vullo S, Mariani L, Lozza L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol*. 2005;23:7669–75.
19. Goshe JM, Lewis CD, Meine JG, Schoenfield L, Perry JD. Primary dermatofibrosarcoma protuberans invading the orbit. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012 May-Jun;28(3):e65-7. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182271aae.
20. Kumar L, Bhandari V, Singh S, Garg P, Kumar A. Giant dermatofibrosarcoma protuberans: A rare presentation over face. *J Can Res Ther* 2015;11:1038.
21. Mori S, Di Monta G, Marone U, Chiofalo MG, Caracò C. Half forehead reconstruction with a single rotational scalp flap for dermatofibrosarcoma protuberans treatment. *World J Surg Oncol*. 2012 May 6;10:78.
22. Meguerditchian AN, Wang J, Lema B, Kraybill WG, Zeitouni NC, Kane 3rd JM. Wide excision or Mohs micrographic surgery for the treatment of primary dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol* 2010;33:300—3
23. Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, Cigna E, Wolter M, Scuderi N, Rusciani L, Kaufmann R, Podda M: Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev* 2008,34(8):728-36.
24. Tan WP, Barlow RJ, Robson A, Kurwa HA, McKenna J, Mallipeddi R. Dermatofibrosarcoma protuberans: 35 patients treated with Mohs micrographic surgery using paraffin sections. *Br J Dermatol* 2011;164:363—6.

25. Longo B, Paolini G, Belli E, Costantino B, Pagnoni M, Santanelli F. Wide excision and anterolateral thigh perforator flap reconstruction for dermatofibrosarcoma protuberans of the face. *J Craniofac Surg*. 2013 Nov;24(6):e597-9. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a238c1.
26. de Villalaín L, de Vicente JC, Astudillo A, Peña I, Rosado P: Management of facial dermatofibrosarcoma protuberans: case report, justification of aggressive surgical treatment, and reconstruction with an anterolateral thigh flap. *J Oral Maxillofac Surg* 2010, 68:1994–1999.
27. Pérez GC, Arias C, Luna P, Sorín I, Mazzuocolo LD. A Challenging Giant Dermatofibrosarcoma Protuberans on the Face. *Case Rep Dermatol Med*. 2016;2016:5926307. doi: 10.1155/2016/5926307. Epub 2016 Jun 30.
28. Haas AF, Sykes JM: Multispecialty approach to complex Dermatofibrosarcoma Protuberans of the forehead. *Arch Otol Head Neck Surg* 124:324, 1998
29. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DHY, et al: Dermatofibrosarcoma Protuberans. A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 88:2711,

Dificultăți de diagnosticare în cazul unui Limfom difuz cu cel B mari CD 20⁺ la nivel nazal

¹Cristina Țiple, ^{1,2}Magdalena Chirilă

¹Disciplina Otorinolaringologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

²Clinica ORL, Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca, România

Introducere

Limfoamele difuze cu celule B mari sunt cele mai frecvente neoplasme limfoide la adulți, reprezentând aproximativ 32,5% din limfoamele non-Hodgkin (LMNH) diagnosticate anual (1). Limfoamele difuze cu celule B mari cuprind aproximativ o treime din toate limfoamele non-Hodgkin, iar localizarea extraganglionară este detectată în 50% din aceste cazuri la diagnosticul inițial. (2) Cea mai frecventă localizare este tractul gastro-intestinal urmat de sistemul nervos central, măduva osoasă, dar mai pot fi implicate; mediastinul, inelul Waldeyer, pielea, țesutul mamar, genito-urinar, tiroida. (3, 4) Bolile autoimune, unele virusuri, cum ar fi: virusul Epstein-Barr (EBV), virusul HIV, virusul hepatic C și stările de imunodeficiență sunt implicate în patogeniza LMNH. (4) Boala celiacă a fost asociată cu un risc crescut de limfoame maligne. Riscul de tumori maligne limfoproliferative la persoanele cu boala celiacă depinde de histopatologia intestinului subțire; nu există un risc crescut la cei cu boală celiacă latentă. Terapia standard a LDCLB este cura R-CHOP (Rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison). (5) Autorii prezintă cazului unei paciente cu diagnosticul final de limfom difuz cu celule B mari (LDCLB) la nivel nazal, tumoră cu debut ce simula o infecție la nivelul septului nazal.

Prezentare de caz

Pacienta în vârstă de 47 de ani s-a prezentat în clinica ORL, la un interval de aproximativ 1 lună de la debutul simptomatologiei, pentru o formațiune tumorală la nivelul piramidei nazale ce producea obstrucție completă a fosei nazale stângi. Anterior, pacienta a fost internată în serviciul ORL din teritoriu pentru o formațiune tumorală de mici dimensiuni la nivelul septului nazal, fosa nazală stângă, acompaniată de durere la nivelul piramidei nazale, semne celsiene și obstrucție nazală concomitentă. S-a pus diagnosticul inițial de furuncul nazal cu celulită, ulterior s-a ridicat suspiciunea de abces septal. A urmat tratament cu antibiotice, s-au practicat incizia și drenajul “abcesului”, dar fără evidențierea colecției purulente; evoluția a fost nefavorabilă, cu augmentarea tumorii nazale.

La preluarea pacientei s-a observat o formațiune tumorală violacee la nivelul piramidei nazale, cu aspect polilobat, imprecis delimitată, de consistență crescută, infiltrativă, sensibilă la palpare, cu diametru de aprox. 3 cm; endonazal, formațiunea deforma septul și producea obstrucția completă a fosei nazale stângi (Fig. 1). Asociat, pacienta prezenta mai mulți noduli cutanați la nivel peritibial stînga, (nodul rotund, cu diametrul de 1,5 cm, telangiectatic, cu marginea cerată –Fig. 2) tibial posterior, popliteal bilateral și pe fața internă a coapsei stângi. La examenul clinic nu au fost detectate limfadenopatii laterocervicale, axilare sau la alt nivel, nici hepatosplenomegalie. Biologic: anemie ușoară normocromă, normocitară, monocitoză limfocitoză, sindrom de coleastăză, LDH reacționat, hipoproteinemie ușoară, imunologia nespecifică: Complement C 3 – ușor scăzut. Serologia HIV – negativă.



Fig. 1. Limfom cu celule B mari la nivelul nasului - formațiune tumorală la nivelul dorsum nasi – (A-C) înainte de tratament(chimioterapie specifică), C- imediat după administrare de tratament cu corticosteroizi.



Fig. 2. Limfom cu celule B mari - Leziune la nivelul gambei stângi (peritibial stînga), fiind ca un nodul rotund, telangiectatic, cu o margine cerată.

Din antecedentele personale patologice ale pacientei menționăm: boala celiacă, hernie hiatală axială mică, esofagită clasa A Los Angeles, gastrită erozivă, steatoză hepatică, sindrom Raynaud. Tratamentul cu Metilprednisolon 1mg/kg/zi corp i.v. în bolus, a redus în volum formațiunea tumorală nazală. Cu toate acestea, după întreruperea tratamentului injectabil cu glucocorticoid, s-a observat revenirea la dimensiunile inițiale ale formațiunii tumorale nazale.

Diagnosticul diferențial bazat pe constatările clinice și imagistice, s-a efectuat între un limfom și o boala granulomatoasă.

Examenul CT craniu cu substanță de contrast a pus în evidență o leziune parenchimatousă, inomogenă, cu incluziuni aerice la nivelul nasului, cu invazia septului și dezvoltare în lumenul fosei nazale stângi și obstrucția acestuia, liza oaselor proprii nazale (în partea stângă până la osul lacrimal); aspectul CT sugera o leziune tumorală abcedată (limfom ?). (Fig. 3). S-a efectuat biopsia formațiunii tumorale de la nivelul fosei nazale stângi și biopsia excizională a formațiunii tumorale pretibiale stângi. Rezultatul examenului histopatologic de la nivelul formațiunii tumorale nazale și de la nivelul leziunii pretibiale stângi, a fost de limfom difuz cu cel B mari varianta anaplastică. Dintre markerii imunohistochimici efectuați: LCA – a fost intens pozitiv, CD3 –izolat pozitiv, CD20 –zonal pozitiv, CD 30 –intens pozitiv difuz, CD 56 – negativ, Ki -90%, ALK – neconcludent.

Examenul citologic al măduvei osoase prin puncție medulară a arătat infiltrare exprimată de tip insular cu o populație limfoidă monomorfă, citomorfologic compatibil cu un SLPC –LLC/LNH.

Pacienta a fost adresată secției de Hematologie pentru efectuarea tratamentului specific. Starea generală a pacientei fiind bună, s-a decis debutul chimioterapiei de tip R-CHOP; se repetă la 21 de zile în 6-8 cicluri. Pacienta este în curs de tratament, cu toleranță bună. După două cicluri de chimioterapie evoluția a fost favorabilă, cu reducerea mult în dimensiuni a formațiunii de la nivelul piramidei nazale (Fig. 4) și de la nivelul septului nazal, implicit de la nivelul fosei nazale stg. Endoscopia nazală

a evidențiat: fosa nazală stângă liberă, fără formațiuni tumorale la acest nivel, mucoasa de aspect normal.

