



ISSN:1810-1852

Nr. 3 (76) 2020

# Arta Medica

*Revistă medicală științifico-practică*



## CONGRESUL CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

21

23

octombrie  
2020



HR EXCELLENCE IN RESEARCH





ISSN: 1810-1852

**Nr. 3 (76) 2020**

(ediție specială)



# Arta Medica

*Revistă medicală științifico-practică*

Revista oficială a Asociației chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova

**Colectivul redacției**

**Director publicație**

Conțu Oleg

**Redactor responsabil**

Ferdohleb Alexandru

**Redactor versiune on-line**

Guțu Serghei

**Redactor versiune tipar**

Guțu Angelica

**Consultant în biostatistică**

Ferdohleb Alina

**Redactor șef**

Rojnoveanu Gheorghe

**Redactor șef adjunct**

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Ungureanu Sergiu

Bour Alin

**Membrii de onoare ai colegiului de redacție**

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe



**CONGRESUL**  
CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A  
DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

**21**

**23**

**octombrie  
2020**



**hr**

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

## Membrii colegiului de redacție

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. Moldova)  
Batrînac Aureliu (Chișinău, R. Moldova)  
Bendelic Eugen (Chișinău, R. Moldova)  
Bernic Jana (Chișinău, R. Moldova)  
Beuran Mircea (București, România)  
Ceban Emil (Chișinău, R. Moldova)  
Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. Moldova)  
Constatinoiu Silviu (București, România)  
Conțu Ghenadie (Chișinău, R. Moldova)  
Copăescu Cătălin (București, România)  
Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, România)  
Cotîrleț Adrian (Moinești, România)  
Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. Moldova)  
Fokin Alexei (Celeabinsk, Russia)  
Gladun Nicolae (Chișinău, R. Moldova)  
Gauthier Serghey (Moscova, Russia)  
Gudumac Eva (Chișinău, R. Moldova)  
Yablonskiy Petr (Sankt Petersburg, Russia)

Kopchak Volodymyr (Kiev, Ucraina)  
Mischenko Vasyl (Odesa, Ucraina)  
Mișin Igor (Chișinău, R. Moldova)  
Mitish Valerii (Moscova, Russia)  
Pătrașcu Traian (București, România)  
Pitel Eleferii (Chișinău, R. Moldova)  
Polyansky Igor (Cernăuți, Ucraina)  
Popescu Irinel (București, România)  
Razumovsky Alexandr (Moscova, Russia)  
Rummo Oleg (Minsk, Belorusia)  
Sârbu Vasile (Constanța, România)  
Scripcariu Viorel (Iași, România)  
Tamm Tamara (Harkov, Ucraina)  
Tănase Adrian (Chișinău, R. Moldova)  
Târcoveanu Eugen (Iași, România)  
Tinica Grigore (Iași, România)  
Zaporozhchenko Boris (Odesa, Ucraina)

---

### Fondator:

Publicația Periodică „Arta Medica”,  
înregistrată la Ministerul Justiției  
al Republicii Moldova la 02.12.2002, nr. 123

### Adresa redacției:

MD-2025, Chișinău,  
str. N. Testemițanu 29,  
Spitalul Clinic Republican, et. 12

### Versiunea electronică:

<http://www.artamedica.md>  
e-mail: [info@artamedica.md](mailto:info@artamedica.md)

### Relații la telefon:

Redactor responsabil: 079 401 361  
Director publicație: tel/fax 022 729 118; 079 434 240  
Tirajul ediției 500 ex.  
Revista apare trimestrial





## SUMAR

### EDITORIAL

|                                                                               |   |
|-------------------------------------------------------------------------------|---|
| Chirurgia autohtonă la 75 ani<br>Gheorghe Ghidirim, Ala Suman, Victoria Ceres | 5 |
|-------------------------------------------------------------------------------|---|

### ARTICOLE ORIGINALE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică: experiența unui centru<br><i>The evolution of liver fibrosis after the treatment with direct-acting antiviral agents in hepatic cirrhosis: experience of a center</i><br>Mariana Avricenco, Irina Rusu, Tiberiu Holban | 8  |
| Augmentarea planningului preoperator în neurochirurgie, cu ajutorul reconstrucțiilor 3D<br><i>Enhancement of preoperative neurosurgical planning, using 3D segmentation models</i><br>Alexandru Andrușca, Victor Andronachi, Mihail Gavriluc, Olga Gavriluc, Pavel Gavriluc                                                       | 14 |
| Unele aspecte etiologice și de antibioticorezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate<br><i>Etiological features and antimicrobial resistance in healthcare-associated pneumonia</i><br>Cristina Toma, Doina Rusu, Victor Botnaru                                                                     | 23 |
| Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată<br><i>Intrarenal hemodynamics in arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction</i><br>Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Revenco                                                              | 28 |
| Rezultatele tratamentului chirurgical multimodal la pacienții cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană<br><i>The results of multimodal surgical treatment of patients with columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa</i><br>Sergiu Ungureanu, Viorel Istrate, Natalia Șipitco, Doina Fosa           | 34 |
| Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni<br><i>Clinical importance of thyroid nodules</i><br>Cristina Cojocaru, Alin Bour                                                                                                                                                                                                         | 44 |
| Assessment of the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: choosing the appropriate tool<br>Victoria Sadovici-Bobeică, Lucia Mazur-Nicorici, Natalia Loghin-Oprea, Maria Garabaju, Virginia Șalaru, Minodora Mazur                                                                                      | 48 |
| Considerații diagnostice și terapeutice în asocierea cancerului colorectal cu litiaza biliară<br><i>Diagnostic and therapeutic considerations in association of colorectal cancer with biliary lithiasis</i><br>Liuba Strelțov, Sergiu Revencu, Gheorghe Rojnoveanu, A. Sângereanu, R. Gaidău, A. Gaitur                          | 53 |
| Manifestările clinice de debut la pacienții cu lupus eritematos<br><i>Onset of clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus</i><br>Mirela Curchi, Elena Deseatnicova, Svetlana Agachi, Larisa Rotaru, Liliana Groppa                                                                                     | 59 |
| Tratamentul chirurgical al fracturilor de platou tibial<br><i>Surgical treatment of tibial plateau fractures</i><br>Vadim Madan, Gheorghe Croitor                                                                                                                                                                                 | 63 |
| Managementul chirurgical în tratamentul gușei toxice difuze<br><i>Surgical management in treatment of diffuse toxic goitre</i><br>Mariana Bujac, Adrian Hotineanu, Alexandru Iliade                                                                                                                                               | 67 |
| Stimularea corticală directă în ablația tumorilor cerebrale gliale din zonele motorii<br><i>Direct cortical stimulation in the ablation of glial cerebral tumors in the motor areas</i><br>Viorel Maxian                                                                                                                          | 71 |
| Evaluarea monitorizării pacienților cu neurinom de acustic<br><i>Evaluation of monitoring of patients with acoustic neuroma</i><br>Marin Buracovschi, Alexandru Sandul, Oleg Borisenko, Grigore Zapuhlii, Vladimir Moraru, Nicolae Buracovschi                                                                                    | 76 |

Stabilizarea spino-pelvină ca metodă de osteosinteză în cadrul fracturilor pelvine

*Spino-pelvic stabilization – method of osteosynthesis in pelvic fractures*

Grigore Sîrghi, Vladimir Kusturov, Nicolae Caproș, Victor Ungurean ..... 79

## REFERATE GENERALE

Examinarea clinică și paraclinică pre-operatorie în chirurgia anti-reflux – determinarea factorilor predictivi (reviul literaturii)

*Pre-operative clinical and paraclinical examination in anti-reflux surgery – determination of predictive factors (literature review)*

Serghei Cumpătă ..... 82

Tratamentul leziunilor polisegmentare aterosclerotice ale membrelor inferioare la pacienții cu ischemie critică prin folosirea metodei hibrid.

Revista literaturii.

*Hybrid approach in treatment of patients with multilevel peripheral artery disease and chronically threatened limb ischemia. Literature review.*

Sorin Barat ..... 92

Efficiency of amniotic membrane transplantation in the management of limbal stem cell deficiency

Vitalie Procopciuc, Viorica Mihaluța, Olga Ignatov, Valeriu Cușnir, Viorel Nacu ..... 100

Hidrocefalia normotensivă idiopatică: revista literaturii

*Normal pressure hydrocephalus: literature review*

Paula Fala, Victor Andronachi, Mihail Gavriluc, Pavel Gavriluc, Alexandru Andrușca, Olga Gavriluc ..... 110

## CAZURI CLINICE

Leucemie acută promielocitară secundară, dezvoltată după tratamentul limfomului non-Hodgkin. Caz clinic și review al literaturii.

*Secondary acute promyelocytic leukemia developed after treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Clinical case and review of literature.*

Victor Tomacinschii, Maria Robu, Vasile Musteață, Irina Mocanu, Sanda Buruiană, Natalia Sporîș, Veronica Feghiu ..... 115

## EDITORIAL

## CHIRURGIA AUTOHTONĂ LA 75 ANI

Gheorghe Ghidirim, Ala Suman, Victoria Cereș



**Nicolae Anestiadi**  
(1916-1968)

Școala științifico-practică de chirurgie autohtonă își are începutul în 1945, când, în Chișinău, este transferat Institutul de Medicină din Leningrad, care fusese anterior evacuat în Kislovodsk. Printre membrii corpului didactic erau și chirurghi cu renume – profesorii S. Rubasov, P. Rîjov, A. Lvov, etc., care au pus bazele chirurgiei din Basarabia postbelică. Meritele și succesele obținute de S. Rubasov și P. Rîjov grație instruirii a numeroși doctori în medicină.

**S. Rubasov, P. Rîjov** – Actuala generație de chirurghi este plină de recunoștință și venerație pentru dascălii săi. Știința și practica chirurgicală din Republica Moldova a cunoscut succese remarcabile datorită primilor doctori habilitați autohtoni: Nicolae Anestiadi, Natalia Gheorghiu, Pavel Bâtcă, Eugen Maloman, Constantin Țibirnă, Eugen Semeniuc, etc., care au format, la rândul lor, o valoroasă școală de chirurghi autohtoni.

**Nicolae Anestiadi** (1916-1968) – profesor, șef catedră, Om Emerit, în 1965 susține teza de doctor habilitat la tema: „Rezecția plămânilor în procesele purulente nespecifice”. Sfera intereselor științifico-practice a fost vastă: anestezia și terapia intensivă, chirurgia toracică, abdominală, cardiovasculară, oncologia, managementul sanitar. A efectuat prima operație la plămâni cu anestezie endotraheală în 1959, iar peste 2 ani (1961) – prima operație pe inimă. A publicat peste 100 lucrări științifice, 4 monografii, 3 culegeri tematice și a format, prin educație, o școală științifică, care a inclus 14 doctori și 5 doctori habilitați. A fost un chirurg ilustru și președinte al Colegiului Ministerului Sănătății. În prezent Catedra de chirurgie nr.1, pe care a condus-o, Asociația chirurgilor din Republica Moldova și

o stradă din capitală îi poartă numele, iar bustul său se regăsește pe *Aleea savanților și medicilor iluștri* a USMF „Nicolae Testemițanu”, ca omagiu la contribuția sa la dezvoltarea și prosperarea sistemului de sănătate.

**Pavel Bâtcă** (1927-2014) – profesor, șef Catedră chirurgie de spital, pe o perioadă de 27 de ani. În 1972 susține teza de doctor habilitat la tema „Tratamentul chirurgical al obliterațiilor vasculare acute și cronice”. A fondat chirurgia vasculară în Republica Moldova, contribuind la deschiderea primei secții respective în SCR. O altă direcție de activitate a fost gastrochirurgia. A implementat un șir de procedee noi, care au favorizat tratamentul bolii ulceroase, inclusiv vagotomia, dar a refuzat la această metodă din cauza frecvenței mari a recurenței ulcerului. A publicat peste 180 de lucrări științifice, 5 monografii, numeroase brevete de invenție. Sub conducerea Domniei sale, au fost susținute 5 teze de doctor și 2 teze de doctor habilitat. Pentru activitatea prodigioasă a fost decorat cu Ordinul Republicii, titlul onorific „Lucrător emerit al școlii superioare” din Republica Moldova.

**Evstafie Cicală** (1946-2003) – profesor, doctor habilitat în medicină, șef la Catedra de chirurgie generală. A redus mortalitatea în hemoragiile digestive superioare nonvariceale de la 30% la 10%. A pregătit 5 doctori în medicină și a publicat peste 200 de lucrări științifice.

**Natalia Gheorghiu** (1914-2001) – profesor, membru corespondent al AȘM din URSS. A susținut teza de doctor habilitat în 1954. În 1960 a fondat Catedra de chirurgie, anesteziologie și ortopedie pediatrică, fiind și prima conducătoare a catedrei. A pregătit 3 doctori habilitați și 15 doctori în medicină. A publicat peste 450 de lucrări științifice, printre care 5 monografii, 3 manuale, 20 de brevete de invenții. Deține titlul de Om Emerit, Cetățean de Onoare a municipiului Chișinău. O stradă și un liceu îi poartă numele. Bustul Domniei sale este prezent pe *Aleea savanților și medicilor iluștri* a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Gheorghe Ghidirim** (1939) – profesor, academician al AȘM. În anii 1978-2016 a fost ales șef la Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”. În 1983 a susținut teza de doctor habilitat „Complicațiile pancreatitei acute”. Este fondatorul școlii de pancreatologie, chirurgie bariatrică, chirurgie endoscopică și minim invazivă din Republica Moldova. Tematica abordată este variată și actuală: chirurgie digestivă, toracică și cardiacă, a ficatului și a căilor biliare, pancreatologie, anesteziologie și terapie intensivă, chirurgie endoscopică și minim invazivă, traumatisme toraco-abdominale, pelviene, termice. A pregătit 15 doctori habilitați și 20 de doctori în medicină. A fost Ministru al Sănătății Republicii Moldova (1990-1994), președinte al secției de științe medicale a AȘM, a publicat 879 lucrări științifice, 9 monografii, 2 manuale, 50 brevete de invenții.

Distincții: deputat al poporului din fosta URSS (1989-1992), laureat al Premiului Național, Cetățean de onoare al municipiului Chișinău, Doctor *Honoris Causa* a Universităților de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” din Iași și „Carol Davila” din București. Decorații: ordinul Gloria Muncii, ordinul

Republicii, ordinul Recunoștinței în grad de Cavaler.

**Eva Gudumac** (1941) – chirurg pediatru, profesor, academician al AȘM, discipol al acad. Natalia Gheorghiu. În funcția de șef de catedră, Domnia sa a extins considerabil interesele științifico-practice, cuprinzând, propriu-zis, întreg arealul problemelor chirurgiei pediatrie și, în scurt timp, a ameliorat toți indicii activității chirurgicale, racordându-i la nivel european. În plan științific a dezvoltat o școală prestigioasă, care include 9 doctori habilitați și 28 de doctori în medicină. A publicat peste 400 de lucrări științifice, inclusiv 4 monografii și 30 brevete de invenții.

**Vladimir Hotineanu** (1950-2019) – profesor, academician al AȘM, șef la Catedra de chirurgie nr.2. În anii 1994-2009 a suplinit funcția de prorector pentru activitatea curativă și instruire postuniversitară. A susținut teza de doctor habilitat la tema „Metoda deschisă în tratamentul peritonitei postoperatorii”. A pregătit 3 doctori habilitați și peste 20 de doctori în medicină.

Un merit deosebit al academicianului Hotineanu este implementarea în practica chirurgicală, a Republicii Moldova, a transplantului de ficat, în anul 2013, cu participarea nemijlocită a marilor chirurghi din România – acad. Irinel Popescu și prof. Vladislav Brașoveanu (absolvent al USMF „Nicolae Testemițanu”). A fost președinte al Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi”, președinte al Seminarului Științific de profil în chirurgie, Deputat în Parlamentul Republicii Moldova.

**Eugen Maloman** (1928-2018) – profesor, șef la Catedra de perfecționare a chirurgilor, un enciclopedist al medicinei autohtone. A fost chirurgul de valoare al Ministerului Sănătății, care a adus indicii chirurgicali la nivel european. A fost preocupat de multiple probleme chirurgicale, în centru situându-se cele ale peritonitei. În 1982 a susținut teza de doctor habilitat la tema „Căile de ameliorare a rezultatelor tratamentului bolnavilor cu peritonită acută difuză”. Împreună cu Ministrul Sănătății (acad. Gh. Ghidirim) implementează, pentru prima dată, în fosta URSS, metoda contemporană de pregătire postuniversitară a chirurgilor prin Rezidențiat. A pregătit 2 doctori habilitați și 8 doctori în medicină. A publicat peste 500 de lucrări științifice și 4 monografii. A fost decorat cu Ordinul Republicii.

**Vasile Pavliuc** (1921-2007) – profesor, specialist în chirurgie generală, oncologie. A susținut teza de doctor habilitat în 1974. Chirurg extraordinar al MS a Republicii Moldova (1970-1988), a publicat 150 de lucrări științifice, conducător la 3 teze de doctor în medicină, a fost fondator și șef al Catedrei de oncologie (1975-1990).

**Nicolae Gladun** (1945) – profesor, specialist de performanță în chirurgia toracică și generală. A susținut teza de doctor habilitat în 2006, consacrată chirurgiei esofagului (unica în Republica Moldova). A pregătit un doctor habilitat și 7 doctori în medicină. Cercetările au fost incluse în 280 publicații, inclusiv o monografie.

**Zinaida Gorbușina** (1920-1988) – profesor, șef Catedră de chirurgie a facultății de pediatrie. În 1966 a susținut teza de doctor habilitat „Glucocorticoizii în tratamentul complex al pancreatitei acute” (consultant – prof. N. Gladîrevskii).

**Eugen Semeniuc** (1922-2014) – profesor, specialist în gastrochirurgie. În 1977 susține teza de doctor habilitat. A fost șeful cursului de perfecționare a chirurgilor între anii 1980-1986 și șef la Catedra de chirurgie a facultății de stomatologie și medicină preventivă (1986-1994), a publicat 80 de lucrări științifice.

**Anton Spănu** (1935-2008) – profesor, șef la Catedra de chirurgie. În anul 1981 susține teza de doctor habilitat la tema „Deregările homeostatice și metodele de corecție în chirurgia bolii ulcerose”. A fost un chirurg care a acoperit un nivel amplu de activitate, dar a acordat o atenție deosebită chirurgiei gastrice. Împreună cu colaboratorii clinicii a studiat particularitățile „ulcerelor simptomatice”. A pregătit 4 doctori în medicină și a publicat peste 200 de lucrări științifice, inclusiv un manual de chirurgie.

**Constantin Țibîrnă** (1929-2010) – profesor, chirurg, Om Emerit, academician de onoare al AȘM (2000), șef la Catedra de chirurgie. În 1966 a susținut teza de doctor habilitat la tema „Profilaxia și tratamentul afecțiunilor purulente pulmonare”. Pe lângă chirurgia toracică, a fost preocupat de chirurgia ficatului și a căilor biliare, a chistului hidatic hepatic, pulmonar și poliorganic, chirurgia hipertensiunii portale. A publicat peste 500 de lucrări științifice, inclusiv 17 monografii, a fost conducător la 30 de teze de doctori și 8 teze de doctor habilitat.

În anul 1977 este ales deputat în Sovietul Suprem al RSSM, în 1980 devine Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, a fost decorat cu multiple medalii și mențiuni, inclusiv Ordinul Republicii. Bustul Domniei sale se află pe *Aleea savanților și medicilor iluștri* a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Eugen Guțu** (1961) – profesor, șef la Catedra de chirurgie generală și semiologie. A susținut teza de doctor habilitat la tema „Prognostarea și prevenirea recidivei hemoragiei ulceroase gastroduodenale”. A pregătit un doctor habilitat și 5 doctori în medicină. A fost președinte al Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi”, președintele comisiei de experți a Consiliului Național pentru Atestare și Acreditare, a publicat peste 300 de lucrări științifice, inclusiv 3 monografii, 7 protocoale naționale și brevete de invenție.

**Gheorghe Rojnovanu** (1960) – profesor, în 2008 a susținut teza de doctor habilitat la tema „Traumatismele abdominale în cadrul politraumatismelor – particularități etiopatogenice, algoritm de diagnostic și management medico-chirurgical”. Devine șef la Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” din 2016. Timp de 6 ani (2013-2019) a îndeplinit funcția de prorector pentru activitatea științifică a USMF „Nicolae Testemițanu”, contribuind, considerabil, la ameliorarea domeniului de cercetare. A pregătit 5 doctori în medicină și a publicat peste 300 de lucrări științifice, o monografie, 2 manuale, 3 protocoale clinice. Din 2019 este ales președinte al Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și președinte al Comisiei republicane de atestare a chirurgilor din Republica Moldova.

**Gavriil Boian** (1953-2020) profesor, doctor habilitat, chirurg pediatru, șef la Catedra de chirurgie, anestezie și ortopedie pediatrică „Natalia Gheorghiu”. A publicat 70 de lucrări științifice, inclusiv 47 brevete de invenție. A decedat la 23.05.2020 în lupta cu Covid-19.

**Sergiu Ungureanu** (1963) – profesor, șef Catedra de chirurgie nr.4, activează în domeniu chirurgiei abdominală și endoscopice. A susținut teza de doctor habilitat la tema „Tratamentul pacienților cu patologie neoncologică a joncțiunii eso-gastrice” în 2017. A pregătit un doctor în medicină și alți 3 sunt în devenire. A publicat 125 de lucrări științifice, 2 manuale și o monografie. La ultimul congres al Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” a fost ales președinte pentru perioada următoare.

**Nicolae Curlat** (1938) conferențiar, șef Catedra de chirurgie a facultății de pediatrie. Sub conducerea profesorului Nicolae



Anestiadi a susținut teza de doctor în medicină (1971) consacrată chirurgiei plămânilor. A cercetat chirurgia aparatului digestiv și a căilor biliare, a publicat peste 150 de lucrări științifice.

**Anatol Ghereg** (1950-2019), specialist în chirurgia endoscopică, șef al Cursului de perfecționare a medicilor în endoscopie și chirurgie minim invazivă. Este persoana care a pus bazele chirurgiei endoscopice, a efectuat prima colecistectomie endoscopică din Republica Moldova în 1992, prima necrectomie laparoscopică în pancreatita acută în 2007, a publicat peste 200 de lucrări științifice.

În ultimii 10 ani a fost instruit și a avansat un grup de chirurghi iluștri, tineri și talentați, care, gradat, își asumă funcțiile de bază în chirurgie, angajându-se să îndeplinească cu responsabilitate situația chirurgiei autohtone. Printre aceștia sunt: **Gheorghe Anghelici** (1957) profesor, șeful departamentului de chirurgie a spitalului „Sfânta Treime”, chirurg ilustru al MSPS. Are 225 de lucrări științifice, 2 monografii și 47 brevete de invenție. În anul 2013 a deținut titlul de cel mai bun inventator și a obținut Premiul Guvernului Republicii Moldova; **Stanislav Babuci S.** (1966) doctor habilitat, chirurg în laboratorul științific la Catedra de chirurgie pediatrică. A publicat 112 lucrări științifice, o monografie și un manual. A pregătit 2 doctori în medicină; **Ion Balica** (1951) doctor habilitat, activează în calitate de vice director al SCR „Timofei Moșneaga”. A publicat 100 de lucrări, o monografie; **Aurel Bătrânc** (1966) doctor în medicină, a pregătit un doctor în medicină și are peste 300 de lucrări științifice publicate, 3 monografii, este laureat al Premiului

Național (2018); **Alin Bour** (1965) profesor, șef Catedra de chirurgie a facultății de stomatologie. A pregătit 2 doctori în medicină. Are peste 110 de lucrări științifice, 2 monografii și 5 elaborări metodice; **Petru Bujor** (1950), profesor, chirurg, a publicat peste 180 de lucrări științifice și metodico-didactice, 8 monografii, 2 brevete de invenție; **Ion Ciutac** (1949), doctor habilitat, a introdus metoda laparoscopică în chirurgia autohtonă. Are peste 150 de lucrări științifice, 2 monografii și un compendiu; **Dumitru Casian** (1972), doctor habilitat, chirurg cu specializare în chirurgia vasculară, are peste 240 de lucrări științifice, 2 monografii în calitate de coautor și 7 brevete de invenție. A pregătit un doctor în medicină; **Vladimir Cazacov** (1955) profesor, chirurg principal al MSPS. Are peste 250 de publicații, o monografie și 7 brevete de invenție, a pregătit un doctor în medicină; **Adrian Hotineanu** (1977) – profesor, șef Catedra de chirurgie nr.2, chirurg cu prevalență în chirurgia ficatului și a căilor biliare, a participat activ la implementarea transplantului de ficat. A pregătit 7 doctori în medicină. A publicat peste 150 de lucrări științifice, o monografie; **Igor Mișin** (1961) – profesor, chirurg, cu vocație spre chirurgia hepato-pancreato-biliară. A pregătit 5 doctori în medicină. Are peste 240 de lucrări științifice, o monografie și multiple brevete de invenție.

Din aceste considerente, putem să constatăm că viitorul școlii chirurgicale autohtone este în plină ascensiune și suntem conștienți de valoarea și de puterile proprii.

## ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.4069374

UDC: 616.36-004-085.281.8-037



# EVOLUȚIA FIBROZEI HEPATICE DUPĂ TRATAMENTUL CU PREPARATE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ: EXPERIENȚA UNUI CENTRU

## THE EVOLUTION OF LIVER FIBROSIS AFTER THE TREATMENT WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS IN HEPATIC CIRRHOSIS: EXPERIENCE OF A CENTER

**Mariana Avricenco**<sup>1</sup>, doctorand, **Irina Rusu**<sup>2</sup>, asistent universitar, **Tiberiu Holban**<sup>2</sup>, dr. hab. șt. med., profesor universitar

<sup>1</sup> Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă", Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup> Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

### Rezumat

**Obiective.** Fibroza hepatică este un marker de prognostic privind evoluția infecției cu virusul hepatic C, iar tehnicile imagistice ocupă un loc important în diagnosticul și aprecierea severității și progresiei fibrozei. Scopul studiului a fost de a evalua eficacitatea preparatelor antivirale cu acțiune directă, cu/fără Ribavirin, la pacienții cu ciroză hepatică cu virusul hepatic C și evoluția fibrozei hepatice după tratament.

**Materiale și metode.** În studiu au fost înrolați 75 pacienți cu ciroză hepatică, repartizați în două loturi, în funcție de durata și schema de tratament administrată: I lot – Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir cu Ribavirin, timp de 12 săptămâni, al II-lea lot – Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir, timp de 24 săptămâni.

**Rezultate.** Repartizarea pacienților după stadiul de fibroză apreciat prin Fibroscan, a fost: stadiul F3 la 6 (8%) pacienți, stadiul F4 – 69 (92%) pacienți. În I lot, media valorii fibrozei hepatice, la inițierea terapiei antivirale, la 6 și 12 luni după tratament, a constituit  $31 \pm 14,0$  kPa,  $25,3 \pm 10,7$  kPa și, respectiv,  $20,3 \pm 10,1$  kPa; în lotul II, media valorii fibrozei hepatice a fost  $28,5 \pm 10,0$  kPa,  $28,2 \pm 11,6$  kPa și, respectiv,  $24,3 \pm 10,1$  kPa. Răspunsul biochimic a fost obținut în ambele loturi, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se la sfârșitul tratamentului. Răspunsul virologic susținut a fost prezent la 69 (92%) pacienți. Eșec la tratament au prezentat 6 (8%) pacienți.

**Concluzii.** Preparatele antivirale cu acțiune directă au demonstrat rate înalte de răspuns virologic, susținut la pacienții cu ciroză hepatică, iar rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare a fibrozei hepatice după acest tratament.

**Cuvinte cheie:** ciroza, fibroza, Daclatasvir, Ledipasvir, Sofosbuvir, Ribavirin

### Summary

**Objectives.** Liver fibrosis is a prognostic marker of the evolution of hepatitis C virus infection, and imaging investigations are important in diagnosing and assessing the severity and progression of fibrosis. The purpose of the study was to evaluate the efficacy of direct-acting antiviral agents with/without Ribavirin, in patients with cirrhosis with hepatitis C virus and progression of liver fibrosis after treatment.

**Materials and methods.** The study included 75 patients with cirrhosis with hepatitis C virus, divided into two groups, according to duration and treatment regimen: group I – Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir with Ribavirin, for 12 weeks, group II – Sofosbuvir and Daclatasvir/Ledipasvir, for 24 weeks.

**Results.** The distribution of patients, according to the fibrosis stage assessed by Fibroscan, was: stage F3 in 6 (8%) patients, stage F4 – 69 (92%) patients. In group I, the mean value of liver fibrosis, at the initiation of antiviral therapy, at 6 and 12 months after treatment, was  $31 \pm 14.0$  kPa,  $25.3 \pm 10.7$  kPa and  $20.3 \pm 10.1$  kPa, respectively; in group II, the mean value of liver fibrosis was  $28.5 \pm 10.0$  kPa,  $28.2 \pm 11.6$  kPa and  $24.3 \pm 10.1$  kPa, respectively. The biochemical response was obtained in both groups, the transaminase profile being improved at the end of the treatment. Sustained virologic response was present in 69 (92%) patients. Treatment failure was observed in 6 (8%) patients.

**Conclusions.** Direct-acting antiviral therapy have shown high rates of sustained virological response in patients with hepatic cirrhosis, and the results of our study revealed an improvement in liver fibrosis, after this treatment.

**Keywords:** cirrhosis, fibrosis, Daclatasvir, Ledipasvir, Sofosbuvir, Ribavirin

### Introducere

Se estimează că, la nivel mondial, infecția cu virusul hepatitic C (VHC) afectează aproximativ 71 milioane de oameni, iar prognosticul acestei infecții se bazează, în principal, pe evaluarea gradului de fibroză hepatică [1, 2].

Fibroza hepatică (FH) reprezintă o creștere anormală a depunerii de collagen și a altor componente ale matricei extracelulare, la nivelul ficatului, ca răspuns la leziunile cronice. Cirroza este un proces difuz, caracterizat prin fibroză și transformarea arhitecturii hepatice normale în noduli structural

anormali [3].

Studiile au arătat că o regresie a FH este posibilă odată cu ameliorarea patologiei de bază (spre exemplu: terapia antivirală în hepatitele virale și imunosupresie în hepatitele autoimune) [3]. Evoluția FH trebuie evaluată la pacienții cu infecție cronică cu VHC, în special pentru prognostic și determinarea răspunsului la tratament antiviral. Biopsia este încă "standardul de aur" în evaluarea inflamației și a fibrozei hepatice, dar este o procedură invazivă și cu potențiale complicații, care pot fi severe până la 1% din cazuri [4]. Prin urmare, au fost dezvoltate metode noninvazive pentru evaluarea FH. Tehnicile ultrasonografice moderne oferă noi posibilități în diagnosticarea și evaluarea, înainte și după tratament, mai cu seamă a pacienților aflați în stadiul de ciroză.

Rigiditatea ficatului, evaluată prin Fibroscan, poate diagnostica corect ciroza la aproximativ 95% dintre pacienți; cu toate acestea, este mai puțin precis în evaluarea pacienților cu grade mai mici de fibroză [3, 4].

Studiile au demonstrat că maladiile care ar influența evoluția fibrozei hepatice sunt: diabetul zaharat, obezitatea, hipertensiunea arterială [5, 6, 7]. Pacienții cu infecție cronică VHC prezintă o prevalență mare a anomaliilor glicometabolice, precum intoleranța la glucoză, în peste 40% din cazuri și diabetul zaharat, în peste 17%. Astfel, rezistența la insulină, observată la acești pacienți, este un factor de risc independent pentru steatoză, fiind în relație și cu severitatea fibrozei [5, 8].

Obiectivul principal al terapiei cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) în VHC este eliminarea virusului prin obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS). Totuși, obținerea regresiei fibrozei este și mai importantă, deoarece va stopa progresia maladiei și va reduce morbiditatea legată de ciroză. PAAD îmbunătățesc ratele de RVS. Cu toate acestea, regresia fibrozei nu a fost evaluată pe larg. Scopul studiului nostru a fost evaluarea efectului tratamentului cu PAAD cu/fără Ribavirin asupra fibrozei și severității bolii hepatice, la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC. Totodată, ne-am propus să depistăm factorii care influențează evoluția fibrozei la acești pacienți.

### Material și metode

Cercetarea științifică a fost realizată în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă", Chișinău, Republica Moldova, pe parcursul anilor 2018-2019. În cadrul acestui studiu au fost respectate principiile etice fundamentale de cercetare. Toți pacienții au dat acordul informat pentru înrolare în studiu. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

Studiul retrospectiv, randomizat, a cuprins 75 pacienți cu ciroză hepatică VHC, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Criteriile de includere în studiu au fost: prezența cirozei hepatice cu VHC (Stadializarea Child-Pugh A, B), acidul ribonucleic al virusului hepatitei C (ARN-VHC) pozitiv, elastografia ficatului evaluată prin Fibroscan (fibroză F3 > 12.5 kPa, fibroză F4), pacienți naivi sau cu istoric de tratament antiviral cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: sarcina și perioada de alăptare, coinfecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic A (VHA), virusul hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic D (VHD), suprainfecție cu hepatită acută de altă genă, infecții bacteriene acute sau în acutizare, antecedente

de boală autoimună, utilizarea drogurilor, tratament cu amiodaronă, afecțiuni maligne în ultimii 5 ani (inclusiv carcinom hepatocelular).

Pacienții au fost repartizați în 2 loturi, în funcție de schema și durata de tratament: I lot – Sofosbuvir (SOF) și Daclatasvir (DCV)/Ledipasvir (LDV) în asociere cu Ribavirin (RBV), timp de 12 săptămâni; lotul II – SOF și DCV/LDV, timp de 24 săptămâni. Repartiția în loturi a fost următoarea: I lot – 38 pacienți, al II-lea lot – 37 pacienți. Monitorizarea s-a efectuat pe toată perioada tratamentului, la 6 și 12 luni de la finisarea acestuia. Au fost evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici.

Gradul de FH a fost examinat prin Fibroscan. Au fost selectați pacienții cu fibroză F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa).

Prezența infecției cu VHC a fost confirmată prin depistarea ARN-VHC. Determinarea genotipului VHC s-a efectuat, obligatoriu, înainte de inițierea tratamentului.

Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și a examinărilor paraclinice (imagistice, biochimice, serologice și teste de biologie moleculară).

Lotul I de pacienți a urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir (400 mg, Eva Pharma, Egipt; Getz Pharma, Pakistan) și Daclatasvir (60 mg, Eva Pharma Egipt; Getz Pharma, Pakistan)/Ledipasvir (90 mg, Eva Pharma Egipt; Getz Pharma, Pakistan) administrare orală, o dată pe zi, în asociere cu Ribavirin (200 mg, Hoffmann-La Roche, Elveția) administrare orală, în funcție de masa corporală, timp de 12 săptămâni. Al II-lea lot – Sofosbuvir și Daclatasvir/Ledipasvir, administrate orală, o dată pe zi, timp de 24 săptămâni. Ribavirin a fost administrat în funcție de greutatea corporală: >75 kg – 1200 mg (6 tab/zi), <75 kg – 800 mg/zi (4 tab/zi).

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie ± deviere standard. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul Excel. Test statistic aplicat: t-Student. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când  $p < 0,05$ .

### Rezultate

Din cei 75 de pacienți incluși în studiu, 39 (52%) au fost femei și 36 (48%) au fost bărbați. În I lot a predominat sexul feminin – 22 (57,8%) pacienți, în al II-lea lot, sexul masculin – 20 (54%) pacienți (tabelul 1). Vârsta medie a pacienților în I lot a constituit  $59,6 \pm 8,6$  ani, variind în limitele dintre 42 și 75 ani; în lotul II vârsta medie a fost de  $58,4 \pm 9,2$ , variind între 39-74 ani. În ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 60 de ani, aceștia constituind 50,6% (38 pacienți): în I lot – 20 (52,6%) și 18 (48,6%) pacienți în lotul II. Durata infecției, la momentul depistării, a fost între 1 și 30 de ani, în medie fiind  $15,2 \pm 8,4$  ani în I lot și  $12,5 \pm 7,7$  ani în lotul II.

Repartiția în funcție de genotip a fost: genotipul 1b – 71 (94,6%) pacienți (I lot – 37 (97,3%), lotul II – 34 (91,8%)); genotipul 2 – 1 (1,3%) pacient în al II-lea lot; genotipul 3 – 1 (1,3%) pacient în I lot; genotip asociat (3a, 1b) – 1 (1,3%) pacient în lotul II; cu genotip neidentificat – 1 (2,7%) pacient în lotul II (tabelul 1).

Conform stadializării Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 36 (48%) pacienți (I lot – 19 (50%) pacienți, lotul II – 17 (45,9%) pacienți); Stadiul Child-Pugh B a fost înregistrat la 39 (52%) pacienți (I lot – 19 (50%), lotul II – 20 (54%) pacienți) (tabelul 1).

Experiența de tratament antiviral în antecedente au avut 9

(12%) pacienți. De asemenea 66 (88%) pacienți au fost naivi: 32 (84,2%) pacienți I lot și 34 (91,8%) – lotul II (tabelul 1). Terapia antivirală standard de asociere a  $\alpha$ - interferon-pegilat și RBV au urmat anterior 6 (8,1%) pacienți (I lot – 4 și lotul II – 2), 3 (4%) pacienți au urmat tratament cu PAAD (SOF și LDV), timp de 12 săptămâni: I lot – 1 pacient și 2 pacienți din lotul II. Pacienții ce au urmat tratament cu PAAD în antecedente sunt în stadiul Child-Pugh A și, până la terapia cu SOF și LDV, au fost naivi.

**Tabelul 1**

Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu, la inițierea terapiei cu PAAD.

| Caracteristica              | Lot I<br>(n=38) |                 | Lot II<br>(n=37) |            | Total<br>(n=75) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------|-----------------|
|                             | SOF/DCV<br>+RBV | SOF/LDV<br>+RBV | SOF/DCV          | SOF/LDV    |                 |
| Vârsta (ani), n (%)         |                 |                 |                  |            |                 |
| ≤ 40                        | 0               | 0               | 1 (2,7%)         | 1 (2,7%)   | 2 (2,6%)        |
| 41-59                       | 12 (31,5%)      | 6 (15,7%)       | 13 (35,1%)       | 4 (10,8%)  | 35 (46,6%)      |
| ≥ 60                        | 6 (15,7%)       | 14 (36,8%)      | 10 (27%)         | 8 (21,6%)  | 38 (50,6%)      |
| Bărbați, n (%)              | 8 (21%)         | 8 (21%)         | 11 (29,7%)       | 9 (24,3%)  | 36 (48%)        |
| Femei, n (%)                | 11 (28,9%)      | 11 (28,9%)      | 9 (24,3%)        | 8 (21,6%)  | 39 (52,3%)      |
| Tratament antiviral, n (%)  |                 |                 |                  |            |                 |
| Naivi                       | 16 (42,1%)      | 16 (42,1%)      | 17 (45,9%)       | 17 (45,9%) | 66 (88%)        |
| Pretratați                  | 2 (5,2%)        | 4 (10,5%)       | 3 (8,1%)         | 0          | 9 (12%)         |
| Genotip, n (%)              |                 |                 |                  |            |                 |
| 1b                          | 17 (44,7%)      | 20 (52,6%)      | 20 (55,5%)       | 12 (33,3%) | 69 (93,2%)      |
| 2                           | 0               | 0               | 1 (2,7%)         | 0          | 1 (1,3%)        |
| 3                           | 1 (2,6%)        | 0               | 0                | 0          | 1 (1,3%)        |
| Mixt                        | 0               | 0               | 1 (2,7%)         | 0          | 1 (1,3%)        |
| Neidentificat               | 0               | 0               | 1 (2,7%)         | 0          | 1 (1,3%)        |
| Stadiul Child-Pugh, n (%)   |                 |                 |                  |            |                 |
| A                           | 8 (21%)         | 11 (28,9%)      | 9 (24,3%)        | 8 (21,6%)  | 36 (48%)        |
| B                           | 10 (26,3%)      | 9 (23,6%)       | 11 (29,7%)       | 9 (24,3%)  | 39 (52%)        |
| Durata tratamentului, n (%) |                 |                 |                  |            |                 |
| 12 săptămâni                | 18 (47,3%)      | 20 (52,6%)      | 0                | 0          | 38 (50,6%)      |
| 24 săptămâni                | 0               | 0               | 20 (54%)         | 17 (22,6%) | 37 (49,3%)      |
| ARN-VHC, n (%)              |                 |                 |                  |            |                 |
| <1 mil. copii/ml            | 3 (7,8%)        | 17 (44,7%)      | 11 (30,5%)       | 7 (18,9%)  | 38 (50,6%)      |
| 1-5 mil. copii/ml           | 12 (31,5%)      | 3 (7,8%)        | 8 (22,2%)        | 5 (13,5%)  | 28 (37,3%)      |
| >5 mil. copii/ml            | 3 (7,8%)        | 0               | 5 (13,5%)        | 5 (13,8%)  | 13 (17,3%)      |

Repartiția pacienților în funcție de comorbiditățile ce ar influența evoluția FH a fost următoarea: diabet zaharat – 19 (25,3%) pacienți, obezitate – 26 (34,6%) pacienți (tabelul 1). Alte maladii asociate prezente au fost: hipertensiune arterială – 42 (56%) pacienți, gastroduodenopatii cronice – 9 (12%) pacienți, colecistită cronică (litiatică/alitiazică) – 19 (25,3%) pacienți, manifestări extrahepatice au prezentat 6 (8%) pacienți, maladii renale cronice – 4 (5,3%) pacienți (tabelul 2).

FH este un marker informativ al stadiului de evoluție a infecției cu VHC. Gradul de fibroză a fost evaluat prin efectuarea Fibroscanului. Astfel, înainte de inițierea terapiei cu PAAD, stadiul F3 (12,5 - 13,9 kPa) după scara Metavir a fost înregistrat la 6 (8%) pacienți, stadiul F4 – 69 (92%) pacienți, dintre care 47 (62,6%) pacienți aveau un grad avansat de fibroză hepatică (>20

kPa) (tabelul 3).

**Tabelul 2**

Repartiția pacienților în funcție de comorbidități.

| Comorbidități                              | Lot I<br>(n=38)           |                           | Lot II<br>(n=37)  |                   | Total<br>(n=75) |
|--------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
|                                            | SOF/DCV<br>+RBV<br>(n=18) | SOF/LDV<br>+RBV<br>(n=20) | SOF/DCV<br>(n=20) | SOF/LDV<br>(n=17) |                 |
| Hipertensiune arterială                    | 9 (23,6%)                 | 17 (44,7%)                | 12 (32,4%)        | 4 (10,8%)         | 42 (56%)        |
| Diabet zaharat                             | 3 (7,8%)                  | 5 (13,1%)                 | 6 (16,6%)         | 5 (13,8%)         | 19 (25,3%)      |
| Obezitate                                  | 8 (21%)                   | 10 (26,3%)                | 5 (13,8%)         | 3 (8,3%)          | 26 (34,6%)      |
| Gastroduodenopatii cronice                 | 3 (7,8%)                  | 2 (5,2%)                  | 3 (8,3%)          | 1 (2,7%)          | 9 (12%)         |
| Colecistită cronică (litiatică/alitiazică) | 6 (15,7%)                 | 5 (13,1%)                 | 6 (16,6%)         | 4 (11,1%)         | 19 (25,3%)      |
| Manifestări extrahepatice                  | 2 (5,2%)                  | 1 (2,6%)                  | 2 (5,5%)          | 1 (2,7%)          | 6 (8%)          |
| Maladii renale cronice                     | 2 (5,2%)                  | 1 (2,6%)                  | 1 (2,7%)          | 0                 | 4 (5,3%)        |

**Tabelul 3**

Repartiția pacienților după stadiul de fibroză, la inițierea terapiei antivirale.

| Grad de fibroză (valoarea) | Lot I<br>(n=38) |                 | Lot II<br>(n=37) |           | Total<br>(n=75) |
|----------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------|-----------------|
|                            | SOF/DCV<br>+RBV | SOF/LDV<br>+RBV | SOF/DCV          | SOF/LDV   |                 |
| F3 (12,5 -13,9 kPa)        | 1 (2,6%)        | 1 (2,6%)        | 2 (5,4%)         | 2 (5,4%)  | 6 (8%)          |
| F4 (14 – 20 kPa)           | 4 (10,5%)       | 7 (18,4%)       | 4 (10,8%)        | 7 (18,9%) | 22 (29,3%)      |
| F4 (> 20 kPa)              | 13 (34,2%)      | 12 (31,5%)      | 14 (37,8%)       | 8 (21,6%) | 47 (62,6%)      |

Valorile Fibroscanului au fost disponibile în următorul mod: la 17 (44,7%) pacienți în I lot și la 20 (54%) din lotul II a fost evaluată FH la inițierea tratamentului și 6 luni după tratament; 21 (55,2%) pacienți în I lot și 18 (48,6%) din lotul II au prezentat Fibroscan la inițiere și 12 luni după tratament; la 14 (36,8%) pacienți în I lot și 16 (43,2%) din lotul II a fost evaluată FH la inițierea terapiei antivirale și la 6 și 12 luni după tratament. Am înregistrat o scădere a fibrozei hepatice la pacienții care au urmat terapia PAAD cu/fără RBV, la 6 și 12 luni după tratament. Această scădere a fost păstrată în toate subgrupurile (tabelul 4).

**Tabelul 4**

Evoluția fibrozei hepatice înainte și după tratamentul cu PAAD.

| Evaluarea fibrozei hepatice | Lotul I<br>(n=38)               |  | Lotul II<br>(n=37)          |  |
|-----------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|--|
|                             | SOF+DCV/LDV+RBV<br>media VFH±DS |  | SOF+DCV/LDV<br>media VFH±DS |  |
| La inițierea tratamentului  | 31±14,0                         |  | 28,2±10,0                   |  |
| La 6 luni după tratament    | 25,3±10,7                       |  | 28,2±11,6                   |  |
| La 12 luni după tratament   | 20,3±9,1                        |  | 24,3±10,1                   |  |

**Legenda:** VFH – valoarea fibrozei hepatice, DS – deviația standard.



Analizând valoarea fibrozei hepatice (VFH) la inițierea terapiei antivirale, la 6 și 12 luni după finisarea terapiei, s-a constatat o regresie a fibrozei în ambele loturi. Astfel, în I lot, media VFH la inițierea terapiei antivirale, la 6 și 12 luni după tratament a constituit  $31 \pm 14,0$  kPa,  $25,3 \pm 10,7$  kPa și  $20,3 \pm 10,1$  kPa, respectiv; în lotul II, la inițierea terapiei antivirale, media VFH a fost  $28,5 \pm 10,0$  kPa, iar la 6 și 12 luni după tratament fiind de  $28,2 \pm 11,6$  kPa și  $24,3 \pm 10,1$  kPa, respectiv. Creșterea VFH la 6 luni după finisarea terapiei antivirale, față de valorile inițiale, au înregistrat 6 (8%) pacienți: 2 (5,2%) – în I lot și 4 (10,8%) pacienți din lotul II. Acești pacienți aveau un grad avansat de fibroză ( $>20$  kPa), iar, din maladiile asociate, au fost: 3 (4%) pacienți cu diabet zaharat tip II și 3 (4,0%) pacienți cu obezitate de gradul II. Din cei 75 de pacienți, 3 (4%) pacienți (lotul I) au avut VFH neschimbată la 6 luni după tratament. Totuși, pacienții care au urmat tratament cu PAAD asociat cu RBV au înregistrat o scădere mai mare a VFH, comparativ cu cei care au urmat tratament antiviral fără RBV ( $p > 0,05$ , statistic nesemnificativ) (tabelul 4).

Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV și ARN-VHC nedetectabil după 6 luni de la finisarea terapiei, au prezentat 69 (92%) pacienți: în I lot – 35 (92,1%) pacienți și 34 (91,8%) pacienți în al II-lea lot. Eșec la tratament au prezentat 6 (8%) pacienți. De asemenea, s-a constatat că pacienții cu eșec la tratament au prezentat un grad avansat de fibroză ( $>20$  kPa, scara Metavir). Un pacient (lotul II) a decedat la 9 luni de la finisarea terapiei antivirale, fiind diagnosticat cu carcinom hepatocelular (CHC).

ARN-VHC este un factor independent în evoluția infecției cu VHC. Repartizarea pacienților, în funcție de valorile ARN-VHC cantitativ la inițierea tratamentului cu PAAD, a fost următoarea:  $<1$  mil. copii/ml – 38 (50,6%) pacienți (20 pacienți – I lot, 18 – lotul II); 1-5 mil. copii/ml – 28 (37,3%) pacienți (I lot – 15, lotul II – 13);  $>5$  mil. copii/ml – 13 (17,3%) pacienți (I lot – 3, lotul

II – 10) (tabelul 1). S-a remarcat o asociere între valorile ARN-VHC și VFH. Astfel, la inițierea terapiei antivirale, pacienții cu valorile ARN-VHC cantitativ  $<1$  mil. copii/ml au fost asociate cu o medie a VFH de  $19,9 \pm 5,0$  kPa în I lot și  $22,5 \pm 4,9$  kPa în lotul II. ARN-VHC între 1-5 mil. copii/ml:  $26,8 \pm 10,2$  kPa în I lot și  $29,9 \pm 9,6$  kPa în lotul II. ARN-VHC  $>5$  mil. copii/ml:  $32,3 \pm 12,6$  kPa în I lot,  $31,4 \pm 16,6$  kPa în lotul II. Prin urmare, s-a constatat că valorile înalte ale ARN-VHC cantitativ sunt asociate și cu un grad avansat de FH. După obținerea RVS, s-a constatat că pacienții cu valorile ARN-VHC  $>5$  mil. copii/ml, până la tratament, au avut o regresie mai lentă a FH, indiferent de schema de tratament urmată.

Asocierea dintre SOF/DCV cu/fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 91% dintre pacienți au avut valori normale în ambele loturi), înregistrându-se răspunsul biochimic. Astfel, în I lot, valori normale ale alaninaminotransferaza (AlAT) și aspartataminotransferaza (AsAT) au prezentat 35 (92,1%) pacienți; în lotul II, 34 (91,8%) pacienți au înregistrat valori normale ale AlAT și 32 (86,4%) ale AsAT (tabelul 4). În ambele loturi, normalizarea transaminazelor s-a înregistrat încă din a doua săptămână de tratament cu PAAD. Nivelurile AlAT au fost corelate cu valorile FH la inițierea terapiei antivirale. Astfel, s-a remarcat că valorile înalte ale AlAT au fost însoțite de valori mari ale fibrozei hepatice, apreciate prin Fibroscan (tabelul 5).

Evaluând evoluția FH la 6 și 12 luni după finalizarea tratamentului, s-a constatat că pacienții care au prezentat valori ale AlAT de 2 ori mai mari față de normă au înregistrat o regresie mai lentă a fibrozei, indiferent de schema de tratament urmată (tabelul 5).

Scorul APRI (Indicele raportului apartat aminotranferază față de trombocite) ste un marker de evaluare a fibrozei hepatice, calculat aplicând următoarea formulă: [Nivelul de AsAT (U/l)

**Tabelul 5**

Evaluarea parametrilor de laborator, înainte și la sfârșit de tratament

| Valorile parametrilor                          | I lot (n=38)<br>(SOF+DCV/LDV+RBV) |                            | II lot (n=37)<br>(SOF+DCV/LDV) |                            | p       |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------|
|                                                | La inițierea tratamentului        | La sfârșitul tratamentului | La inițierea tratamentului     | La sfârșitul tratamentului |         |
| Media AlAT $\pm$ DS, U/l                       | 98,5 $\pm$ 40,2                   | 29,2 $\pm$ 9,16            | 104,7 $\pm$ 49,5               | 31,2 $\pm$ 2,4             | ns      |
| N (0-49 U/l), n (%)                            | 8 (21,0%)                         | 35 (92,1%)                 | 4 (10,8%)                      | 34 (91,8%)                 | $<0,01$ |
| $<2N$ , n (%)                                  | 12 (31,5%)                        | 2 (5,2%)                   | 14 (37,8%)                     | 1 (2,7%)                   | ns      |
| $>2N$ și $<5N$ , n (%)                         | 15 (39,4%)                        | 1 (2,6%)                   | 15 (40,5%)                     | 2 (5,4%)                   | $<0,05$ |
| $\geq 5N$ , n (%)                              | 3 (7,8%)                          | 0                          | 4 (10,8%)                      | 0                          | NA      |
| Media AsAT $\pm$ DS, U/l                       | 97,2 $\pm$ 45,7                   | 35,7 $\pm$ 12,4            | 95,5 $\pm$ 36,9                | 36,3 $\pm$ 11,4            | ns      |
| N (0-46 U/l), n (%)                            | 8 (21%)                           | 35 (92,1%)                 | 7 (18,9%)                      | 32 (86,4%)                 | $<0,01$ |
| $<2N$ , n (%)                                  | 15 (39,4%)                        | 3 (7,8%)                   | 12 (33,3%)                     | 3 (8,1%)                   | ns      |
| $>2N$ și $<5N$ , n (%)                         | 12 (31,5%)                        | 1 (2,6%)                   | 14 (37,8%)                     | 2 (5,4%)                   | $<0,05$ |
| $\geq 5N$ , n (%)                              | 3 (7,8%)                          | 0                          | 4 (10,8%)                      | 0                          | NA      |
| Media GGTP $\pm$ DS, U/l                       | 84,12 $\pm$ 48,6                  | 47,2 $\pm$ 9,1             | 73,1 $\pm$ 49,2                | 35,6 $\pm$ 3,0             | ns      |
| Media Bilirubinei totale $\pm$ DS, $\mu$ mol/l | 23,2 $\pm$ 9,1                    | 20,5 $\pm$ 6,3             | 19,7 $\pm$ 9,3                 | 18,1 $\pm$ 7,1             | ns      |
| Media Glucozei $\pm$ DS, mmol/l, fără DZ       | 5,56 $\pm$ 0,8                    | 5,67 $\pm$ 0,7             | 5,59 $\pm$ 0,5                 | 5,32 $\pm$ 0,6             | ns      |
| Media Glucozei $\pm$ DS, mmol/l, cu DZ         | 7,6 $\pm$ 1,2                     | 6,2 $\pm$ 0,7              | 8,5 $\pm$ 3,1                  | 6,4 $\pm$ 1,6              | ns      |
| Media Albuminei $\pm$ DS, U/l                  | 30,5 $\pm$ 4,6                    | 36,7 $\pm$ 4,4             | 30,3 $\pm$ 2,5                 | 38,3 $\pm$ 2,9             | ns      |
| Media scorului APRI                            | 1,4                               | 0,54                       | 1,6                            | 0,68                       | NA      |

**Legenda:** AlAT – alaninaminotransferaza, AsAT – aspartataminotransferaza, GGTP – gama-glutamyl-transpeptidaza, N – norma, DZ – diabet zaharat, DS – deviația standard, NA – neaplicabil, ns – statistic nesemnificativ ( $p \geq 0,05$ ). Test statistic aplicat: t-Student.

/ număr de trombocite ( $10^9/l$ )  $\times 100$ . Îmbunătățirile scorului APRI, după tratamentul cu PAAD, se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite (tabelul 5).

Sindromul de coleastă, de asemenea, a prezentat oscilații sub influența terapiei antivirale. Valorile gama-glutamil-transpeptidaza (GGTP) au fost în scădere, după tratament, în ambele loturi. Acest fapt subliniază și absența efectului toxic al PAAD la pacienții cirofici. Nivelurile albuminei serice au înregistrat, la sfârșit de tratament, o creștere în ambele loturi, în timp ce bilirubina totală a avut o scădere nesemnificativă statistic ( $p > 0,05$ ) (tabelul 5).

De asemenea, în urma tratamentului cu PAAD cu/fără RBV, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului de trombocite în ambele loturi. La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenie severă ( $37-69 \times 10^9/l$ ) a fost prezentă la 11 (14,6%) pacienți: 6 (15,7%) în I lot și 5 (13,5%) în lotul II. Trombocitopenia moderată ( $70-125 \times 10^9/l$ ) a fost prezentă la 42 (56%) pacienți: 23 (60,5%) pacienți în I lot și 19 (51,3%) în lotul II. La încheierea terapiei antivirale, 5 (6,6%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ( $48-65 \times 10^9/l$ ): 2 (5,2%) din I lot și 3 (8,1%) pacienți din lotul II. După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat la 26 (34,6%) pacienți: 16 (42,1%) în I lot și 10 (27%) în lotul II. Valorile normale ale trombocitelor ( $>125 \times 10^9/l$ ), la inițierea terapiei antivirale, au prezentat 21 (28%) pacienți: 9 (23,6%) – I lot, 13 (35,1%) – lotul II. La sfârșit de tratament, valori normale ale trombocitelor au înregistrat 44 (58,6%) pacienți ( $p < 0,001$ ): 20 (52,6%) din I lot și 24 (64,8%) din lotul II (tabelul 6).

**Tabelul 6**

Evaluarea numărului de trombocite la inițiere și după tratament.

| Parametri                                         | I lot (n=38)<br>(SOF+DCV/LDV+RBV) |                   | II lot (n=37)<br>(SOF+DCV/LDV) |                   | p     |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|-------|
|                                                   | Inițierea<br>tratamentului        | După<br>tratament | Inițierea<br>tratamentului     | După<br>tratament |       |
| Media<br>Trombocitelor<br>$\pm DS, \times 10^9/l$ | 102,7 $\pm$ 38,1                  | 133,5 $\pm$ 50,5  | 114,6 $\pm$ 43,2               | 124,5 $\pm$ 29,6  | ns    |
| 37-69 $\times 10^9/l$ ,<br>n (%)                  | 6 (15,7%)                         | 2 (5,2%)          | 5 (13,5%)                      | 3 (8,1%)          | ns    |
| 70-125 $\times 10^9/l$ ,<br>n (%)                 | 23 (60,5%)                        | 16 (42,1%)        | 19 (51,3%)                     | 10 (27%)          | <0,05 |
| >125 $\times 10^9/l$ ,<br>n (%)                   | 9 (23,6%)                         | 20 (52,6%)        | 13 (35,1%)                     | 24 (64,8%)        | <0,01 |

**Legenda:** DS – deviația standard, NA – neaplicabil, ns – statistic nesemnificativ ( $p \geq 0,05$ ). Test statistic aplicat: t-Student.

Analizând profilul glicemic al pacienților din studiu, s-a remarcat că, la pacienții cu diabet zaharat (DZ), glicemia după tratament a fost în scădere, comparativ cu valorile glucozei la inițierea terapiei antivirale. Profilul glicemic al pacienților nediabetici nu a fost influențat de tratamentul antiviral administrat (tabelul 5).

Reacții adverse majore, care ar impune întreruperea tratamentului cu PAAD, nu au fost înregistrate. Cele mai frecvente efecte adverse (EA) au prezentat pacienții din I lot, ele fiind legate de administrarea de RBV. EA raportate au fost: anemie – 18 (75%) pacienți (15 – I lot, 3 – lotul II), astenie – 12 (16%) pacienți (8 – I lot, 4 – lotul II), cefalee – 14 (18,6%)

pacienți (10 – I lot, 4 – lotul II), grețuri – 5 (6,6%) pacienți (3 – I lot, 2 – lotul II), diaree – 5 (6,6%) pacienți (5 – I lot), insomnie – 2 (2,6%) pacienți din I lot, erupții – 2 (2,6%) pacienți din I lot. Totuși, EA prezente nu au influențat răspunsul la terapia antivirală.

### Discuții

PAAD au revoluționat tratamentul infecției cronice cu VHC, inclusiv și la pacienții cu ciroză hepatică. Studiul nostru a arătat că tratamentul cu PAAD, cu sau fără RBV, este asociat cu o scădere, în timp, a VFH. Am constatat că valorile ridicate ale VFH, la inițierea terapiei antivirale, au fost asociate cu valorile ridicate ale transaminazelor și ARN-VHC. Reducerea FH a fost înregistrată în ambele loturi, indiferent de schema și durata de tratament. Totuși, pacienții cu fibroză avansată ( $>20$  kPa) prezintă o reducere mai mică a valorilor FH în timp.

Pacienții cu eșec la terapia cu PAAD au avut un grad avansat de fibroză ( $>20$  kPa), iar regresia, în timp, a FH a fost mai lentă, comparativ cu pacienții cu RVS.

Infecția cronică cu VHC nu este doar o cauză principală a bolilor hepatice cronice, incluzând ciroza și carcinomul hepatocelular, dar induce și tulburări sistemice. În special, infecția cu VHC a fost raportată a fi un factor de risc independent pentru diabetul de tip II, indiferent de prezența cirozei [9]. În plus, pacienții cu ciroză și DZ tip II prezintă un risc crescut de a dezvolta carcinom hepatocelular [7, 10]. Deoarece infecția cu VHC are efecte directe și/sau indirecte asupra metabolismului glucozei, tratamentul de succes cu VHC poate avea un impact asupra reducerii nivelului de glucoză [6]. Vindecarea infecției este adesea asociată cu reducerea rezistenței la insulină, în special la pacienții infectați cu genotipul 1 [11].

Trombocitopenia este un marker al cirozei și a unui prognostic rezervat, complicând, frecvent, efectuarea procedurilor invazive [12]. Studiile experimentale și clinice indică faptul că trombocitele joacă un rol important în regenerarea ficatului. Mecanismele prin care trombocitele favorizează regenerarea includ un efect direct asupra hepatocitelor, celulelor endoteliale sinusoidale hepatice și celulelor Kupffe [11]. Tratamentul cu SOF și DCV/LDV, cu sau fără RBV, a influențat benefic evoluția numărului de plachete în ambele loturi. Astfel, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului trombocite după tratament, în ambele loturi.

Acest studiu a avut câteva limitări: Unii pacienți nu au efectuat Fibroscan la intervalele de timp specificate; Nu au fost colectate date care reflectă stilul de viață al pacienților, cum ar fi practicile dietetice și nivelurile de activitate fizică; În tratament au fost folosite combinații de preparate generice; Pacienții din studiu au fost, predominant, cu genotipul 1 (94,6%) al infecției, cu VHC; Deși nu a fost găsit niciun efect semnificativ al genotipului asupra fibrozei hepatice, sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga interrelația dintre genotip și FH.

Pacienții cu un grad avansat de fibroză și cu maladii asociate, precum DZ tip II și obezitatea, pot înregistra creșteri ale VFH după tratamentul cu PAAD. Sunt necesare studii suplimentare pentru a explora mecanismul prin care steatoza afectează regresia fibrozei legate de VHC după tratamentul antiviral.

Sunt puține studii în care sunt descrise efectele adverse, asociate terapiei cu PAAD, la pacienții cu ciroză hepatică. Totuși, majoritatea efectelor adverse, inclusiv în studiul nostru, au fost legate de administrarea de RBV. Anemia indusă de RBV poate

fi moderată/severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat.

Studiul nostru a arătat că RVS, la pacienții cu ciroză hepatică cu VHC, a fost asociat cu o regresie a fibrozei hepatice, deși  $p \geq 0,05$  (statistic nesemnificativ). Prin urmare, inițierea terapiei cu PAAD trebuie efectuată cât mai precoce la pacienții cu un risc ridicat de decompensare hepatică și dezvoltare a CHC. Pacienții cu infecție cronică cu VHC au indicație de terapie antivirală, ca parte a profilaxiei secundare a CHC. Totuși, o categorie aparte de pacienți este reprezentată de cei care dezvoltă ciroză hepatică înaintea inițierii terapiei antivirale. Acești pacienți trebuie menținuți în programul de supraveghere pentru CHC, deoarece riscul de dezvoltare malignă este înalt, chiar dacă se obține eliminarea infecției cu RVS [13, 14].

### Concluzii

Tratamentul antiviral cu SOF și DCV/LDV, cu sau fără RBV, cu durată de 12-24 săptămâni, a permis obținerea unui RVS la 92% din pacienții cu ciroză hepatică virală C (I lot – 35 (92,1%) pacienți și 34 (91,8%) pacienți în al II-lea lot).

La pacienții cu fibroză avansată, după tratament cu PAAD,

cu sau fără RBV, aceasta s-a redus, iar RVS a fost un factor independent asociat cu regresia valorii medii a fibrozei.

Valorile înalte ale ARN-VHC cantitativ ( $>5$  mil. copii/ml), precum și valorile înalte ale ALAT (de 2 ori mai mari față de normă) au fost asociate și cu un grad avansat de FH, iar regresia fibrozei după terapie a fost mai lentă, indiferent de schema de tratament urmată.

Pacienții cu eșec la terapia cu PAAD au avut un grad avansat de fibroză ( $>20$  kPa), iar regresia FH, în timp, a fost mai lentă, comparativ cu pacienții cu RVS.

Studiul nostru a arătat că, după tratamentul cu PAAD, la pacienții cu ciroză hepatică s-a remarcat o tendință de ameliorare a fibrozei hepatice, deși  $p \geq 0,05$  (statistic nesemnificativ).

Leziunile hepatice au persistat la o proporție substanțială de pacienți, chiar după obținerea RVS. Astfel, tratamentul precoce cu PAAD al pacienților cu infecție cronică cu VHC poate preveni semnificativ și progresia fibrozei.

Tratamentul a fost, în ansamblu, bine tolerat în ambele loturi, iar reacții adverse majore, care ar justifica întreruperea tratamentului cu PAAD, nu au fost înregistrate.

### Bibliografie

1. Global hepatitis report 2017, Geneva, World Health Organization; 2017. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (Accessed: 08 May 2020).
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018 Aug 2018; 69(2): 461-511, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
3. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology. 2015; 276(3):845-61.
4. Yaraş S., Sezgin O., Üçbilek E., et al. Significant decrease in liver stiffness detected by two dimensional shear-wave elastography after treatment with direct-acting antiviral agents in patients with chronic Hepatitis C. Turk J Gastroenterol. 2020; 31(2):142-147.
5. Ranetti A.E., Popescu A.L., Modificări endocrine în bolile hepatice cronice. Mariana Jinga. Manifestări sistemice în bolile hepatice. București: Editura Universitară "Carol Davila", 2013. Romanian.
6. Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, et al. Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. J Gastrointest Liver Dis. 2018; 27(3):281-289.
7. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. Dig Liver Dis. 2016; 48(3):283-90.
8. Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, et al. Impact of amino acid substitutions in hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-cirrhotic patients without overt diabetes. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(5):836-42.
9. Lera H., Imache M.R., Polyte J., et al. Hepatitis C virus induces a prediabetic state by directly impairing hepatic glucose metabolism in mice. J Biol Chem. 2017; 292(31):12860-12873.
10. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, et al. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. Am J Med. 2010; 123(10):951-956.
11. Sigal S., Sherman Z., Jesudian A. Clinical Implications of Thrombocytopenia for the Cirrhotic Patient. Hepat Med. 2020; 12:49-60.
12. Mitchell O., Feldman D., Diakow M, et al. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepat Med. 2016; 8:39-50.
13. Ji F., Tzuhen Wei M., Wei B., Dang S., et al. Hepatocellular carcinoma decreases the effectiveness of hepatitis C antiviral treatment: do direct-acting antiviral regimens matter? Hepatology. 2017; 66:1180-1182.
14. Kanwal, F., Kramer J., Asch S., et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. Gastroenterology. 2017; 153(4):996-1005.

Recepționat – 31.07.2020, acceptat pentru publicare – 03.10.2020

**Autor corespondent:** Mariana Avricenco, e-mail: [avricencomariana@gmail.com](mailto:avricencomariana@gmail.com)

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Preparatele antivirale cu acțiune directă au fost oferite gratuit din cadrul Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021. Cheltuielile pentru investigațiile pacienților au fost acoperite de către Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM), Republica Moldova și Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă", Chișinău, Republica Moldova.

**Citare:** Avricenco M., Rusu I., Holban T. Evoluția fibrozei hepatice după tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă în ciroza hepatică: experiența unui centru [The evolution of liver fibrosis after the treatment with direct-acting antiviral agents in hepatic cirrhosis: experience of a center]. Arta Medica. 2020;76(3):8-13.



DOI: 10.5281/zenodo.4069519

UDC: 616.8-073.756.8-089



# AUGMENTAREA PLANNINGULUI PREOPERATOR ÎN NEUROCHIRURGIE, CU AJUTORUL RECONSTRUCȚIILOR 3D

## ENHANCEMENT OF PREOPERATIVE NEUROSURGICAL PLANNING, USING 3D SEGMENTATION MODELS

**Alexandru Andrușca<sup>1</sup>**, doctorand, **Victor Andronachi<sup>1</sup>**, conf.univ., **Mihail Gavriliuc<sup>2</sup>**, d.h.ș.m., prof. univ., **Olga Gavriliuc<sup>3</sup>**, doctorand, **Pavel Gavriliuc<sup>3</sup>**, doctorand

<sup>1</sup> *Departamentul de Neurochirurgie, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova;*

<sup>2</sup> *Departamentul de Neurologie, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova;*

<sup>3</sup> *Departamentul de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.*

### Rezumat

**Obiective.** Dezvoltarea vertiginosă, progresivă, a tehnicilor imagistice contemporane, cum ar fi Tomografia Computerizată și Rezonanță Magnetică Nucleară, aparent, au dus la creșterea volumului de informație furnizat despre structurile anatomice și despre procesele patologice investigate, dar, totodată, deficiențele de redare a informației de la imager la clinician nu s-au îmbunătățit și asta, în mare măsură, se datorează faptului că informația este furnizată prin imagini 2D. Pentru a înțelege, cu adevărat, cum stau lucrurile în realitate și pentru a planifica corect actul chirurgical, chirurgul se bazează pe imaginație, care, în mare măsură, depinde de experiența proprie. Pentru a depăși aceste limitări, tehnologia 3D poate furniza informații detaliate despre orientarea 3D a structurilor anatomice normale, în raport cu cele patologice.

Scopul lucrării a fost de a demonstra că tehnologia de segmentare și reconstrucție 3D este o procedură importantă și indispensabilă pentru învățare, dar și pentru planning preoperator în neurochirurgie.

**Material și Metode.** Noi am ales "Inobitec DICOM" pentru editarea imaginilor. Multiple obiecte, segmentate manual, au fost fuzionate pentru a crea o imagine 3D a anatomiei pacientului. Modelele reconstruite au fost exportate pentru a fi editate, ulterior, în "Meshmixer" și "Blender", apoi transmise pe dispozitive portabile pentru vizualizare.

**Rezultate.** Raportăm o metodologie detaliată pentru achiziționarea imaginilor, reconstrucție 3D și vizualizare, cu câteva exemple chirurgicale (cazuri clinice) tratate în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova. De asemenea, demonstrăm modul în care aceste modele navigabile pot fi utilizate pentru a construi imagini derivate din fuziunea imaginilor intraoperatorii 3D cu modele 3D derivate din neuroimaging.

**Concluzii.** Experiența noastră neurochirurgicală a arătat că această tehnologie este una accesibilă și extrem de utilă, cu oportunități majore în ajustarea modernă a fiecărui caz în parte. Modelele 3D, activ folosite în multiple centre chirurgicale, pot fi folosite pentru o varietate de scopuri (învățare, planning, 3D-printare și Realitate Virtuală), care, ulterior, ar putea duce la îmbunătățirea evidentă a rezultatelor tratamentului chirurgical.

**Cuvinte cheie:** segmentare, 3D, printare, neurochirurgie, reconstrucție, neuroimaging

### Abstract

**Objectives.** The vertiginous, progressive development of the contemporary imaging techniques, such as computed tomography and magnetic resonance imaging, apparently led to an increase in the information volume, provided about anatomical structures and investigated pathological processes, but also, deficiencies in rendering information from the imager to the clinician didn't improve and this is largely due to the fact that the information is still provided by 2D images. To utterly understand how things really are and to plan the surgery correctly, the surgeon relies on imagination, which largely depends on his own experience. To overcome these limitations, 3D technology can provide detailed information about the 3D orientation of normal anatomical structures, in relation to pathological ones. Our aim was to show the importance of 3D volume segmentation as a teaching and preoperative tool for neurosurgical interventions and to demonstrate our experience in clinical practice.

**Material and Methods.** We chose "Inobitec DICOM" software. Multiple objects were fused to form a final 3D scene of the patient-specific anatomy. The models were exported for subsequent editing in external programs such as "Meshmixer" and "Blender" and then on portable devices for viewing.

**Results.** We report a detailed methodology for picture acquisition, 3D reconstruction, and visualization with some surgical examples (clinical cases), treated in "Diomid Gherman" Institute of Neurology and Neurosurgery, Chișinău, Republic of Moldova. We, also, demonstrate how these navigable models can be used to build up composite images, derived by the fusion of 3D intraoperative images with neuroimaging-derived 3D models.

**Conclusion.** Our experience, in neurosurgery, has shown that this is an affordable technology with great opportunities. The models can be used for a variety of purposes (teaching, planning, 3D printing, and Virtual Reality). The creation of 3D models for planning is already used in several areas of neurosurgery.

**Keywords:** segmentation, 3D, printing, neurosurgery, reconstruction, neuroimaging



## Introducere

La momentul actual, există numeroase tehnici de vizualizare a imaginilor medicale la pacienți cu maladii neurovasculare, pentru planificare minuțioasă a intervenției neurochirurgicale. Profitând de diverse tehnologii imagistice, cum ar fi Tomografia Computerizată (CT), Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) și Angiografie prin CT (AngioCT), se poate vizualiza mult mai amplu anatomia cerebrovasculară, în raport cu structurile osoase din vecinătate, nervii cranieni, sistemul ventricular, pentru determinarea unui abord optimal, cu rezecția maximală a procesului patologic și complicații postoperatorii minime, legate de abord și procedura chirurgicală, în general. Metodele moderne de vizualizare au, de asemenea, în arsenalul lor metode de determinare a grosimii și densității peretelui vascular [1], determinarea caracteristicilor fluxului sanguin, cu capacitatea de a prezice modificările care pot apărea la ocluzia anumitor vase [2].

Pentru un chirurg, în contrast cu radiologul, relația dintre diferite formațiuni, care sunt dificil de apreciat în regim 2D pe imagini de CT sau RMN, este foarte importantă pentru planificarea unei intervenții. Aceste relații sunt mai ușor de evaluat pe un model 3D. În prezent, nu este nevoie de o tehnologie avansată și costisitoare pentru crearea și vizualizarea acestor modele. Acest fapt este posibil prin utilizarea unui calculator portabil, simplu sau staționar.

Scopul acestui studiu a fost de a demonstra experiența noastră în aplicarea segmentării structurilor anatomice în regim 3D în practica medicală.

## Materiale și metode

În prezent, atât programele plătite, cât și cele gratuite, sunt disponibile pentru instalare pe un computer personal, care au caracteristici suficiente pentru segmentare: Materialise mimics (Belgium), Orisix (Switzerland), Inobitec (Russia), VuePACS3D, SpinFire (USA), Invesalius (Brazil), Amira (Germany), etc. [3-8]. Reieșind din disponibilitatea financiară și tehnică, am ales drept program de referință Inobitec DICOM Viewer, versiunea Pro.

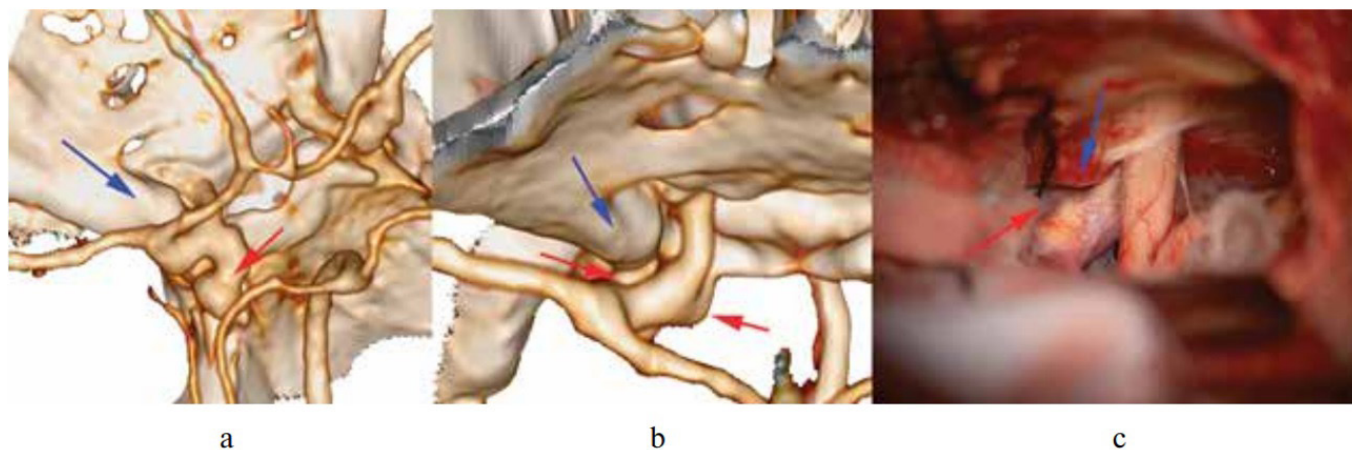
Prima etapă presupune aproximarea semiautomată a voxelilor a obiectului studiat, după care se generează o plasă poligonală în jurul modelului 3D. În funcție de natura datelor inițiale, selecția modelului ar putea fi realizat folosind un tabel de culori sau un interval de intensitate/densitate în regim MPR

(multiplanar). Ulterior, în dependență de metoda de segmentare, obiectului 3D i se poate acorda o culoare unică sau gradient de culori, corelate la intensitatea structurii studiate. Atunci când mai multe obiecte segmentate se combină într-o scenă, prin fuziunea diferitor metode imagistice (spre exemplu: RMN și CT), se poate determina relația anatomică între diferite structuri anatomice. Scena finală se poate vizualiza direct în Inobitec sau aceste obiecte poligonale poate fi exportate în format Stanford Polygon (.ply), pentru a putea fi sculptate, editate sau combinate în alte aplicații. Noi am folosit Autodesk Meshmixer și Blender. Aceste aplicații au rol important în modificarea transparenței obiectelor segmentate, navigației și planningului intervenției, prin utilizarea diferitor instrumente de sculptare a plasei poligonale sau/și obiectelor solide, etc.