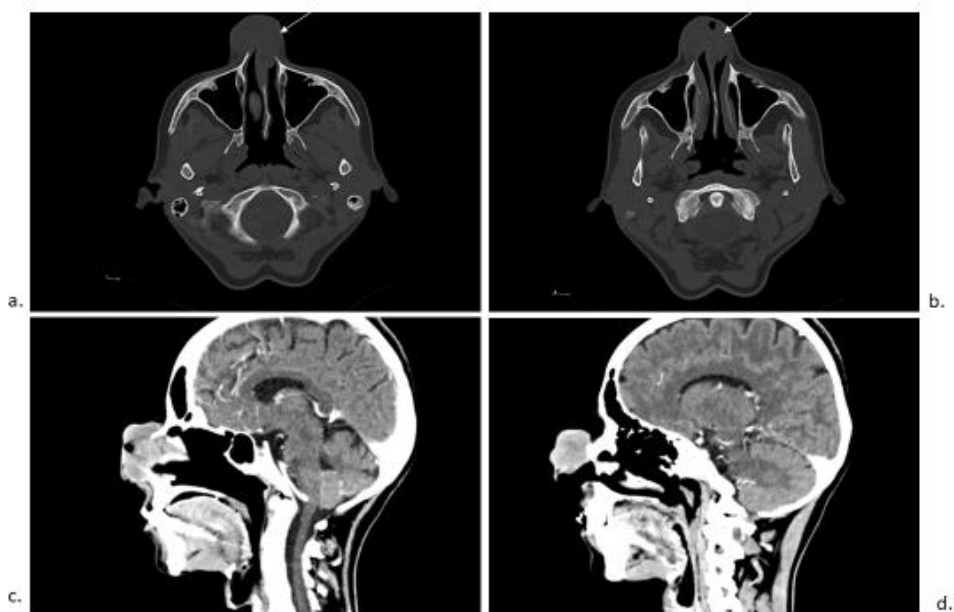


Fig. 3 Examen CT cranian cu substanță de contrast:Formațiune tumorală la nivelul dorsum nasi și a septului cu extensie la nivelul fosei nazale stg: a-b Examen CT craniu os axial c-d. Examen CT craniu-cerebral sagital ART.



Fig. 4. Limfom cu celule B mari la nivelul nasului - formațiunea tumorală la nivelul dorsum nasi – în curs de tratament (după -2 cicluri de chimioterapie)

Discuții

Limfoamele extranodale non-Hodgkin sunt mai puțin agresive și au un prognostic relativ mai bun. (6) Regiunea extranodală cea mai implicată în limfomul extraganglionar al capului și gâtului, este: inelul Waldeyer, incluzând amigdalele palatine, rinofaringele și baza limbii. (3)

Localizarea limfomului la nivelul piramidei nazale, este extrem de rară. Dulguerov și colab. (6, 7) au arătat într-o revizie sistematică a literaturii că, din 220 de pacienți cu formațiuni tumorale maligne la nivelul nasului și a sinusurilor paranasale, nu au existat cazuri de limfom. Leziuni cutanate la nivelul membrelor inferioare bilateral trebuie, obligatoriu diferențiate de limfomul difuz cu celule B mari cutanat primar de unul sistemic (LDCLB) cu implicare cutanată, deoarece comportamentul clinic, prognosticul și managementul diferă considerabil. Din punct de vedere istoric, aceste diferențe de comportament clinic nu erau foarte bine cunoscute, iar sistemele anterioare de clasificare grupau limfoamele cutanate primitive cu celule B, cu cele sistemice, cu histologie similară. În anul 2008, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Organizația Europeană pentru cercetarea și tratamentul cancerului (EORTC), au ajuns la un consens privind reconcilierea acestor diferențe și eliminarea definițiilor mai vechi, astfel limfomul cutanat primar necesită o absență a bolii extracutanate timp de 6 luni de la diagnostic. (8)

Simptomele și manifestările clinice nu au caracteristici patognomonice; prin urmare, expresia acestei entități neobișnuite poate fi interpretată ca un proces inflamator al nasului, într-un stadiu inițial, ducând la o diagnosticare greșită. Întârzierea deciziei de biopsie și tratamentul adecvat pentru pacient afectează direct prognosticul acestui neoplasm.

În acest caz, având în vedere debutul simptomatologiei și sediul tumorii, s-a presupus inițial diagnosticul de furuncul nazal, ulterior de abces septal, tratate prin antibioterapie și incizie/drenaj diagnostice. Cazul nostru prezintă, din punct de vedere imagistic (ex CT cranian), aspectul unei formațiuni tumorale nazale. Explorările

imagistice (Ex. CT gât, torace și abdomen) ulterioare efectuate nu decelează adenopatii sau semne de tumoră malignă la nivelul altui organ.

S-au luat în considerare ulterior; fie o boală granulomatoasă (Granulomatoza Wegener (granulom necrotizant gigantocelular nazal + leziuni necrotice confluențe pulmonare + poliarterită sistemică), Tuberculoza nazală, Sarcoidoză (cu lupus periferic) Granulomul mediofacial malign) sau un limfom la nivel nazal, iar biopsia efectuată de la nivelul formațiunii tumorale și rezultatul examenului histopatologic cu imunohistochimie, markerii antigen comun leucocitar (LCA) și CD3, CD 20 și CD 30 fiind pozitivi, orientează diagnosticul spre un limfom non-Hodgkin cu celule B la nivel nazal. Absența adenopatiilor și a altor determinări în alte organe, pledează pentru limfom non-Hodgkin cu celule B la nivel nazal.

Evaluarea la un pacient cu limfom non-Hodgkin suspectat (LMNH) ar trebui să includă, în funcție de prezentarea clinică, următoarele; hemograma completă, studii de biochimie serică, incluzând lactat dehidrogenază (LDH), biopsia, examenul histopatologic și examinarea imunohistochimică cu markeri pozitivi, serologie HIV, tomografie computerizată (CT) a gâtului, toracelui, abdomenului și a pelvisului. Imunohistochimie poate fi utilă pentru diferențierea limfomului de alte tumori.

Cazul prezentat se încadrează în cazurile rare, atât ca localizare – la nivelul septului și a piramidei nazale cât și ca prezentare - o tumoră voluminoasă la nivelul septului și a piramidei nazale, care a avut o creștere rapidă în dimensiuni într-o perioadă scurtă de timp. Biopsia și examenul histopatologic cu colorații imunohistochimice specifice tranșează diagnosticul.

Concluzie

Întârzierea unui diagnostic de certitudine în LDCLB poate avea consecințe serioase. Tratamentul precoce este foarte important pentru a îmbunătăți rata de supraviețuire a pacienților.

Pentru prezentarea cazului și a iconografiei asociate a fost obținut consimțământul pacientei.

Referințe

1. Comez G, Goktepe MF, Oztuzcu S, Sevinc A, Camci C. The isolated extranodal relapse of the isolated extranodal non- Hodgkin lymphoma: A case report. *J Can Res Ther* 2015;11:645.
2. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. USA: Health Sciences; 2016.
3. Somanath Padhi, Tara Roshni Paul, Sundaram Challa, Aruna K Prayaga, Senthil Rajappa, Raghunadharao D, Rajlaxmi Sarangi. Primary Extra Nodal Non Hodgkin Lymphoma: A 5 Year Retrospective Analysis. 2012.
4. H. Tilly, M. Gomes da Silva, U. Vitolo, A. Jack, M. Meignan, A. Lopez-Guillermo, J. Walewski, M. André, P. W. Johnson, M. Pfreundschuh și M. Ladetto. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supliment 5): v116–v125, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv304.
5. Shaoying Li, Pei Lin and L. Jeffrey Medeiros. (2018) Advances in pathological understanding of high-grade B cell lymphomas. *Expert Review of Hematology*, DOI:10.1080/17474086.2018.1494567.
6. Luciano Catalfamo, MD, Carla Nava, MD. (2013) Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Ethmoido-Orbital Region. Jana Matyasova, MD, Francesco Saverio De Ponte, MD, DDS. *The Journal of Craniofacial Surgery*. Vol 24, Number 6.
7. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al. (2001) Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001; 92:3012Y3029.

8. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):329.e1-13; quiz 341-2. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.012.

Dermatomiozită cu paniculită

Loredana Ungureanu, Alina Florentina Vasilovici, Corina Vornicescu, Simona Corina Șenilă

Disciplina Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

Introducere

Dermatomiozita (DM) este o miopatie inflamatorie idiopatică (MII) care afectează musculatura striată la care se asociază leziuni cutanate caracteristice și o varietate de manifestări sistemice. Din punct de vedere cronologic, leziunile cutanate pot să apară concomitent sau după manifestările musculare. DM amiopatică se caracterizează prin manifestări cutanate caracteristice de DM, confirmate prin examen histopatologic, prezente de cel puțin 6 luni, în absența slăbiciunii musculare proximale sau a anomaliilor serice ale enzimelor musculare (1,2).

Paniculita este o manifestare rară a bolilor de țesut conjunctiv și reprezintă inflamația țesutului celular subcutanat cauzată de o boală reumatologică subiacentă. Ea poate reprezenta una dintre manifestările bolii sistemice sau se prezintă ca singura manifestare a acesteia. Paniculitele asociate bolilor de țesut conjunctiv se caracterizează printr-o fază inflamatorie activă care poate evolua spre formarea de cicatrici profunde, atrofie sau chiar calcifiere, fiind asociate cu morbiditate semnificativă (3). Paniculita reprezintă o formă distinctă de lupus cutanat, dar este descrisă rar în DM sau scleroza sistemică, motiv pentru care prezentăm cazul de față.