În multe aplicații utilizate în practică, pentru vizualizarea imaginilor, există posibilitatea de a crea un model 3D voxelat al oricărei structuri, prin caracteristicile date de densitate și intensitate [3]. Astfel, obiectele cu densitate/intensitate înaltă sunt: osul și vasele contrastate, deși utilizarea unui tabel de culori permite, spre exemplu, reconstrucția vaselor intra-craniene pe baza unui semnal de intensitate joasă, în secvență T2 3D a Rezonanței Magnetice. Un avantaj al acestor segmentări este posibilitatea fuzionării diferitor tehnologii de imagistică (spre exemplu: RMN, CT, AngioCT, Raze-X, Ultrasonografie (USG), Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT)), pentru crearea unui model polisegmentat din diferite structuri, cu diferite densități/intensități, cum ar fi țesuturile moi și cel cerebral din RMN, formațiunile osoase sau calcificările din CT, etc. Totodată, combinarea acestor modele ne permite determinarea coordonatelor ideale pentru abordul chirurgical și tehnic al ablației, precum și necesitatea utilizării diferitor instrumente chirurgicale speciale, cum ar fi aspiratorul ultrasonor, folosit în tumori dure și aderente.

Până în prezent, putem spune că modelele 3D sunt utilizate de rutină în practica noastră, pentru vizualizarea imaginilor medicale ale unui pacient cu boală vasculară, la etapa de diagnosticare, și pentru planificarea intervenției neurochirurgicale (Figura 1).

Toți pacienții au semnat un acord informat pentru participarea în studiu și utilizarea datelor pentru publicarea în articole cu caracter științific.



**Figura 1.** **a** – anevrism sacular de arteră carotidă internă, segment supraclinoid; **b** – raportul dintre structurile osoase și cele vasculare sugerează necesitatea efectuării clinoidectomiei, pentru cliparea microchirurgicală a anevrismului; **c** – imagine intraoperatorie a acestor structuri, cu confirmarea necesității efectuării clinoidectomiei. (Săgeată roșie – anevrism, săgeata albastră – proces clinoid anterior stâng).

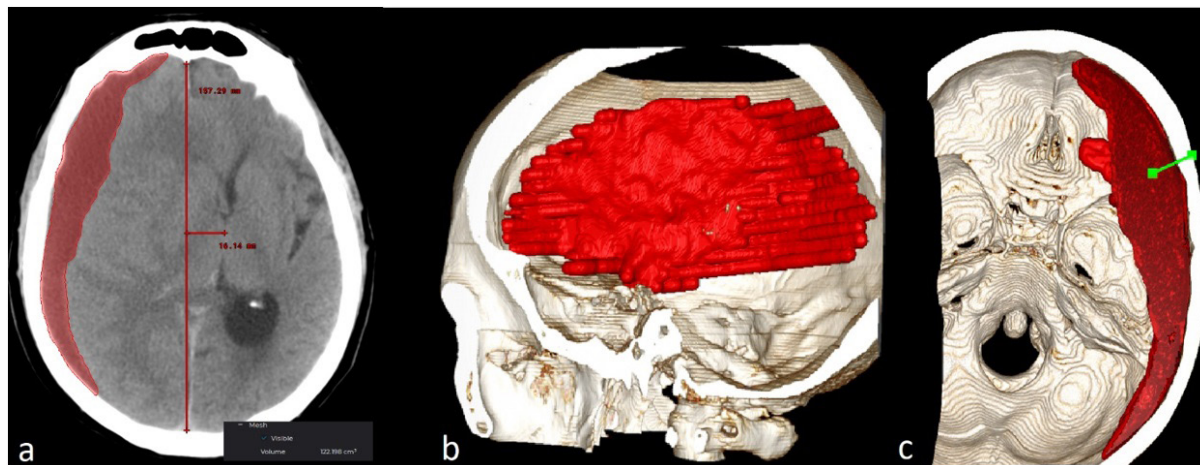
## Rezultate

### Estimarea volumului diferitor structuri anatomic complexe

Evaluarea volumului diferitor structuri patologice, în neurochirurgie, este crucială, uneori chiar critică, pentru alegerea tacticii de tratament. Spre exemplu, este important de a măsura volumul hematomului intracerebral, fie acut sau cronic, pentru a determina indicațiile pentru intervenția chirurgicală. Segmentarea acestor formațiuni rezolvă această problemă,

deoarece figura poligonală închisă are o anumită formă și volum (Figura 2), ce nu poate fi determinată printr-o formulă simplă, care se aplică pentru structuri uniforme și omogene. Determinarea volumului prin segmentare durează câteva secunde și este net superioară unui calcul manual.

Suprapunerea mai multor formațiuni volumetrice poate oferi informații chirurgicale semnificative pentru determinarea volumului abordului, gradului de înlăturarea a procesului patologic și tehnica de închidere.

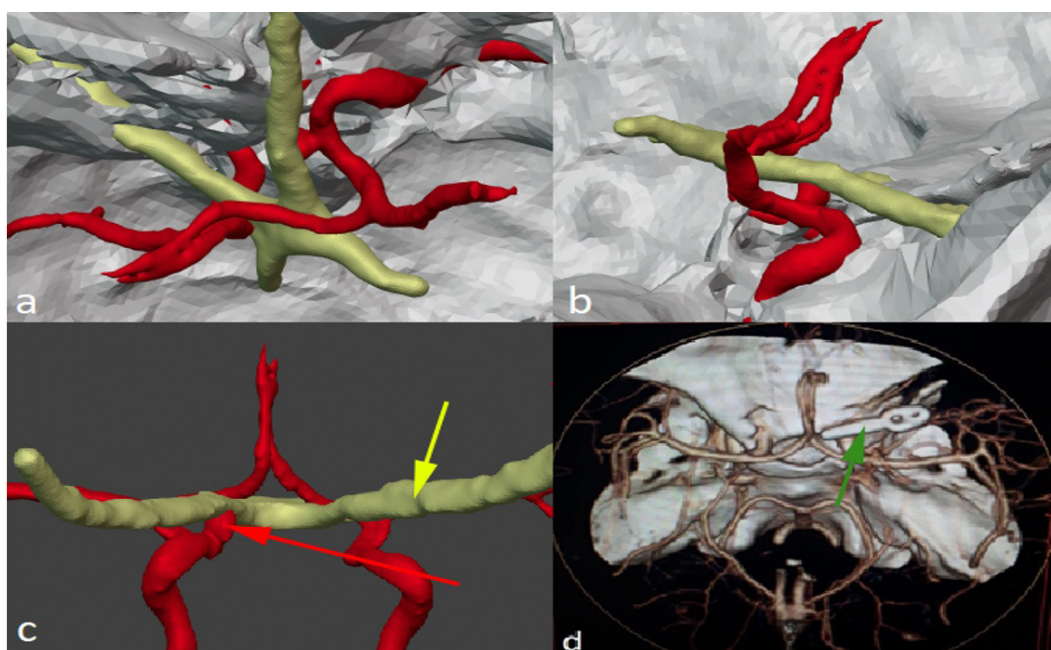


**Figura 2.** *a, b* – rezultatul segmentării semi-automate a structurilor hipodense (hematom subacut-cronic, în culoare roșie). Calcularea automată a volumului structurii – 122 cm<sup>3</sup>; *c* – abordul și traiectul propus pentru evacuarea hematomului (linie verde).

### Segmentarea structurilor nervoase craniocerebrale

Chirurgul, deseori, trebuie să se bazeze pe abordul ales la baza craniului, pentru a evita, maximal posibil, manipulațiile excesive asupra structurilor nervoase și vasculare, cum ar fi disecția unui anevrism de arteră carotidă internă de nervii optici și structurii osoase adiacente. Cea mai utilizată tehnică pentru vizualizarea acestor structuri este AngioCT. Aceasta presupune introducerea în patul vascular a unui contrast pe

bază de iod, în timp ce se efectuează tomografia computerizată. Pentru vizualizarea structurilor nervoase, specialiștii imagiști folosesc secvența FIESTA (*Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition*) din RMN. Acest regim, în schimb, nu permite vizualizarea nervului optic, din cauza comprimării excesive cauzate de anevrism. Astfel, pentru vizualizarea nervilor optici, o analiză comparativă a arătat că cea mai sensibilă este secvența T1 FSPGR (*spoiled gradient-echo*) fără contrast (Figura 3).

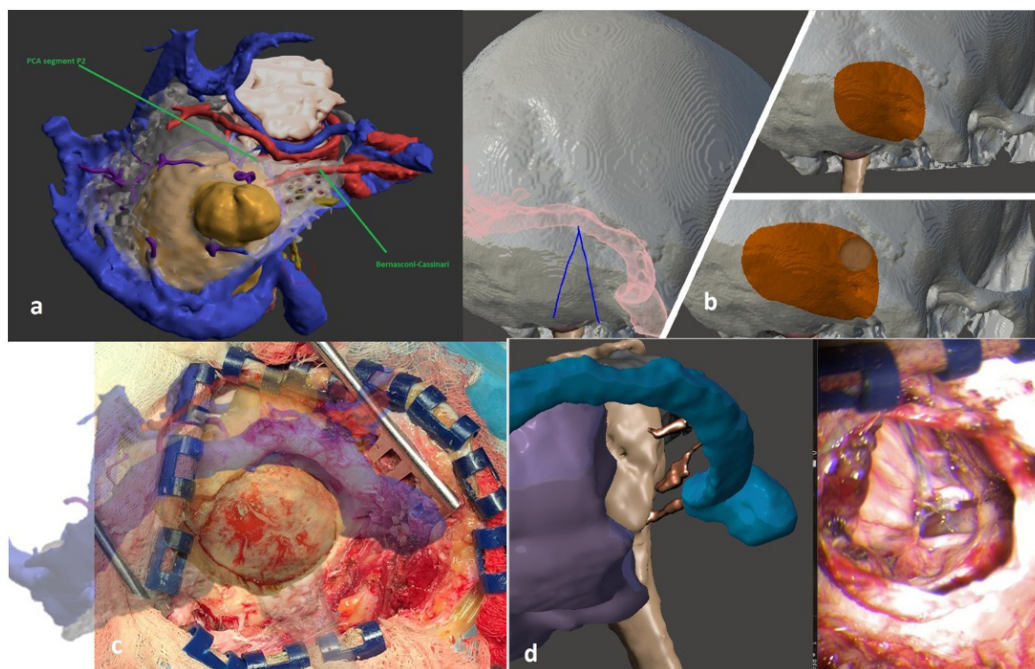


**Figura 3.** *a* – vizualizarea anevrismului de ACI dreaptă, sub nervul optic drept, din traiectul abordului; *b* – planul lateral unde se determină conflictul cupolei anevrismale cu nervul optic drept; *c* – vizualizarea anterioară a anevrismului sacular, cu compresia nervului; *d* – anevrism clipat postoperator, investigat prin AngioCT. (săgeata roșie – anevrism sacular de ACI, săgeata galbenă – nerv optic, săgeata verde – clip anevrismal) (Abrevieri: ACI – artera carotidă internă)



Introducerea contrastului interferează cu segmentarea nervilor, din cauza contrastului restant din vasele mici perforante. Totodată, pentru segmentarea țesutului osos se pot folosi imaginile de la AngioCT. Pentru vizualizarea vaselor

cerebrale, dacă nu este posibilă efectuarea AngioCT, se poate folosi secvența 3D TOF (*Time of flight*), efectuată în timpul RMN (Figura 5).

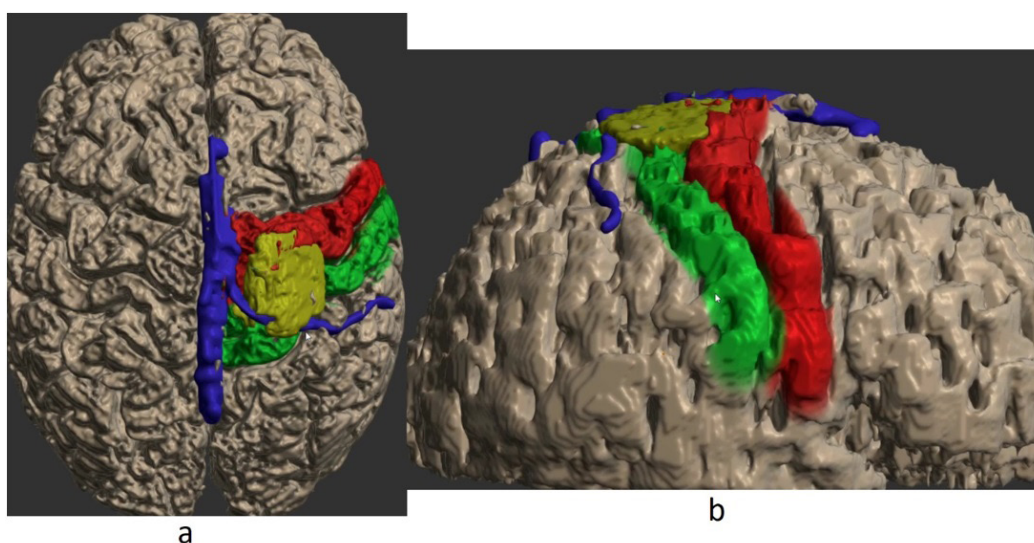


**Figura 4.** **a** – segmentarea structurilor cerebrovasculare în meningiom infratentorial; **b** – planul abordului retrosigmoidian extins medial, pentru acces transtentorial; **c** – suprapunerea reconstrucției segmentare pe pacient viu, abord retrosigmoid drept; **d** – corelația structurilor anatomice pe model 3D și pacient, intraoperator.

#### Segmentarea cortexului și venelor superficiale pentru corticotomie în tumori intracerebrale

În timpul ablației unei formațiuni intracerebrale, structurile anatomice intraoperatorii sunt cu mult mai eficiente în ghidarea neurochirurgului, decât orice neuronavigator. Aceasta este cauzată de așa-numitul fenomen de "brain shift", care presupune deplasarea structurilor intracraniene după

craniotomie și datorită preparatelor anestezice. Astfel, pentru îndepărtarea formațiunilor intracerebrale prin cortex, noi folosim reconstrucțiile 3D a girurilor și șanțurilor cerebrale, împreună cu structurile vasculare adiacente. Pentru segmentarea cortexului se folosesc regimurile T1 3D FSPGR (*Fast spoiled gradient-echo*) și T2 FLAIR (*Fluid attenuated inversion recovery*).



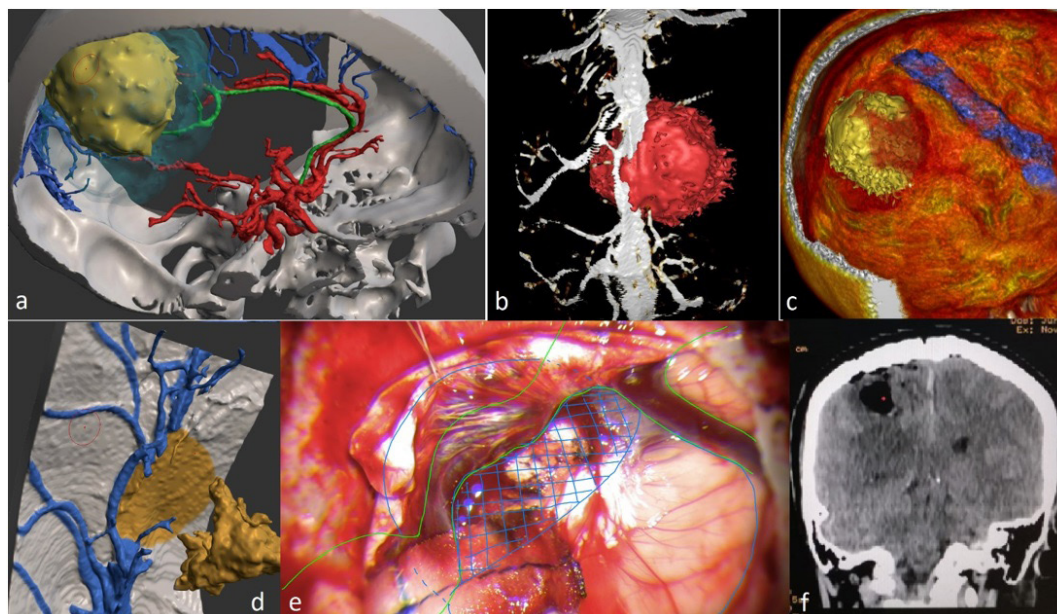
**Figura 5.** **a** – acces către tumora glială în regiunea elocventă motorie dreaptă. Segmentarea structurilor corticale și vasculare. (galben – tumora, albastru – sinusul sagital superior și vena drenantă, roșu – cortex motor, verde – cortex senzitiv), aspect superior; **b** – aceleași segmentații efectuate pe T1 și T2 FLAIR, aspect lateral drept.

Orientarea intraoperatorie este facilitată, de obicei, prin aplicarea unui model poligonal de vene pe suprafața cortexului, care poate fi ușor segmentată prin T1 cu contrast și amplificată prin venografie din 3D TOF (Figura 6). Toate

aceste reconstrucții pot fi utilizate înainte de intervenție, pentru planning preoperator, în timpul intervenției cu inserția modelului în neuronavigator sau suprapunerea cu ecranul microscopului. De asemenea, aceleași modele pot fi utilizate

postoperator, cu suprapunerea segmentațiilor cu imaginile foto sau video efectuate pentru confirmarea ablației totale, cu determinarea vaselor cerebrale observate intraoperator. Datorită sensibilității tabelor de culori, în dependență de densitate/intensitatea structurilor anatomiche, este posibilă reconstrucția

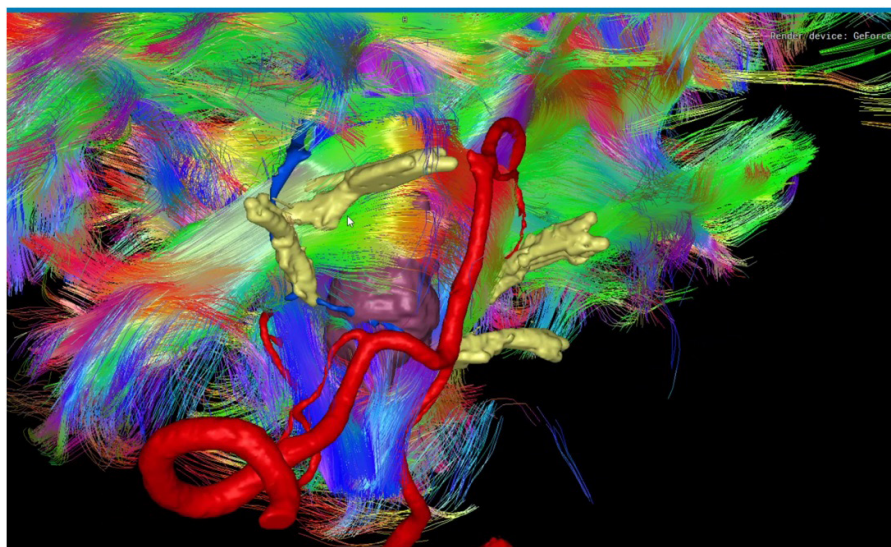
nu doar a procesului patologic, vaselor și structurilor nervoase, ci și a edemului cerebral cauzat de o tumoră, a substanței albe și a substanței cenușii. În cazul unor secvențe adiționale la RMN, se pot reconstrui chiar și anatomia deplină a structurilor subcorticeale, cum ar fi nucleii subtalamiici.



**Figura 6.** *a* – segmentarea structurilor vasculonervoase, a tumorii cu edem perilezional (în albastru deschis); *b, d* – determinarea fluxului și gradului de ocluzie a sinusului sagital superior, prin reconstrucția 3D a acestuia, în corelație cu tumora; *c* – segmentarea tumorii cu determinarea relației acesteia cu cortexul motor reconstruit (albastru); *e* – superpoziția plasei poligonale pe imaginea video intraoperatorie; *f* – confirmarea ablației totale cu păstrarea fluxului pe sinus sagital superior.

De asemenea, datorită tehnologiilor moderne, cum ar fi Tractografia prin DTI – RMN (*diffusion tensor imaging*), se poate determina traiectul tracturilor cerebrale principale. Aceasta ne permite vizualizarea gradului de deplasare și afectare a acestora de către procesul patologic. Am reușit fuzionarea acestei secvențe cu cele RMN T1 și T2 și AngioCT

(Figura 7). Această reconstrucție, în final, joacă un rol decisiv în determinarea abordului optimal pentru ablația maximală a procesului expansiv cu evitarea lezării pachetului vasculonervos adiacent și evitarea complicațiilor post-operatorii imediate și tardive cauzate atât de abord, cât și de manipulațiile propriu-zise pe structurile cerebrale.



**Figura 7.** Reconstrucția structurilor vasculo-nervoase cerebrale, cu determinarea poziției procesului expansiv de trunchi cerebral, în raport cu structurile adiacente (roșu – sistemul vascular vertebroilar, galben – nervii cranieni V, VII, VIII, mov – cavernom intracerebral).

#### Segmentarea în modelarea reconstructivă (3D printare)

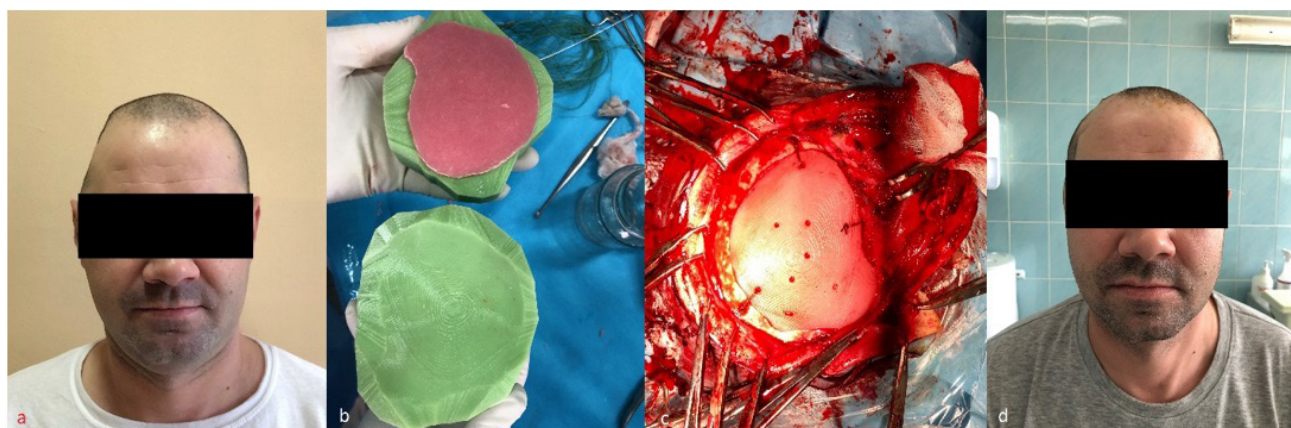
În chirurgia reconstructivă a defectelor craniene, defectul osos la fiecare pacient este practic imposibil de reprodus exact. Segmentarea este extrem de utilă pentru modelarea unui implant artificial [9, 10]. Acest defect imaginar-digital poate fi, ulterior,

utilizat pentru crearea implantului real la 3D printer [12]. Orice structură segmentată de către noi poate fi printată 3D și utilizată cu scop de planning preoperator, ghidare intraoperatorie sau pentru explicarea patologiei pacientului, model pentru lecții practice pentru studenți și rezidenți. Este posibilă, de

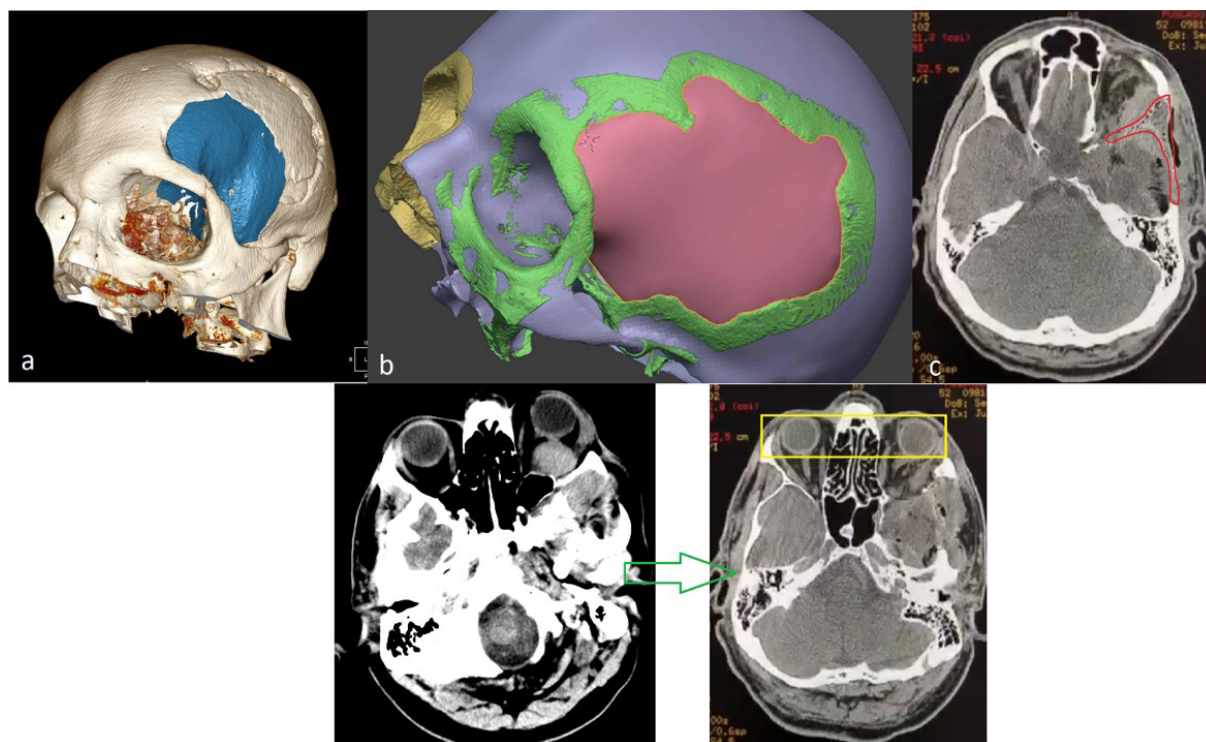


asemenea, și printarea formelor negative pentru duplicarea implantului individualizat pentru fiecare pacient [6-8, 13-15]. Din motive că majoritatea 3D printerelor sunt costisitoare, cum ar fi cele prin tehnologie SLA (*Stereolithography*) sau DLP (*Digital Light Processing*), am făcut rost de un printer mic, cu tehnologia FDM (*Fused Deposition Modeling*), ce presupune utilizarea unui filament de plastic, cu topirea acestuia și, eventual, lipirea într-un model 3D. Noi am creat structuri 3D negative pentru crearea jumătăților în care se toarnă apoi silicon. Acestea sunt, ulterior, folosite la presarea materialului

implantabil din polimetacrilat de metil (PMMA) (Figura 8). PMMA este folosit de rutină în chirurgia dentară și oro-maxilo-facială, precum și în neurochirurgie pentru plastia defectelor craniene [16, 17]. Există numeroase materiale biocompatibile pentru evitarea necesității 3D printării materialelor din plastic sau pentru formele din silicon, ci printarea directă a voletului osos implantabil [16, 17]. Dar, din motive tehnice și legale, nu avem posibilitatea efectuării acestuia. Credem că, pe viitor, vom crea un laborator specializat pentru crearea acestor modele și implanturi biocompatibile individualizate.



**Figura 8.** Reconstrucția defectului osos la pacient cu traumatism. A fost reconstruit defectul osos și printarea acestuia pentru crearea formelor negative, pentru a presa materialul implantabil (a, d – preoperator și postoperator; b, c – presarea acrilului în timpul polimerizării intraoperatorii cu fixarea ulterioară a acestuia la marginile craniului).



**Figura 9.** Pacient cu tumoră invazivă în aripa sfenoidală, cu invadarea peretelui orbital stâng și exoftalmie severă a ochiului stâng. Intervenția a fost efectuată în 2-a etapă, cu prima etapă – ablația totală a tumorii, inclusiv porțiunea intraorbitală, apoi, a 2-a etapă – reconstrucția defectului orbital și cranian (a, b – etapele segmentării reconstructive a osului invadat cu planningul craniectomiei, ablației și reconstrucției defectului osos; c – CT-postoperator, unde se determină poziția implantului (contur roșu), cu restabilirea plafonului orbital și defectului cranian). În imagini se vizualizează regresia evidentă a exoftalmiei.

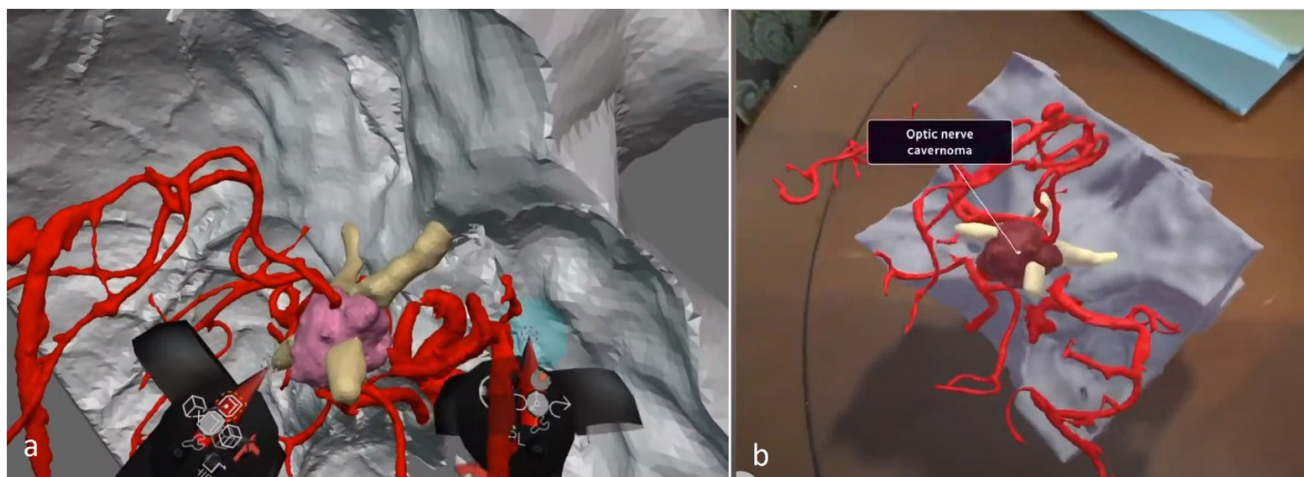
#### Segmentarea pentru planning preoperator în Realitate Virtuală (VR) sau Augmentată (AR)

Evoluția tehnologiilor de vizualizare a datelor volumetrice a dus la dezvoltarea dispozitivelor de creare a mediului virtual. Acestea pot fi folosite atât cu scop educativ, jocuri video, cât

și pentru cercetare și medicină [18-24]. Realitatea virtuală presupune crearea unui mediu complet virtual, în care se pot introduce diferite modele 3D, pentru a fi ulterior manipulate/vizualizate, pe când realitatea augmentată reprezintă suprapunerea realității virtuale pe lumea reală, folosind, de

obicei, ochelari specializați sau chiar telefoanele portabile, tablete. Noi am utilizat aceleași modele segmentate la calculator și modificate în alte aplicații, pentru a putea fi vizualizată atât în realitate virtuală, cât și cea augmentată. De asemenea, aceleași modele pot fi reconstruite pentru a putea fi vizualizate la

telefoanele mobile. Manipularea modelelor în realitatea virtuală au ca scop planningul minuțios preoperator, cu determinarea detaliilor unor intervenții microchirurgicale, abordul optimal minim invaziv, cu evitarea structurilor importante (Figura 10).



**Figura 10.** Vizualizarea reconstrucțiilor volumetrice efectuate la calculator, în realitate virtuală (a) și augmentată (b), cu posibilitatea de a fi direct editate.

### Discuții

Considerăm că posibilitatea vizualizării structurilor anatomice, în modele volumetrice, atât pe calculator, cât și în realitatea virtuală/augmentată, este una superioară, comparativ cu vizualizarea unor imagini statice pe ecran, în 2D. Aceasta permite un planning preoperator individualizat, o înțelegere mai apropiată de realitate a particularităților anatomice a fiecărui pacient în parte. Prin aceasta, noi scurtăm durata intervenției, ceea ce duce la minimalizarea timpului anesteziei generale pe care o suportă pacientul, diminuează volumul hemoragiei și manipulațiile excesive asupra structurilor anatomice importante [25-28].

Utilizarea reconstrucțiilor 3D permite conlucrarea între marele centre neurochirurgicale, cu efectuarea consiliilor, în direct, pentru cazuri mai complicate, prin folosirea dispozitivelor de vizualizare a modelelor 3D cu mai mulți utilizatori, inclusiv prin folosirea căștilor de realitate virtuală și augmentată [29-33]. În centrul nostru neurochirurgical, noi am observat că planningul minuțios, prin folosirea acestor segmentații, scade cu aproximativ 30% durata intervenției și revenirea din anestezia generală este mult mai rapidă și cu mai puține complicații legate de procedura chirurgicală. Considerăm că este necesar de a efectua studii suplimentare pentru determinarea impactului intervențiilor "reconstruite" asupra incidenței complicațiilor intra- și postoperatorii, cât și impactul acesteia asupra metodei și duratei de anestezie generală.

Totodată, utilizarea acestor tehnologii avansate permite o însușire mai bună și mai rapidă a structurilor anatomice de către studenții și rezidenții neurochirurgi. În practica neurochirurgicală, una din problemele tinerilor doctori este frica și lipsa experienței în abordarea unui pacient complicat,

pe motiv de număr mic de pacienți cu așa patologii. Astfel, în baza acestor modele 3D, se pot efectua diverse simulări ale intervențiilor neurochirurgicale, cu posibilitatea repetării nelimitate a fiecărei etape din intervenție. Aceleași workshopuri se pot efectua în regim on-line, la distanță, atunci când există un impediment pentru a pleca peste hotare din oricare alte motive. Utilizarea acestei metode este una necostisitoare și nu necesită pregătire specială. [34-35]

O altă metodă de planning preoperator sau însușire a unor tehnici chirurgicale este 3D printarea structurilor anatomice segmentate, cu utilizarea instrumentelor reale pe mulaje printate. Prin acest fapt, noi evităm necesitatea utilizării cadavrelor, care sunt dificil de obținut. Există posibilitatea printării oricărei structuri anatomice, a oricărui pacient, din orice centru neurochirurgical internațional, cu scop de învățare și perfecționare a tehnicilor neurochirurgicale [36-38].

### Concluzii

Experiența noastră neurochirurgicală a arătat că această tehnologie este una accesibilă și extrem de utilă, cu oportunități majore în ajustarea modernă a fiecărui caz în parte. Modelele 3D, activ folosite în multiple centre chirurgicale, pot fi folosite pentru o varietate de scopuri (învățare, planning, 3D-printare și VR) care, ulterior, ar putea duce la îmbunătățirea evidentă a rezultatelor tratamentului chirurgical. Utilizarea acestor modele în simularea chirurgicală ar oferi un nivel de pregătire care depășește cu mult metoda tradițională de pregătire a rezidenților. Considerăm că implementarea deprinderilor practice, cu utilizarea acestor modele în curriculum rezidenților neurochirurgi, ar fi o etapă logică în educația și pregătirea viitorilor neurochirurgi.