Prezentare de caz

Raportăm cazul unei paciente de sex feminin, în vârstă de 40 de ani, fără antecedente semnificative, care s-a prezentat într-o secție de dermatologie pentru

apariția de papule eritematoase la nivelul coatelor, mâinilor și genunchilor, eritem facial, astenie, fatigabilitate și dispnee la eforturi medii și mari debutate insidios în lunile anterioare prezentării. La examenul obiectiv general se constată tumefacție și redoare matinală la nivelul articulațiilor radiocarpene și interfalangiene proximale; examinarea sistemului cardiovascular, aparatului respirator, abdomenului și sistemului neuromuscular au fost în limite normale. Examenul dermatologic relevă alopecie non-cicatricială difuză la nivelul scalpului, eritem persistent și telangiectazii la nivelul feței și decolteului (Fig. 1), plăci eritemato-scuamoase bine delimitate și infiltrate la nivelul brațelor, coatelor și genunchilor, papule și plăci eritemato-violacee la nivelul articulațiilor metacarpo-falangiene și interfalangiene proximale (Fig. 2), eritem și telangiectazii la nivelul repliului unghial proximal, hiperkeratoză și fisuri palmare.



Fig. 1. Eritem persistent și telangiectazii la nivelul decolteului



Fig. 2. Plăci eritemato-violacee, scuamoase la nivelul articulațiilor metacarpo-falangiene și interfalangiene proximale

Examinările paraclinice relevă leucopenie ($3.72 \times 10^9/L$ VN $4-10 \times 10^9/L$) cu limfopenie (15% VN 20-45%), valori crescute ale transaminazelor (ASAT=60 U/L VN <35 U/L, ALAT=100 VN <35 U/L), lactat dehidrogenazei (282 U/L VN <247 U/L) și complexelor imune circulante ($170 U \times 10^3$ VN < $150 U \times 10^3$), prezența anticorpilor antinucleari în titru de 1/160 cu aspect pătat (VN-negativ). Restul determinărilor sangvine, inclusiv creatinfosfokinaza, factorul reumatoid, fracțiunile C3, C4 ale complementului, proteina C reactivă, anticorpii anti-Ro, anti-ADN-dc, anticardiolipină, anti-LKM, anti-Jo1, anti-HCV și antigenul HBs au fost în limite normale. Examenul histopatologic efectuat de la nivelul unei leziuni cutanate a evidențiat acantoză neregulată, degenerescență vacuolară, telangiectazii, depozite de mucină, îngroșarea membranei bazale, infiltrat limfocitar superficial și perivascular, edem dermic (Fig. 3). Radiografia toracică și cea comparativă a mâinilor nu evidențiază modificări semnificative. Pe baza examenului clinic și paraclinic s-a

stabilit diagnosticul de dermatomiozită. Principalul diagnostic diferențial l-a reprezentat lupusul eritematos sistemic, dar absența eriemului malar simetric, bine delimitat, a fotosensibilității precum și a modificărilor imunologice specifice au permis excluderea acestuia. Având în vedere că multiple studii au demonstrat existența unui risc crescut de neoplazii la pacienții cu DM forma adultă, s-a efectuat screening oncologic care a fost negativ. Pacienta a urmat un tratament cu metilprednisolon în puls-terapie (500 mg/zi, 3 zile) 2 luni consecutiv, continuat cu Prednison 60 mg/zi timp de 1 lună, cu scădere treptată a dozei.

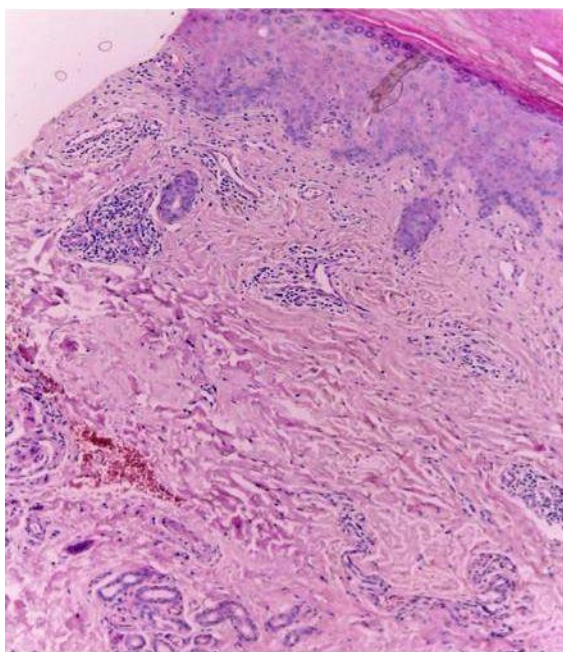


Fig. 3. Biopsie cutanată relevând acantoză neregulată, degenerescență vacuolară, telangiectazii, depozite de mucină, îngroșarea membranei bazale, infiltrat limfocitar superficial și perivascular, edem dermic.

La aproximativ 1 an după primele simptome, pacienta dezvoltă multipli noduli subcutanați eritemato-violacei, indurați, dureroși, cu tendință la ulcerare la nivelul coapselor, feselor și regiunii toracice posterioare (Fig. 4).

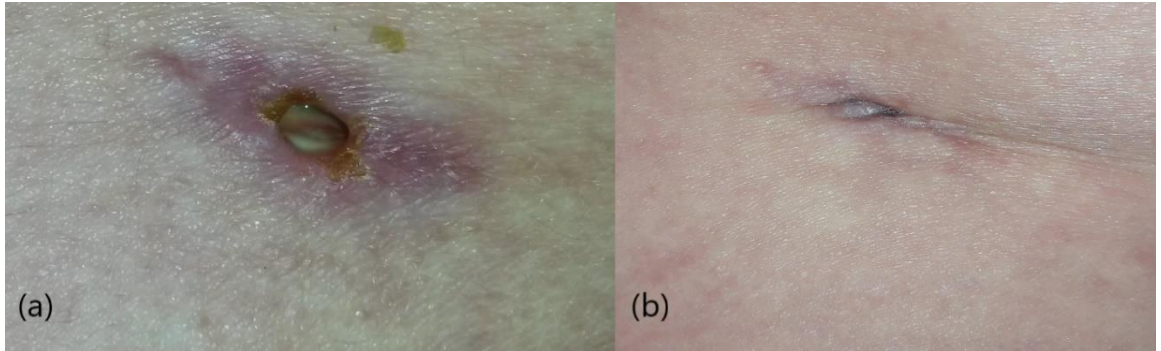


Fig. 4. (a) Nodul subcutanat eritemato-violaceu, indurați, dureros, ulcerat la nivelul fesei drepte; (b) Cicatrice atrofică secundară vindecării nodulului subcutanat

Asociat pacienta descrie dificultăți la ridicatul mâinilor deasupra capului, dificultăți la urcatul scărilor și la ridicarea din pat, iar examenul obiectiv relevă slăbiciune musculară la nivelul centurilor scapulo-humerală și pelviană. Examinările paraclinice relevă leucopenie ($3.7 \times 10^9/L$ VN $4-10 \times 10^9/L$), limfopenie (7% VN 20-45%), valori crescute ale aspartataminotransferazei (67 U/L VN <35 U/L), lactat dehidrogenazei (525 U/L VN <247 U/L) creatinkinazei (303 U/L, VN <145 U/L) și complexelor imune circulante (200×10^3 VN < 150×10^3), prezența anticorpilor antinucleari în titru de 1/160 cu aspect pătat. Biopsia musculară prelevată de la nivelul mușchiului cvadriiceps a revelat un infiltrat inflamator alcătuit predominant din limfocite dispus perivascular și perifascicular, fibre musculare focal edematoase și infiltrația adipoasă focală a fibrelor musculare, aspect histologic care pledează pentru diagnosticul de dermatomiozită (Fig. 5). Ecografia de părți moi efectuată la nivelul leziunilor nodulare palpabile clinic evidențiază modificări edematoase și de fibroză la nivel subcutanat. Examenul bacteriologic prelevat de la nivelul unei leziuni nodular-ulcerate a fost negativ, iar examenul histopatologic relevă aspectul unei paniculite lobulare limfocitare cu plasmocite, fără modificări dermice sau epidermice specific (Fig. 6). Diagnosticul în acest stadiu a fost de dermatomiozită și paniculită asociată dermatomiozitei. S-a instituit terapie cu Prednison 70 mg/zi și Metotrexat inițial 7,5

mg apoi 10 mg/săptămână timp de 3 luni cu evoluție favorabilă, leziunile cutanate și simptomatologia musculară fiind în remisie. Se decide suprimarea Metotrexatului și scăderea lentă a dozei de Prednison cu 5 mg/săptămână, concomitent cu inițierea terapiei cu Hidroxiclorochina 400mg/zi. Pacienta se află momentan pe tratament cu Hidroxiclorochină, fără semne de recidivă clinică sau paraclinică, cutanată sau musculară.

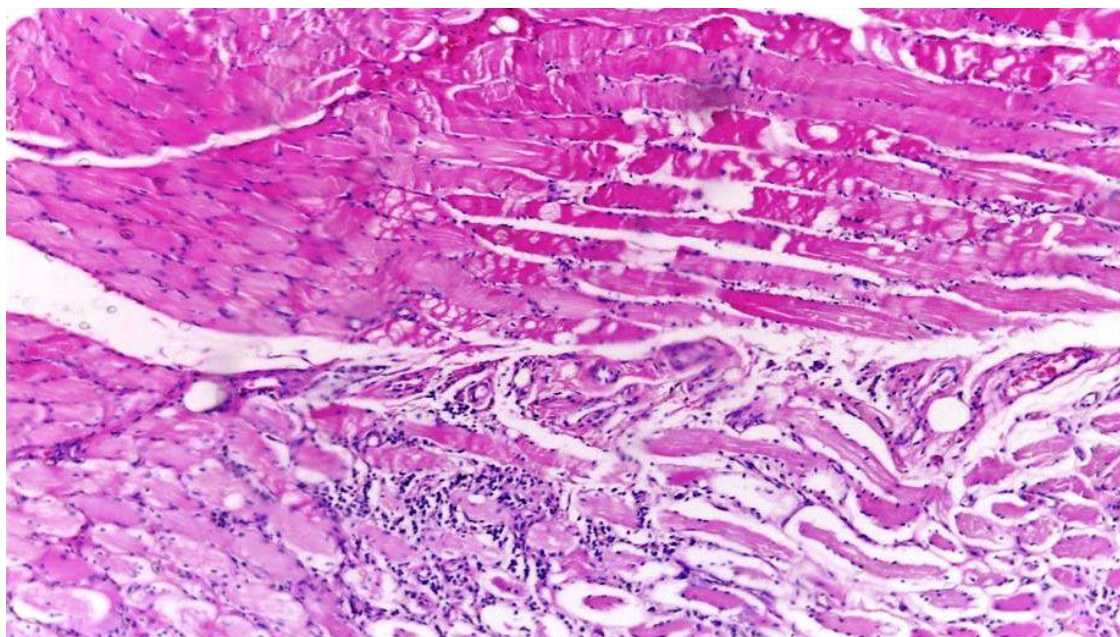


Fig. 5. Biopsie musculară relevând infiltrat inflamator alcătuit predominant din limfocite dispus perivascular și perifascicular, fibre musculare focal edematoase și infiltrația adipoasă focală a fibrelor musculare

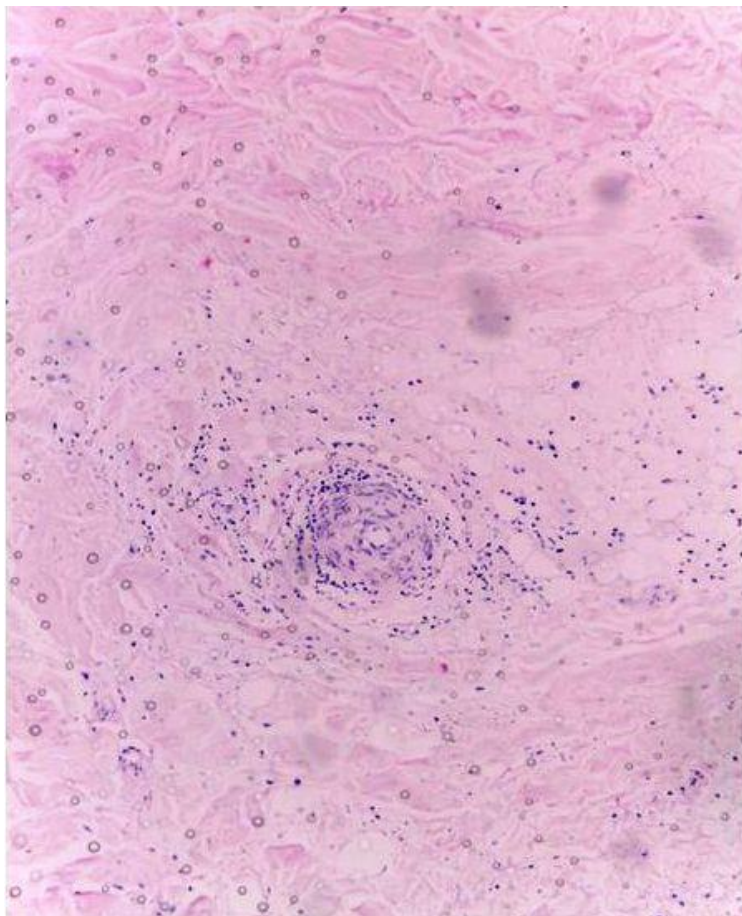


Fig. 6. Biopsie cutanată relevând aspectul unei paniculite lobulare limfocitare cu plasmocite, fără modificări dermice sau epidermice specific

Discuții

Dermatomiozita este o afecțiune multisistemică caracterizată printr-o varietate de manifestări clinice. Cu toate acestea, manifestările cutanate specifice și slăbiciunea musculară simetrică progresivă sunt caracteristicile distinctive ale bolii. Cele mai importante criterii de diagnostic includ slăbiciunea musculară proximală simetrică și progresivă, valorile serice crescute ale enzimelor musculare, modificările electromiografice tipice, biopsia musculară specifică, autoanticorpii și modificările cutanate caracteristice (2,4,5).

Deși sunt descrise leziuni cutanate înalt sugestive pentru dermatomiozită, manifestările cutanate sunt frecvent nespecifice și greu de diferențiat de cele din alte boli de țesut conjunctiv, în special lupus eritematos sistemic. Leziunile cutanate sunt acompaniate de prurit sau senzație de arsură, iar fotosensibilitatea este frecvent prezentă. Manifestările cutanate tipice includ papulele și semnul Gottron, erupția facială, edemul și eritemul palpebral, modificările periunghiale, afectarea toracelui superior, o dermatoză extensorie, afectarea scalpului și căderea părului. Alte manifestări mai rare cuprind edemul feței și membrelor, eritemul flagelat, ulcerele vasculare, modificările poikilodermice și calcinoza cutanată (2,4,5).

Afectarea musculară este reprezentată printr-o miopatie proximală, simetrică, slăbiciunea musculară afectând în special centura scapulo-humerală și pelviană. Slăbiciunea musculară poate afecta musculatura gâtului, faringelui sau esofagului superior, determinând disfonie sau disfagie, sau musculatura diafragmatică producând dispnee (2,4,5).

Paniculita sau inflamația țesutului celular subcutanat este o manifestare rară în dermatomiozită, fiind descrisă pentru prima oară de către Weber și Gray în anul 1924 (7). Pare să afecteze mai frecvent femeile și adulții, deși a fost descrisă și în cadrul dermatomiozitei juvenile. Leziunile pot să apară înainte, concomitent sau după diagnosticul de dermatomiozită, dar se dezvoltă cel mai frecvent la pacienți cu diagnostic cunoscut și pot reprezenta singura manifestare cutanată a bolii. Patogeneza paniculitei este necunoscută, dar în cazurile în care afectarea subcutanată este cuplată cu cea musculară, evoluția leziunilor este paralelă, sugerând un mecanism similar. Se prezintă ca noduli subcutanați eritematoși, dureroși sau plăci indurate localizate cel mai frecvent la nivelul coapselor, brațelor, feselor sau abdomenului, localizarea la nivelul feței fiind foarte rară, spre deosebire de paniculita lupică. Leziunile prezintă rar tendință la ulcerare, dar consecutiv regresiei pot determina lipoatrofie (3,6,8). Histopatologic, aspectul inițial este de paniculită predominant lobulară, limfocitară,

cu numeroase plasmocite, în timp ce în stadiile avansate se observă necroza hialină a paniculilor adipoși și calcificări frecvente.

Imunohistochemic, predomină limfocitele T-helper și plasmocitele. Principalele diagnostice diferențiale histopatologice sunt reprezentate de paniculita lupică și limfomul cu celule T subcutanat tip paniculită. Nu există criterii histopatologice care să permită un diagnostic de certitudine, diagnosticul de paniculită indusă de dermatomiozită putând fi pus doar când există alte semne caracteristice de boală. Având în vedere terapie imunosupresoare cronică, paniculita infecțioasă trebuie exclusă în cazul pacienților cunoscuți cu dermatomiozită, dar examenul histopatologic evidențiază de obicei un aspect de granulom supurativ în aceasta din urmă.

Paniculita în cadrul dermatomiozitei pare să indice forme mai puțin agresive de boală, răspuns bun la tratament și prognostic favorabil, asocierea cu o neoplazie subiacentă fiind rară (3,6,8). Tratamentul de elecție în paniculita asociată dermatomiozitei este reprezentat de corticoterapie (Prednisone 1mg/kgc/zi), care determină de obicei dispariția rapidă a leziunilor. Metotrexatul s-a dovedit util în cazurile care nu răspund la corticosteroizi și în plus permite scăderea mai rapidă a dozei acestora și ca urmare le limitează efectele adverse. Raportările privind efectul antimalaricelor de sinteză în paniculita asociată dermatomiozitei sunt controversate, spre deosebire de paniculita lupică (3,6,8).

În concluzie, paniculita este o manifestare cutanată rară în cadrul dermatomiozitei, asociată de obicei cu forme mai puțin agresive de boală și un răspuns bun la tratament. Pe lângă raritatea apariției paniculitei în cadrul dermatomiozitei, cazul prezentat este particular datorită tendinței la ulcerare a nodulilor.

Consimțământul informat al pacientului a fost obținut înainte de publicare.

Referințe

1. Mandel DE, Malemud CJ, Askari AD. Idiopathic inflammatory myopathies: a review of the classification and impact of pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18:1084.
2. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2017;53:337-356.
3. Hansen CB, Callen JP. Connective tissue panniculitis: lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma. *Dermatol Ther* 2010;23:341-349.
4. Gordon P, Creamer D. Dermatomyositis. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editori. *Rook's Textbook of Dermatology*. Ediția a 9-a; John Wiley&Sons 2016, p 53.1-53.13.
5. Messer G. Dermatomyositis and other autoimmune disorders. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editori. *Braun-Falco's Dermatology*. Ediția a 3-a; Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009, p 731-741.
6. de Oliveira Azevedo P, Salai AF, de Moraes Alves. Panniculitis associated with amyopathic dermatomyositis. *An Bras Dermatol* 2018;93(1):119-21.
7. Weber FP, Gray AMH. Chronic relapsing polydermatomyositis with predominant involvement of subcutaneous fat. *Br J Dermatol* 1924a;36:544-560.
8. Santos-Briz A, Calle A, Linos K, Semans B, Carlson A, Sanguenza OP, et al. Dermatomyositis panniculitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 18 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar 10. doi: 10.1111/jdv.14932.