### Bibliografie

1. Song JW, Rafla SD, Obusez EC, Raymond SB, Gurol EM, Schaefer PW, Romero JM. High resolution vessel wall MR imaging in prestenotic intracranial atherosclerotic disease. *J Clin Neurosci*. 2019 Jan 22;50967-5868(18): 31575-31573. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.01.008>
2. Andereggen L, Amin-Hanjani S, El-Koussy M, Verma RK, Yuki K, Schoeni D, Hsieh K, Gralla J, Schroth G, Beck J, Raabe A, Arnold M, Reinert M, Andres RH. Quantitative



- magnetic resonance angiography as a potential predictor for cerebral hyperperfusion syndrome: a preliminary study. *J Neurosurg.* 2018 Apr;128(4):1006-1014. Epub 2017 Apr 14. <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161033>
3. Spiriev T, Nakov V, Laleva L, Tzekov C. OsiriX software as a preoperative planning tool in cranial neurosurgery: A step-by-step guide for neurosurgical residents. *Surg Neurol Int.* 2017 Oct 10;8:241. eCollection 2017 [https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_419\\_16](https://doi.org/10.4103/sni.sni_419_16)
4. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage.* 1999 Feb;9(2):179-194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
5. Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligh H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor HU, Giesel FL. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2010 Jul; 5(4):335-341. <https://doi.org/10.1007/s11548-010-0476-x>
6. Ploch CC, Mansi CSSA, Jayamohan J, Kuhl E. Using 3D Printing to Create Personalized Brain Models for Neurosurgical Training and Preoperative Planning. *World Neurosurg.* 2016 Jun;90:668-674. Epub 2016 Feb 24. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.081>
7. Wurm G, Lehner M, Tomancok B, Kleiser R, Nussbaumer K. Cerebrovascular biomodelling for aneurysm surgery: simulation-based training by means of rapid prototyping technologies. *Surg Innov.* 2011 Sep;18(3):294-306. Epub 2011 Feb 8. <https://doi.org/10.1177/1553350610395031>
8. Mashiko T, Otani K, Kawano R, Konno T, Kaneko N, Ito Y, Watanabe E. Development of three-dimensional hollow elastic model for cerebral aneurysm clipping simulation enabling rapid and low cost prototyping. *World Neurosurg.* 2015 Mar;83(3):351-361. Epub 2013 Oct 16. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.10.032>
9. Konovalov AN, Potapov AA, Likhтерman LB, Kornienko VN, Kravchuk AD, Okhlopov AV, Zakharova NE, Yakovlev SB. Rekonstruktivnaya i minimal'no invazivnaya khirurgiya posledstviy cherepno-mozgovoy travmy. M.: Izdatel'stvo IP T.A. Alekseeva 2012;320.Russian.
10. Kravchuk A, Potapov A, Kornienko V, Eropkin S, Panchenko V, Evseev A, Stuchilov V. Computed modeling in reconstructive surgery for posttraumatic skull vault bone defects. *Neurotrauma.* Eds. Potapov A, Likhтерman L, KRH von Wild. Vo. 66, 2002;187-190.
11. Konovalov AN, Pilipenko YV, Eliava ShSh. Technical features and complications of cranioplasty in patients after decompressive craniectomy in the acute period of subarachnoid hemorrhage. *Zh Vopr Neurokhir im NN Burdenko.* 2018;82(5):88-95. Russian. <https://doi.org/10.17116/neiro20188205188>
12. Kravchuk AD, Potapov AA, Panchenko VY, Komlev VS, Novikov MM, Okhlopov VA, Maryakhin AD, Duvidzon VG, Latyshev YaA, Chelushkin DM, Chobulov SA, Aleksandrov AP, Shkarubo AN. Additive technologies in neurosurgery. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2018;82(6):97-104. Russian. <https://doi.org/10.17116/neiro20188206197>
13. Ryan JR, Almefty KK, Nakaji P, Frakes DH. Cerebral Aneurysm Clipping Surgery Simulation Using Patient-Specific 3D-Printing and Silicone Casting. *World Neurosurg.* 2016 Apr;88:175-181. Epub 2016 Jan 22. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.12.102>
14. Lan Q, Chen A, Zhang T, Li G, Zhu Q, Fan X, Ma C, Xu T. Development of Three-Dimensional Printed Craniocerebral Models for Simulated Neurosurgery. *World Neurosurg.* 2016 Jul;91:434-442. Epub 2016 Apr 27. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.069>
15. Russ M, O'Hara R, Setlur Nagesh SV, et al. Treatment Planning for ImageGuided Neuro-Vascular Interventions Using Patient-Specific 3D Printed Phantoms. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2015;9417:941726. <https://doi.org/10.1117/12.2081997>
16. Unterhofer C, Wipplinger C, Verius M, Recheis W, Thomé C, Ortler M. Reconstruction of large cranial defects with poly-methyl-methacrylate (PMMA) using a rapid prototyping model and a new technique for intraoperative implant modeling. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 May-Jun;51(3):214-220. Epub 2017 Mar 10. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.02.007>
17. Hay JA, Smayra T, Moussa R. Customized polymethylmethacrylate cranioplasty implants using 3D-printed polylactic acid molds: Technical note with 2 illustrative cases. *World Neurosurgery.* 2017. Sep;105:971-979. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.007>
18. Vávra P, Roman J, Zonča P, et al. Recent Development of Augmented Reality in Surgery: A Review. *J Healthc Eng.* 2017;2017:4574172. <https://doi.org/10.1155/2017/4574172>
19. Meola A, Cutolo F, Carbone M, Cagnazzo F, Ferrari M, Ferrari V. Augmented reality in neurosurgery: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2017;40(4):537-548. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0732-9>
20. Tagaytayan R, Kelemen A, Sik-Lanyi C. Augmented reality in neurosurgery. *Arch Med Sci.* 2018;14(3):572-578. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58690>
21. Madhavan K, Kolcun JPG, Chieng LO, Wang MY. Augmented-reality integrated robotics in neurosurgery: are we there yet?. *Neurosurg Focus.* 2017;42(5):E3. <https://doi.org/10.3171/2017.2.FOCUS177>
22. Guha D, Alotaibi NM, Nguyen N, Gupta S, McFaul C, Yang VXD. Augmented Reality in Neurosurgery: A Review of Current Concepts and Emerging Applications. *Can J Neurol Sci.* 2017;44(3):235-245. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.443>
23. Pelargos PE, Nagasawa DT, Lagman C, et al. Utilizing virtual and augmented reality for educational and clinical enhancements in neurosurgery. *J Clin Neurosci.* 2017;35:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.09.002>
24. Contreras López WO, Navarro PA, Crispin S. Intraoperative clinical application of augmented reality in neurosurgery: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;177:6-11. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.11.018>
25. Hu M, Penney G, Edwards P, Figl M, Hawkes D. 3D reconstruction of internal organ surfaces for minimal invasive surgery. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2007;10(Pt 1):68-77. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-75757-3\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-540-75757-3_9)
26. He YB, Bai L, Aji T, et al. Application of 3D reconstruction for surgical treatment of hepatic alveolar echinococcosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(35):10200-10207. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i35.10200>
27. Sardari Nia P, Olsthoorn JR, Heuts S, Maessen JG. Interactive 3D Reconstruction of Pulmonary Anatomy for Preoperative Planning, Virtual Simulation, and Intraoperative Guiding in Video-Assisted Thoracoscopic Lung Surgery. *Innovations (Phila).* 2019;14(1):17-26. <https://doi.org/10.1177/1556984519826321>
28. Knafo Y, Houfani F, Zaharia B, Egrise F, Clerc-Urmès I, Mainard D. Value of 3D Preoperative Planning for Primary Total Hip Arthroplasty Based on Biplanar Weightbearing Radiographs. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1932191. Published 2019 Mar 10. <https://doi.org/10.1155/2019/1932191>
29. Guerriero L, Quero G, Diana M, et al. Virtual Reality Exploration and Planning for Precision Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(6):719-723. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001077>
30. Zheng C, Li J, Zeng G, et al. Development of a Virtual Reality Preoperative Planning System for Postlateral Endoscopic Lumbar Discectomy Surgery and Its Clinical Application. *World Neurosurg.* 2019;123:e1-e8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.082>
31. Shi L, Fan Y, Zhang C, Shen J. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2019;33(8):923-928. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.201903083>
32. Fernandez-Alvarez JA, Infante-Cossio P, Barrera-Pulido F, et al. Virtual reality AYRA software for preoperative planning in facial allotransplantation. *J Craniofac Surg.* 2014;25(5):1805-1809. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000989>
33. Chen Y, Jia X, Qiang M, Zhang K, Chen S. Computer-Assisted Virtual Surgical Technology Versus Three-Dimensional Printing Technology in Preoperative Planning for



- Displaced Three and Four-Part Fractures of the Proximal End of the Humerus. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(22):1960-1968. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00477>
34. Alaraj A, Charbel FT, Birk D, et al. Role of cranial and spinal virtual and augmented reality simulation using immersive touch modules in neurosurgical training [published correction appears in *Neurosurgery*. 2013 Nov;73(5):E913. Tobin, Mathew [corrected to Tobin, Matthew]]. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 1(0 1):115-123. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182753093>
35. Alaraj A, Lemole MG, Finkle JH, et al. Virtual reality training in neurosurgery: Review of current status and future applications. *Surg Neurol Int.* 2011;2:52 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.80117>
36. Panesar SS, Magnetta M, Mukherjee D, et al. Patient-specific 3-dimensionally printed models for neurosurgical planning and education. *Neurosurg Focus.* 2019;47(6):E12. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19511>
37. Lin QS, Lin YX, Wu XY, Yao PS, Chen P, Kang DZ. Utility of 3-Dimensional-Printed Models in Enhancing the Learning Curve of Surgery of Tuberculum Sellae Meningioma. *World Neurosurg.* 2018;113:e222-e231. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.215>
38. Zheng JP, Li CZ, Chen GQ. Multimaterial and multicolor 3D-printed model in training of transnasal endoscopic surgery for pituitary adenoma. *Neurosurg Focus.* 2019;47(6):E21. <https://doi.org/10.3171/2019.6.FOCUS19294>

---

Recepționat – 10.08.2020, acceptat pentru publicare – 04.10.2020

**Autor corespondent:** Alexandru Andrușca, email: andrusca.alexandru@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Andrușca A., Andronachi V., Gavriluc M, Gavriluc O., Gavriluc P. Augmentarea planningului preoperator în neurochirurgie, cu ajutorul reconstrucțiilor 3D [Enhancement of preoperative neurosurgical planning, using 3D segmentation models]. *Arta Medica.* 2020;76(3):14-22.



DOI: 10.5281/zenodo.4069561

UDC: 616.24-002:615.33.015.8



# UNELE ASPECTE ETIOLOGICE ȘI DE ANTIBIOTICOREZISTENȚĂ ALE PNEUMONIILOR ASOCIATE ÎNGRIJIRILOR MEDICALE SPECIALIZATE

## ETIOLOGICAL FEATURES AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA

**Cristina Toma**<sup>1,2</sup>, asistent universitar, **Doina Rusu**<sup>1,3</sup>, dr. în șt. med., conf. univ., **Victor Botnaru**<sup>1</sup>, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef disciplină

<sup>1</sup> Disciplina de pneumologie și alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup> Competitor Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup> Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova.

### Rezumat

**Obiective.** Pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate se dezvoltă la pacienții supuși, regulat, unor proceduri medicale sau care contactează îndelungat cu mediul spitalicesc. Mai multe studii au evidențiat diferențe semnificative ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate față de celelalte forme ale pneumoniilor nosocomiale. Scopul studiului este de a evalua aspectele etiologice și de antibioticorezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate, tratate în instituțiile medicale de nivel terțiar.

**Material și metode.** Au fost analizați 158 pacienți: 52 cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate, 58 cu pneumonii nosocomiale/pneumonii asociate ventilației mecanice, și 48 cu pneumonii comunitare cu evoluție severă. Examenul microbiologic a inclus microscopia și însămânțarea sputei. Analiza statistică a fost efectuată utilizând testul  $\chi^2$  (softul Statistica 7.0).

**Rezultate.** Ponderele germenilor „nosocomiali” în pneumoniile asociate îngrijirilor medicale specializate a fost semnificativă 52,4%, însă mai mică în comparație cu pneumoniile nosocomiale/pneumoniile asociate ventilației mecanice – 73,8% ( $p < 0,01$ ), dar mult mai mare comparativ cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă – 18% ( $p < 0,001$ ). Profilul „nosocomial” a fost predominat de *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Microflora „non-nosocomială” a fost izolată la circa ½ dintre pacienții cu pneumonii nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate (47,6%), spre deosebire de cei cu pneumonii nosocomiale/pneumonii asociate ventilației mecanice (26,1%,  $p < 0,05$ ) și de cei cu pneumonii comunitare cu evoluție severă (82%,  $p < 0,001$ ). Analiza sensibilității germenilor la antibiotice a decelat prevalența rezistenței la penicilinele protejate, cefalosporinele de generația III ( $p < 0,01$ ), meropenem și vancomicină în pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, comparativ cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă.

**Concluzii.** Studiul a evidențiat diferențe semnificative, etiologice și de antibioticorezistență, ale pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, comparativ cu pneumoniile nosocomiale/pneumoniile asociate ventilației mecanice și pneumoniile comunitare cu evoluție severă. Astfel, riscul sporit de infectare cu germeni antibioticorezistenți, în pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, trebuie luat în considerare la inițierea antibioticoterapiei empirice.

**Cuvinte cheie:** pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate, germeni multidrogrezistenți, antibioticorezistență bacteriană.

### Summary

**Objectives.** Healthcare-associated pneumonia develops in patients undergoing regular medical procedures or has a longterm contact with the hospital environment. Several studies have shown important differences in healthcare-associated pneumonia, comparing to other forms of nosocomial pneumonia. The aim of the study is to evaluate the etiological features and antibacterial resistance in patients with healthcare-associated pneumonia, treated in a tertial hospital.

**Material and methods.** A total of 158 patients were analyzed: 52 patients with healthcare-associated pneumonia, 58 with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia, and 48 patients with severe community-acquired pneumonia. Microbiological assessment included microscopic examination and sputum culture. Statistical analysis was performed using the  $\chi^2$  test (Statistica software, version 7.0).

**Results.** Overall „nosocomial” agents were highly detected in the healthcare-associated pneumonia group – 52,4%, however less frequent than in the hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia group – 73,8% ( $p < 0,01$ ), but more frequent comparing to patients with severe community-acquired pneumonia – 18% ( $p < 0,001$ ). *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were the leaders of the „nosocomial” group bacteria. „Non-nosocomial” germs were isolated in about ½ of patients with healthcare-associated pneumonia (47,6%), in contrast to those with hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia (26,1%,  $p < 0,05$ ) and those with severe community-acquired pneumonia (82%,  $p < 0,001$ ). Opposed to severe community-acquired pneumonia, pathological agents in healthcare-associated pneumonia manifested higher resistance to protected penicillins and III generation cephalosporines ( $p < 0,01$ ), meropenem and vancomycin.

**Conclusions.** The study showed significant etiological and antibiotic resistance differences of healthcare-associated pneumonia, compared to hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia and severe community-acquired pneumonia. Thus, the increased risk of infection with antibiotic-resistant germs, in healthcare-associated pneumonia, should be considered before initiating empirical antibiotic therapy.

**Keywords:** healthcare-associated pneumonia, multidrug-resistant bacteria, antimicrobial resistance.

## Introducere

Pneumoniile dezvoltate la pacienții ambulatori, care sunt supuși, regulat, unor proceduri medicale sau contactează îndelungat cu mediul spitalicesc, sunt cauzate de agenții patogeni multidrogrezistenți, care fac parte din grupul celor "intrasptalicesci", iar tratamentul antibacterian și evoluția acestora mai mult se aseamănă cu pneumoniile nosocomiale (PN). În anul 2005, ghidurile de specialitate ale *American Thoracic Society* (ATS), în colaborare cu *Infectious Disease Society of America* (IDSA), au definit o formă nouă de PN – pneumonie asociată îngrijirilor medicale specializate (PAÎM), care include pneumoniile la pacienții aflați în centrele de îngrijire sau cei cu spitalizări prelungite; pacienții cu antibioticoterapie intravenoasă recentă, chimioterapie sau îngrijiri ale plăgilor; pacienții hemodializați [1]. Mai multe studii, care au evaluat aspectele etiologice ale infecțiilor nosocomiale, au evidențiat un grup de germeni bacterieni, cauzali ale acestor infecții, cu cea mai mare rată de rezistență antibacteriană [2, 3, 4]. Astfel, la moment, cei mai comuni și redutabili germeni multidrogrezistenți (MDR), implicați în dezvoltarea PN, sunt reuniți sub acronimul "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) [5]. Interacțiunea cu sistemul medical, a pacienților cu PAÎM, este un factor de risc important pentru infectarea cu agenții MDR. Starea preexistentă a pacientului, la rândul său, are și ea un rol determinant pentru contractarea florei nosocomiale MDR. Abordarea terapeutică a PAÎM rămâne foarte controversată, din acest motiv, ghidurile actuale recomandă evidențierea pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate într-un grup separat, iar tratamentul antibacterian empiric al acestora să fie ghidat de peisajul etiologic și datele locale de antibioticorezistență [6, 7]. Scopul studiului a fost de a evalua aspectele etiologice și de antibioticorezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate, tratate în instituțiile medicale de nivel terțiar.

## Materiale și metode

În studiu au fost incluși 158 pacienți: 52 pacienți cu PAÎM, 58 cu pneumonie nosocomială (PN) și pneumonie asociată ventilației mecanice (PAV) și 48 cu pneumonie comunitară cu evoluție severă (PCS), internați în IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova și IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2010-2014. Diagnosticul de PAÎM, PN și PAV a fost stabilit conform criteriilor ATS/IDSA 2005, iar evoluția severă a pneumoniilor comunitare a fost evaluată în conformitate cu Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult, 2014 [1, 8]. Multidrogrezistența a fost definită ca rezistență bacteriană la cel puțin 1 antibiotic, din cel puțin 3 clase diferite de preparate antibacteriene [9]. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate secrețiile bronșice (expectorații libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar). Cultura a fost validată prin aprecierea cantitativă: pentru sputocultură  $\geq 10^6$  UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal  $\geq 10^5$  UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar  $\geq 10^4$  UFC/ml. Sensibilitatea la preparate antibacteriene, a tulpinilor izolate, a fost testată prin metoda difuziometrică, pe medii de agar. Statisticile descriptive ale variabilelor analizate au fost prezentate ca valori procentuale. Compararea diferențelor dintre variabilele loturilor analizate, cu diferite valori, a fost efectuată

utilizând testul  $\chi^2$  sau testul exact al lui Fisher, utilizând softul Statistica 7.0.

## Rezultatele obținute

Lotul PAÎM (52 pacienți) a cuprins următoarele categorii de subiecți: pacienți care urmează hemodializă cronică – 6 din 52 (11,5%), pacienți care au fost internați în staționar în ultimele 3 luni, anterior episodului curent de PAÎM – 30 din 52 (57,7%), pacienți care au urmat tratament antibacterian în ultimele 90 de zile, anterior episodului curent de PAÎM – 13 din 52 (25,0%) și pacienți din centrele de îngrijire medicală – 3 din 52 (5,8%). Per total, în cohorta PAÎM+PN+PAV (110 pacienți), specimene de secreții bronșice au fost colectate în 68,2% (75 din 110) cazuri, dintre care, obținute prin expectorații libere au fost 58,7% (44 din 75), aspirat traheal – 24% (18 din 75), iar lavaj bronhoalveolar – 17,3% (13 din 75). În majoritatea covârșitoare a cazurilor, 96% (72 din 75) din sputoculturi au fost pozitive pentru unul sau mai mulți agenți infecțioși. În total, au fost izolate 139 culturi: 127 culturi bacteriene (dintre care 10 culturi cu germeni ne semnificativi la izolarea din tractul respirator și/sau în titre ne semnificative ( $<10^6$  UFC/ml) și 22 culturi de *Candida spp.* Pentru analiza tabloului etiologic și de antibioticorezistență, au fost studiate 107 culturi bacteriene: 42 tulpini izolate de la 28 pacienți cu PAÎM și 65 tulpini izolate de la 40 pacienți cu PN+PAV. Pentru evidențierea unor diferențe etiologice și de rezistență bacteriană, suplimentar au fost analizate 38 tulpini bacteriene izolate de la 48 pacienți cu pneumonii comunitare cu evoluție severă. Tabloul etiologic al PAÎM este prezentat în Figura 1. Grupul germenilor ESKAPE a fost format din 22 tulpini de agenți patogeni, dintre care au predominat *Klebsiella pn.* și *Ps. aeruginosa* câte 6 tulpini, urmate de *Enterobacter spp.* – 4 tulpini, și *Staph. aureus* și *Acinetobacter spp.* câte 3 tulpini. Grupul non-ESKAPE a cuprins 20 de tulpini bacteriene, fiind dominat de *Str. viridans* – 14 tulpini, urmat de *Str.  $\beta$ -hemolyticus* – 3 tulpini, *Str. pneumoniae* – 2 tulpini și *Str. pyogenes* – 1 tulpină.

Analiza comparativă a tabloului etiologic al cohortelor PAÎM, PN/PAV și PCS a evidențiat unele diferențe semnificative (Tabelul 1). Astfel, ponderea generală a culturilor din grupul ESKAPE a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților cu PN/PAV – 73,8% (48 din 65), comparativ cu grupul de pacienți cu PAÎM – 52,4% (22 din 42), iar în lotul celor cu PAÎM a fost, respectiv, mai mare decât în lotul pacienților cu PCS – 21,1% (8/38) ( $p<0,01$  pentru ambele comparații). *Acinetobacter spp.* a fost izolat mai frecvent ( $<0,05$ ) la pacienții cohorței PN/PAV – 20% (13 din 65), față de lotul celor cu PAÎM – 7% (3 din 42), iar *Ps. aeruginosa* a fost cel mai frecvent germene izolat la subiecții cohortelor PAÎM – 14,3% (6 din 42) și PN/PAV – 2,2% (1 din 45), ( $p<0,05$ ). Totodată, microflora „non-nosocomială” a fost izolată la circa ½ dintre pacienții cu PAÎM (47,6%), spre deosebire de pacienții cu PN/PAV (26,1%,  $p<0,05$ ) și cei cu PCS (9,4%,  $p<0,001$ ). Lotul pacienților cu pneumonii comunitare severe a fost marcat de ponderea semnificativă a *Str. pneumoniae*, care a fost mai des identificat la pacienții cu PCS – 28,9% (11 din 38), comparativ cu pacienții cu PAÎM 4,7% (2 din 43) ( $p<0,01$ ).

Din 72 de pacienți din cohorta PAÎM+PN+PAV cu culturi pozitive, agenții patogeni, izolați de la 94,4% (68 din 72) dintre subiecți, au manifestat antibioticorezistență. Din 107 de tulpini bacteriene izolate – 93,5% (100 din 107), agenți cu rezistență la preparate antibacteriene au reprezentat: 40 tulpini din lotul PAÎM și 60 tulpini din lotul PN+PAV. În grupul agenților



ESKAPE, din grupul subiecților cu PAÎM, cea mai mare rată de antibioticorezistență au manifestat-o tulpinile *Ps. aeruginosa* și *Klebsiella pn.*, câte 27,3% (6 din 22) fiecare, urmate de *Enterobacter spp.* – 18,2% (4 din 22), *Acinetobacter spp.* și *Staph. aureus* câte 1,4% (3 din 22) (Tabelul 2). În grupul nonESKAPE,

cea mai impresionantă rată de antibioticorezistență a fost înregistrată printre tulpinile de *Str. viridans* – 66,7% (12 din 18). Mult mai mică a fost rezistența la preparate antibacteriene în cazul tulpinilor de *Str. β-hemolyticus*, *Str. pneumoniae* și *Str. pyogenes*.

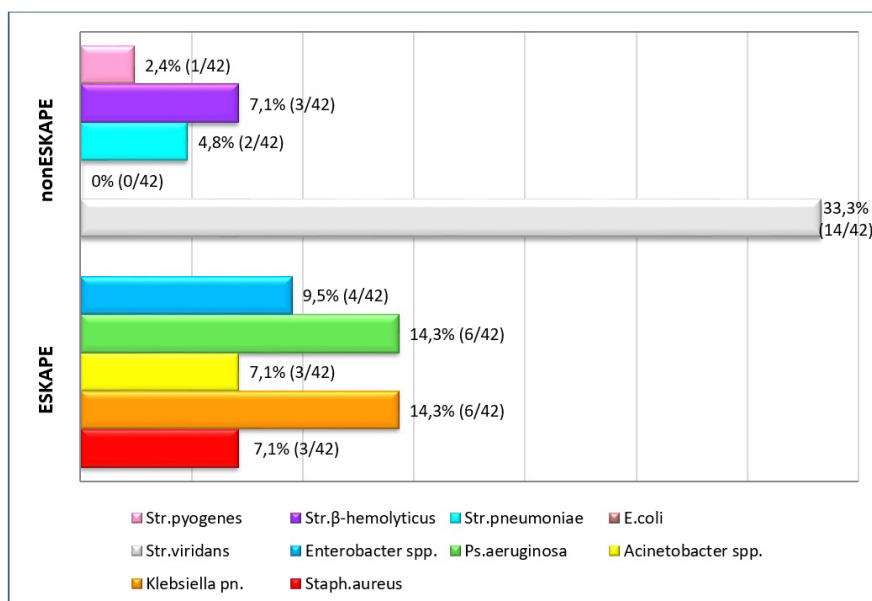


Figura 1. Tabloul etiologic al pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate (rezultatele analizei a 28 pacienți, 42 tulpini bacteriene).

Tabelul 1

Agenții patogeni izolați de la pacienții cohortelor PAÎM, PN/PAV și PCS.

| Agenții patogeni          | PAÎM<br>N=42 tulpini |      | PN/PAV<br>N=65 tulpini |      | PCS<br>N=38 tulpini |      | p                    |
|---------------------------|----------------------|------|------------------------|------|---------------------|------|----------------------|
|                           | N                    | %    | N                      | %    | N                   | %    |                      |
| <b>ESKAPE</b>             | 22                   | 52,4 | 48                     | 73,8 | 8                   | 21,1 | <b>&lt; 0,01*/**</b> |
| <i>Staph. aureus</i>      | 3                    | 7,3  | 3                      | 4,6  | 2                   | 5,3  | NS                   |
| <i>Klebsiella pn.</i>     | 6                    | 14,3 | 8                      | 12,3 | 2                   | 5,3  | NS                   |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 3                    | 7,3  | 13                     | 20,0 | 0                   | 0    | <b>&lt; 0,05*</b>    |
| <i>Ps. aeruginosa</i>     | 6                    | 14,3 | 17                     | 26,2 | 1                   | 2,6  | <b>&lt; 0,05**</b>   |
| <i>Enterobacter spp.</i>  | 4                    | 9,5  | 7                      | 10,8 | 3                   | 7,9  | NS                   |
| <b>Non-ESKAPE</b>         | 20                   | 47,6 | 17                     | 26,2 | 37                  | 97,4 | <b>&lt; 0,01*/**</b> |
| <i>Str. viridans</i>      | 14                   | 33,3 | 11                     | 16,9 | 12                  | 31,6 | NS                   |
| <i>E. coli</i>            | 0                    | 0    | 5                      | 7,7  | 4                   | 10,5 | NS                   |
| <i>Str. pneumoniae</i>    | 2                    | 4,8  | 1                      | 1,5  | 11                  | 28,9 | <b>&lt; 0,01**</b>   |
| <i>Str. β-hemolyticus</i> | 3                    | 7,1  | 0                      | 0    | 7                   | 18,4 | NS                   |
| <i>Str. pyogenes</i>      | 1                    | 2,4  | 0                      | 0    | 0                   | 0    | -                    |

p\*- grupul PAÎM versus PN/PAV, p\*\*- grupul PAÎM versus PCS, NS - nesemnificativ

Tabelul 2

Spectrul agenților patogeni, cu antibioticorezistență, din grupele ESKAPE și non-ESKAPE, ai lotului subiecților cu PAÎM (40 tulpini).

| Grupul ESKAPE             | n         | %          | Grupul non-ESKAPE         | n         | %          |
|---------------------------|-----------|------------|---------------------------|-----------|------------|
| <i>Staph. aureus</i>      | 3         | 1,4        | <i>Str. viridans</i>      | 12        | 66,7       |
| <i>K. pneumoniae</i>      | 6         | 27,3       | <i>E. coli</i>            | 0         | 0          |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 3         | 1,4        | <i>Str. pneumoniae</i>    | 2         | 11,1       |
| <i>Ps. aeruginosa</i>     | 6         | 27,3       | <i>Str. β-hemolyticus</i> | 3         | 16,7       |
| <i>Enterobacter spp.</i>  | 4         | 18,2       | <i>Str. pyogenes</i>      | 1         | 5,6        |
| <b>Total</b>              | <b>22</b> | <b>100</b> | <b>Total</b>              | <b>18</b> | <b>100</b> |

Sensibilitatea la antibacteriene, a germenilor patogeni izolați de la pacienții cu PAÎM, a fost comparată cu sensibilitatea patogenilor obținuți de la subiecții lotului PCS (la aceștia, 60,5% (23 din 38) din culturile bacteriene au fost cu rezistență la antibiotice). Agenții bacterieni identificați la pacienții cu PAÎM au manifestat rezistență pentru penicilinele protejate, cefalosporine de generația III, meropenem și vancomicină, pe când germenii obținuți de la subiecții cu PCS au avut o sensibilitate redusă la cefalosporine de generația II, macrolide și gentamicină (Figura 2).

## Discuții

Contactul îndelungat cu sistemul medical, al pacienților cu PAÎM, constituie un factor de risc important pentru contractarea germenilor MDR, care ar putea explica rata înaltă a mortalității la acești pacienți [1]. Totodată, conform rezultatelor mai multor studii [10-14], tratamentul empiric al PAÎM, deseori, este asociat cu prescripția excesivă a preparatelor antibacteriene de spectru larg. Acest fapt, la rândul său, favorizează creșterea ratei de rezistență bacteriană. Din acest motiv, ghidurile internaționale în vigoare recomandă concordarea tratamentului empiric al acestui grup de pneumonii cu tabloul etiologic al instituțiilor medicale și cu datele antibioticorezistenței locale [6, 7]. Apartenența pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate către grupul pneumoniilor nosocomiale este, în continuare, un subiect de discuții printre specialiștii din domeniu, iar datele studiilor, din diferite clinici, au furnizat rezultate controversate despre tabloul etiologic și antibioticorezistență în PAÎM [15, 16]. Spre exemplu, în unul din studiile din Spania, în care lotul de 238 de subiecți cu PAÎM a fost contrapus lotului de 238 de subiecți cu pneumonii comunitare (PC), a fost demonstrat că paleta etiologică a PAÎM nu diferă de PC, iar severitatea pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate este explicată prin patologii preexistente ale pacienților [16]. Cu

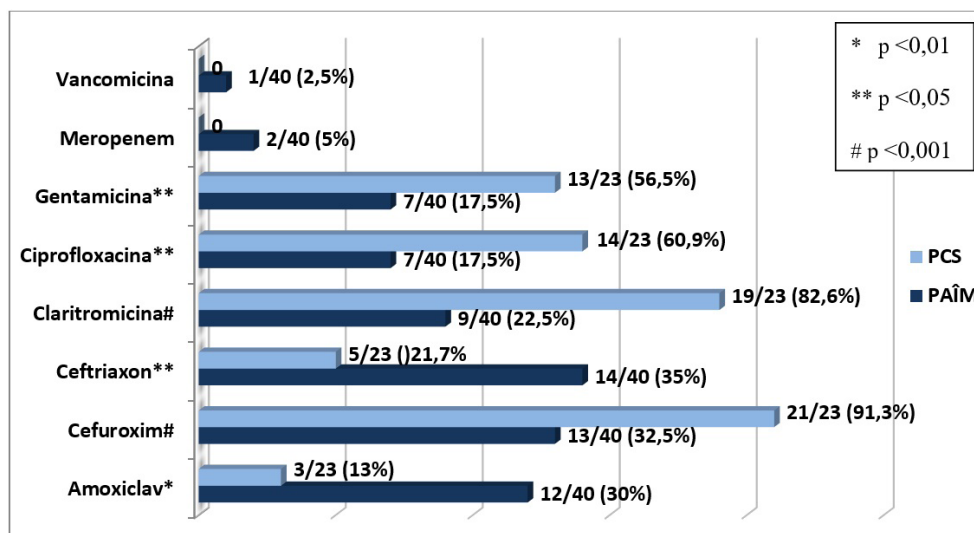


Figura 2. Antibiotice rezistența tulpinilor izolate în PAİM comparativ cu PCS.

rezultate total diferite vine meta-analiza a 7 studii, efectuată de cercetători din SUA [15]. În concluzii se conturează că tabloul etiologic al PAİM este diferit față de PC, prin prezența largă a germenilor cauzali MDR, atât Gram pozitivi, cât și Gram negativi. În studiul nostru, germenii din grupul ESKAPE au fost mai frecvent izolați la pacienții cu PN/PAV, comparativ cu PAİM – 73,8% și 52,4%, respectiv, iar germenii din grupul non-ESKAPE au fost depistați, mai frecvent, la pacienții cu PAİM, comparativ cu PN/PAV – 47,6% și 26,2%, respectiv. Rezultate similare au fost raportate și de un grup de autori din Japonia, care a demonstrat că pacienții cu PAİM sunt, mai rar, infectați cu *Staph. aureus* sau *Enterobacteriaceae* și, mai frecvent, cu *Str. pneumoniae*, comparativ cu PN [17]. Totodată, tabloul etiologic al pacienților studiați, cu PAİM, diferă de cel al pacienților cu PCS. Germenii ESKAPE au fost mai des izolați la pacienții cu PAİM – 52,4% versus 21,1% la pacienții cu PCS ( $p < 0,01$ ). Din grupul MDR, *Ps. aeruginosa* a fost cel mai frecvent germen izolat la pacienții cu pneumoniile asociate îngrijirilor medicale, în comparație cu pacienții cu pneumonii comunitare severe, 6 din 42 versus 1 din 38 respectiv. Rezultate similare au fost obținute în mai multe studii, care au comparat patogenii izolați de la pacienții cu PAİM versus pacienții cu PCS [18-20]. Spre exemplu, în studiul lui Kollef et al. [18], *Ps. aeruginosa* a fost identificată la 25,5% din pacienții cu PAİM, comparativ cu 4,8% – la cei cu PCS ( $p < 0,001$ ). Totodată, aceleași studii au demonstrat că *Str. pneumoniae* a cauzat, mai des, PCS, comparativ cu PAİM.

De asemenea, și în studiul nostru, ponderea germenilor non-ESKAPE a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PCS, iar cel mai des izolat agent patogen, la acești pacienți, a fost *Str. pneumoniae*. Tabloul deosebit al PAİM, cu predominarea MDR, a cauzat și diferențele în antibiotice rezistență în loturile comparate. Astfel, germenii identificați în grupul PAİM au o rată mai mare de rezistență la preparatele antibacteriene utilizate în tratamentul empiric a acestora. Analiza sensibilității germenilor la preparate antibacteriene a decelat prevalența rezistenței la penicilinele protejate și cefalosporinele de generația III, meropenem și vancomicină în PAİM, comparativ cu PCS ( $p < 0,01$ ).

### Concluzii

Studiul a evidențiat diferențe semnificative, etiologice și de antibio rezistență, ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate, comparativ cu PN/PAV și pneumoniile comunitare severe. În grupul pacienților cu PAİM, ponderea agenților patogeni MDR este mai mare, comparativ cu cei cu PCS, constituind 52,4%. Astfel, riscul sporit de infectare cu germeni antibio rezistenți, în PAİM, trebuie luat în considerare la inițierea antibioticoterapiei empirice. Totodată, tratamentul antibacterian al pneumoniilor nosocomiale necesită ajustare la datele pașaportului de antibio rezistență a instituției medicale și/sau a secției medicale.

### Bibliografie

1. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
2. Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, et al. Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections. *Adv. Sci.* 2019;7(1):1-43.
3. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of Infection Due to Antibiotic-Resistant Bacteria by Select Risk Factors for Health Care–Associated Pneumonia. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2205-10.
4. Park SC, Kang YA, Park BH, Kim EY, Park MS, Kim YS, et al. Poor prediction of potentially drug-resistant pathogens using current criteria of health care-associated pneumonia. *Resp Medicine.* 2012;106(9):1311-1319.
5. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases.* 2008;197(8):1079 –1081.
6. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *CID.* 2016 Sept;63(1):e61-e111.
7. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50(1):1-26.

8. Botnaru V, Rusu D. Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult. Chișinău. PCN-3. 2014.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–281.
10. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):330–339.
11. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, Rupp ME, Bui TH, Forsung E, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5262–5268.
12. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):1–18.
13. Jones BE, Jones MM, Huttner B, Stoddard G, Brown KA, Stevens VW, et al. Trends in antibiotic use and nosocomial pathogens in hospitalized veterans with pneumonia at 128 medical centers, 2006–2010. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1403–1410.
14. Valles J, Martin-Loeches I, Torres A, Diaz E, Seijas I, Lopez MJ, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):572–581.
15. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, Koleff M. Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2011;15(8):e545–550.
16. Polverino E, Torres A, Menendez R, Cilloniz C, Valles JM, Capelastegui A, et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case–control study. *Thorax*. 2013;68(11):1007–1014.
17. Maruyama T, Niederman MS, Kobayashi T, Kobayashi H, Takagi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in non-intubated elderly. *Respir Med*. 2008;102(9):1287–1295.
18. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854–3862.
19. Attridge RT, Frei CR. Health care-associated pneumonia: an evidence-based review. *Am J Med*. 2011;124(8):689–97.
20. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(1):1–12.

---

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 03.10.2020

**Autor corespondent:** Cristina Toma, e-mail: cristina.toma@usmf.md

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Toma C., Rusu D., Botnaru V. Unele aspecte etiologice și de antibiotezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate [Etiological features and antimicrobial resistance in healthcare-associated pneumonia]. *Arta Medica*. 2020;76(3);23–27.





DOI: 10.5281/zenodo.4069572

UDC: 616.12-008.46:612.463.4



# HEMODINAMICA INTRARENALĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EECȚIE PĂSTRATĂ

## INTRARENAL HEMODYNAMICS IN ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

Irina Cabac-Pogorevici<sup>1</sup>, Valeriu Revenco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Factorii de risc cardiovascular tradiționali, în populația generală, sunt, de obicei, corelați cu prognosticul, la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de eiecție păstrată. Scopul acestui studiu a fost de a evalua implicațiile hemodinamicii intrarenale în insuficiența cardiacă cu fracția de eiecție păstrată.

**Material și Metode.** Cercetarea a cuprins 60 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de eiecție păstrată, cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani. Au fost efectuate următoarele investigații: ecocardiografia, monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și electrocardiografelei 24 de ore, ecografia Doppler intrarenală, obținând următorii parametri ai hemodinamicii intrarenale: indicele de rezistență renal, indicele de pulsilitate renal, timpul de accelerare.

**Rezultate.** Analiza valorilor tensiunii arteriale a arătat că 22% (13 pacienți) au avut hipertensiune arterială de gradul I, 48% (29 pacienți) – hipertensiune arterială de gradul II și 30% (18 pacienți) – hipertensiune arterială de gradul III, în timp ce vârsta medie a debutului hipertensiunii arteriale a fost de  $40,55 \pm 10,27$  ani, durata medie a hipertensiunii arteriale fiind de  $9,57 \pm 7,12$  ani, fracția medie de eiecție –  $56 \pm 4,56\%$ , valori medii ale peptidului natriuretic atrial –  $654 \pm 93$  pg/ml. A existat o asociere pozitivă a indicelui de rezistență renal cu tensiunea arterială sistolică ambulatorie în 24 de ore ( $r=0,359$ ,  $p<0,01$ ), tensiunea arterială sistolică medie diurnă ( $r=0,260$ ,  $p<0,05$ ) presiunea pulsului ambulatorie ( $r=0,266$ ,  $p<0,01$ ), vârsta ( $r=0,253$ ,  $p<0,01$ ), masa ventriculară stângă ( $r=0,459$ ,  $p<0,001$ ) și grosimea relativă a peretelui ( $r=0,293$   $p<0,01$ ).