Tratamentul cu laser micropulsat într-un caz de retinopatie diabetică neproliferativa severă

¹Flavia-Maria Vonica, ²Adrian Laurențiu Stupariu

Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Spitalul General C.F Sibiu

Introducere

Diabetul zaharat este una din cauzele principale de orbire și de scădere marcată a vederii la nivel mondial, retinopatia diabetica fiind cea mai importantă complicație a diabetului zaharat care afectează ochiul. În majoritatea țărilor industrializate, incidența diabetului este de 4%. Aproximativ jumătate din populația diabetică suferă de o formă de retinopatie. Factorii de risc principali asociați cu apariția precoce a retinopatiei și progresia acesteia sunt:

- nivelurile ridicate de glicemie-diabet slab controlat
- vechimea diabetului
- HTA
- dislipidemie
- fumatul
- pubertatea/sarcina (accelerează progresia sau apariția RD)

Aprox. 10% din pacienți dezvoltă forma de retinopatie diabetica proliferativă, care poate duce la orbire în scurt timp. Ceilalți 90% din pacienți prezintă forma neproliferativă, care este responsabilă de o scădere marcată a vederii în rândul populației active.

În momentul de față există opțiuni terapeutice care fac posibilă prevenirea scăderii marcate a vederii și a orbirii, datorate retinopatiei diabetice, astfel, tratamentul cu factori anti-angiogenici și fotocoagularea trebuie început precoce.

Alegerea acestui caz a fost bazată pe faptul ca majoritatea pacienților cu diabet zaharat prezintă și complicații oculare, iar incidența acestei patologii este în continuă creștere. Acest caz demonstrează degradarea rapidă care poate avea loc la nivel ocular în cazul retinopatiei diabetice neproliferative și în același timp eficacitatea tratamentului precoce.

Prezentare de caz

Pacientul în vârstă de 57 de ani, se prezintă în serviciul ambulatoriu de Oftalmologie în data de noiembrie 2017 pentru scăderea semnificativă a vederii, pe parcursul ultimelor luni. Pacientul este cunoscut cu diabet zaharat tip 2 non-insulinodependent, fibrilație atrială, boală de reflux gastroesofagian și glaucom. Pacientul urmează tratament cu Siofor, Trombostop și Azopt. Pacientul neagă consumul de toxice.

Pacientul se prezintă cu o stare generală bună, facies necaracteristic, tegumente și mucoase normal colorate; țesut subcutanat bine reprezentat, sistem ganglionar superficial nepalpabil; torace normal conformat, murmur vezicular și suflu tubar prezent bilateral, zgomote cardiace aritmice, șoc apexian prezent în spațiul intercostal stâng, TA= 140/75mmHg; tranzit prezent pentru materii fecale și gaze; micțiuni spontante; orientat temporo-spațial; reflexe osteo-tendonice prezente bilateral

În urma consultului se constată:

AVOD= 0,4cc; AVOS=0,6cc; PIO-AO=10mmHg; FAO: papile conturate, microhemoragii și hemoragii diseminate în 4 cadrane, exudate dure; OCT macula: decolare de epiteliu pigmentar retinian, chisturi intraretiniene. Se pune diagnosticul de retinopatie diabetica neproliferativă forma severă, edem macular diabetic, hipermetropie și glaucom compensat medicamentos. Se recomandă injecții intravitreene cu factor anti VEGF, fotocoagulare laser și tratament cu Vessel Due 2*1cpr/zi permanent.

3D Macula Report

3D OCT-2000(Ver.8.40)

Print Date : 29/11/2017 **TOPCON**

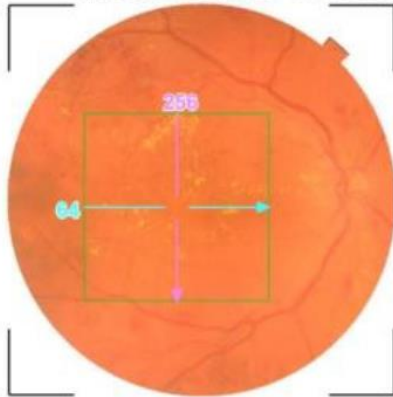
[Empty box]

Ethnicity : Caucasian
 Gender : Male
 DOB : 24/03/1960

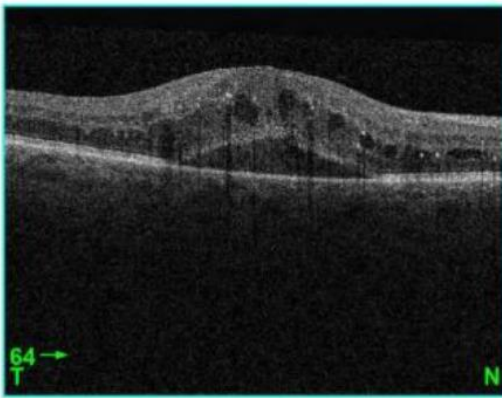
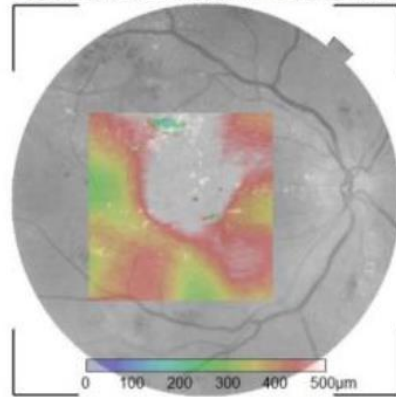
Technician :
 Fixation : OD(R) Macula
 Age : 57 Scan : 3D(6.0 x 6.0mm - 512 x 128)

OD(R)

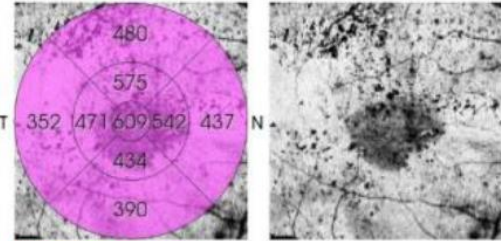
TopQ Image Quality : **44** mode : Fine(1.1.0)
 Capture Date : 29/11/2017 O.E.M.:1.000x



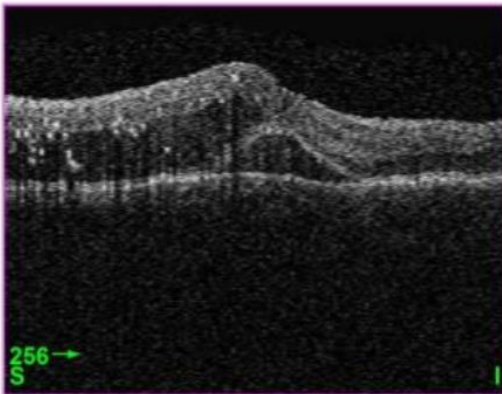
Retinal thickness map ILM - OS/RPE / Red-free



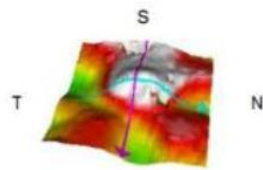
Retinal thickness ILM - OS/RPE(μm)
 ETDRS Shadowgram



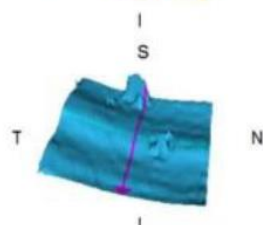
Average Thickness (μm)	440.6
Center Thickness (μm)	642
Total Volume (mm ³)	12.46



ILM - OS/RPE Map



OS/RPE Surface



Comments :
 Spitalul CF Sibiu

Dr. Stupariu L.

Signature :
 C. Noica 21 Sibiu

Date :
 Phone 0269213163

3D Macula Report

3D OCT-2000(Ver.8.40)

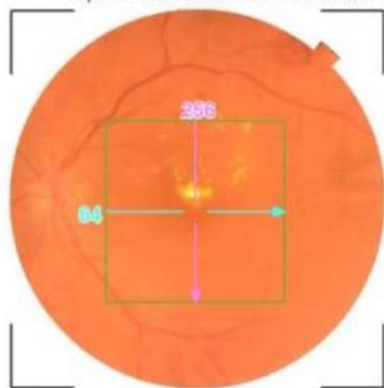
Print Date : 29/11/2017 **TOPCON**

[Redacted]

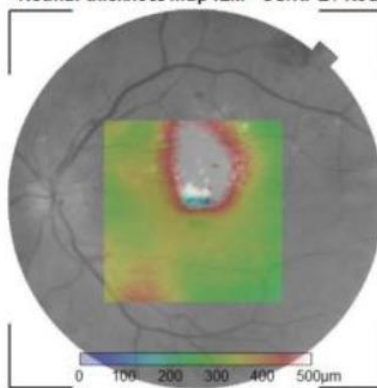
Ethnicity : Caucasian
 Gender : Male
 DOB : 24/03/1960 Age : 57

Technician :
 Fixation : OS(L) Macula
 Scan : 3D(6.0 x 6.0mm - 512 x 128)

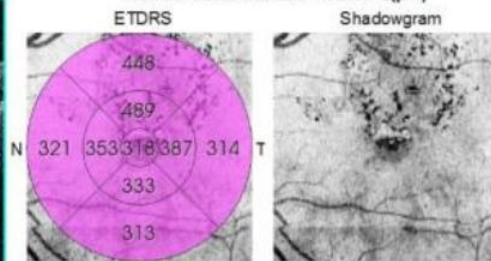
OS(L) TopQ Image Quality : **39** mode : Fine(1.1.0)
 Capture Date : 29/11/2017 O.E.M:1.000x



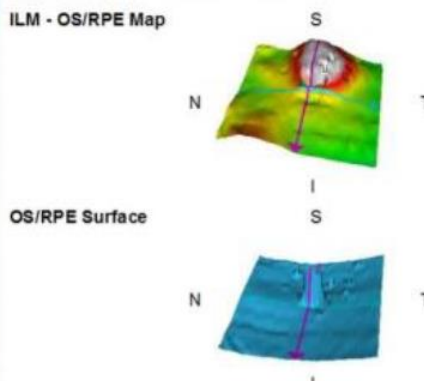
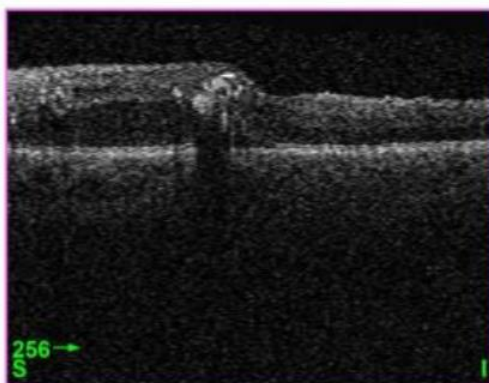
Retinal thickness map ILM - OS/RPE / Red-free



Retinal thickness ILM - OS/RPE(μm)



Average Thickness (μm)	357.5
Center Thickness (μm)	436
Total Volume (mm ³)	10.11

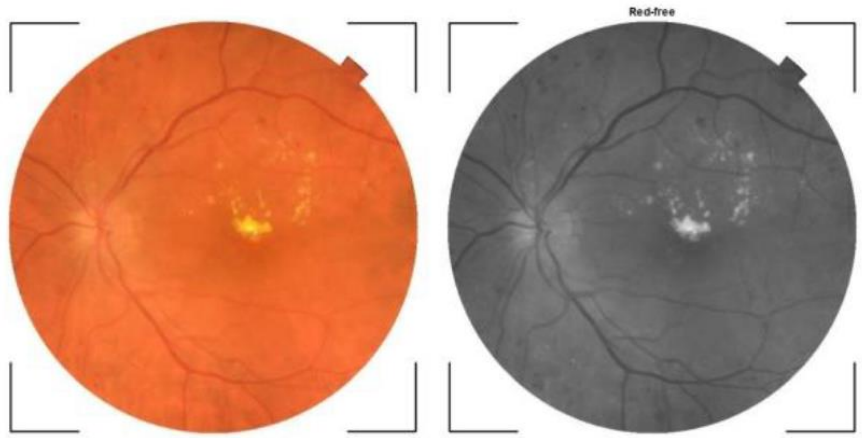


Comments : Spitalul CF Sibiu Signature : Dr. Stupariu L. Date : C. Noica 21 Sibiu Phone 0269213163

Fig. 1. OCT macula OD, OS



Comments : Spitalul CF Sibiu Dr. Stupearu L. Signature : C. Noica 21 Sibiu Date : Phone 0269213163



Comments : Spitalul CF Sibiu Dr. Stupearu L. Signature : C. Noica 21 Sibiu Date : Phone 0269213163

Fig. 2. Imagine retina OD, OS

Pacientul revine în data de ianuarie 2018 după efectuarea injecțiilor intravitreene cu factor anti VEGF (OD decembrie 2017; OS decembrie 2017). În urma consultului se remarcă o ușoară îmbunătățire a acuității vizuale (AVOD=0,5cc; AVOS=0,7 cc) și se menține recomandarea de tratament cu injecții intra vitreene cu factor anti VEGF și fotocoagulare laser.

În vederea fotocoagulării laser, pacientul se internează în clinica de Oftalmologie în data de ianuarie 2018, după efectuarea în prealabil a încă unei injecții intravitreene cu factor anti VEGF la ochiul drept. La internare prezintă: AVOD=0.3fc, AVOS=0,5fc, PIOD=10mmHg, PIOS=11mmHg, FAO- papile conturate, edem macular, microhemoragii diseminate în toate cadranele, exudate seci; OCT macula OD: edem macular 509μm, exudate seci intraretiniene; OCT macula OS: edem macular 506μm, exudate seci intraretiniene.

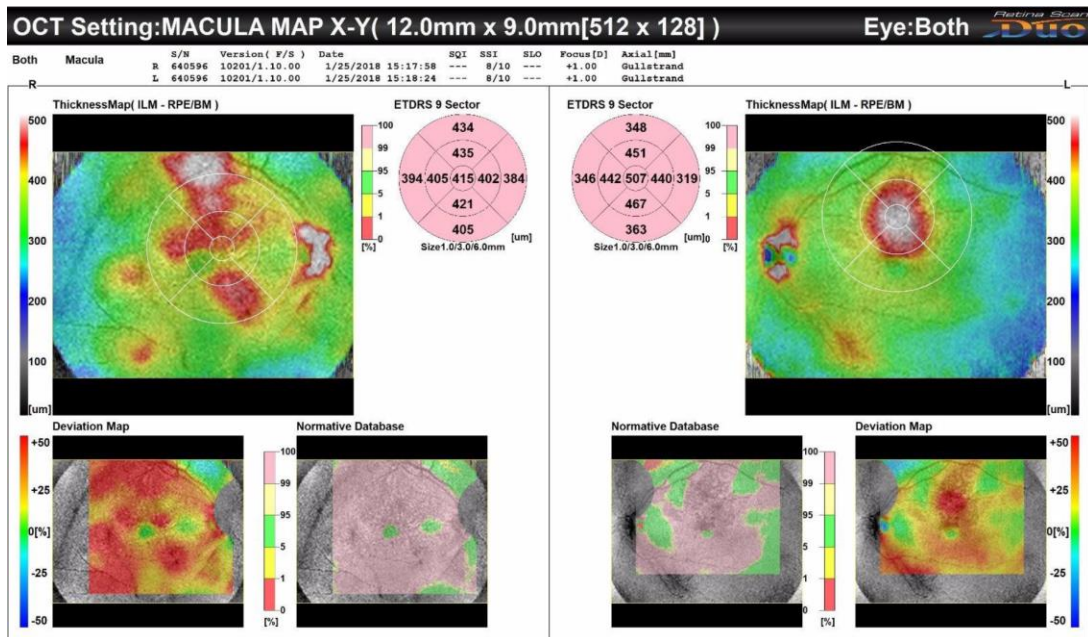


Fig. 3. OCT macula OD, OS

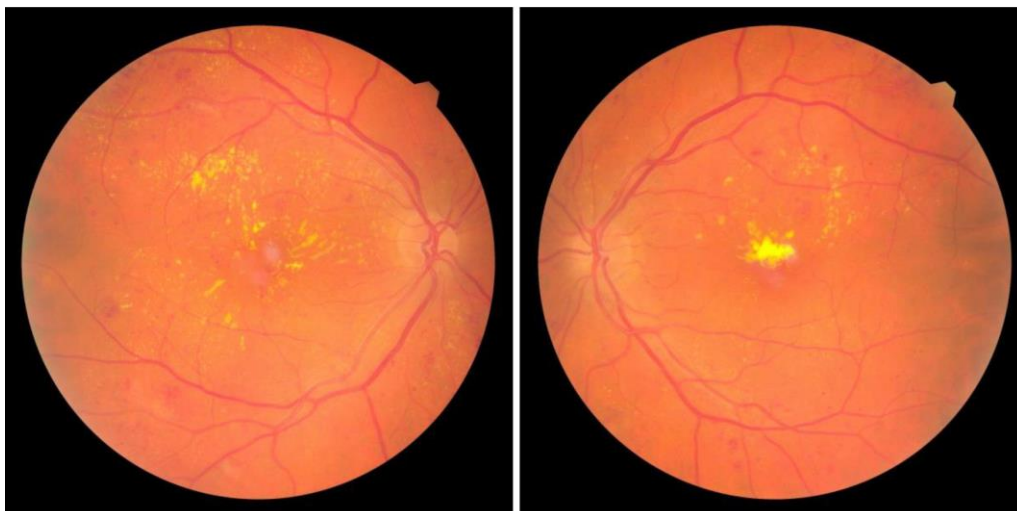


Fig. 4. Imagine retina OD, OS

Pe parcursul internării se efectuează analize de laborator, din care reținem

- Colesterol=210 mg/dL (VN:109-202mg/dL)
- Glicemie=173 mg/dL (VN:70-105mg/dL)
- Trigliceride=272 mg/dL (VN:50-160mg/dL)
- Hemoglobina=12 g/dL (VN:13-17g /dL)
- INR 1,2 (VN:2.00-3.00 pentru tratamentul cu ACO)

În ianuarie 2018 se efectuează laser micropulsat cu laserul Iridex IQ 577

OD: 107 pulsații perimacular, 8 pulsații peripapilar infero-temporal, 280mW, 200ms;

OS: 52 pulsații perimacular, 300mW, 200ms.

La externare: AVOD=0,3fc; AVOS=0,5fc; PIOD=10mmHg, PIOS=9mmHg.