**Concluzii.** Pe lângă proprietățile vasculare renale locale, factorii hemodinamici centrali influențează semnificativ hemodinamica intrarenală, la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de eiecție păstrată. Hemodinamica intrarenală este, de fapt, rezultatul unei interacțiuni complexe dintre factorii vasculari renali și sistemici, utili în evaluarea unui spectru larg de afecțiuni cardiovasculare.

**Cuvinte cheie:** hemodinamica intrarenală, insuficiența cardiacă cu fracția de eiecție păstrată, hipertensiune arterială

### Abstract

**Objectives.** Traditional cardiovascular risk factors, in the general population, are usually correlated with the prognosis, in patients with heart failure with preserved ejection fraction. The aim of the study was to assess the implications of intrarenal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction.

**Material and Methods.** The research included 60 patients with heart failure with preserved ejection fraction, aged 18-79 years. All subjects underwent the following physical examination: 24-hours ambulatory blood pressure and electrocardiography monitoring, echocardiography, intrarenal Doppler ultrasound, obtaining the following parameters of the intrarenal hemodynamics: renal resistive index, renal pulsatility index, acceleration time.

**Results.** The analysis of blood pressure values showed that 22% (13 patients) had stage I arterial hypertension, 48% (29 patients) – stage II arterial hypertension and 30% (18 patients) – stage III arterial hypertension, while the mean age of arterial hypertension onset was  $40,55 \pm 10,27$  years, the mean arterial hypertension duration being  $9,57 \pm 7,12$  years, mean ejection fraction –  $56 \pm 4,562\%$ , mean natriuretic peptide levels –  $654 \pm 93$  pg/ml. There was a positive association of renal resistive index with ambulatory 24 hours systolic blood pressure ( $r=0,359$ ,  $p<0,01$ ), mean daytime systolic blood pressure ( $r=0,260$ ,  $p<0,05$ ) ambulatory pulse pressure ( $r=0,266$ ,  $p<0,01$ ), age ( $r=0,253$ ,  $p<0,01$ ), left ventricular mass ( $r=0,459$ ,  $p<0,001$ ) and relative wall thickness ( $r=0,293$   $p<0,01$ ).

**Conclusions.** In addition to local renal vascular properties, the central hemodynamic factors significantly influence the intrarenal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. intrarenal hemodynamics is the result of a complex interaction between renal and systemic vascular factors useful in assessment of a large spectrum of cardiovascular conditions.

**Keywords:** intrarenal hemodynamics, heart failure with preserved ejection fraction, arterial hypertension

### Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, fiind cea mai frecventă boală cardiovasculară (BCV) cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândul populației adulte. Sindromul cardiorenal este recunoscut pe scară largă, fiind un factor important în fiziopatologia insuficienței cardiace cu fracția de eiecție păstrată

(ICFEP). Insuficiența renală este observată în mod obișnuit și este asociată cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu ICFEP. Congestia renală, cauzată de presiunea venoasă centrală (PVC) crescută, este unul dintre principalele aspecte fiziopatologice ale sindromului cardiorenal [1]. Cu toate că PVC este un surrogat pentru congestia renală la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC), corelația acestui parametru cu hemodinamica intrarenală

(HIR) nu a fost suficient studiată la acest grup de pacienți. Congestia renală apare, în principal, în regiunile parenchimului renal, fiind asociată cu o presiune renală interstițială crescută. Homeostazia parenchimotoasă modificată poate rezulta în comprimarea directă a vaselor din regiunile parenchimului renal sau pot reduce complianța vaselor însoțite de rezistența crescută a PVC. Ca rezultat, schimbările în forma și funcția vaselor vor periclita fluxul vascular. Ultrasonografia Doppler intrarenală poate fi utilizată pentru a evalua HIR [2].

Ecografia Doppler a dobândit un rol important în diagnosticarea non-invazivă a diferitelor afecțiuni renale. De fapt, mecanismele fiziologice și determinantele clinice ale HIR urmează a fi complet elucidate. Cu toate că indicele de rezistență renal (IRR) a fost, inițial, propus ca indicator al rezistenței vaselor renale la fluxul vascular, studiile recente sugerează ideea că complianța vasculară are un rol decisiv în modelarea valorilor acestuia [3].

Utilizând un model electric, care simulează modificările rezistenței, inductanței și complianței intravasculare, un studiu recent a facilitat clarificarea faptului că impedanța intrarenală la fluxul vascular și IRR variază drept răspuns la modificările rezistenței distale cu aceeași direcționalitate. În contrast, impedanța s-a modificat în direcție opusă IRR, când complianța distală, complianța proximală sau rezistența proximală au fost modificate [4].

IRR este utilizat pe scară largă în evaluarea funcției renale fiziopatologiei și determinarea prognosticului atât în patologii renale, cât și în cele cardiace. În plus, fluxul venos intrarenal poate fi, de asemenea, vizualizat și a fost studiat, în principal, în evaluarea bolilor urologice. Deoarece rezistența vasculară depinde de histologia renală parenchimotoasă adiacentă și este influențată, la fel de mult, de funcția atrială dreaptă, profilul vascular venos renal poate fi asociat cu congestie renală. În ceea ce privește datele existente, profilurile Doppler intrarenal nu au fost bine studiate la pacienții cu IC, deși interacțiunile cardiorenale au fost în centrul cercetărilor recente. Prin urmare, am estimat că, atât profilul arterial intraparenchimos renal, cât și fluxul venos, poate fi modificat prin inducerea modificărilor condițiilor parenchimotoase legate de congestia renală, la pacienții cu IC [5].

Rolul variabilelor HIR este studiat tot mai extensiv, pe parcursul ultimilor ani. Totuși, rolul HIR, la pacienții cu insuficiență cardiacă, este încă incomplet elucidat. Astfel, un studiu realizat de Noriko Ida și coaut. [5], a inclus 224 pacienți cu insuficiență cardiacă, dintre care 151 pacienți au fost incluși în studiu pe parcursul spitalizării. Subiecții studiului au fost supravegheați pe parcursul unui an, în scopul evaluării asocierilor parametrilor HIR cu prognosticul cardiovascular (CV). Obiectivele primare au fost estimarea mortalității cauzate de patologia CV, precum și spitalizările neplanificate pentru insuficiență cardiacă. Acest studiu a furnizat date însemnate cu privire la importanța parametrilor hemodinamicii intrarenale în insuficiența cardiacă, prezentând o asociere importantă a presiunilor din atriul drept cu parametrii hemodinamicii patului vascular venos, mai probabil cu IRR. De asemenea, aspectul fluxului venos renal a prezentat o interconexiune deosebită cu prognosticul clinic, independent de factorii convenționali asociați cu insuficiența cardiacă, inclusiv și presiunile din atriul drept. Astfel, s-a ajuns la concluzia că parametrii HIR ar fi niște markeri utili pentru determinarea congestiei venoase, oferind informații suplimentare pentru stratificarea pacienților

vulnerabili, cu insuficiență cardiacă.

Un alt studiu, realizat de Ennezat și coaut. [6], a raportat valori ale IRR considerabil mai înalte la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, față de pacienții hipertensivi, iar un IRR considerabil crescut a fost asociat cu un prognostic mai puțin favorabil. Ohuchi și coaut. [7] și-au axat studiul pe determinarea IRR la pacienții spitalizați cu boală cardiacă congenitală și istoric de reparație biventriculară. Astfel, în această cercetare, pe prim-plan, a fost plasată analiza variabilității IRR în diversele tipuri de insuficiență cardiacă. Odată cu fluxul venos intrarenal, presiunea în atriul drept a fost corelată cu valori elevate ale IRR. Autorii, de asemenea, au raportat interconexiuni importante ale presiunii venoase centrale cu IRR concomitent, cu tensiunea arterială medie și indexul cardiac. Totuși, spre deosebire de fluxul venos intrarenal, IRR nu a fost independent asociat cu prognosticul clinic. Inconsistența acestor conexiuni ar putea fi parțial explicată prin prezența unor condiții primare extrarenale, asociate cu patologia CV, care ar putea reduce specificitatea IRR în acest context. Ateroscleroza și nefropatia, cauzate de HTA și diabetul zaharat (DZ) coexistente, cresc rezistența arterială intrarenală și reduc complianța vasculară. Astfel, diverșii factori asociați cu patologii CV ar putea reduce specificitatea IRR în evaluarea congestiei renale în insuficiența cardiacă [8].

Alterarea curbilor doză-efect, în insuficiența cardiacă congestivă, este condiționată de o serie de factori renali, responsabili de un răspuns redus al nefronilor, cum ar fi reducerea ratei filtrării glomerulare, hipertrofia celulelor tubului contort distal și activarea sistemului adrenergic și sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În plus, toate aceste mecanisme pot cauza anomalii ale perfuziei renale care, ulterior, ar putea contribui la răspunsul alterat la diuretice, cu o evoluție ulterioară spre rezistență la aceste preparate. În acest context, estimarea perfuziei renale și a rezistențelor arteriale renale ar putea fi utilă clinicienilor pentru o caracterizare optimă a fundalului patofiziologic și a necesității unor doze mai mari de diuretice [9]. IRR, fiind un parametru ce reflectă afectarea vasculară și parenchimotoasă renală, a fost propus recent și ca instrument eficient pentru depistarea dereglărilor de perfuzie renală și identificarea pacienților predispuși spre progresarea insuficienței cardiace [7].

Un studiu realizat de Iacoviello și coaut. [8] a evaluat asocierea independentă a IRR cu dozele inițiale de diuretice și creșterea acestor doze pe parcursul unui an de administrare a diureticilor, la un grup de 250 de pacienți cu insuficiență cardiacă, evaluați în condiții de ambulator. Rezultatele acestui studiu au demonstrat o asociere echivocă a IRR cu dozele administrate de diuretice, în special cu necesitatea dozelor mari de diuretice de ansă (furosemid). La o analiză detaliată, valoarea de prag a IRR de 0,71 a demonstrat cea mai bună valoare predictivă pentru necesitatea creșterii dozelor de diuretice de ansă, cu o sensibilitate de 79% și o specificitate de 58%. Pacienții cu valori mai înalte ale IRR au fost caracterizați prin necesitatea dozelor inițiale mult mai mari ale diureticilor. Mai mult decât atât, într-un mod similar, un procentaj mai înalt de pacienți cu doze mai importante de diuretice a fost notat în grupul cu valori elevate ale IRR, valori care, ulterior, au suferit o creștere semnificativă [9].

IRR este un parametru ce reflectă perturbările perfuziei renale, pe care studiile recente le-au demonstrat independent, asociate cu progresia insuficienței cardiace [7]. Într-un mod interesant, cu toate că acest parametru a fost strict asociat cu markerul

universal acceptat al disfuncției renale, valoarea sa predictivă a fost incrementală la cea a ratei filtrării glomerulare (RFG) estimate, deci sugerând abilitatea de a caracteriza, mai exact, disfuncția renală, în cadrul insuficienței cardiace congestive, estimate în condiții de ambulator. Informația amplă oferită de HIR este strict dependentă de condițiile patofiziologice ce stau la baza sporirii rezistenței vasculare renale. În primul rând, un IRR mai înalt ar putea reflecta afectarea arterelor renale corelată cu leziunile vasculare și/sau rigiditatea arterială. În al doilea rând, modificările hemodinamice intrarenale, condiționate de alterările vasculare și parenchimatose, pot cauza creșterea IRR. În al treilea rând, un IRR înalt ar putea fi cauzat de creșterea presiunii venoase centrale, cea din urmă determinând creșterea presiunilor intra-abdominală și intrarenală. În cele din urmă, activarea neurohumorală ar putea agrava congestia sistemică și contribuie la augmentarea rezistenței intravasculare [10]. Astfel, putem afirma că IRR este un parametru ce reflectă perfuzia renală, care este independent asociată cu necesitatea dozelor mari de diuretice, precum și cu presiunea venoasă centrală, aceste date fiind o potențială platformă pentru investigații ulterioare, ținute spre optimizarea terapiei ce ar ameliora perfuzia renală, și, ca urmare, prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă [11].

Astfel, identificarea particularităților HIR, la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, și determinarea interdependenței parametrilor respectivi cu parametrii hemodinamici sistemici, atât la nivelul patului vascular arterial central, cât și periferic, prezintă un domeniu de interes sporit în contextul poverii considerabile aduse de patologii cardiovasculare [12].

Este evidentă și imperativă necesitatea identificării unei noi serii de parametri non-invazivi, repetabili, reproductibili, pentru identificarea precoce a pacienților cu risc înalt, parametrii HIR fiind un exemplu elocvent a unei asemenea clase de parametri [13].

### Material și metode

Cercetarea prezentă a fost axată pe un studiu prospectiv descriptiv cross-sectiional transversal. Astfel, am inițiat cercetarea care a inclus 60 de pacienți, diagnosticați cu HTA și ICFEP. Pacienții incluși în studiu au fost cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani, conform criteriilor de includere. Această populație a fost selectată din cadrul pacienților internați în Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova, precum și din rândurile pacienților consultați în condiții de ambulatoriu, diagnosticați cu HTA și ICFEP. Cercetarea a fost avizată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind examinată la ședința din 07 noiembrie 2016, cu emiterea avizului favorabil nr. 32 din 14.11.2016.

Pacienții au fost examinați conform unui chestionar special, care prevedea:

1. Examen clinic general, cu determinarea diversilor parametri antropometrici;

2. Examen de laborator: hemoleucograma, examen biochimic (ureea, creatinina, glicemia, profilul glicemic, HbA1c, bilirubina, ionograma, colesterolul total, trigliceride, lipoproteidele cu densitate înaltă și joasă).

3. Examine instrumentale: electrocardiografia de repaus în 12 derivații, ecocardiografia transtoracică în regim Doppler color și pulsatil, examenul Doppler la nivel de artere renale principale și parenchimatose.

### Criteriile de includere în lotul de cercetare au fost:

- HTA de gradul I-III, în asociere cu ICFEP, la pacienții în vârstă de la 18 la 79 ani.

### Criteriile de excludere din lotul de cercetare au fost:

- Angină pectorală stabilă instabilă;
- Revascularizare coronariană sau periferică;
- Infarct miocardic acut sau vechi;
- Cardiomiopatii;
- Aritmii severe, inclusiv fibrilație atrială.

Datele acumulate au fost analizate statistic și prelucrate computerizat prin metodele de analiză descriptivă, dispersională și corelațională, calculele statistice au fost efectuate prin utilizarea programelor Excell și Epi Info. Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabele de contingență. Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupe a fost utilizat criteriul U-Fischer, iar pentru identificarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe – criteriul t-Student. Studiul interacțiunii dintre 2 parametri cantitativi diferiți a fost efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Au fost obținute variabile cu diferit grad de veridicitate statistice și formulate ulterior concluzii autentice.

### Rezultate

Populația cercetată a inclus 60 de pacienți cu HTA și ICFEP, cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 ani, cu vârsta medie de  $50,15 \pm 14,50$  ani, 55% din totalitatea lotului cercetat fiind prezentată de bărbați și 45% fiind subiecți de genul feminin. La analiza loturilor de pacienți, conform statutului social și activității fizice cotidiene, s-au constatat următoarele: prevalarea pacienților din mediul urban – 65%, față de cei din mediul rural – 35%, majoritatea pacienților fiind încadrați în câmpul de muncă – 70%, însă având un mod sedentar de activitate profesională – 68,3%, fapt notat și la analiza gradului activității fizice, astfel că 66,6% din pacienți prezentau o activitate fizică minimală, 30% – activitate fizică moderată și numai 3,4% – o activitate fizică intensă. Din totalitatea pacienților incluși în studiu, 21,6% au fost identificați drept fumători, cu o durată medie a fumatului de  $22,27 \pm 11,96$  ani, și cu un consum mediu de tutun de  $21,09 \pm 4,86$  ani/pachet.

**Tabelul 1**

Caracteristica parametrilor hemodinamici ai lotului general de cercetare.

| Parametrul hemodinamic         | Valoarea medie | Deviația standard |
|--------------------------------|----------------|-------------------|
| TAS ziua, (mmHg)               | 153,73         | 12,83             |
| TAS noaptea, (mmHg)            | 138,32         | 16,36             |
| TAS medie, (mmHg)              | 146,12         | 13,96             |
| TAD ziua, (mmHg)               | 91,32          | 6,05              |
| TAD noaptea, (mmHg)            | 81,79          | 8,34              |
| TAD medie, (mmHg)              | 86,59          | 6,78              |
| PP ziua, (mmHg)                | 63,29          | 9,57              |
| PP noaptea, (mmHg)             | 57,34          | 11,38             |
| PP medie, (mmHg)               | 60,34          | 9,98              |
| FCC ziua (construcții/min)     | 86,06          | 8,86              |
| FCC noaptea, (construcții/min) | 62,97          | 7,92              |
| FCC medie, (construcții/min)   | 75,29          | 7,05              |

**Notă:** TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; PP – presiunea pulsului; FCC – frecvența contracțiilor cardiace.



La analiza valorilor tensiunii arteriale (TA) s-a constatat că 23,3% (14 pacienți) se prezentau cu HTA de gr. I, 48,3% (29 pacienți) cu HTA de gr. II și 28,3% (17 pacienți) cu HTA de gr. III, cu vârstă medie a debutului HTA de  $40,55 \pm 10,27$  ani, durata medie a HTA fiind de  $9,57 \pm 7,12$  ani. Majoritatea pacienților (60%) menționau o predispunere eredocolaterală față de BCV, astfel că, 10% din pacienți au avut rude care au decedat subit, 35% – au avut rude care au decedat din cauza complicațiilor HTA, 14% – au avut rude care au decedat din cauza cardiopatiei ischemice (CPI) și 42% – au avut rude care au decedat din alte cauze.

Valorile medii pentru fracția de ejeție a ventriculului stâng au fost  $56 \pm 4,56\%$ , iar valorile medii pentru enzimele cardiace peptidul natriuretic atrial (NT-proBNP) –  $654 \pm 93$  pg/ml.

În urma analizei univariete, s-a constatat o corelație pozitivă între indicele de rezistență renal (IRR), indicele de pulsilitate renal (IPR), timpul de accelerare renal (TAR) și vârstă ( $r=0,541$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,369$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,372$ ,  $p<0,01$ ), această corelație fiind cea mai importantă pentru IRR și moderată pentru IPR. Au fost identificate valori mai mari ale IRR la genul feminin (0,645 vs. 0,648,  $p>0,05$ ), IPR la genul feminin (1,231 vs. 1,242,  $p>0,05$ ) și TAR la genul feminin (67,34 vs. 68,41,  $p>0,05$ ), însă aceste diferențe nefiind statistic semnificative.

Pentru pacienții fumători, s-au notat valori mai înalte ale parametrilor HIR, însă acestea nu au fost statistic semnificative ( $p>0,05$ ). Totuși, s-a notat o corelație statistic semnificativă, de intensitate medie, pentru IRR și durata fumatului și numărul de an/pachet ( $r=0,352$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,315$ ,  $p<0,05$ ).

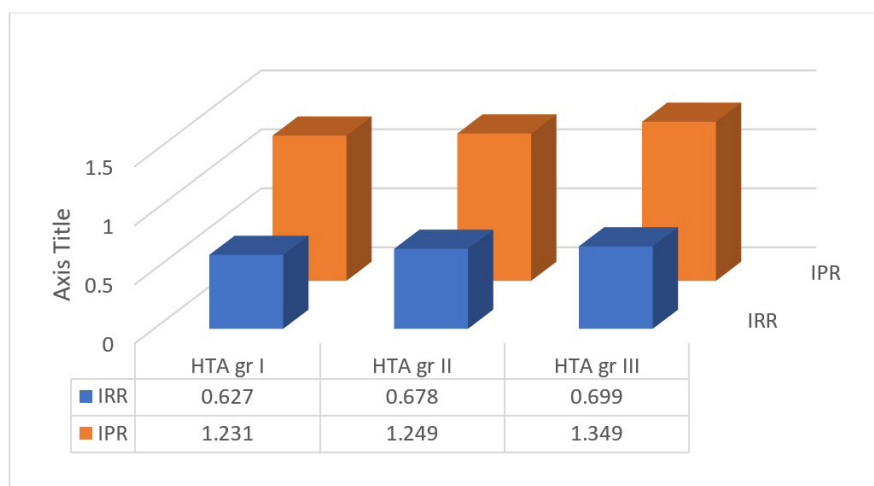
**Tabelul 2**

Valorile medii pentru parametrii Doppler intrarenali

| Parametrul                        | Valoarea minimă | Valoarea maximă | Valoarea medie | Devierea standard |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|
| IRR mediu rinichi drept           | 0,56            | 0,82            | 0,67           | 0,05              |
| IRR mediu rinichi stâng           | 0,57            | 0,84            | 0,67           | 0,05              |
| IPR mediu rinichi drept           | 0,89            | 2,32            | 1,25           | 0,18              |
| IPR mediu rinichi stâng           | 0,87            | 2,32            | 1,25           | 0,18              |
| TAR mediu rinichi drept           | 57,00           | 71,00           | 66,68          | 2,32              |
| TAR mediu rinichi stâng           | 56,60           | 74,00           | 66,66          | 2,49              |
| VR rinichi drept                  | 77,00           | 213,00          | 129,27         | 23,79             |
| VR rinichi stâng                  | 43,00           | 200,00          | 129,52         | 25,08             |
| Raport VR/IRR mediu rinichi drept | 107,00          | 338,00          | 193,07         | 40,21             |
| Raport VR/IRR mediu rinichi stâng | 112,00          | 322,00          | 195,52         | 41,59             |

**Notă:** IRR – indice de rezistență renal; IPR – indice de pulsilitate renal; TAR – timp de accelerare renal; VR – volum renal.

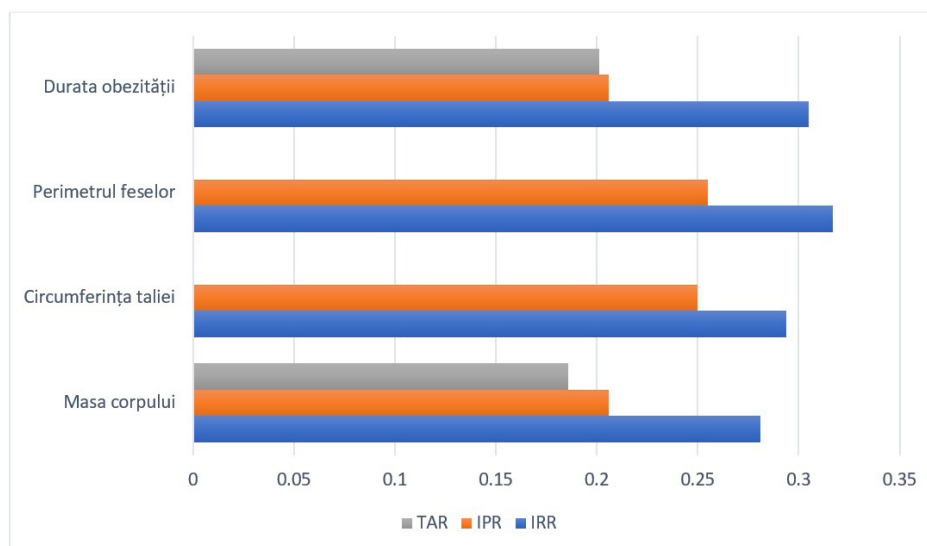
Pentru aprecierea interrelației între parametrii HIR și gradul HTA, s-au efectuat următoarele observații: creșterea valorilor IRR, IPR și TAR odată cu creșterea gradului HTA, IRR = 0,627, IPR = 1,231, TA = 65,624 milisecunde pentru HTA de gr. I, IRR = 0,678, IPR = 1,249, TA = 66,703 milisecunde pentru HTA de gr. II, IRR = 0,699, IPR = 1,349, TA = 67,368 pentru HTA de gr. III, ( $p<0,05$ ).

**Figura 1.** Modificarea parametrilor HIR în dependență de gradul HTA

Analiza comparativă a parametrilor antropometrici și a parametrilor HIR a relevat următoarele constatări: corelația statistic semnificativă, de intensitate slabă, a masei corporale a pacienților cu IRR ( $r=0,281$ ,  $p<0,01$ ), IPR ( $r=0,206$ ,  $p<0,01$ ), TAR ( $r=0,186$ ,  $p<0,05$ ), ceilalți parametri ai HIR ne prezentând corelații semnificative statistic cu variabila respectivă. Circumferința taliei și perimetrul feselor au prezentat corelații slabe, dar statistic semnificative, respectiv, doar cu IRR ( $r=0,294$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,317$ ,  $p<0,01$ ) și IPR ( $r=0,250$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,255$ ,  $p<0,01$ ), în timp ce raportul circumferința taliei la perimetrul feselor (CT/PF) nu a prezentat corelații statistic semnificative cu parametrii HIR. În același timp, tipul obezității, android vs. ginecoid, a prezentat o corelație statistic semnificativă doar cu IRR, valorile acestuia fiind mai înalte pentru tipul android de obezitate (0,683 vs. 0,667,  $p<0,01$ ), într-un mod similar s-a

notat o corelație statistic semnificativă, de intensitate redusă, între durata obezității și IRR ( $r=0,305$ ,  $p<0,01$ ), IPR ( $r=0,206$ ,  $p<0,01$ ) și TAR ( $r=0,201$ ,  $p<0,01$ ).

La interpretarea corelațiilor parametrilor hemodinamici sistemici cu parametrii HIR, s-au înregistrat corespondențe statistic semnificative, în special pentru IRR și parametrii hemodinamici, după cum urmează: cu tensiunea arterială sistolică (TAS) ziua ( $r=0,319$ ,  $p<0,01$ ), TAS noaptea ( $r=0,252$ ,  $p<0,01$ ), TAS medie ( $r=0,302$ ,  $p<0,01$ ), tensiunea arterială diastolică (TAD) ziua ( $r=0,264$ ,  $p<0,01$ ), TAD noaptea ( $r=0,228$ ,  $p<0,01$ ), TAD medie ( $r=0,225$ ,  $p<0,01$ ), presiunea pulsului (PP) ziua ( $r=0,286$ ,  $p<0,01$ ), PP noaptea (0,222,  $p<0,01$ ), PP medie ( $r=0,277$ ,  $p<0,01$ ), frecvența contracțiilor cardiace (FCC) ziua ( $r= -0,170$ ,  $p<0,01$ ), FCC noaptea ( $r= -0,148$ ,  $p<0,01$ ), FCC medie ( $r= -0,166$ ,  $p<0,01$ ).



**Figura 2.** Corelațiile parametrilor HIR cu parametrii antropometrici

A existat o asociere pozitivă a IRR cu TAS ambulatorie la 24 de ore ( $r=0,359$ ,  $p<0,01$ ), TAS medie diurnă ( $r=0,260$ ,  $p<0,05$ ), PP ambulatorie ( $r=0,266$ ,  $p<0,01$ ), vârsta ( $r=0,253$ ,  $p<0,01$ ), masa ventriculară stângă ( $r=0,459$ ,  $p<0,001$ ) și grosimea relativă a peretelui ventricular stâng ( $r=0,293$ ,  $p<0,01$ ).

### Discuții

În cadrul HTA și ICPEP, parametrii HIR ar putea prezenta un potențial impact în evaluarea celor mai heterogene grupuri de pacienți hipertensivi. Mai mult decât atât, în HTA esențială, HIR reflectă progresia afectării renale dincolo de determinatele convenționale ale glomerulopatiilor, precum și cu un eventual impact asupra riscului și prognosticului cardiovascular. Astfel, fiind dat faptul că evaluarea parametrilor HIR este simplistă, necesită competențe limitate și are o reproductibilitate importantă, acești parametri pot fi identificați ca instrumente utile și multifuncționale, care ar putea oferi o viziune mai profundă asupra continuumului cardiovascular, riscului cardiovascular global și a implicării renale în contextul unui pacient hipertensiv cu ICPEP.

Conform rezultatelor oferite de această cercetare, s-a notat corelația pozitivă a IRR cu vârsta, sexul feminin (cu valori mai mari ale IRR pentru genul feminin), durata fumatului și numărul de ani/pachet, gradul HTA, vârsta de debut și durata HTA. Parametrii antropometrici au demonstrat corelații semnificative statistic, însă, de o intensitate moderată, cu parametrii HIR, astfel că masa corporală și tipul obezității au prezentat relații pozitive cu IRR, precum și tipul obezității, pacienții cu tipul android de obezitate prezentând valori considerabil mai înalte ale IRR, față de cei cu tipul ginecoid de obezitate. La compararea parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici, s-a constatat corelația pozitivă, statistic semnificativă, a IRR cu TAS, TAD, PP și o corelație negativă cu FCC.

A existat o asociere pozitivă a IRR cu TAS ambulatorie în 24 de ore, TAS medie diurnă, PP ambulatorie, vârsta, masa ventriculară stângă și grosimea relativă a peretelui ventricular stâng. Un studiu multicentric de amploare, axat pe descrierea IRR, a determinat că sexul feminin, vârsta, TAS, indicele masei corporale (IMC) mai înalte au fost asociate cu valori mai înalte ale IRR, iar TAD și FCC mai înalte au fost ancorate cu cifre mai reduse ale IRR. În același studiu, la o analiză multivariată ajustată

pentru vârstă, TA și IMC, nici funcția renală, nici factorii de risc cardiovascular, precum DZ, TA, fumatul sau colesterolul seric nu au fost asociați cu IRR [14]. Pe de altă parte, în timp ce, unele studii mai mici nu au identificat diferențe de sex pentru IRR [15, 16], unele studii de anvergură mai mare, de asemenea, au identificat faptul că femeile au înregistrat valori mai înalte pentru IRR, chiar și după o ajustare conform altor variabile [17]. Noi nu avem o explicație plauzibilă pentru această observație, deși anumite diferențe hormonale ar putea avea un impact. Vârsta este deja bine-cunoscută ca fiind un determinant al IRR, iar unele lucrări au studiat, într-un mod specific, acest fenomen [18, 19]. Într-un aspect similar, cu cel scos în evidență de alte studii, noi am observat faptul că relația dintre IRR și vârstă este una non-lineară, iar IRR înregistrează o creștere importantă după vârsta de 40 de ani. Această dependență de vârstă este, probabil, cel puțin condiționată de caracteristicile rinichiului în senescență, însoțită de modificările vasculare, IRR fiind asociat cu arterioscleroza și fibroza, precum și cu modificările complianței vasculare, odată cu înaintarea în vârstă [20]. În studiul nostru a fost observată corelația pozitivă a IRR cu TAS și TAD, aceasta subliniind importanța PP ca determinantă a IRR, deja demonstrată în unele studii precedente [15, 17, 19]. PP este un parametru surogat al rigidității arteriale, iar acest parametru avansează odată cu înaintarea în vârstă [21]. Totuși, noi am identificat un efect, independent de vârstă, al TA asupra IRR, această teorie susținând ipoteza că complianța vasculară afectează IRR mai mult decât rezistența vasculară. Rezultatele noastre, cu privire la corelația negativă a IRR cu FCC, sunt consistente cu datele oferite de alte studii [6]. La FCC mai înaltă, IRR este mai redus, din cauza velocităților telediastolice mai înalte înregistrate. Acest fenomen subliniază excluderea din lotul de studii a pacienților cu aritmii sau FCC prea înaltă sau prea joasă. IRR a fost identificat ca un factor prognostic non-invasiv important pentru identificarea pacienților cu risc cardiovascular mai înalt și risc de deteriorare a funcției renale, la pacienții cu HTA și disglucemie sau boala cronică renală. Pentru interpretarea corectă a acestui parametru, este foarte importantă cunoașterea factorilor asociați și identificarea determinantelor cheie ale HIR. Astfel, similar cu alte studii, am observat că determinatele principale ale IRR au fost vârsta, TAS, TAD, FCC, gradul HTA, vârsta de debut și durata HTA.

**Concluzii**

1. Parametrii hemodinamicii intrarenale ar avea o asocieră strânsă cu multipli parametri atropometrici și clinico-hemodinamici, la pacienții cu hipertensiune arterială și ICPEP.

2. La compararea parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici, s-a constatat corelația pozitivă, statistic semn-

ficativă, a IRR cu TAS, TAD, PP și o corelație negativă cu FCC.

3. Pe lângă proprietățile vasculare renale locale, factorii hemodinamici centrali influențează, semnificativ, HIR la pacienții cu ICPEP. HIR este, de fapt, rezultatul unei interacțiuni complexe între factorii vascolari renali și sistemici, utili în evaluarea unui spectru larg de afecțiuni cardiovasculare.

**Bibliografie**

1. Smith SC, Birtcher KK, Ballantyne CM, Orringer CE, Daly DD, Minissian MB, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785–822.
2. Srivastava A, Sharan S. Prehypertension. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538313> PMID: 30855897.
3. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: A useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens*. 2014; 32(1):149–153.
4. Ponte B, Puijijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I, et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension*. 2014; 63(1):136–142.
5. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2016; 4(8):674–682. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.016.
6. Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Pinon C, Sediri I, Delsart P, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(12):3908–3913.
7. Ohuchi H, Ikado H, Noritake K, Miyazaki A, Yasuda K, Yamada O. Impact of Central Venous Pressure on Cardiorenal Interactions in Adult Patients with Congenital Heart Disease after Biventricular Repair. *Congenit Heart Dis*. 2013; 8(2):103–110.
8. Iacoviello M, Doronzo A, Paradisi V, Antoncetti V, Monitillo F, Citarelli G, et al. The independent association between altered renal arterial resistance and loop diuretic dose in chronic heart failure outpatients. *IJC Heart Vasc*. 2015; 7:119–123.
9. Gupta A, Saxena P, Narain U, Pandey S, Gupta P. Renal resistivity index is inversely proportional to estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *International Journal of Advances in Medicine*. 2018; 5(4):950–953.
10. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2 Pt 2):699–703. doi: 10.1161/hy0202.103782.
11. Genov D, Kundurdgiev A, Pencheva V. Resistive Index for the Evaluation of Renal Damage in Diabetes Mellitus Type 2. *Open J Intern Med*. 2018; 8(2):160–166. doi: 10.4236/ojim.2018.82016
12. Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggesi L, et al. Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(12):723–30. doi: 10.1038/jhh.2011.93
13. Boone S, Kuo D. Novel Biomarkers to Detect Target Organ Damage in Acute Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Mar;20(3):21.
14. Ponte B, Puijijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I, et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension*. 2014;63(1):136–42.
15. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabró R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21(4):291–6.
16. Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejzisz A, Kaczmarska M, Michałowska I, et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension. *Blood Press*. 2009;18(1–2):55–61.
17. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi SI, Kubota Y, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):770–7.
18. Boddi M. Renal ultrasound (And doppler sonography) in hypertension: An update. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 12(3):54–59.
19. Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3256–62.
20. Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousset V, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012;13(1):1–9.
21. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse*. 2016;3(3–4):172–8. doi: 10.1159/000442445

Recepționat – 10.08.2020, acceptat pentru publicare – 04.10.2020

**Autor corespondent:** Irina Cabac-Pogorevici, e-mail: irina.cabac@usmf.md

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Cabac-Pogorevici I., Revenco V. Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată [Intrarenal hemodynamics in arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction]. *Arta Medica*. 2020;76(3):28–33.





DOI: 10.5281/zenodo.4069898

UDC: 616.329-003.972-089



## REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL MULTIMODAL LA PACIENȚII CU METAPLAZIE EPITELIALĂ COLUMNARĂ DE MUCOASĂ ESOFAGIANĂ

## THE RESULTS OF MULTIMODAL SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLUMNAR EPITHELIAL METAPLASIA OF THE ESOPHAGEAL MUCOSA

**Sergiu Ungureanu**<sup>1</sup>, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Viorel Istrate**<sup>1</sup>, dr. în șt. med., asist. univ., **Natalia Șipitco**<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. univ., **Doina Fosa**<sup>1</sup>, student doctorand, asist. univ.

<sup>1</sup> Catedra de chirurgie nr.4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Aspectele clinico-paraclinice care determină evoluția metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană și rezultatele tratamentului acesteia, actualmente reprezintă divergențe în definirea noțiunii de esofag columnar metaplaziat cu deficiențe ulterioare în managementul diagnostico-curativ, în formele de screening și supraveghere a pacienților, precum și în opțiunile terapeutice moderne minim invazive.

Scopul lucrării a fost de a aprecia rezultatele tratamentului chirurgical multimodal la pacienții cu esofag columnar metaplaziat, prin implementarea metodelor contemporane de tratament chirurgical: endoluminal și laparoscopic.

**Material și metode.** Materialul dat reprezintă un studiu clinic prospectiv, de tip cohortă, realizat pe parcursul anilor 2015-2019 cu evaluarea statistică (testul Likelihood Ratio, testul Chi Square, testul chi pătrat a lui Pearson) a rezultatelor tratamentului multimodal la 61 de pacienți, cu forme cronice de evoluție a bolii de reflux gastro-esofagian, complicate cu esofag columnar metaplaziat.

**Rezultate și discuții.** Tratamentul aplicat a fost etapizat: medicamentos (inhibitori ai pompei de protoni (tablete Esomeprazol 40mg sau tablete Omeprazol 40 mg), suspensie de Maalox (Takeda Pharmaceutical, România), prokinetice (tablete Doprokin (10 mg, World Medicine, Turcia) sau Motilium (10mg, S.C. Terapia S.A. România)) pe o perioadă a câte 30 zile (în două etape preoperator, ulterior postoperator pentru 45 de zile), endoluminal (4 disecții endoscopice de mucoasă, 22 rezecții endoscopice de submucoasă și 35 proceduri de coagulare cu Argon-Plasmă) și laparoscopic (6 intervenții Hill-Toupet, 24 – Hill-Nissen-Rossetti, 31 – Hill-Lortat-Jacob). Remisia completă a metaplaziei esofagiene și a refluxului gastro-esofagian, prin tratamentul aplicat, a fost decelată la 58 pacienți cu esofag columnar metaplaziat, la 1 pacient s-au atestat insule restante de metaplazie la examenul de control peste 1 lună, iar 2 pacienți au prezentat recidive de metaplazie în grade diferite la 1 an de supraghere. În circa 1% s-au apreciat complicații postoperatorii postendoluminale (stenoze postintervenționale și insule restante de metaplazie), iar aproximativ 2% din pacienți au prezentat complicații în etapa chirurgicală antireflux.

**Concluzii.** Tratamentul esofagului columnar metaplaziat necesită conlucrarea interdisciplinară (endoscopist, histopatolog și chirurg), cu aplicarea, în timp oprit, a posibilităților de exereză endoluminală în prim pas și tratament chirurgical antireflux în etapa ulterioară.

**Cuvinte cheie:** metaplazie esofagiană, boala de reflux gastro-esofagian, tratament endoluminal, tratament antireflux.

### Abstract

**Objectives.** The clinical-paraclinical aspects that determine the evolution of columnar epithelial metaplasia of esophageal mucosa and the results of its treatment, currently represent divergences in defining the notion of metaplasied columnar esophagus with subsequent deficiencies in diagnostic-curative management, forms of screening and supervision of patients, as well as minimally invasive therapeutic options.

The aim of the study was to assess the results of multimodal surgical treatment in patients with metaplasied columnar esophagus, by implementing contemporary methods of surgical treatment: endoluminal and laparoscopic.

**Materials and methods.** This material is a prospective, cohort clinical study conducted during 2015-2019 years with statistical evaluation (Likelihood Ratio test, Chi Square test, Pearson's chi-square test) of the results of multimodal treatment in 61 patients with chronic forms of evolution of gastroesophageal reflux disease, complicated by metaplasied columnar esophagus.

**Results and discussions.** The applied treatment was staged: drug (proton pump inhibitors (Esomeprazole 40mg tablets or Omeprazole 40mg tablets), Maalox (Takeda Pharmaceutical, Romania) suspension, prokinetics (Doprokin (10 mg, World Medicine, Turkey) or Motilium (10mg, S.C. Terapia S.A. Romania) tablets) for a period of 30 days (in two stages: preoperative, and postoperative for 45 days), endoluminal (4 endoscopic mucosal dissections, 22 endoscopic submucosal resections and 35 Argon-Plasma coagulation procedures) and laparoscopic (6 Hill-Toupet interventions, 24 - Hill-Nissen-Rossetti, 31 - Hill-Lortat-Jacob). Complete remission of esophageal metaplasia and gastroesophageal reflux, by the applied treatment, was detected in 58 patients with metaplasied columnar esophagus, in 1 patient there were islands of metaplasia at the control examination after 1 month, and 2 patients had presented recurrences of metaplasia to varying degrees at 1 year of age. In about 1% there were postendoluminal postoperative complications (postinterventional stenosis and remaining islands of metaplasia), and about 2% of patients had complications in the surgical stage.

**Conclusion.** The treatment of metaplasied columnar esophagus requires interdisciplinary cooperation (endoscopist, histopathologist and surgeon), with the application, in a timely manner, of the possibilities of endoluminal excision in the first step and antireflux surgical treatment in the subsequent stage.

**Keywords:** esophageal metaplasia, gastroesophageal reflux disease, endoluminal treatment, antireflux treatment

## Introducere

Esofagul Barrett (EB) este una din complicațiile severe ale bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), iar metaplazia columnară a mucoasei esofagiene reprezintă o etapă evolutivă și veriga de legătură dintre BRGE și adenocarcinomul esofagian, unul dintre cancerele extrem de agresive, cu prognostic nefavorabil de supraviețuire. Între 0,4-2,9% din pacienții cu EB progresează anual către adenocarcinom. Progresia epitelului columnar cu metaplazie intestinală, către neoplazie, se face prin intermediul a câteva etape de evoluție: de la metaplazie intestinală la displazie de grad scăzut (LGD), displazie de grad înalt (HGD) și, ulterior, la neoplazie. Prezența celulelor caliciforme în bioptele histopatologice este determinată de timpul apariției acesteia și agresivitatea refluxului gastro-esofagian (RGE). În ultimul timp, este tot mai frecvent acceptată ideea că metaplazia mucoasei esofagiene de tip gastric reprezintă etapa de tranziție spre o metaplazie cu celule caliciforme [1-6].

Se conturează, astfel, necesitatea stabilirii unei strategii în managementul esofagului columnar metaplaziat (ECM), care, pe de o parte, ar preveni apariția metaplaziei intestinale în esofagul distal, prin controlul BRGE, și, pe de altă parte, odată cu apariția metaplaziei intestinale, ar împiedica evoluția spre displazie și ar înlătura zonele cu potențial neoplazic [2, 6, 7].

În acest scop s-au făcut studii ample pentru identificarea populației cu risc crescut, ce necesită programe speciale de screening, dar și pentru identificarea factorilor favorizanți ce conduc la transformarea malignă a metaplaziei esofagiene, prin elaborarea unor protocoale de supraveghere a pacienților cu esofag columnar metaplaziat displazic sau non-displazic [3, 8-10].

Scopul supravegherii endoscopice la pacienții cu metaplazia mucoasei esofagiene este diagnosticarea progresiei spre displazie sau cancer, care pot fi tratate cu tehnici endoscopice minim invazive. În prima linie a diagnosticului și supravegherii se află endoscopia digestivă superioară, cu prelevare de biopsii conform protocolului Seattle, și examen histopatologic, pentru care s-au stabilit protocoale de supraveghere. Toate societățile de gastroenterologie acceptă și recomandă supravegherea de rutină, care se face diferit, în funcție de rezultatul histopatologic al biopsiilor prelevate inițial. Examenul histopatologic și testele moleculare sau imunohistochimice diferențiază epitelul metaplaziat fără risc de progresie, de cel cu modificări potențial carcinogenice, care necesită intervenție terapeutică [11-13].

Astfel, în cazul ECM fără displazie, supravegherea este recomandată la interval de 2-3 ani, în funcție și de lungimea segmentului de metaplazie columnară, fiind dovedit faptul că riscul de progresie către adenocarcinom este direct proporțional cu lungimea segmentului de metaplazie esofagiană și, determinat de prezența/absența celulelor caliciforme. În ceea ce privește metaplazia esofagiană cu LGD, recomandările sunt mai uniforme – supraveghere endoscopică la 6 luni, cu biopsii randomizate atât timp cât persistă displazia. În cazul HGD, este recomandat fie intervenție prin tehnici endoscopice, de rezecție sau ablație, după reconfirmarea histopatologică prin biopsie endoscopică, la 3 luni, fie supraveghere intensivă cu urmărire la 3-6 luni, până la apariția adenocarcinomului pe piesele de biopsie [3, 5, 13-16].

Tratamentul pacienților cu ECM implică, deci, 3 aspecte:

1. Tratamentul BRGE pentru suprimarea cauzei principale a metaplaziei din esofagul distal, adică refluxul gastro-esofagian;
2. Tratamentul de eradicare a leziunilor de displazie și/sau

metaplazie; 3. Chemoprevenția [6, 16]. Astfel, în ce privește tratamentul BRGE, la pacienții cu esofag columnar metaplaziat, s-a dovedit că, deși inhibitorii de pompă de proton (IPP) sunt foarte eficienți pentru ameliorarea simptomatologiei de reflux, vindecarea esofagitei și creșterea calității vieții, tratamentul chirurgical sau chiar endoscopic antireflux, prin fundoplicatură, reușește să controleze cel mai bine refluxul gastro-esofagian, indiferent de compoziția acestuia, dar și să determine regresia metaplaziei sau displaziei de grad scăzut la unii pacienți cu metaplazie (în special cei cu segment scurt) [17]. În ultimul timp s-au dezvoltat tehnici terapeutice care reușesc eradicarea metaplaziei columnare, fie prin rezecția endoscopică a epitelului afectat (EMR – "endoscopic mucosal resection", ESD – "endoscopic submucosal dissection"), fie prin ablație (RFA – "radiofrequency ablation", PDT – "photodynamic therapy", etc) [18, 19]. A fost semnalat răspunsul favorabil al leziunilor metaplaziei columnare, precum și, în vederea profilaxiei cancerului de joncțiune esogastrică (JEG), la tratamentul chirurgical al refluxului, comparativ cu terapia antiacidă continuă, însă, acest fapt rămâne încă un subiect de controversă. Medicația antisecretoare pare să fie eficientă pentru abolirea simptomatologiei de reflux gastro-esofagian, însă, aplicată pe termen lung, poate genera reacții adverse, o balanță terapeutică cost/eficiență negativă, și, la fel, este discutat încă potențialul de reversibilitate a epitelului metaplazic la condițiile anatomo-fiziologice normale [16, 20].

Putem concluziona astfel că, deși esofagul columnar metaplaziat reprezintă o afecțiune benignă, ea are un potențial carcinogenic crescut, ceea ce a determinat apariția unor metode sofisticate de investigație și supraveghere, care să permită un tratament precoce, eficient și cât mai puțin invaziv al acestor pacienți.

## Material și metode

Studiul dat a fost realizat în cadrul Catedrei de chirurgie nr.4 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova. Acesta reprezintă un studiu clinic prospectiv de tip cohortă, care a avut drept scop evaluarea particularităților clinico-paraclinice de diagnostic și tratament a pacienților cu forme cronice de evoluție a bolii de reflux gastro-esofagian, complicate cu ECM a mucoasei esofagiene. Volumul eșantionului reprezentativ al studiului a fost calculat în baza formulei de calcul a lui Mureșanu, luând în considerație datele statistice pentru această entitate nozologică, în aceeași instituție medico-sanitară publică, în perioada anilor 2005-2015. Lotul de cercetare a cuprins 61 de pacienți cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană, diagnosticați și tratați în Clinica de Chirurgie nr.4 a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2016-2019. Criterii de includere a pacienților în această cercetare au constituit prezența diagnosticului de metaplazie epitelială columnară a mucoasei esofagiene la pacienți ambelor sexe, cu vârsta cuprinsă între 18-80 ani, care au făcut cunoștință cu condițiile studiului (conform avizului favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” nr.72 din 17.06.2016) și au semnat acordul de acedare în proiectul de cercetare. Criterii de excludere au servit pacienții cu boli somatice decompensate (insuficiență cardiacă (IC) gr. IV NYHA, infarct miocardic acut sau recent, pacienți oncologici în stadiile III-IV cu formațiuni tumorale cu o altă

localizare decât joncțiunea eso-gastrică), pacienții cu ECM care nu au acceptat condițiile de participare în studiu (prin refuzul semnării acordului informat), pacienții vulnerabili și pacienții care au refuzat continuarea participării în studiu la diverse etape ale procesului de cercetare (prin refuzarea unor manopere diagnostico-curative stabilite în proiectul de cercetare). Pe de altă parte, luând în considerație faptul că, conform unor ghiduri internaționale de supraveghere, cea mai mare parte din pacienții diagnosticați cu ECM (preponderent metaplazia de tip gastric), care nu prezintă asocierea complicațiilor displazice, beneficiază de tratament medicamentos, a fost creat un grup de control (61 cazuri), format din pacienți confirmați cu ECM, care au primit tratament doar medicamentos în aproximativ 78% din cazuri (cu IPP, prokinetice, pansamente gastrice și dietă) sau au fost urmăriți și reevaluați clinic și paraclinic, dar fără tratament medicamentos, pe aceeași perioadă a studiului, pentru o analiză și comparabilitate statistică.

Pentru identificarea caracteristicilor pacienților cu simptome ale BRGE, în ambele loturi de cercetare a fost efectuată o prelucrare statistică a datelor colectate la prima internare, postoperator la etapa de rezecție endoscopică a mucoasei afectate și, ulterior, în perioada postoperatorie, după intervenția chirurgicală antireflux (testul Likelihood Ratio, testul Chi Square, testul chi pătrat a lui Pearson). Evaluarea pacienților a fost efectuată prin colectarea anamnezei, analiza datelor clinico-paraclinice, precum și prin metode imagistice. Prezența simptomelor clinice ale BRGE afectează, în grade diferite, calitatea vieții. Acest lucru a fost documentat și evaluat prin completarea chestionarului "GERD – Health Related Quality of Life Questionnaire" (HRLQ), obținând un scor, care a permis aprecierea obiectivă a tratamentului și a tacticii acestuia, aplicate la diferite etape.

Pacienții au fost recrutați, fiind consultați prin intermediul Centrelor de Sănătate după locul de trai (după suspectarea, în baza examenelor clinico-paraclinice, a diagnosticului de ECM), în cadrul instituției de profil de nivel terțiar (IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova), prin adresare de sine stătător, la specialiștii coordonatori de proiect sau, direcționat, de către medicii endoscopiști din diverse centre medico-sanitare publice.

## Rezultate

Toți pacienții incluși în proiectul de cercetare, cu scop diagnostic, au fost supuși testelor de laborator și examinărilor paraclinice imagistice, în vederea confirmării diagnosticului de BRGE, complicat cu ECM de mucoasă esofagiană. Examinările de laborator, efectuate în 100% cazuri, au inclus mulți parametri sistemici hematologici și biochimici standard, constituind etapa inițială de examinare a pacienților. Diagnosticul imagistic, în lotul nostru de cercetare, a inclus examinări paraclinice specifice pacienților cu patologia JEG. Examinările paraclinice sumare standard au servit la aprecierea statutului patologic al pacienților, per ansamblu, precum și la depistarea comorbidităților și complicațiilor dezvoltate pe fundalul ECM. Formele specifice de diagnostic au vizualizat endoscopic și confirmat histopatologic, manometric și pH-metric, diagnosticul cert de metaplazie a mucoasei esofagiene, au apreciat tipul și severitatea refluxului gastro-esofagian, precum și gradul de incompetență a sfincțerului esofagian inferior (SEI).

Tratamentul aplicat la toți pacienții noștri a fost unul

etapizat, fiind efectuate intervenții chirurgicale endoluminale de rezecție a mucoasei esofagiene metaplaziate (4 disecții endoscopice de mucoasă, 22 rezecții endoscopice de submucoasă și 35 proceduri de coagulare cu Argon-Plasmă), ulterior fiind asociate intervențiile chirurgicale laparoscopice antireflux (6 intervenții Hill-Toupet, 24 – Hill-Nissen-Rossetti, 31 – Hill-Lortat-Jacob) și, doar în cazul pacienților care, din start, au prezentat stenoza de esofag, pe fundal de metaplazie esofagiană sau cancer precoce al JEG, confirmate endoscopic și histopatologic, s-a recurs la intervenții chirurgicale tradiționale, prin extirpare de esofag și plastii ulterioare cu intestin subțire sau colon. Succesiunea metodelor de tratament a fost diferită, însă, în mare parte, tratamentul a debutat cu medicație clasică (inhibitori ai pompei de protoni (tablete Esomeprazol 40mg sau tablete Omeprazol 40 mg), suspensie de Maalox (Takeda Pharmaceutical, România), prokinetice (tablete Doprokin (10 mg, World Medicine, Turcia) sau Motilium (10mg, S.C. Terapia S.A. România)), pentru combaterea refluxului (timp de 3-6 luni, în două etape), paralel fiind efectuate examinările paraclinice (histologice, imunohistochimice, manometrice și pH-metrice) întru stabilirea definitivă a diagnosticului. Am insistat asupra etapei endoscopice în prima instanță, dat fiind faptul că operația antireflux modifică JEG, făcând mai dificilă, ulterior, manipulația pe mucoasa esofagiană.

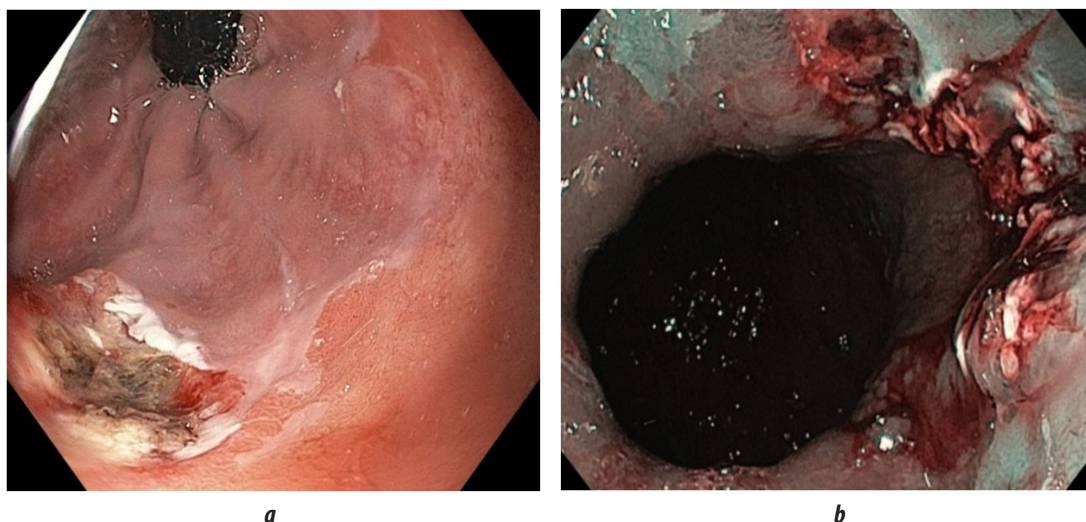
Arsenalul terapeutic pentru BRGE și a complicațiilor prin metaplazie de mucoasă esofagiană a variat pe un diapazon foarte larg, de la tratament medicamentos cu IPP, gastroprotectoare și prokinetice, în cazul proceselor inflamatorii, cum ar fi esofagitele de reflux, cu asocierea medicației hemostatice standard, în cazul eroziilor și ulcerelor hemoragice până la intervenții chirurgicale înalt specializate (endoluminale, laparoscopice și clasice prin rezecții și plastii de esofag) pentru pacienții cu ECM care asociau stenoze, displazie de grad înalt sau cancer de JEG. Tratamentul medicamentos a fost inițiat la toți pacienții, odată cu aprecierea clinică a refluxului gastro-esofagian, pe o perioadă de 6-12 săptămâni, pe fundalul căruia au continuat explorările paraclinice, în vederea confirmării diagnosticului de BRGE și a complicațiilor acestuia prin ECM. Tratamentul chirurgical endoluminal, rezektiv și ablativ, a fost aplicat în cazul metaplaziilor fără displazie, cu displazii joase, iar, uneori, și a displaziilor de grad avansat, dacă se constata, în mod cert, absența afectării limfoganglionare.

Tehnicile endoluminale au inclus: rezecția endoscopică de mucoasă, disecția endoscopică de submucoasă, ablația țesutului metaplazic prin electrocoagulare bipolară sau coagulare cu Argon Plasmă (Figura 1).

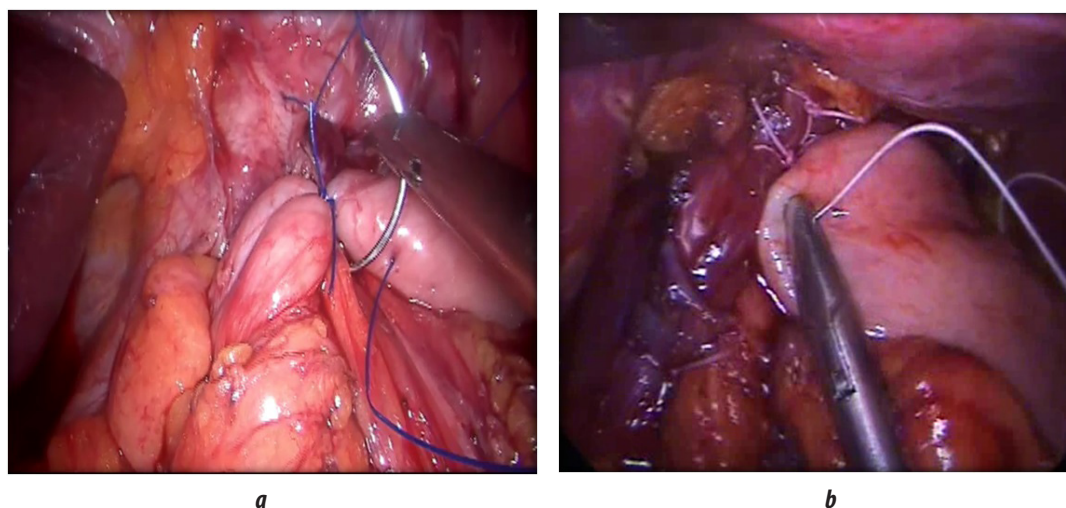
Tratamentul chirurgical antireflux prin fundoplicatie, în diverse abordări (chirurgical tradițional sau laparoscopic, aplicarea valvelor antireflux totale sau parțiale) a constituit o verigă consecutivă a tratamentului endoluminal și a fost aplicat cu scop de restabilire a barierei antireflux normale (Figura 2). Rezecțiile de esofag (16 cazuri) au fost aplicate pacienților diagnosticați, din start, cu stenoze sau adenocarcinom de esofag, abordarea fiind efectuată în manieră tradițională, cu substituții de stomac (7 cazuri), intestin subțire (5 cazuri) sau colon (4 cazuri).

Urmărirea clinico-paraclinică a pacienților a fost efectuată la 1 lună, 6 luni, 1 an și, respectiv, 2 ani postoperator. Din totalul intervențiilor chirurgicale minim invazive, am constatat un caz de stenoza cicatricială postmucozectomie circumferințială, dar care a fost rezolvat prin bujare endoscopică și 2 cazuri, în care





**Figura 1. Tehnici endoluminale: a) Electrocoagulare bipolară; b) Rezecția endoscopică de mucoasă.**



**Figura 2. Tehnici laparoscopice: a) Fundoplicatura Nissen-Rossetti; b) Fundoplicatura Dor.**

menținerea semnelor clinico-paraclinice de RGE, au necesitat reintervenție chirurgicală (tot în manieră laparoscopică) de reconstrucție a manșonului antireflux, din hemivalvă anterioară în valvă completă. Evoluția pacienților supuși intervențiilor chirurgicale, pentru rezecție și plastie de esofag, a fost diferită, perioada postoperatorie fiind marcată de patologia de fon și decompensarea somatică indusă, de tipul și timpul intervențiilor chirurgicale, precum și de complicațiile postoperatorii apărute. În perioada postoperatorie imediată s-au constatat 2 cazuri (3,27%) de tromboembolie a arterei pulmonare (TEAP), 4 cazuri (6,55%) de dehiscentă a suturilor postoperatorii ale anastomozelor și 2 cazuri (3,27%) de fistulizare. Postoperator au decedat 2 pacienți, astfel, letalitatea postoperatorie constituind 3,27%. Cauza nemijlocită a deceselor a fost determinată de dehiscentă suturilor anastomozei, complicată cu procese septico-purulente mediastinale și pleuro-pulmonare, sepsis.

Remisia completă a metaplaziei esofagiene și a refluxului gastro-esofagian, prin tratamentul aplicat a fost decelată la 58 pacienți cu esofag columnar metaplaziat, la 1 pacient s-au atestat insule restante de metaplazie la examenul de control peste 1 lună, iar 2 pacienți au prezentat recidive de metaplazie în grade diferite la 1 an de supraghere.

## Discuții

Studiul a inclus pacienți cu vârstă cuprinsă între 18-80 ani (Tabelul 1). Numărul bărbaților incluși în lotul de cercetare (39 cazuri) a fost superior numărului de femei (22 cazuri), ceea ce este în concordanță cu datele de literatură [3, 21]. Numărul de bolnavi spitalizați în clinică, pentru această entitate nozologică, a crescut de la an la an, fapt determinat, probabil, atât de creșterea a incidenței bolii, a gradului de adresare a pacienților la serviciul medical specializat, datorită implementării tehnicilor de diagnostic noi, precum cea endoscopică, histopatologică sau manometrică, dar și datorită implementării metodelor noi de tratament chirurgical minim invaziv pentru acești pacienți. (Figura 3)

**Tabelul 1**

Raportul, pe vârste, a pacienților incluși în studiu.

| Vârsta    | Femei |        | Bărbați |        | Total | Frecvența |
|-----------|-------|--------|---------|--------|-------|-----------|
| <19 ani   | -     | -      | 1       | 2,56%  | 1     | 1,63%     |
| 19-35 ani | 2     | 9,09%  | 10      | 25,64% | 12    | 19,67%    |
| 36-50 ani | 7     | 31,81% | 15      | 38,46% | 22    | 36,06%    |
| 51-60 ani | 8     | 36,36% | 10      | 25,64% | 18    | 29,5%     |
| >61 ani   | 5     | 22,72% | 4       | 10,25% | 9     | 14,75%    |

Dinamica spitalizării pacienților a marcat un platou în prima parte a studiului, cu o creștere ulterioară în partea a doua. Vârsta preponderent afectată a fost decada a cincea și a șasea a vieții, iar vârsta medie a pacienților incluși în lotul de cercetare a fost 52 ani. Analiza acestor date evidențiază că majoritatea pacienților

aveau o vârstă aptă de muncă, iar evoluția cronică a semnelor de reflux gastro-esofagian a marcat calitatea vieții pacienților și, respectiv, capacitatea de muncă. Toți pacienții incluși în studiu erau cunoscuți cu BRGE cronică.

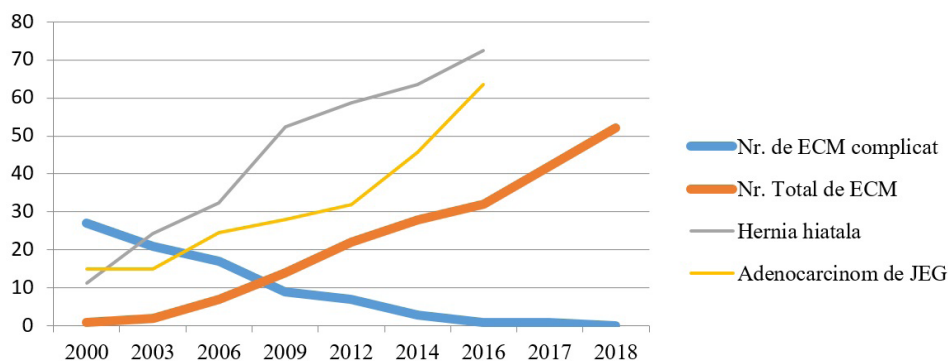


Figura 3. Dinamica spitalizării pacienților conform anilor de realizare a studiului.

Conform datelor anamnezei, durata bolii a variat între 1 și 15 ani. Circa 40% (25 pacienți) dintre pacienți primeau tratament specific gastroprotector și antacidic sistematic, 30% (19 pacienți) – intermitent, iar circa 20% (12 cazuri) din pacienți erau pacienți consultați cronic (uneori chiar mai mult de 5 ani) în diverse instituții medico-sanitare publice, fără stabilirea diagnosticului clinic și la care, din start, când au accesat în proiectul de cercetare, erau diagnosticați cu diverse forme de complicații dezvoltate în timp pe fundal de ECM de mucoasă esofagiană.

Debutul bolii, în general, a fost lent, documentat cu semne ale BRGE, cu durată de mai mulți ani, la 92% din pacienți (57 cazuri). La circa 60% (37 cazuri) din pacienți, anterior, a fost efectuată o fibroesofagogastroduodenoscopie (FEGDS) în bandă albă, fără suspexie de metaplazie a mucoasei esofagiene, cu diferență în timp de 1-2 ani până la FEGDS cu biopsia ce a confirmat diagnosticul clinic. Circa 10% (6 cazuri) din pacienți au fost diagnosticați cu ECM de mucoasă esofagiană la primul examen FEGDS. Până la definitivarea diagnosticului, de obicei, pacienții erau consultați în centrele medicale de sănătate primară în mod programat – 94% (56 cazuri), mai rar în mod urgent – 6% (5 cazuri). Motivele adresării emergente în instituțiile medicale au constituit acuze la accentuarea durerilor retrosternale, disfagie sau semne clinice de hemoragie digestivă superioară, care, de cele mai dese ori, erau provocate de apariția esofagitelor de reflux și a ulcerărilor erozive, pe fundalul ECM. Manifestarea clinică a bolii la pacienți, de regulă, a evoluat „sub mască” semnelor esofagiene ale BRGE (pirozis, disfagie, sialoree, regurgitații și eructații postprandiale) sau a semnelor extraesofagiene (otorinolaringologice, cardiace, respiratorii).

În ceea ce privește simptomele tipice ale BRGE, pirozismul nu a fost un simptom care să facă o diferență semnificativ statistică între loturi la momentul diagnosticului esofagului columnar metaplaziat, el fiind prezent în proporție de 90,5% la pacienții din lotul de cercetare și 88% la pacienții din lotul de control (Tabelul 2).

Tabelul 2

Analiza statistică a frecvenței pirozismului în cele 2 loturi de pacienți

| Simptome | Loturi        |             | Valoarea p (test) |
|----------|---------------|-------------|-------------------|
|          | LOT 1         | LOT 2       |                   |
| Pirozis  | 54/61 (90.5%) | 53/61 (88%) | 0.296             |

Postoperator însă acest simptom a înregistrat o semnificație statistică conform testului Chi Square (valoarea  $p=0,072$ ) în grupul de lucru și cel de control, fapt care scoate în evidență importanța intervențiilor chirurgicale antireflux.

Eructații postprandiale și durere retrosternală, au fost prezente în 42% (25 cazuri) și 46% din cazuri (28 pacienți) în lotul de cercetare și respectiv 39% (24 pacienți) și 49% (30 pacienți) în lotul de control. Acestea nu au prezentat o semnificație statistică preoperator (valoarea  $p=0,213$  Likelihood ratio test) la pacienții din ambele loturi, însă au fost semnificativ statistic la pacienții din lotul de cercetare în perioada postoperatorie vizavi de lotul de control (valoarea  $p=0,593$  Likelihood ratio test). Din simptomatologia extraesofagiană, cel mai frecvent, metaplazia esofagiană a fost asociată cu semnele otorinolaringologice, atestate în circa 19,67% (12 cazuri) în lotul de cercetare și 11,47% (7 cazuri) în lotul de control. Cu toate că s-au înregistrat diferențe în loturile de studiu, aceasta nu a prezentat semnificație statistică (Tabelul 3). La toți pacienții din lotul de cercetare s-a cercetat prezența patologiei esofagiene sau a joncțiunii eso-gastrice în arborele familial, astfel, 7 pacienți (4,24%) au confirmat prezența rudelor de gradul I și II, care au fost tratați pentru BRGE (2 cazuri (1,22%), hernie hiatală (3 cazuri (1,83%), cancer esofagian (1 caz (0,61%), boala ulceroasă (4 cazuri (2,44%) și achalazie (1 caz (0,61%)). Niciunul din pacienți nu a avut rude de gradul I sau II cu ECM documentat. Circa 37% (23 cazuri) din pacienți erau fumători, iar 43% (26 cazuri) au confirmat prezența stresului psiho-emoțional în viața personală (64%) sau la locul de muncă (36%), înainte de apariția primelor semne de boală. Astfel, ECM clinic nu a manifestat niciun semn specific, mai degrabă, acesta a fost, practic, echivoc cu simptomatologia BRGE la toți pacienții incluși în studiu.

Tabelul 3

Analiza statistică a frecvenței simptomelor atipice la pacienții din cele 2 loturi

| Simptome             | Loturi       |              | Valoarea p (test) |
|----------------------|--------------|--------------|-------------------|
|                      | LOT 1        | LOT 2        |                   |
| Atipic               |              |              |                   |
| Otorinolaringologice | 9/61 (21.4%) | 5/61 (23.4%) | 0.403             |
| Cardiace             | 3/61 (7.1%)  | 2/61 (12.8%) |                   |

Patologia concomitentă s-a atestat la circa 1/4 din numărul total de pacienți implicați în lotul de cercetare (Tabelul 4).

Deși, în majoritatea situațiilor, acestea nu au pus probleme terapeutice majore, în cazurile când acestea însoțeau diverse forme complicate ale ECM (>16% din lotul de cercetare), precum stenozele, adenocarcinomul de esofag sau hemoragii digestive superioare (HDS) din ulcerale Barrett sau Cameron, acestea au necesitat corecție medicamentoasă, compensatorie, cu scop de pregătire preoperatorie. Pregătirea preoperatorie a acestor pacienți a marcat necesitatea stringentă a serviciului de terapie intensivă pentru corijarea parametrilor clinici și atingerea indicilor de operabilitate. Sejurul acestor pacienți, în unitățile de profil, a fost unul de durată (>5-7 zile), atât în perioada preoperatorie, cât și în cea postoperatorie.

**Tabelul 4**

Frecvența patologiilor concomitente în ECM.

| Patologia                                                                                                                      | Nr. de cazuri | Frecvența, % |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|
| Hernii hiatale                                                                                                                 | 26            | 41%          |
| Patologia cardio-vasculară<br>(hipertensiune arterială, cardiomiopatie ischemică, fibrilație atrială, infarct miocardic vechi) | 4             | 2,44%        |
| Afecțiuni bronho-pulmonare cronice<br>(bronșite cronice, pneumoscleroză, astm bronșic)                                         | 3             | 1,83%        |
| Patologii hepatobiliodigestive<br>(hepatite cronice, litiază biliară, boala ulcerosă)                                          | 4             | 2,44%        |
| Patologie urogenitală                                                                                                          | 1             | 0,61%        |
| Obezitate                                                                                                                      | 8             | 4,8%         |

Leziunile inflamatorii asociate ale mucoasei esofagiene, evidențiate la FEGDS, s-au manifestat prin esofagite (circa 57% în lotul de cercetare și 52% în lotul de control) și ulceratii (3% în lotul de cercetare și 5% în lotul de control). Din punct de vedere statistic acestea nu au înregistrat valori semnificative (testul Chi Square valoarea  $p=0,351$ ) între loturi la momentul diagnosticului primar, însă au devenit statistic semnificative pentru comparația

lotului de cercetare în perioada postoperatorie antireflux cu lotul de control (testul Chi Square  $p=0,000014$ ). Gravitatea leziunilor de mucoasă a fost apreciată utilizând clasificarea endoscopică Los Angeles [22].

Prelucrarea statistică a datelor obținute la FEGDS cu testul Likelihood Ratio a arătat diferențe semnificativ statistice la pacienții cu gradul A și B de esofagită atât între loturile de cercetare în perioada preoperatorie, cât și postoperatorie a lotului de cercetare și a celui de control ( $p=0,000521$ ) (Tabel 5).

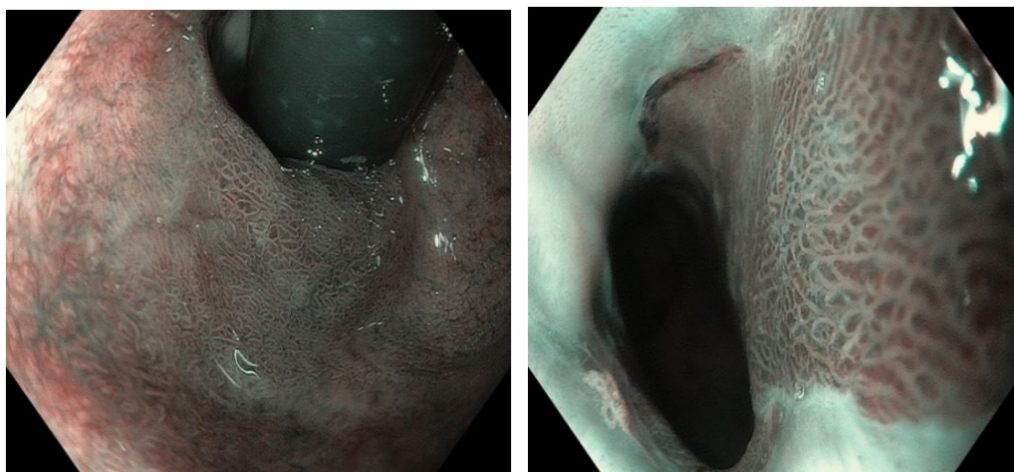
**Tabelul 5**

Analiza statistică a gradelor de esofagită la pacienții din lotul de cercetare (preoperator și postoperator) și lotul de control

| Simptome | Loturi            |                    |                  | Valoarea p (test) |
|----------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|
|          | LOT 1 preoperator | LOT 1 postoperator | LOT 2 de control |                   |
| FEGDS    |                   |                    |                  |                   |
| A        | 12/61 (19,67%)    | 3/61 (4,9%)        | 15/61 (24,25%)   | 0.000521          |
| B        | 7/61 (11,47%)     | 1/61 (1,63%)       | 9/61 (14,75%)    |                   |
| C        | 8/61 (13,11%)     | 0/61 (0%)          | 2/61 (3,27%)     |                   |
| D        | 7/61 (11,47%)     | 0/61 (0%)          | 4/61 (6,55%)     |                   |

Leziunile mucoasei esofagiene au fost mai severe la pacienții cu BRGE și un reflux manifest (demonstrat prin examenul pH-metric) și mai ușoare la pacienții doar cu ECM, fără semne clinice de BRGE.

Endoscopia digestivă în bandă albă, considerată „gold standard”-ul în diagnosticul ECM, în ultimii ani, prin diversitatea tehnică a imagistii endoscopice, a evoluat considerabil și, actualmente, permite o vizualizare de calitate înaltă a structurilor anatomice cercetate și o biopsiere ghidată a țesutului vizat (target) (Figura 4) [22-26]. Deci, endoscopia digestivă a permis examinarea JEG la două nivele: standard și expert.



**Figura 4.** Examinarea endoscopică a ECM în regim NBI (Narrow Band Imaging).

Nivelul standard a utilizat endoscopia în bandă albă, fără tehnici adiționale de colorare sau vizualizare cu mărirea imaginii, a zonelor de metaplazie suspectă, iar nivelul expert a fost completat cu tehnici de colorare, tehnici de rezoluție înaltă a imaginii vizualizate la endoscopie, precum și examinări microscopice ale arhitecturii microstructurale (patternul foveolar și microstructural). Evaluarea endoscopică a lungimii segmentului de esofag columnar metaplaziat a fost realizată prin

criteriile C&M Praga. [26] Aceste criterii se referă la evaluarea circumferințială C și maximum de extindere al segmentului metaplaziat M. Examinarea endoscopică la nivel expert a fost aplicată la toți pacienții din lotul de cercetare. Cromoendoscopia a fost asociată în 42% din cazuri (26 pacienți), prin aplicarea locală a albastrului de metilen, și în 26% (16 cazuri) – cu soluție Lugol. Cromo-endoscopia a îmbunătățit detectarea endoscopică a mucoasei metaplaziate, a permis efectuarea biopsiei țintite



și, în cele din urmă, a scăzut numărul de biopsii necesare pentru confirmarea histo-patologică. Pentru confirmare histopatologică a materialului biptic, excluderea displaziei și a malignității, este necesară efectuarea biopsiilor multiple, etajate, conform recomandărilor Seattle: în 4 cadrane, la fiecare 2 cm de metaplazie, pentru segmentele mai mari de 3 cm și la fiecare 1 cm, pentru segmentele mai mici de 3 cm.