Pacientul se externează cu următoarele recomandări:

- tratament cu Yellox instilații AO 3*1pic/zi
- revine la control peste 14 zile

Pacientul este urmărit lunar pe parcursul următoarelor 6 luni, efectuându-se OCT de maculă.

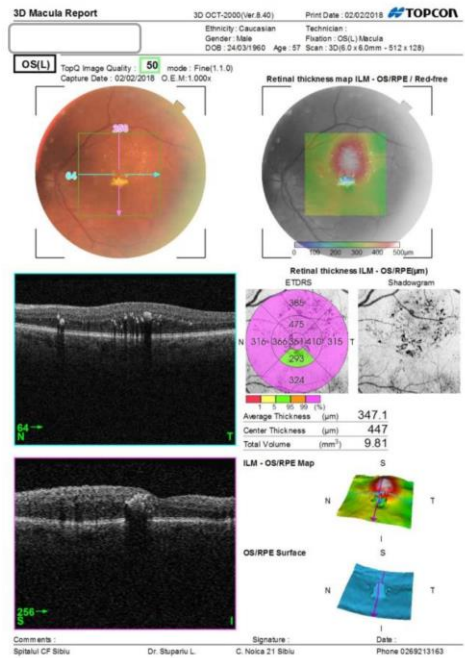
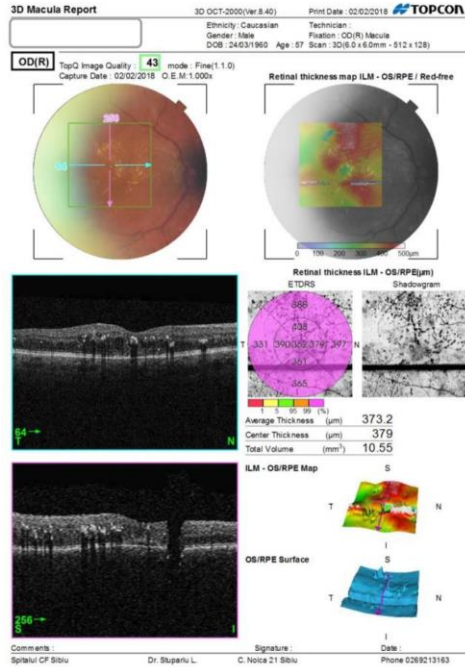


Fig. 5. OCT macula OD, OS; februarie 2018

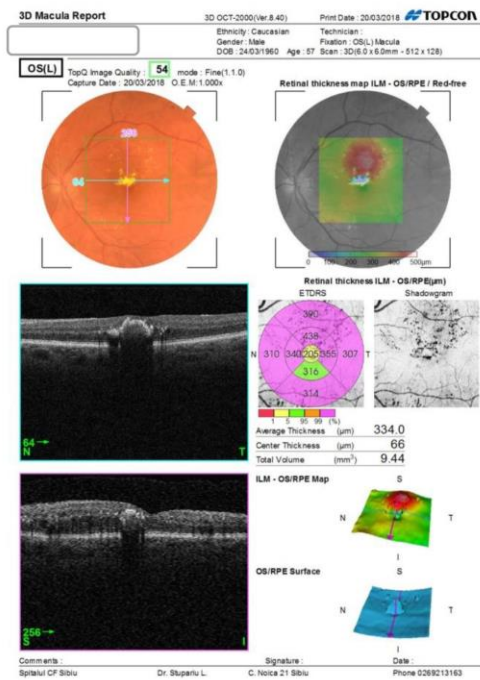
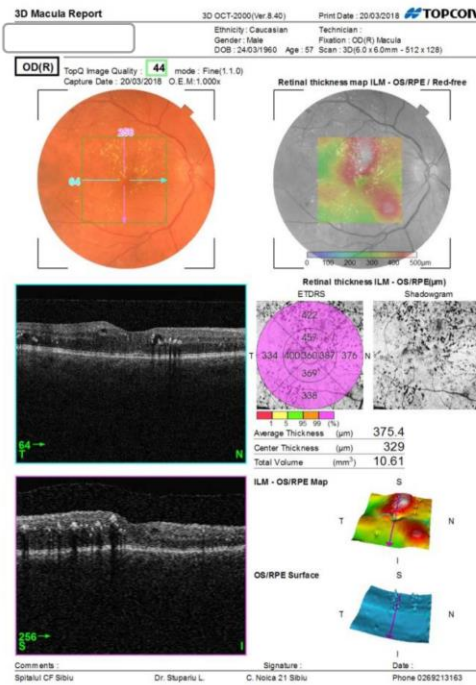


Fig. 6. OCT macula OD, OS; martie 2018

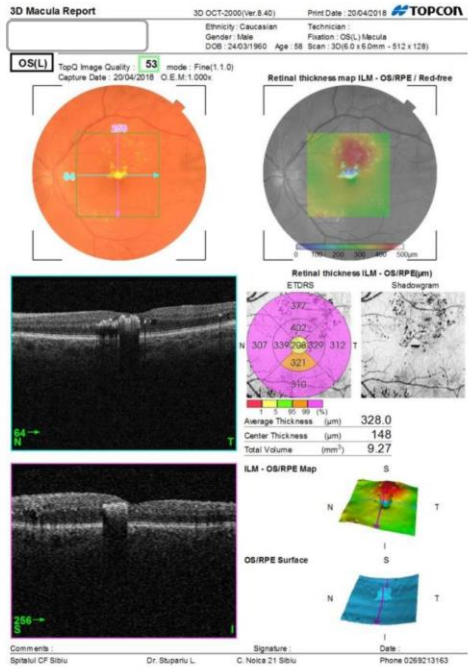
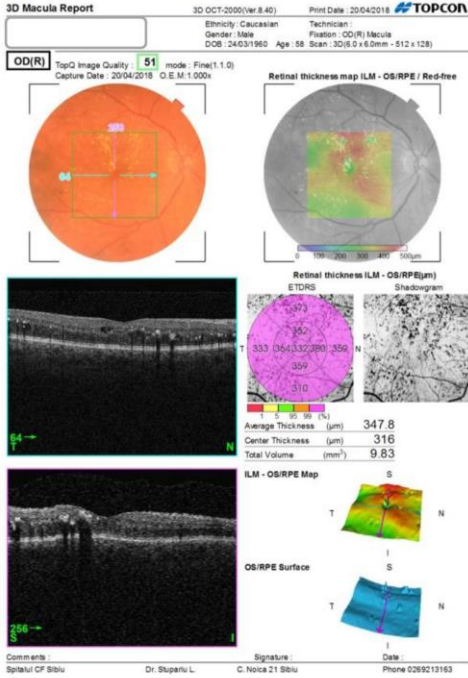


Fig. 7. OCT macula OD, OS; aprilie 2018

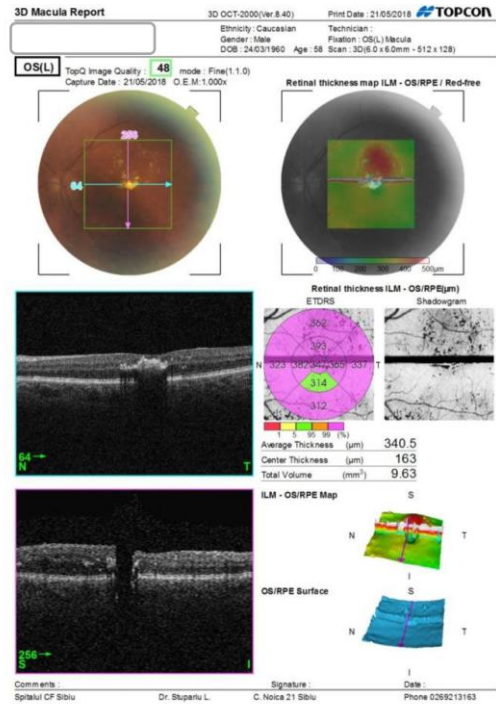
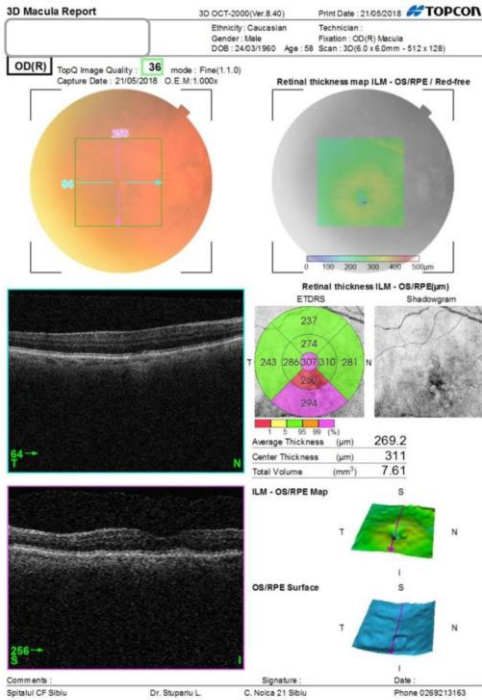