Examenul histopatomorfologic a fost efectuat, în toate cazurile, prin dublu control, de către 2 histopatologi (Tipul colorației: hematoxilina-eozină standard; colorație cu Alabastru Alcian, specifică pentru metaplazia esofagiană – celulele goblet, prin componentul său mucinos bogat, oferă o afinitate bună colorantului și permite o vizualizare clară a acestora. Marimea optică pentru examinarea preparatelor histopatologice – ajustările standarde, realizate cu microscopie electronice Leica ICC 50 E, FusionOptics™, Unghi de convergență: 10°, Factor de marire: 6:1, Zoom: 4× – 40×) și, de fapt, anume rezultatul histopatologic a fost cel care a dictat atitudinea medico-chirurgicală a pacienților incluși în lotul de cercetare. O atenție deosebită s-a acordat interpretării histopatologice a ECM, prin prisma celor trei tipuri histologice de epiteliu cunoscute pentru aceasta (joncțional, fundic și intestinal), dar și a modificărilor patognomonice pentru evoluția ECM spre displazie. Conform rezultatului histopatologic, la 24 de pacienți (39,34%) a fost confirmată metaplazia epitelială de tip fundic sau joncțional (metaplazie gastrică – MG) și la 37 de pacienți (60,65%) a fost confirmată metaplazia de tip intestinal (MI).

**Tabelul 6**

Asocierea ECM cu displazia, în cadrul studiu nostru.

| Esofag columnar metaplaziat | Metaplazie de tip gastric | Metaplazie de tip intestinal |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Fără displazie              | 9                         | 30                           |
| Grad scăzut de displazie    | 7                         | 9                            |
| Grad înalt de displazie     | 2                         | 2                            |
| Adenocarcinom de esofag     | -                         | 2                            |

Conform rezultatului histopatologic (tabelul 6), s-a constatat că mai mult de 91% din pacienți (55 cazuri) au fost diagnosticați în stadii precoce de evoluție a bolii, fără asocierea complicațiilor displazice sau aveau o displazie de grad scăzut. Din cele 6 cazuri de displazie de grad înalt, în 2 cazuri, histopatologic s-a demonstrat prezența celulelor clare de adenocarcinom. Diagnosticul precoce al modificărilor metaplazice și displazice, în cele din urmă, a permis antrenarea, în practica chirurgicală, a tehnicilor de tratament, preponderent minim invaziv (endoluminal și laparoscopic), pentru acești pacienți, vizavi de tratamentul chirurgical radical complex, prin rezecții de esofag și esofagoplastii ulterioare, aplicat pacienților cu forme depășite ale metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană.

Examinarea endoscopică la nivel expert a permis vizualizarea patternului foveolar, care, fiind încadrată în clasificarea Guerlud, a apreciat umătoarea microstructură a metaplaziei epiteliale columnare de mucoasă esofagiană conform Tabelului 7.

Corelând formele de pattern foveolar cu tipurile histopatologice ale ECM (Tabelul 8), am constatat că circa 60% dintre pacienții (22 cazuri) care prezentau la examinarea endoscopică un pattern foveolar de tip vilos sau crestat, erau pacienți demonstrați, ulterior, histopatologic, ca având metaplazie de tip intestinal, și mai mult, formele de displazie

asociau și diverse modificări sau distorsiuni vasculare ale arhitecturii stromale.

**Tabelul 7**

Expresia endoscopică a patternului foveolar, în cadrul studiu nostru.

| Patternul foveolar | Nr. cazurilor | Frecvența relativă (%) |
|--------------------|---------------|------------------------|
| I – Rotund         | 7             | 11,47%                 |
| II – Reticular     | 17            | 27,86%                 |
| III – Vilos        | 21            | 34,42%                 |
| IV – Crestat       | 16            | 26,22%                 |
| Total              | 61            |                        |

**Tabelul 8**

Asocierea patternului foveolar cu diverse forme de ECM, în cadrul studiu nostru.

| Patternul foveolar | Tipul de metaplazie epitelială |            |            | Total |
|--------------------|--------------------------------|------------|------------|-------|
|                    | Fundic                         | Joncțional | Intestinal |       |
| I – Rotund         | 2                              | 2          | 3          | 7     |
| II – Reticular     | -                              | 5          | 12         | 17    |
| III – Vilos        | -                              | 8          | 13         | 21    |
| IV – Crestat       | -                              | 7          | 9          | 16    |
| Total              | 2                              | 22         | 37         | 61    |

Deși riscul oncologic al ECM este cel mai intens cercetat și analizat în studiile și articolele de specialitate, complicațiile prin ulcere, stenoze și hemoragii ale metaplaziei esofagiene nu trebuie neglijate, deoarece acestea reprezintă un grup de pacienți care vor necesita măsuri diagnostico-curative performante, precum rezecții de esofag și esofagoplastii, iar prognosticul acestor operații este rezervat chiar și în centrele înalt specializate (conform datelor de literatură prezentate), aproximativ 20-25% de mortalitate postoperatorie și o supraviețuire la 5 ani pentru pacienți de numai 30%.[27-30] Cea mai frecventă complicație, probabil determinată de evoluția naturală a bolii, a fost asocierea displaziei pe fundal de ECM. LGD a fost atestată în circa 26,22% (16 cazuri), HGD – în 6,55% (4 cazuri), adenocarcinom de joncțiune esogastrică (ACE) – în 3,27% cazuri (2 pacienți), stenoze pe fundal de metaplazie – în 6,55% (4 pacienți), iar HDS s-a atestat doar la 3 pacienți (1,83%) (Figura 5).

Radioscopia baritată a fost aplicată la toți pacienții incluși în lotul de cercetare, însă sensibilitatea acesteia pentru ECM este depășită de celelalte examene paraclinice. În esență, diagnosticul radiologic este sugestiv doar atunci când apar complicațiile sau în cazul dacă se asociază hernia hiatală și/sau refluxul gastro-esofagian.

Manometria, realizată prin intermediul aparatului Solar GI HRM MMS, Olanda și pH-metria esofagiană, realizată cu aparatul Orion II, MMS, Olanda, ca parte componentă a procesului diagnostic, au estimat gradul incompetenței SEI, tipul RGE, precum și clearance-ul esofagian, iar, în consecință, acestea au servit drept criteriu de apreciere a modelului de fundoplicatie laparoscopică aplicat pacienților noștri în etapa chirurgicală antireflux. Momentul "forte" al examenului manometric a fost aprecierea competenței SEI, precum și a formei manifeste de peristaltism esofagian. Valorile manometrice pre- și postoperatorii au servit drept criterii de apreciere a eficacității intervențiilor chirurgicale. Astfel, s-a constatat că refluxul acid, presiunea SEI < 6 mmHg – necesită fundoplicatii totale. Afectarea motoricii esofagiene prin deficit

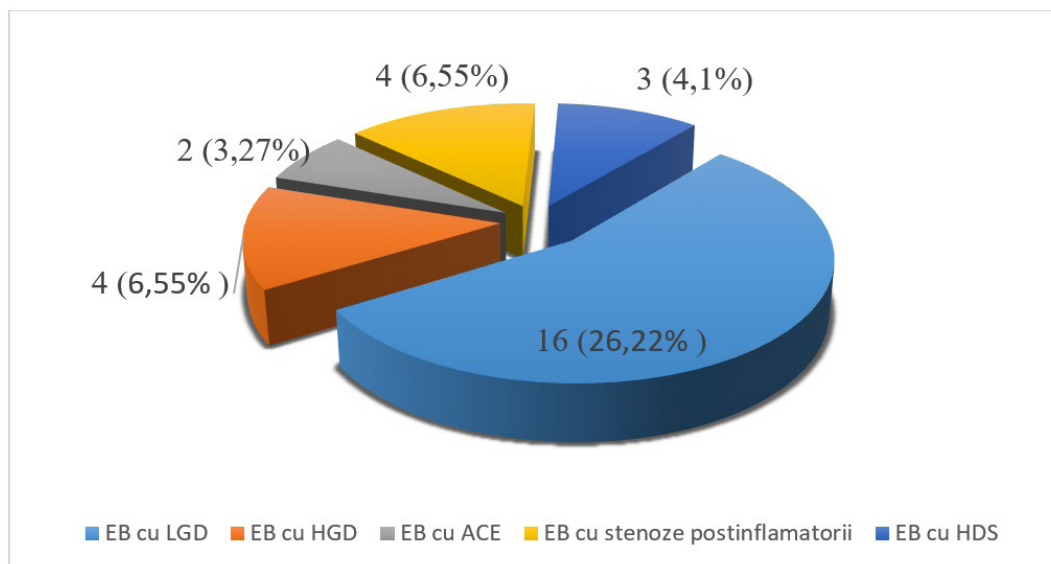


Figura 5. Frecvența formelor de ECM complicat.

difuz de contratilitate sau prezența peristalticii secundare, în asociere cu RGE sever, au servit drept elemente primordiale în atitudinea creării manșonului antireflux. Aceasta, deși s-ar părea că necesită o valvă totală, în perioada postoperatorie poate fi însoțită de dereglarea pasajului bolului alimentar la acest nivel, în cazul dacă manșonul antireflux se dovedește a fi mai rigid. De aceea, am considerat aplicarea hemivalvelor anterioare sau posterioare, pe 275°, o soluție, în acest sens. În studiul nostru, pH-metria esofagiană, a fost aplicată la 27 pacienți (51%), evaluată standard prin scorul DeMeester [19]. Conform acestui scor, la 24 pacienți (88,88%) s-a calculat un punctaj >16, ceea ce confirmă o corelație importantă a refluxului acid cu simptomatologia clinică, precum și o frecvență mare a episoadelor de reflux acid în decursul unei zile.

Tratamentul chirurgical a fost aplicat la toți pacienții incluși în studiul nostru, însă tipul intervențiilor chirurgicale a fost diferit, în dependență de rezultatul histopatologic al leziunilor metaplazice obținut preoperator. Astfel că, în cazul pacienților cu ECM care asociau sau nu LGD, a fost indicat cert tratamentul endoluminal, urmat de chirurgia antireflux, ca etapă în rezolvarea verigii etiopatogenetice a bolii – incompetența SEI. În cazul stenozei, hemoragiilor recidivante din ulcerul Barrett, precum și a adenocarcinomului, s-a pledat pentru rezecția de esofag și esofagoplastii ulterioare. Divergențele în atitudinea terapeutică au apărut, întotdeauna, la pacienții care, deși aveau confirmat HGD sau carcinom în situ și erau candidați pentru tratament rezectiv endoluminal, li s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale, prin rezecții de esofag, deoarece nu s-a putut expune în privința invaziei limfoganglionare. În acest caz, doar intervenția chirurgicală deschisă permite o limfodisecție conform conceptelor oncochirurgiei.

Tratamentul endoluminal a fost aplicat la 42 de pacienți prin tehnica "en bloc" sau fragmentată și a fost dictată atât de rezultatul histopatologic, cât și de gradul de extindere a metaplaziei pe suprafața mucoasei esofagiene, estimată conform criteriilor C&M Praga [26]. Tactica medico-chirurgicală, la acești pacienți, a fost apreciată conform directivelor strategice de supraveghere a pacienților cu ECM. Cel mai frecvent au fost utilizate tehnicile ablativă cu Argon Plasma coagulare, urmate de rezecția endoscopică de mucoasă. (Tabelul 9).

Tabelul 9

Repartizarea formelor de rezecții endoscopice, în cadrul studiului nostru.

| Intervenția endoluminală        | Nr. de cazuri | Frecvența relativă (%) |
|---------------------------------|---------------|------------------------|
| Rezecție endoscopică de mucoasă | 8             | 13,11%                 |
| Disecție endoscopică de mucoasă | 4             | 6,55%                  |
| Argon Plasmă coagulare          | 49            | 80,32%                 |
| Total                           | 61            | 100                    |

În cadrul intervențiilor chirurgicale endoluminale, s-a constatat că reușita intervențiilor este mult mai mare în formele limitate, care nu depășesc 50% din suprafața circumferințială a mucoasei esofagiene. În cazul extinderilor mai mari, care depășesc 2/3 din suprafața circulară a mucoasei esofagiene, bineînțeles că o mucozectomie circumferințială s-ar părea că crește gradul de radicalitate a intervenției chirurgicale, însă aceasta are un risc crescut de formare a stenozei cicatriciale postoperatorii. De aceea, în cazul leziunilor metaplazice, care depășesc 50% din circumferința mucoasei esofagiene, s-a pledat pentru o etapizare a intervenției endoluminale în 3-4 proceduri, cu rezecția maximă la o etapă de 1/3 din circumferința afectată și cu o diferență de timp între proceduri de cel puțin 3 săptămâni, sub protecția tratamentului medicamentos cu IPP și a pansamentului gastric. (Tabelul 10).

Tabelul 10

Volumul rezecțiilor endoscopice în lotul de studiu.

| Criteriile C&M | 1/3       | 2/3       | Circulare | Total    |
|----------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| COM1           | 3 (50%)   | 2 (33.3%) | 1 (16.6%) | 6 (100%) |
| COM2           | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 6 (100%) |
| COM3           | 9 (100%)  | -         | -         | 9 (100%) |
| COM4           | 1 (50%)   | 1 (50%)   | -         | 2 (100%) |
| C1M3           | 3 (60%)   | 1 (20%)   | 1 (20%)   | 5 (100%) |
| C1M4           | 2 (100%)  | -         | -         | 2 (100%) |
| C1M5           | 2 (66.6%) | -         | 1 (33.3%) | 3 (100%) |
| C2M4           | 1 (100%)  | -         | -         | 1 (100%) |

Tratamentul chirurgical antireflux a constituit etapa secundă intervențiilor endoluminale, iar, ca indicații operatorii, au servit confirmarea paraclinică a incompetenței SEI și a refluxului gastroesofagian confirmat la examenul pH-metric și esofagomanometrie. Timpul oportun pentru aplicarea intervențiilor antireflux s-a apreciat a fi de, cel puțin, 4 săptămâni de la intervenția endo-luminală, fapt datorat perioadelor mai mici de menținere a unui proces perinflamator local, la nivelul JEG, ceea ce face mult mai dificilă mobilizarea JEG și "abdominizarea esofagului" în actul operator, iar, în consecință, crește și durata intervenției chirurgicale. Tipul intervențiilor chirurgicale a fost dictat, preponderent, de gradul de afectare funcțională a esofagului. Au fost efectuate 26 intervenții tip Hill-Lortat-Jacob în varianta modificată, pe 275°, 22 intervenții chirurgicale tip Hill-Nissen-Rossetti, 12 intervenții tip Hill-Dor. S-a constatat că, în cazul pacienților unde ECM complicat a fost diagnosticat în stadii evolutive precoce, am obținut o cotă a intervențiilor chirurgicale minim invazive de 95%. Controlul postoperator al montajului de fundoplicatură s-a efectuat clinic și paraclinic prin FEGDS, unde, la monevra "U-turn", trebuie atestată prezența valvei gastrice, precum și prin examenul baritat radiologic.

O categorie aparte au constituit-o 16 pacienți (19,67%), care au fost spitalizați, din start, cu complicații evolutive ale ECM, cum ar fi: ulcerul Barrett, stenoze și hemoragii digestive repetate sau adenocarcinom al JEG și care au fost, respectiv, direcționați către chirurgia deschisă. De regulă, acești pacienți erau somatic agravați sau relativ agravați, au avut un sejur mai mare în staționar, deseori au necesitat compensare și pregătire preoperatorie în condiții de terapie intensivă, iar perioada postoperatorie a fost marcată preponderent de complicațiile postoperatorii pe fundal de un statut somatic tarat. În circa 50% cazuri, ca mijloc de substituție a esofagului, a fost utilizat stomacul. Alegerea a fost determinată de faptul că probabilitatea de tracțiune și ischemizare a grefei este mai mică în acest caz, iar operația necesită o singură anastomoză și, totodată, respectă tranzitul fiziologic. Cel mai frecvent procedeu a fost procedeul Lewis (7 cazuri). Intervențiile de substituție a esofagului cu intestin, prin procedeul Merendino, a fost utilizat în 5 cazuri,

iar colonul a fost utilizat ca greafă de substituție în 4 cazuri. În 5 cazuri intervențiile chirurgicale au fost etapizate cu aplicarea, în prealabil, a gastrostomei de alimentație și de pregătire preoperatorie a pacientului.

Evoluția postoperatorie a fost marcată de patologia de fundal. Astfel, pacienții diagnosticați în stadii evolutive precoce și la care tratamentul chirurgical aplicat a fost unul preponderent minim invaziv, evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu rezultat bun și foarte bun în perioada postoperatorie imediată și tardivă, demonstrat prin examinările clinico-paraclinice, precum și prin chestionarul de apreciere a calității vieții, utilizat în proiectul de cercetare. Evoluția pacienților supuși intervențiilor chirurgicale pentru rezecție și plastie de esofag a fost diferită, perioada post-operatorie a fost marcată atât de patologia de fundal și decompensarea somatică indusă, de tipul și timpul intervențiilor chirurgicale, precum și de complicațiile postoperatorii apărute. În perioada postoperatorie imediată s-au constatat 2 cazuri (3,27%) de TEAP, 4 cazuri (6,55%) de dehiscentă a suturilor postoperatorii și 2 cazuri (3,27%) de fistulizare. Postoperator au decedat 2 pacienți, astfel, letalitatea postoperatorie constituind 3,27%. Cauza nemijlocită a deceselor a fost determinată de dehiscentă suturilor anastomozei, complicată cu procese septico-purulente mediastinale și pleuro-pulmonare.

### Concluzii

1. Tratamentul ECM necesită conlucrarea interdisciplinară (endoscopist, histopatolog și chirurg), cu aplicarea în timp oportun a posibilităților de exereză endoluminală în prim pas și tratament chirurgical antireflux în etapa ulterioară.

2. În structura intervențiilor endoscopice prefundoplicație, metodele uzuale sunt: ablația epitelială cu argon-plazmă, rezecția endoscopică de mucoasă și disecția endoscopică de submucoasă.

3. Etapa a II-a a tratamentului bolnavilor cu ECM presupune fundoplicatura chirurgicală, după confirmarea endoscopică a neopitelizării depline scuamoase a zonelor postablație, cu selectarea tehnicii de fundoplicație în funcție de rezultatele pH-metriei și manometriei esofagiene.

### Bibliografie

1. Pavlov K, Meijer C, van den Berg A, Peters FT, Kruyt FA, Kleibeuker JH. Embryological signaling pathways in Barrett's metaplasia development and malignant transformation; mechanisms and therapeutic opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 5:25–37.
2. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011; 365:1375–1383.
3. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:235–244.
4. Lomo LC, Blount PL, Sanchez CA, et al. Crypt dysplasia with surface maturation - A clinical, pathologic, and molecular study of a Barrett's esophagus cohort. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:423–435.
5. Ormsby AH, Kilgore SP, Goldblum JR, Richter JE, Rice TW, Gramlich TL. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Mod Pathol*. 2000; 13:614–620.
6. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2009; 361:2548–56.
7. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, Kuipers EJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut*. 2014; 63:191–202.
8. Silverstein F, Tytgat G. Gastrointestinal endoscopy. II nd edition Gowses. Medical Publishing. 1992:43–84
9. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:239–245
10. Thrift AP, Garcia JM, El-Serag HB. A multibiomarker risk score helps predict risk for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:1267–1271.
11. Ishimura N, Amano Y, Sollano JD, et al. Questionnaire-based survey conducted in 2011 concerning endoscopic management of Barrett's esophagus in East Asian countries. *Digestion*. 2012; 86:136–146.



12. Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Neugut AI. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008; 6:30-34.
13. Kubo A, Block G, Quesenberry CP, Jr., Buffler P, Corley DA. Effects of dietary fiber, fats, and meat intakes on the risk of Barrett's esophagus. *Nutr Cancer*. 2009; 61:607-16.
14. Lundell I, Dent J, Bennett J. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172-80.
15. Duggan C, Onstad L, Hardikar S, Blount PL, Reid BJ, Vaughan TL. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:934-943
16. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's esophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut*. 2009; 58:182-188.
17. Ross-Innes CS, DeBiram-Beecham I, O'Donovan M, et al. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. *PLoS Med*. 2015; 12:100-108.
18. Kunzmann AT, Thrift AP, Cardwell CR, et al. Model for identifying individuals at risk for esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16:1229-1236.
19. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014; 63:7-42.
20. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type 1977-2005. *Br J Cancer*. 2009; 101:855-859.
21. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005; 129:1825-1831.
22. Lee MH, Buterbaugh K, Richards-Kortum R, Anandasabapathy S. Advanced endoscopic imaging for Barrett's Esophagus: current options and future directions. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14:216-225.
23. Schneider JL, Corley DA. A review of the epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2015 Apr 15, doi:10.1016/2014.11.008.
24. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2008; 168:237-249.
25. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993; 105:40-50.
26. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, Wani S, Rastogi A, Bansal A, Early DS, Sharma P. Validation of the Prague C&M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75:236-241.
27. Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:165-178.
28. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Charlett A, Winslet MC, Watson A. Treatment modality and risk of development of dysplasia and adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. *Dis Esophagus*. 2009; 22:133-142.
29. Menon D, Stafinski T, Wu H, Lau D, Wong C. Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:111.
30. Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2010;138:854-869.

---

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 05.10.2020

**Autor corespondent:** Doina Fosa, e-mail: doina\_liulica\_a@mail.ru

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Ungureanu S., Istrate V., Șipitco N., Fosa D. Rezultatele tratamentului chirurgical multimodal la pacienții cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană [The results of multimodal surgical treatment of patients with columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa]. *Arta Medica*. 2020;76(3):34-43.



DOI: 10.5281/zenodo.4069971

UDC: 616.441-006.5-07



## RELEVANȚA CLINICĂ A NODULILOR TIROIDIENI CLINICAL IMPORTANCE OF THYROID NODULES

**Cristina Cojocaru**<sup>1</sup>, asist. univ., **Alin Bour**<sup>1</sup>, dr. hab. șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup> Catedra de Chirurgie nr. 5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Objective.** Nodulii tiroidieni, deși se regăsesc în populația generală cu o rată de 50-65%, au devenit, în chirurgia endocrină, o problemă clinică interdisciplinară, nesoluționată până în prezent, datorită caracterului malign și lipsei unui consens asupra managementului diagnostic-curativ. Scopul studiului a fost de a optimiza tactica de diagnostic și tratament chirurgical a nodulilor tiroidieni.

**Material și metode.** A fost efectuat un studiu clinic seriat, în perioada anilor 2012 – 2020, care a inclus 84 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 19-69 ani, ce prezentau clinic și paraclinic noduli tiroidieni mai mari de 0,5 cm, cu creștere rapidă pe parcursul unui an, fără dinamică pozitivă după tratament conservativ. Suplimentar, pacienții au fost examinați prin teste serologice, ultrasonografie Doppler, sonoelastografie, scintigrafie și puncție-aspirație cu ac fin.

**Reperete paraclinice semnificative ale nodulilor tiroidieni (niveluri crescute ale tireotropinei serice, calcitoninei și anticorpilor antitiroidieni, ultrasonografic clasele TI-RADS 4, 5, scintigrafic – “noduli reci”, citopatologic – categoriile Bethesda IV, V, VI), corelate cu reperele clinice, au determinat tratamentul chirurgical. Volumul intervențiilor chirurgicale a fost stabilit în corespundere cu rezultatul investigației histologice extemporanee.**

**Concluzii.** Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni constă în necesitatea aprecierii potențialului malign, dereglării funcției glandei tiroide, gradului de compresie asupra structurilor adiacente și rezolvarea acestora prin selectarea metodei rezonabile de tratament.

**Cuvinte cheie:** relevanță clinică, noduli tiroidieni, tratament chirurgical.

### Summary

**Objectives.** Thyroid nodules, although are found, in the general population, with a rate of 50-65%, have become an interdisciplinary clinical problem, in the endocrine surgery, unsolved so far due to their malignancy and a lack of consensus on diagnostic-curative management. The aim of the study was to optimize the tactics of diagnosis and surgical treatment of thyroid nodules.

**Material and methods.** In the period from 2012 to 2020, was performed a serial clinical study, which included 84 patients aged between 19-69 years old, who presented, clinically and paraclinically, thyroid nodules larger than 0,5 cm, with rapid growth over a year, without a positive outcome to conservative treatment. Additionally, patients were examined by serological tests, Doppler ultrasonography, sonoelastography, scintigraphy and fine needle aspiration-biopsy.

**Results.** Paraclinical significant benchmarks of thyroid nodules (elevated levels of serum thyrotropin, calcitonin and anti-thyroid antibodies, ultrasonography classes TI-RADS 4, 5, scintigraphic pattern of “cold nodules”, cytopathologically – Bethesda categories IV, V, VI) correlated with the clinical benchmarks, determined the need for surgical treatment. The volume of the surgical interventions was established following the result of the extemporaneous histological investigation.

**Conclusion.** The clinical importance of the thyroid nodules consists of the need to assess the malignant potential, dysfunction of the thyroid gland, the degree of compression on adjacent structures, and solving them by selecting the reasonable method of treatment.

**Keywords:** clinical importance, thyroid nodules, surgical treatment.

### Introducere

Nodulii tiroidieni reprezintă leziuni discrete ale glandei tiroide, distinctive imagistic și morfologic de parenchimul normal tiroidian [1]. Conform studiilor epidemiologice, nodulii tiroidieni se întâlnesc în populația generală cu o rată de 50-65% și, palpator, pot fi determinați la 5% din femei și 1% dintre bărbați, rezidenți ai regiunilor fără carență de iod. Prevalența înaltă este descrisă în rândurile femeilor de vârstă fertilă și persoanelor în etate [2, 3].

Nodulii tiroidieni sunt considerați formațiuni benigne, însă în 7-15% cazuri denotă un carcinom tiroidian. Cancerul glandei tiroide reprezintă cea mai frecventă neoplazie endocrină, și, în pofida faptului că, în cazul unui cancer bine diferențiat, rata de supraviețuire constituie 92-98%, la 5-20% dintre pacienți survin

recurențe locale sau regionale, iar 10-15% dezvoltă metastaze la distanță [4].

În Republica Moldova, numărul de cancere tiroidiene primar depistate crește cu 3% anual la 100 000 populație. Incidența, în ultimii ani, ajungând la valori de 5 ori mai mari, cu o prevalență crescută în raioanele de nord ale țării [5].

Abordarea nodulilor tiroidieni presupune evaluarea aspectelor endocrinologice, imagistice, chirurgicale și oncologice, ceea ce a devenit o problemă clinică multidisciplinară, nesoluționată până în prezent, datorită caracterului malign al nodulilor tiroidieni și lipsei unui consens asupra managementului diagnostic-curativ [4, 6, 7, 8].

Scopul studiului a fost de a optimiza tactica de diagnostic și tratament chirurgical a nodulilor tiroidieni.

### Material și metode

În cadrul Clinicii de chirurgie a Catedrei Chirurgie nr. 5 a USMF "N. Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova, pe parcursul anilor 2012-2020, a fost efectuat un studiu clinic seriat, retrospectiv și prospectiv, care a inclus 84 pacienți, ce prezentau, clinic și paraclinic, noduli tiroidieni. Toți pacienții au exprimat consimțământul de a participa în studiu.

Inițial, pacienții au fost examinați clinic și investigați prin analiza generală de sânge, analiza biochimică a sângelui, coagulogramă, reacția Wassermann, grupa sanguină, analiza generală a urinei, electrocardiograma și radiografie pulmonară.

Funcția glandei tiroide a fost apreciată prin dozarea hormonilor tiroidieni T3 (triiodotironina), T4 (tiroxina) și TSH (tireotropina serică), cât și prin Scintigrafie cu Technetium-99m. De asemenea, au fost determinați markerii proceselor autoimune – anticorpii anti-Tg (anti-tiroglobulină) și anti-TPO (anti-tireoperoxidază), iar, drept marker oncologic, a fost estimată valoarea calcitoninei.

Ultrasonografia glandei tiroide a fost efectuată la toți pacienții, nodulii tiroidieni fiind evaluați conform localizării, dimensiunilor, compoziției, ecogenității, formei, marginilor, prezenței calcinatelor. Dopplerografia și sonoelastografia au servit drept teste suplimentare, pentru aprecierea tipului de vascularizare a nodulilor tiroidieni și, respectiv, a elasticității acestora. Pentru a cuantifica potențialul malign al nodulilor tiroidieni, conform caracteristicilor ecografice, s-a utilizat sistemul TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*), conform căruia: TI-RADS 1 – glanda tiroidă normală; TI-RADS 2 – noduli benigni; TI-RADS 3 – noduli probabil benigni; TI-RADS 4 – noduli înalt suspecti; TI-RADS 5 – noduli probabil maligni.

Diagnosticul citologic al nodulilor tiroidieni, în ultimă instanță, a fost realizat prin puncție-aspirație cu ac fin (FNAB – *Fine Needle Aspiration Biopsy*), fiind raportat la sistemul Bethesda: I – non-diagnostic sau nesatisfăcător; II – benign; III – atipii cu semnificație nedeterminată sau leziune foliculară cu semnificație nedeterminată; IV – neoplazie foliculară sau suspiciune de neoplazie foliculară; V – suspiciune pentru malignitate; VI – malign.

Cu scopul de a confirma natura benignă sau malignă a nodulilor tiroidieni și de a stabili volumul intervențiilor chirurgicale, intraoperator s-a efectuat investigație histologică extemporanee.

Prelucrarea statistică a datelor primare a fost realizată prin calcularea valorilor medii, valorilor relative, coeficientului de asociere, testului de semnificație t-Student pentru un prag de semnificație 0,05 cu utilizarea programului IBM SPSS Statistics, versiunea 26 (2019).

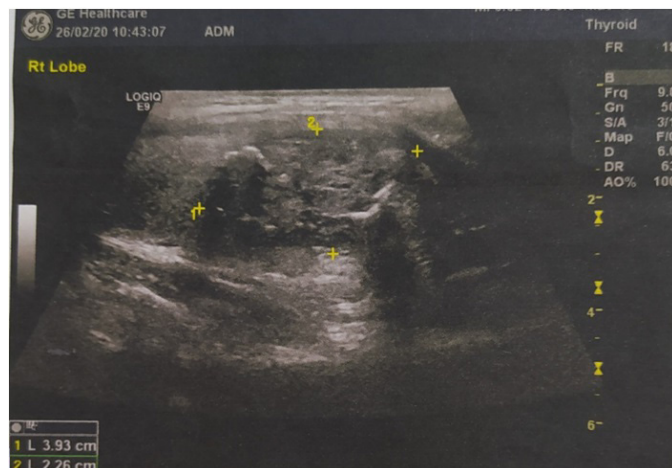
### Rezultate

Conform datelor obținute în urma studiului, se atestă că nodulii tiroidieni au fost depistați predominant la femei (n=69), față de bărbați (n=15), în raport de 4:1. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 19 și 69 ani, cu o medie de 48,14 ani.

Din manifestările clinice principale, asociate nodulilor tiroidieni, se enumeră: disconfort și prezența formațiunii de volum în regiunea cervicală anterioară, senzație de globus ("nod în gât"), creșterea rapidă în dimensiuni a nodulilor, pe parcursul a 3-12 luni, disfație, fatigabilitate. Anamnezic, pacienții s-au aflat la evidența medicului de familie și endocrinolog, fără dinamică pozitivă după tratament conservativ. La palpate,

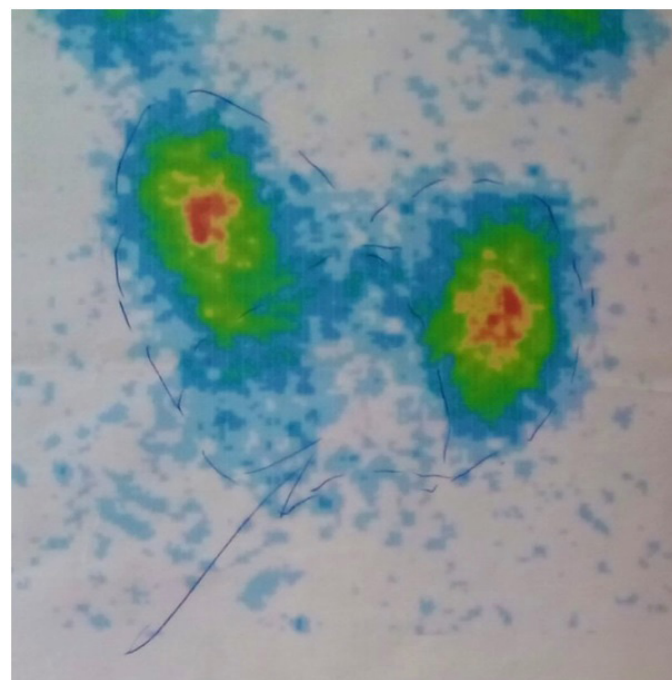
nodulii tiroidieni se prezentau ca formațiuni circular – ovoide, dur-elastice, puțin mobile la deglutiție și cu sensibilitate locală crescută.

Ultrasonografic, dimensiunile nodulilor au fost cuprinse între 0,5 și 5,3 cm. Dintre parametrii ultrasonografici semnificativi, s-au înregistrat: conținutul solid și semichistic, ecogenitate scăzută, margini neregulate, cu absența haloului periferic, forma nodulilor mai înalt decât lat (*taller than wide*), prezența microcalcinelor; vascularizarea mixtă sau intranodulară și duritatea nodulilor, ultimele vizualizate prin dopplerografie și, respectiv, prin sonoelastografie (Figura 1).



**Figura 1.** Aspect ecografic al formațiunii nodulare tiroidiene cu ecogenitate scăzută, structură neomogenă, margini neregulate și calcinate centrale.

La scintigrafia tiroidiană nodulii tiroidieni evaluați au fost normofuncționali (calzi) în 6 cazuri, hiperfuncționali (fierbinți) în 8 cazuri, hipofuncționali (reci) în 66 cazuri și micști în 4 cazuri (Figura 2).



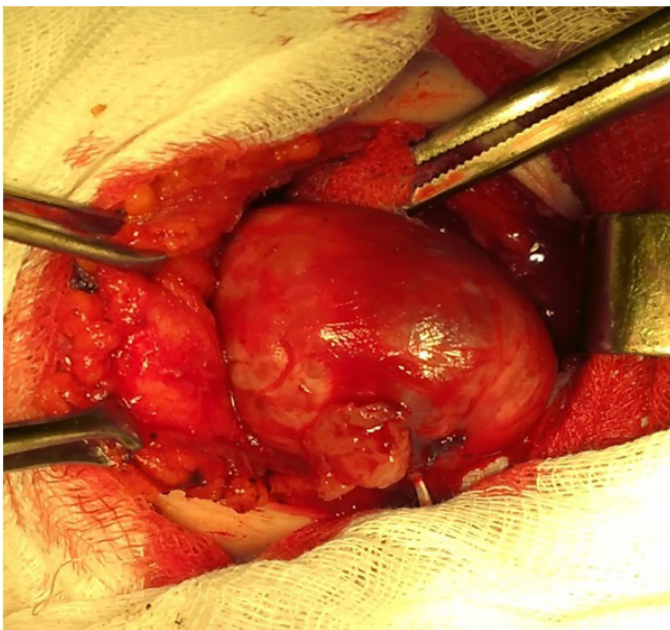
**Figura 2.** Scintigrafia glandei tiroide: săgeata indică o zonă masivă de hipofixare a preparatului radiofarmaceutic - "nod rece".

Tratamentul chirurgical a fost dictat de manifestările clinice în asociere cu următoarele: niveluri crescute ale TSH-ului seric,



calcitoninei, anticorpilor antitiroidieni; ultrasonografic – clasele TI-RADS 4, 5, fără adenopatie cervicală locală; scintigrafic – "noduli reci"; citopatologic – categoriile Bethesda IV, V, VI.

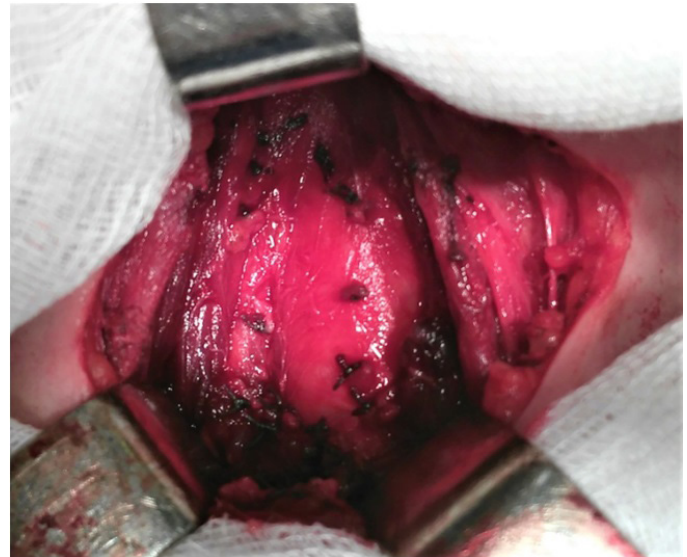
Volumul intervențiilor chirurgicale a fost definitivat intraoperator, în urma rezultatului investigației histologice extemporanee. Astfel, au fost efectuate: tiroidectomii totale (12) și subtotale (2), hemitiroidectomii unilaterale (58), enucleerea nodulilor tiroidieni (2), istmectomii (1) și combinate – hemitiroidectomii unilaterale cu rezecții parțiale de lob contralateral/enucleerea nodulului din lobul contralateral (9). În lipsa procesului tumoral avansat și a creșterii extracapsulare a nodulilor, nu a fost necesară excizia ganglionilor regionali. Intervențiile chirurgicale au fost efectuate în limita țesuturilor sănătoase, cu respectare structurilor anatomice adiacente, cu o atenție deosebită asupra nervului recurent al laringelui și glandelor paratiroide (Figura 3, 4, 5).



**Figura 3.** Imaginea intraoperatorie a nodulului tiroidian.



**Figura 4.** Macropreparat: nodul tiroidian ce ocupă mai mult de 2/3 din lobul glandei tiroide.



**Figura 5.** Loja restantă după hemitiroidectomie.

Diagnosticul clinic a fost confirmat, postoperator, în urma precizării rezultatului investigației histologice definitive. Tumori maligne au fost depistate în 16 cazuri (19%): carcinom papilar – 9, carcinom folicular – 5, carcinom papilar, varianta foliculară – 2.