Fig. 8. OCT macula OD, OS; mai 2018

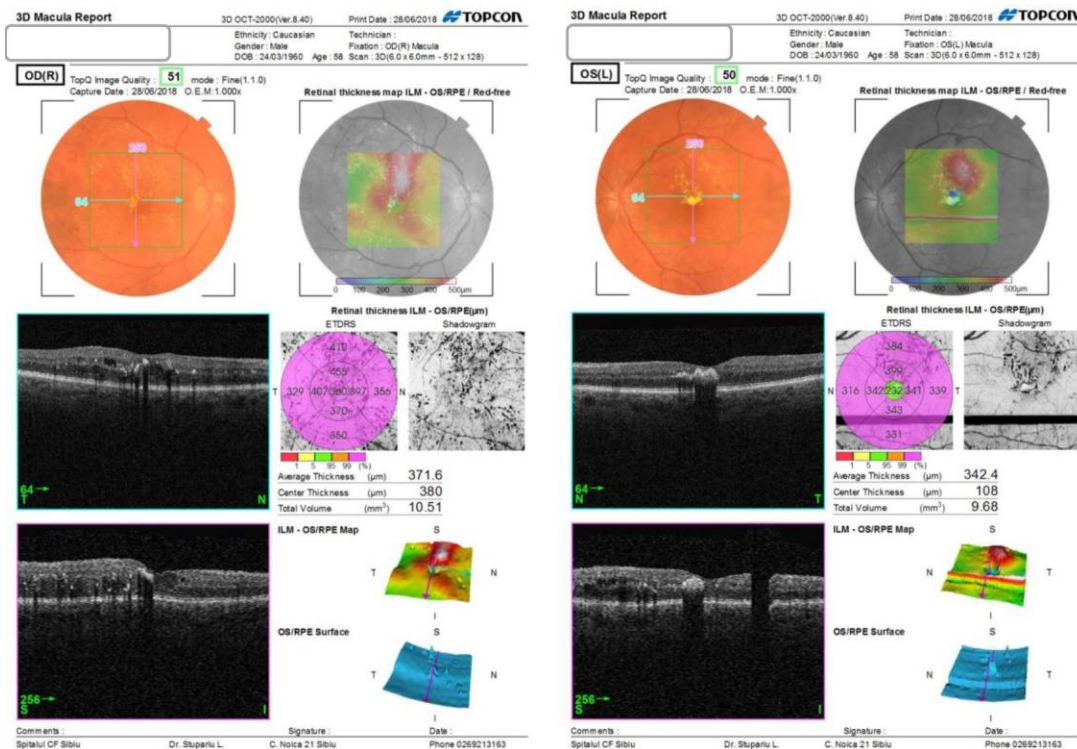


Fig. 9 OCT macula OD, OS; iunie 2018

În data de iunie 2018 pacientul revine la control unde se constată

AVOD=0,7cc +1,00dsf, -0,75cyl ax 100°;

AVOS=0,9cc+1,00dsf, -0,75cyl ax 90°;

PIOD=10mmHg, PIOS=9mmHg; FAO: papile conturate vitale, exudate in zona maculară, câteva microhemoragii retiniene diseminate, edem macular diabetic.

Se recomanda continuarea injecțiilor cu factor anti VEGF ± fotocoagulare cu laser micropulsat.

În iulie 2018 pacientul se prezintă în clinică pentru completarea terapiei de fotocoagulare laser. La internare AVOD=0,6cc +1,00dsf, -0,75cyl ax 100°; AVOS=0,9-1cc+1,00dsf, -0,75cyl ax 90°; PIOD=11mmHg, PIOS=13mmHg. Se practica tratament cu laser micropulsat dupa cum urmează: OD 356 spoturi, 360mW, 200ms; OS 106 spoturi 360mW, 200ms. La externare AVOD=0,6cc +1,00dsf, -

0,75cyl ax 100°; AVOS=0,9-1cc+1,00dsf, -0,75cyl ax 90°; PIOD=12mmHg, PIOs=13mmHg.

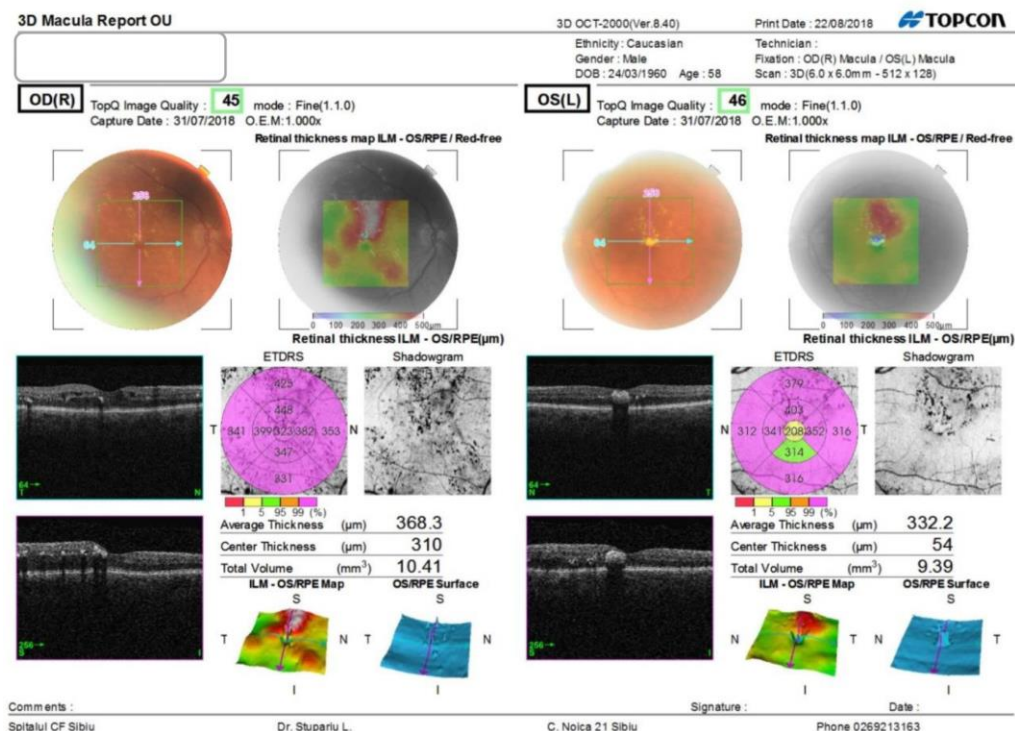


Fig. 10. OCT macula OD, OS iulie 2018

Urmărirea pacientului în timp este de importanță majoră, pentru a depista eventuale recidive și a intervenii prompt.

Particularitatea cazului este reprezentată de utilizarea fotocoagulării cu laser micropulsat ca și terapie complementara injecțiilor intravitreene cu factor anti VEGF și rezultatul obținut urmare a tratamentului aplicat precoce și urmării îndeaproape a pacientului pentru depistarea unor eventuale recidive.

Utilizarea laserului micropulsat, cu lumina galbena prezintă beneficii suplimentare față de celelalte lasere existente utilizate în oftalmologie și anume:

- dispersie și absorbție mai mică la nivelul mediilor oculare, ceea ce permite o mai buna focalizare a spoturilor pe retină

- eficiență crescută și leziuni uniforme produse de laser datorită absorbției crescute la nivelul coriicapilarelor, permițând tratamentul pacienților cu pigmentări neregulate ale retinei
- lezare neurosenzorială minimă datorită parametrilor de tratament utilizați și astfel sporirea confortului pacientului
- tratamentul direct al structurilor vasculare datorat faptului ca laserul cu lungimea de unda de 577nm are cea mai mare absorbție în oxihemoglobina, iar afinitatea foarte scăzută pentru pigmentul xantofil permite aplicarea tratamentului foarte aproape de maculă sau chiar macular

Závorková și Procházková concluzionează în unul din primele studii despre utilizarea laserului micropulsat în edemul macular diabetic că acesta este o metodă de tratament eficace fără a lăsa cicatrici retiniene și scotoame. Combinarea tratamentului laser cu injecții intravitreene cu factor anti VEGF este o opțiune bună în edemele maculare mari.(1)

Ultimele cercetări înclină pe utilizarea laserului micropulsat datorită efectului minim fotodistructiv, ca primă intenție acolo unde există posibilitatea, fără ca rezultatele utilizării acestuia în ceea ce privește acuitatea vizuală maximă corectată să fie superioare terapiei de fotocoagulare laser convențională. În ceea ce privește scăderea edemului, se pare ca laserul micropulsat este superior celui convențional (3) (4).

Utilizarea laserului micropulsat în tratarea edemului macular diabetic este o metodă relative nouă dar care și-a demonstrat eficacitatea. Efectul termic minim, protejarea retinei neurosenzoriale și distrucția minima la nivelul spotului și al țesutului înconjurător o face să fie mai sigură față de terapia de fotocoagulare laser convențională. Datorită efectului minim distructiv această metodă poate fi aplicată în siguranță și de medici oftalmologi aflați la începutul curbei de învățare.

S-a obținut consimțământul informat al pacientului.

Referințe

1. Závorková M, Procházková L Treating Diabetic Macular Edema by a Micropulse Laser - First Findings, *Cesk Slov Oftalmol.* 2015 Sep;71(5):223-8.
2. Elad Moisseiev, Sam Abbassi, Sumeer Thinda, Joseph Yoon, Glenn Yiu, and Lawrence S. Morse Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema , *European Journal of Ophthalmology*, Vol 28, Issue 1, pp. 68 – 73.
3. Wu Y, Ai P, Ai Z, Xu G. Subthreshold diode micropulse laser versus conventional laser photocoagulation monotherapy or combined with anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: A Bayesian network meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jan;97:293-299. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.078. Epub 2017 Nov 6.
4. Fazel F1, Bagheri M2, Golabchi K2, Jahanbani Ardakani H3. Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema *J Curr Ophthalmol.* 2016 Sep 3;28(4):206-211. eCollection 2016 Dec.