Perioada postoperatorie, la toți pacienții, a decurs favorabil, fără particularități. Complicații postoperatorii precoce și tardive nu s-au înregistrat. Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni a fost corijată individual, conform valorilor serice. Pacienții au fost monitorizați la un interval de 1, 3, 6, 12 și 24 luni. Recidiva patologiei nu s-a depistat nici într-un caz.

### Discuții

Deși, în literatura de specialitate, se descrie o rată de malignitate joasă a nodulilor tiroidieni, trebuie luată în considerație prevalența de până la 65% a acestora în populația generală, ceea ce presupune o abordare corectă a acestei probleme [2, 4]. Fiecărui clinician, ce se ocupă de diagnosticul și tratamentul nodulilor tiroidieni, îi revine rolul de a stabili când acești noduli prezintă importanță clinică și care este managementul ulterior.

Unii autori remarcă faptul că evaluarea nodulilor tiroidieni încadrează doar 4 componente cheie, care includ: anamneza familială și examenul clinic, determinarea TSH-ului seric, ultrasonografia și puncția-aspirație cu ac fin [9, 10]. Ultimele două, în esență, ghidează conduita nodulilor tiroidieni [7, 11]. Apar unele limitări în interpretarea caracteristicilor ultrasonografice semnificative, deoarece nu toate cancerurile tiroidiene manifestă același tablou imagistic [12, 13]. Deși puncția-aspirație cu ac fin oferă o sensibilitate și specificitate de la 65 până la 99%, Yang și coautorii (2007) specifică o rată de discrepanță dintre rezultatul citologic și histologic de 15,3% [15].

Considerăm că evaluarea nodulilor tiroidieni trebuie să fie amplă, atât clinic, cât și paraclinic. Fiecare rezultat al investigațiilor de laborator și imagistice, din cadrul studiului, a prezentat un grad de informativitate, cu reflectarea aspectului etiopatogenetic al nodulilor, interferenței nodulilor asupra activității funcționale a glandei tiroide, evoluției clinice a nodulilor tiroidieni și depistării nodulilor potențial maligni.

În tactica de tratament a nodulilor tiroidieni este controversat momentul oportun al tratamentului chirurgical.

Societățile internaționale, precum *American Thyroid Association* (ATA), *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *American College of Endocrinology* (ACE), *Associazione Medici Endocrinologi* (AME), *British Thyroid Association* (BTA), conform ghidurilor elaborate, recomandă ca formațiunile benigne să fie monitorizate în timp, prin repetarea ultrasonografiei și FNAB, tratamentul chirurgical fiind indicat doar în cazul rezultatelor înalt suspecte și maligne. Niciun ghid, însă, nu indică termenul limită de efectuare a biopsiei nodulilor benigni [3, 16].

În opinia noastră, tratamentul chirurgical se decide

pentru fiecare caz individual, după sinteza datelor clinice cu cele paraclinice, interdisciplinar, în concordanță cu ghidurile internaționale.

### Concluzii

Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni constă în necesitatea aprecierii potențialului malign, dereglării funcției glandei tiroide, gradului de compresie pe structurile adiacente și rezolvarea acestora prin selectarea metodei rezonabile de tratament.

### Bibliografie

1. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *JAMA*. 2018; 319(9):914-924.
2. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis, DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017; 96:1-9.
3. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surgical Clinics of North America*. 2019; 99(4):571-586.
4. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016; 130(S2): S150-S160.
5. Țibîrnă A. Cancerul glandei tiroide. Chișinău: Universul; 2017: 24-30. Romanian.
6. Jiang L, Lee CY, Sloan DA, Randle RW. Variation in the Quality of Thyroid Nodule Evaluations Before Surgical Referral. *Journal of Surgical Research*. 2019; 244:9-14.
7. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016; 22 (Suppl.1):1-60.
8. Huang B. L., Ebner S. A., Makkar, J. S., et al. A Multidisciplinary Head-to-Head Comparison of American College of Radiology Thyroid Imaging and Reporting Data System and American Thyroid Association Ultrasound Risk Stratification Systems. *The Oncologist*. 2019; 24:1-6.
9. Singaporewalla RM, Hwee J, Lang TU, Desai V. Clinico-pathological Correlation of Thyroid Nodule Ultrasound and Cytology Using the TIRADS and Bethesda Classifications. *World Journal of Surgery*. 2017; 41(7):1807-1811.
10. Wong R., Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust*. 2018; 209(2):92-98.
11. De Sandre-Mouly C, Sykietis GP, Simon C, Gorostidi F. Thyroid nodules and thyroid differentiated cancers: an update on diagnosis and surgical management. *Rev Med Suisse*. 2019; 15(665):1752-1759.
12. Yoon JH, Kim EK, Youk JH, Moon HJ, Kwak JY. Better understanding in the differentiation of thyroid follicular adenoma, follicular carcinoma, and follicular variant of papillary carcinoma: a retrospective study. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:321595. doi:10.1155/2014/321595
13. Scappaticcio L, Virili C, Castellana M, Paone G, Centanni M, Trimboli P, Giovannella L. An unsuspected thyroid nodule with fatal outcome. *Hormones*. 2019; 18(3):321-324.
14. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surgical Pathology Clinics*. 2019; 12(4):865-881.
15. Yang J., Schnadig, V., Logrono, R., Wasserman, P. G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007; 111(5), 306-315.
16. Jackson BS. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery. *Medicine*. 2018; 97(50): e13634.

Recepționat – 10.08.2020, acceptat pentru publicare – 05.10.2020

**Autor corespondent:** Cristina Cojocar, e-mail: christinek86@mail.ru

**Declarația de conflict de interes:** Autorii declară lipsa conflictului de interes.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Cojocar C., Bour A. Relevanța clinică a nodulilor tiroidieni [Clinical importance of thyroid nodules]. *Arta Medica*. 2020;76(3):44-47.



DOI: 10.5281/zenodo.4069980

UDC: 616.5-002.525.2-06:616.1



# ASSESSMENT OF THE CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CHOOSING THE APPROPRIATE TOOL

Victoria Sadovici-Bobeică<sup>1</sup>, Lucia Mazur-Nicorici<sup>1</sup>, Natalia Loghin-Oprea<sup>1</sup>, Maria Garabaiu<sup>1</sup>, Virginia Șalaru<sup>2</sup>, Minodora Mazur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova.

<sup>2</sup> Department of Family Medicine, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova.

## Abstract

**Objectives.** The aim of the research was to assess the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Materials and Methods.** Cross-sectional study, including 96 patients with Systemic Lupus Erythematosus (The Systemic Lupus Collaborating Clinics classification criteria, 2012), was conducted at the Department of Internal Medicine, Institute of Cardiology, Chișinău, Republic of Moldova, between 2017-2019 years. We calculated and compared the 10-year cardiovascular risk by Systemic Coronary Risk Evaluation versus Systemic Lupus Erythematosus cardiovascular risk equation.

**Results.** A total number of 96 patients were included in the study, with female gender predominance (92 patients, 96%) and mean age, at the moment of the study, of  $43.2 \pm 12.1$  years. The Systemic Lupus Erythematosus duration was  $89.9 \pm 44.1$  months. The disease activity by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index was  $8.08 \pm 7.1$  points. Traditional cardiovascular risk factors were hypertension (50%), age (16.6%) and hypercholesterolemia (12.5%). Non-traditional risk factors were high disease activity (33.3%), antiphospholipidic syndrome (33.3%) and renal lupus (20.8%). The mean 10-year risk provided by Systemic Coronary Risk Evaluation was  $7.8 \pm 9.0$  points. Overall, 12.5% participants were deemed high risk, most of the subjects having moderate 45.8% or low 41.7% cardiovascular risk. According to Systemic Lupus Erythematosus Cardiovascular Risk Equation, we have established that 29.1% of patients had high cardiovascular risk, compared to only 12.5% by Systemic Coronary Risk Evaluation ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Patients with Systemic Lupus Erythematosus have a high cardiovascular risk, by combining traditional and non-traditional risk factors (disease activity, lupus nephritis and antiphospholipid syndrome). For clinical use, the specific tool for stratifying cardiovascular risk in Systemic Lupus Erythematosus is recommended.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Cardiovascular risk, SCORE, Systemic Lupus Erythematosus cardiovascular risk equation.

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic and multisystemic disorder, linked to loss of immune tolerance to self-antigens and the production of a variety of autoantibodies, predominantly affecting women of childbearing age. Out of 10-20% of all SLE cases occur, approximately, in the first two decades of life. Its course is characterized by periods of exacerbation and remission with breakouts that are difficult to control. The most common cause of death in SLE patients, that are affected for more than 5 years, is cardiovascular disease (CVD) [1].

Coronary artery disease (CAD) is one of the cardiovascular manifestations observed in young SLE patients. The clinical manifestations of CAD in SLE can result from several pathophysiologic mechanisms, including atherosclerosis, arteritis, thrombosis, embolization, spasm, and abnormal coronary flow [2, 3, 4].

The striking clinical characteristic of most patients with SLE, who have a Myocardial Infarction (MI), is their young age. This demographic characteristic suggests that patients with SLE are at increased risk of MI and that reports of MI in patients with

SLE do not simply represent chance occurrences. Fatal MI has been reported to be 3 times higher in patients with SLE than in age – and gender – matched control subjects [4, 6]. Recent case-control series have confirmed that the risk of MI in patients with SLE is increased between 9 and 50 fold over that in the general population [7]. It has been increasingly recognized that patients with SLE have a high cardiovascular mortality.

The impact of coronary heart disease (CHD) on morbidity and mortality in patients with established SLE has assumed increasing importance in their long-term management. SLE is a chronic inflammation of organism and inflammation is a prominent feature of atherosclerotic lesions [7]. To prove CVD features in SLE we observed the prevalence of clinically manifest ischemic heart disease has ranged between 8% and 16% in various studies [8-10].

Clinical epidemiological observations strongly suggest that, together with classical conventional risk factors, other mechanisms (non-conventional/disease-specific factors) promote accelerated atherosclerosis in inflammatory diseases like SLE [6-8]. SLE is now considered to be an independent



risk factor for the development of atherosclerosis. Viewing atherosclerosis as an inflammatory disease, this association becomes stronger and better understood.

Based on the above, we aimed to conduct a cross-sectional study, which would allow characterizing the cardiovascular risk factors in patients with SLE.

### Material and methods

The objective of the study was to assess the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus. The study was conducted at the Department of Internal Medicine, Institute of Cardiology, Chișinău, Republic of Moldova, during 2017-2019 years.

Clinical and socio-demographic data were collected, according to The Systemic Lupus Collaborating Clinics classification criteria SLICC 2012, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index SLEDAI-2k, traditional and non-traditional cardiovascular risk factors were assessed. In the end of the study, we have appreciated the 10 year cardiovascular risk by Systemic Coronary Risk Evaluation SCORE versus SLE cardiovascular risk equation.

The research was approved by the Ethics Committee of State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" (session no. 78 of 08.06.2017). The study was conducted according to the ethical standards in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 (5), as well as the national law.

The necessary number of subjects was calculated by applying the formula for cross-sectional studies:  $n = P(1-P)(Z\alpha/d)^2$ , where:  $P = 0.000026$  (incidence of SLE),  $Z\alpha = 1.96$ ,  $d = 0.001$ .

The statistical analysis was performed in Microsoft Excel 2010 and MedCalc statistical software, version 12.7.0. The results

were presented as mean values  $\pm$  standard deviation for normal distribution data and medians with range for skewed data. The statistical difference was calculated using t-Student criteria; the 95% confidence intervals were presented. The correlations were calculated by Pearson coefficient.

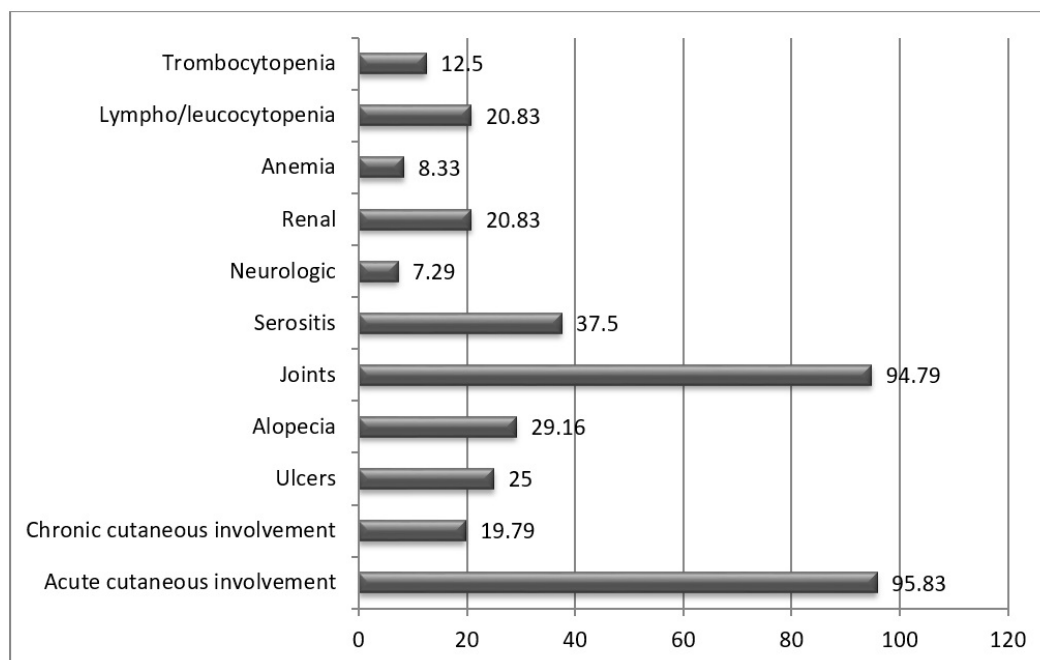
### Results

A total of 96 patients were eligible according to the inclusion criteria and were enrolled in the study. The table 1 illustrates the general characteristic of the study group.

**Table 1**

*General characteristics of the study group (n = 96)*

| Parameters                                           | Result                             |
|------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Race: European                                       | 100%                               |
| Gender<br>• Female, %<br>• Male, %                   | 96<br>4                            |
| Residence<br>• Rural, %<br>• Urban, %                | 58<br>42                           |
| Mean age at the time of the study, years ( $\pm$ SD) | 43,2 $\pm$ 12,1<br>(range 24-67)   |
| Mean age at the disease onset, years ( $\pm$ SD)     | 31,2 $\pm$ 13,8<br>(range 14-56)   |
| Mean disease duration, months ( $\pm$ SD)            | 89,7 $\pm$ 45,5<br>(range 0,1-207) |
| Mean number of SLICC, 2012 classification criteria   | 6,0 $\pm$ 1,66<br>(range 4-10)     |



**Figure 1.** Clinical manifestation of SLE in the study group (n=96).

We have studied the clinical profile of our patients by applying SLICC, 2012 classification criteria, which includes clinical and immunological manifestations.

The most common clinical manifestations were acute/subacute cutaneous lupus and joint involvement, in 95.83% and 94.79% cases, respectively. Also, one of the frequent

manifestations of the disease was serous involvement by pericarditis or pleuritis, in 37.50% of the cases. The least common findings were neurologic involvement and haemolytic anaemia, in only 7.29% and 8.33%.

The immunological changes are of a great importance in patients with SLE and are included in the SLICC criteria. So, we

have collected information about the following immunologic markers: antinuclear antibody (ANA), anti-double stranded DNA antibodies, complement level – C3 and C4, anti-Smith antibodies, direct Coombs test and antiphospholipid Ab (anti-Cl ab, lupus anticoagulant and anti-beta2 glycoprotein 1 antibodies). In our patients, 91.66% had positive ANA, 87.50% positive anti-double stranded DNA antibodies. Also, 33.33% patients had antiphospholipid Ab, which is considered to be a non-traditional cardiovascular risk factor.

The next step was the assessment of the disease activity by SLEDAI, the value was  $8.08 \pm 7.1$  points, with variations from 0 to 20 points. We have classified SLEDAI disease activity according to the degrees of activity. As per expert consensus, SLE activity can be divided into 4 degrees: mild (less than 5 points), moderate (6-10 points) and severe activity (11-19 points) and very severe (more or equal to 20 points).

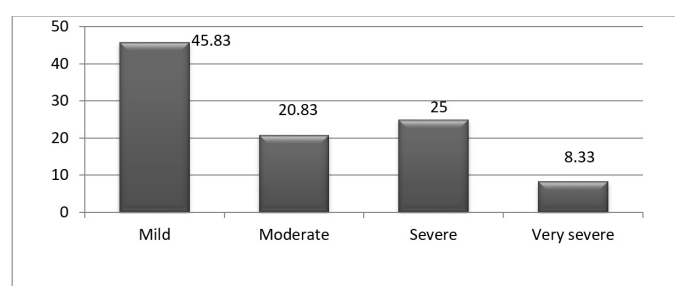


Figure 2. The classification of SLEDAI according to the of lupus activity (n=96).

According to the figure 2, most of the patients had mild or moderate disease activity, with a SLEDAI score up to 10 points (66.66%). Only 8.33% of patients had a very active disease, with a SLEDAI score of 20 points.

According to the study design, we aimed to investigate cardiovascular risk factors in patients with SLE, including traditional and non-traditional risk factors. As traditional risk factors, we can mention: the age (men >45 years, women >55 years), sex (male), current smoking, diabetes mellitus, systolic hypertension, and serum cholesterol levels (total cholesterol > 160mg/dl and high density lipoproteins HDL <40mg/dl).

Regarding the results from our study cohort, traditional risk factors were assessed.

Table 2

Conventional cardiovascular risk factors

| Parameter                            | Relative value, % |
|--------------------------------------|-------------------|
| Sex (male)                           | 4.1               |
| Age 9men >45 years, women >55 years) | 16.6              |
| Current smoker                       | 8.3               |
| Diabetes mellitus                    | 3.12              |
| Hypertension                         | 50.0              |
| Total cholesterol                    | 12.5              |
| Low HDL                              | 4.1               |

Concerning cardiovascular risk score in our patients, we have applied the SCORE chart for the calculation. The stratification of the cardiovascular risk in our patients is shown in the following figure.

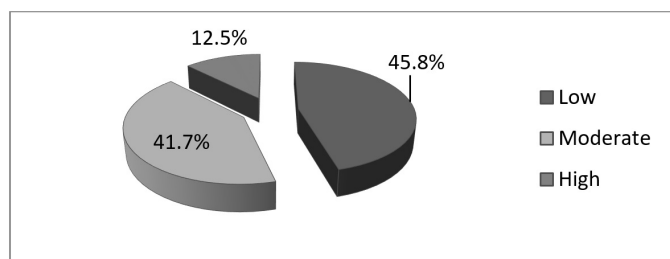


Figure 3. SCORE stratification in the study population (n=96)

The mean 10-year risk provided by SCORE was  $7.8 \pm 9.0$ . Overall, 12.5% participants were deemed high risk, most of the subjects having moderate 45.8% or low 41.7% cardiovascular risk.

Concerning non-traditional CV risk factors, the data from the literature cites several factors that have been proved to have a negative impact on cardiovascular outcomes in SLE patients. Among those, several quantifiable factors were cited:

- Renal involvement
- Inflammatory syndrome and/or SLE activity
- Presence of antiphospholipid (APL) syndrome

Renal involvement, included as well in SLICC, 2012 classification criteria, was established in 20.83% patients, which had increased level of creatinine and/or proteinuria. Concerning SLE activity, it was calculated by SLEDAI was found to be high and very high in 33.3% patients. Also, 8 (33.3%) of patients were found to have positive antiphospholipid antibodies, but only 3 patients had positive lupus anticoagulant.

After calculating Systemic Lupus Erythematosus Cardiovascular Risk Equation in our patients, we have established that 29.1% of patients had high cardiovascular risk, compared to only 12.5% by SCORE ( $p < 0.05$ ). Consequently, 16 (16.6%) patients were found to be high risk by Systemic Lupus Erythematosus Cardiovascular Risk Equation and low or moderate risk by SCORE.

We were interested to study the cases of two patients with different cardiovascular risk scores according to the both applied clinical tools.

#### Clinical case N1

Patient B.E., 39 years old woman, was hospitalized at the Institute of Cardiology by emergency.

At presentation, the patient complained of: dizziness and paraesthesia in the right upper and lower extremities and arthralgia.

Medical history: the patient was diagnosed with SLE 7 years ago, at the age of 32 years. The disease started with joint involvement (arthritis, arthralgia), fever, fatigue and skin eruptions. The immunological markers at the time of diagnosis: positive antinuclear antibodies ANA, high anti-DNAs Ab and positive Lupus Anticoagulant (LA). The patient was treated according to the protocol with high doses of corticosteroids and aspirin.

The evolution of the disease was marked by a relapsing course, with mild and moderate flares each year, manifested mainly by joint involvement.

Treatment regimen at admission: Methylprednisolone 8mg/day, Aspirin 75mg/day, Calcium D3 500mg/2 times a day.

Pathological antecedents: no antecedents of Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus or dyslipidaemia.

Hereditary anamnesis: no particularities.

Bad habits: none.

Allergies: none.

Physical examination: grave general state. The inspection of the skin revealed no cutaneous eruptions. The lymph nodes were not enlarged. The thyroid gland – not enlarged. The ophthalmologic and neurologic exam was within normal limits. The auscultation of the chest – vesicular murmur. The heart beats were regular, heart rate 86 beats/minute, blood pressure 136/82 mm/Hg. The abdomen was smooth, non-tender, the liver and the spleen were not palpated. The micturitions were regular, not painful, Giordano sign – negative. Joint count: swollen joints – 2, tender joints – 5. Neurologic examination revealed hypoesthesia and of upper and lower right extremities, muscular force was 5/5 on the left side and 3/5 on the right side.

Laboratory tests results: Hemoglobin 116 g/dl, Leucocytes –  $8,6 \times 10^9/l$ , Thrombocytes  $236 \times 10^9/l$ ; Erythrocytes sedimentation rate 25mm/h. Blood biochemistry: urea – 8.6 mg/dl, creatinine – 87 mmol/l, estimated creatinine clearance – 66 mL/min, total cholesterol – 4.6 mh/dl, high-density lipoproteins cholesterol – 1,3 mg/dl. Urine analysis – no microalbuminuria, erythrocytes 0, leucocytes 2. Immunological testing: antinuclear antibodies ANA – 1:320, Anti-DNAs Ab – 86 U/ml ( $N < 15$  U/ml), low C3 and C4, positive lupus anticoagulant.

Electrocardiogram – normal sinus rhythm, 72 beats/minute

Echocardiography – no pericardial effusion, left ventricle ejection fraction 66%, no valve regurgitations

Chest radiography – normal result

Systemic Lupus Erythematosus specific assessment:

- SLEDAI – 8 points (arthritis 4, low complement 2, anti-DNAs Ab 2)

- SLICC/ACR Damage Index – 0 point

- SCORE risk score – low (0.2%)

- Systemic Lupus Erythematosus Cardiovascular Risk Equation – 8 points (by presence of lupus anticoagulant, SLEDAI  $> 2p$  and low complement level) – estimated 10 year risk is 8.9%.

Taking into account anamnesis, physical examination and laboratory results a brain CT was ordered, that confirmed an thromboembolic stroke.

Diagnosis: Systemic lupus erythematosus, SLEDAI 8 points, SLICC/ACR DI 0 point. Secondary antiphospholipidic syndrome complicated with embolic stroke.

In conclusion, we have presented a case of a young SLE patient, which was admitted to the hospital embolic stroke. The use of SCORE showed 0.2% change of cardiovascular events; meantime, the use of a more specific tool for SLE patients - Systemic Lupus Erythematosus Cardiovascular Risk Equation - estimated a 10 year risk of 8.9%.

### Clinical case N2

Patient T.C., 33 years old woman, was admitted in the intensive care unit with the following complaints: dyspnoea at rest, digital ulcers, oral ulcers.

Medical history: The patient was diagnosed with SLE 8 months ago. The disease started with fatigue, fever and arthritis. The immunological markers at the time of diagnosis: positive ANA and high anti-DNAs Ab, high anti cardiolipin Ab titers.

The patient was prescribed high dose prednisolone and aspirin. It is to note that the patient has decreased by herself her prednisolone dosage, at the time of hospitalization – Methylprednisolone 4 mg/day and no aspirin intake.

Pathological antecedents: 1 miscarriage at the age of 27 years.

Hereditary anamnesis: no particularities.

Bad habits: current smocking.

Allergies: none.

Physical examination: grave general estate. Acrocyanosis. The inspection revealed digital ulcers. The lymph nodes were not enlarged. The thyroid gland – not enlarged. The ophthalmologic and neurologic exam was within normal limits. Respiratory rate – 23/minute. The auscultation of the chest – diffuse crepitations.  $SaO_2$  at rest – 72%. The heart beats were regular, heart rate 102 beats/minute, blood pressure 123/85 mm/Hg. The abdomen was smooth, non-tender, the liver and the spleen were not palpated. The micturitions were regular, non-painful, Giordano sign – negative. Joint count: swollen joints – 0, tender joints – 2.



Figure 4. Digital ulcers (lupus vasculitis)

Laboratory tests results: Hemoglobin – 106 g/dl, Leucocytes –  $4,1 \times 10^9/l$ , Thrombocytes –  $166 \times 10^9/l$ ; Erythrocytes sedimentation rate – 34 mm/h. Blood biochemistry: urea – 9,6 mg/dl, creatinine – 45 umol/l, estimated creatinine clearance – 79 mL/min, total cholesterol – 3,9 mh/dl, HDL cholesterol – 1,4 mg/dl. Urine analysis – microalbuminuria – 2 mg/l, erythrocytes – 0, leucocytes – 3. Immunological testing: ANA – 1:640, Anti-DNAs Ab – 187 U/ml ( $N < 15$  U/ml), low C3 and C4, presence of positive anti-cardiolipin Ab and anti-beta2GP1 Ab.

Electrocardiogram – sinus tachycardia, 102 beats/minute

Echocardiography – no pericardial effusion, ejection fraction 56%, pulmonary artery hypertension 56 mm/Hg

Chest radiography – signs of pulmonary thromboembolism

Chest computer tomography – confirmation of pulmonary artery thromboembolism

Assessment by clinical tools:

- SLEDAI – 14 points (vasculitis 8, oral ulcers 2, low complement 2, anti-DNAs Ab 2)

- SLICC/ACR DI – 1 point (pulmonary hypertension)

- SCORE – low (0.4%)

- Systemic Lupus Erythematosus Cardiovascular Risk Equation – 1 points (by presence of LA, SLEDAI  $> 2p$  and low complement level, current smocking and low complement level) – estimated 10 year risk is 14.2%.

Taking into account anamnesis, physical examination and laboratory results a clinical diagnosis was established: Systemic lupus erythematosus, SLEDAI 14 points, SLICC/ACR DI 1 point, severe flare with lupus vasculitis. Comorbidities: Secondary antiphospholipid syndrome, complicated by



pulmonary thromboembolism.

### Discussions

Traditional CVD risk factors included age, Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus, dyslipidemia, previous vascular event defined as previous history of cerebrovascular accidents or ischemic heart disease, menopause and smoking [8, 9, 10]. Among these factors Arterial Hypertension, dyslipidemia and hypercholesterolemia have been shown to be more prevalent in SLE [10]. Metabolic syndrome (MetS) is considered an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality that identifies substantial additional cardiovascular risk beyond the sum of the individual risk factors. In addition to the cardiovascular risk factors that comprise the MetS, there is a strong relationship with inflammation. Several studies have shown that the prevalence of MetS is increased in SLE [11].

An important finding is that SLE patients have an increased risk for cardiovascular events even after adjustment for Framingham risk factors (Arterial Hypertension, hypercholesterolemia, Diabetes Mellitus, older age, and postmenopausal status) [12], so it is necessary to develop other methods to determine the subgroup of SLE patients that are

at highest risk for CVD disease. However, traditional CV risk factors alone cannot explain the excess risk of premature CV disease among SLE patients and this suggests that disease-related factors constitute an equal or even greater risk.

The results of our study showed a prevalence of traditional cardiovascular risk factors to be different for smoking and Arterial Hypertension published in other SLE studies [13, 14], where the smoking prevalence is higher, but the data for Arterial Hypertension is lower, however, the prevalence of diabetes dyslipidaemia was comparable [13, 14, 15].

The prevalence of diabetes (4.1%), was similar to the general population of females aged 45–54 years. In contrast, hypercholesterolemia (>5.5 mmol/L) was significantly less prevalent in the SLE sample (12.5% vs 33%; p value<0.01) [13, 14, 16, 17].

### Conclusions

Patients with SLE have a high cardiovascular risk, by combining traditional and non-traditional risk factors (disease activity, lupus nephritis and antiphospholipidic syndrome). For clinical use, the specific tool for stratifying cardiovascular risk in SLE is recommended.

### Bibliography

- Dall'Era M., Yazdany J. Classification of lupus and lupus-related disorders. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed., 2012.
- Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):708–19.
- Kiani AN, Magder LS, Post WS, et al. Coronary calcification in SLE: comparison with the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Rheumatology*. 2015;54(11):1976–81.
- Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum*. 1996;39(1):9–22.
- Petri M, Lakatta C, Magder L, et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med*. 1994;96(3):254–259.
- Kiani AN, Post WS, Magder LS, et al. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2011;50(11):2071–9.
- Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(1):15–19. doi:10.2174/157340313805076304
- Mazur-Nicorici Lucia. Particularitățile patologiei cardiovasculare în lupusul eritematos sistemic: Autoreferat. Chișinău, 2009. Romanian.
- Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus atherosclerosis prevention study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):760–5.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935–59.
- Mazur M, Mazur-Nicorici L. Sindromul antifosfolipidic: opțiuni diagnostice și curative. *Curierul Medical, Chișinău* 2012 Nr. 3: 242–246. Romanian.
- Cebanu M, Sadovici V, Șalaru V, Mazur-Nicorici L et al. Factorii predictive ai leziunilor organice la pacienții cu LES. *Revista Română de Reumatologie*, 2014, vol XXIII:54–55. Romanian.
- Urowitz MB, Ibañez D, Su J, et al. Modified Framingham risk factor score for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2016;43(5):875–879.
- Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90(8):859–65.
- Vetrilă S, Mazur-Nicorici L, Grib L, Spinei L. Particularități și perspective de monitorizare a pacienților cu risc cardiovascular în asistența medicală primară. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2018, 1(58):18–22. Romanian.
- Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins lupus cohort. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):593–595.
- Mazur-Nicorici L, Garabaiu M, Sadovici-Bobeică V, Știrbul A, Mazur M. Explozia de simptome în lupus facilitează diagnosticul? În: *Vicisitudini de la anamneză la diagnostic*. 2019:72–77. Romanian.

Received – 23.08.2020, accepted for publication – 05.10.2020

**Corresponding author:** Victoria Sadovici, e-mail: victoria.sadovici-bobeica@usmf.md

**Conflict of interest Statement:** The authors report no conflicts of interest in this work.

**Funding Statement:** The authors report no financial support.

**Citation:** Sadovici-Bobeică V., Mazur-Nicorici L., Loghin-Oprea N., Garabaiu M., Șalaru V., Mazur M. Assessment of the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: choosing the appropriate tool. *Arta Medica*. 2020;76(3):48–52.



DOI: 10.5281/zenodo.4069994

UDC: [616.348/.351-006.6+616.366-003.7]-07



# CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN ASOCIEREA CANCERULUI COLORECTAL CU LITIAZA BILIARĂ

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS IN ASSOCIATION OF COLORECTAL CANCER WITH BILIARY LITHIASIS

Liuba Strelțov<sup>1</sup>, Sergiu Revencu<sup>1</sup>, Gheorghe Rojnovanu<sup>1</sup>, A. Sângereanu<sup>2</sup>, R. Gaidău<sup>2</sup>, A. Gaitur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Catedra de Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup> IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sfântul Arhangel Mihail”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Asocierea cancerului colorectal cu litiază biliară este raportată în 8-12% cazuri. Selectarea volumului intervenției chirurgicale rămâne o problemă de discuție. Scopul lucrării a fost de a analiza experiența în diagnostic și tratament al pacienților cu litiază biliară și cancer colorectal.

**Material și Metode.** Din 1456 pacienți tratați în 2011-2019 pentru litiază biliară, asocierea cu cancer colorectal s-a constatat în 8 cazuri: 3 – colonul transvers, 1 – colonul ascendent, 2 – unghiul ileocecal, 2 – colonul stâng.

**Rezultate.** În 2 cazuri de subocluzie, colica biliară a mascat cancerul colorectal drept, primar fiind efectuată colecistectomia laparoscopică. În cazul ocluziei acute totale, pacienții au fost respitalizați peste 3 săptămâni (1 caz) și 2 luni (1 caz). Patologia a fost rezolvată prin: hemicolectomie dreaptă cu anastomoză latero-laterală. În cancerul de colon drept (3 cazuri) și cancerul de colon stâng (1 caz) cu ocluzie acută, litiaza a fost confirmată la ultrasonografie. Colecistectomia a fost efectuată simultan cu hemicolectomia și anastomoza primară. În cazul tumorii cu distrucție și abces paratumoral pe stânga s-a practicat operația Hartmann, colecistectomia fiind temporizată. Perioada postoperatorie s-a complicat cu supurația plăgii – 1 caz, mortalitate postoperatorie nu s-a constatat.

**Concluzii.** Asocierea litiazei biliare este mai frecventă cu cancerul de colon drept. Antecedentele litiazice documentate într-o ocluzie parțială pot cauza erori frecvente de diagnostic. Efectuarea intervențiilor chirurgicale simultane depinde de stadializarea CR colon și prezența complicațiilor supurative.

**Cuvinte cheie:** litiază biliară, cancerul colorectal, tratament chirurgical

### Abstract

**Objectives.** The association of colorectal cancer with biliary lithiasis is reported in 8-12% cases. Selecting the volume of surgery remains a question of discussion. The aim of the study was to analyse the experience of diagnosis and treatment of patients with biliary lithiasis and colon cancer.

**Material and Methods.** Of the 1456 patients, treated during 2011-2019 years, for biliary lithiasis, association with colon cancer was found in 8 cases, 3 – transverse colon, 1 – ascending colon, 2 – ileocecal angle, 2 – left colon.

**Results.** In 2 cases of partial occlusion, biliary colic concealed the sign of the right colon cancer. Laparoscopic cholecystectomy was firstly performed. For total acute occlusion, the patients were hospitalized repeatedly after 3 weeks (1 case) and 2 months (1 case). The pathology was resolved by: right hemicolectomy with primary anastomosis. In right colon cancer (3 cases) and left colon cancer (1 case), with signs of total obstruction, lithiasis was confirmed at ultrasonography. Cholecistectomy was performed simultaneously with hemicolectomy and primary anastomosis. In case of a tumor with destruction and peritumoral abscess, Hartmann procedure was performed on the left colon and cholecystectomy was delayed. The postoperative period was complicated by wound infection (1 case), with no mortality.

**Conclusion.** It is more common, the association of biliary lithiasis with right colon cancer. The known history of lithiasis, in a partial occlusion, can cause frequent diagnostic errors. Performing simultaneous surgery depends on the staging of the colon cancer and the presence of bacterial infection complications.

**Keywords:** gallstone, colorectal cancer, surgical treatment

### Introducere

Asocierea cancerului colorectal (CCR) cu litiaza biliară este raportată în literatură în 8-12% din cazuri. Considerat ca a doua cauză de deces prin neoplazii, la nivel mondial, cu circa 770000 de decese anual, cancerul colorectal reprezintă 15% din toate patologiiile maligne. Incidența netă a CCR în țările Uniunii Europene este de 58 cazuri la 100 000 populație, pe an, iar mortalitatea este de 30 cazuri la 100000 locuitori, pe an

[1, 2]. Cancerul colorectal afectează, în proporții egale, ambele sexe. Conform statisticilor, frecvența acestei forme la bărbați este de (663000 cazuri – 10% din toate cazurile de cancer) și la femei (5710000 cazuri – 9,4% din toate cazurile de cancer) [3, 4]. În Republica Moldova, conform datelor epidemiologice, în ultimii ani, morbiditatea și mortalitatea prin CCR înregistrează o continuă creștere, în 2008 mortalitatea constituind – 12,2%, iar în 2018 – 13,8% [5, 6]. La rândul său, litiaza biliară, la fel, este

o patologie frecventă, cu o rată globală de afectate a populației mai mare de 20% [7, 8]. Deși prezența litiazei biliare a fost vizată în mod repetat, cu un risc crescut de cancer colorectal, multiple studii prezintă CCR drept cauză de apariție a bolii litiazice [9, 10, 11].

Particularitatea clinică a acestor concomitențe este, de obicei, urgența medico-chirurgicală pentru care se adresează pacientul în staționar și care ar putea fi cauza unor erori în diagnostic și tactica de tratament. Conform cercetărilor, asocierea acestor două patologii, frecvent, ar putea duce la omiterea diagnosticului de CCR la pacienții litiazici, în cazul interpretării greșite a manifestărilor clinice și stabilirea prematură a diagnosticului [16, 18, 19]. Totuși, datele cunoscute nu sunt suficient de convingătoare pentru a justifica "screening"-ul existent la această grupă de pacienți [11, 12]. Selectarea volumului intervenției chirurgicale, la fel, rămâne continuu o problemă de dispută. Rezolvarea chirurgicală simultană, într-o singură ședință, a ambelor patologii, sau efectuarea unor intervenții chirurgicale etapizate prezintă cele două dileme, care necesită a fi soluționate.

Pentru a răspunde acestor provocări, am efectuat un studiu retrospectiv, care a avut drept scop analiza experienței diagnosticului și tratamentului pacienților cu asociere de litiază biliară și cancer colorectal.

### Material și metode

Studiul a fost unul clinic retrospectiv realizat, cu includerea pacienților tratați în secțiile de profil chirurgical ale IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfântul Arhangel Mihail", Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2011-2019. Am analizat fișele de observație, protocoalele operatorii și rezultatele examenului histopatologic din baza de date a IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfântul Arhangel Mihail". Cercetarea a fost începută după obținerea aprobării Comitetului de etică instituțional.

#### Criterii de includere în studiu a pacienților au fost:

1. Pacienții cu litiază biliară și cancer colorectal.
2. Vârsta 25-85 de ani.

#### Criterii de excludere din studiu a pacienților au fost:

1. Pacienții diagnosticați cu litiază biliară, fără asociere de cancer colorectal.
2. Bolnavi confirmați cu cancer colorectal, fără concomitență de litiază biliară.

Cazurile ce au îndeplinit criteriile expuse au fost incluse în studiu. A fost elaborat un chestionar, care a cuprins: rezultatele examenului primar, cu evidențierea manifestărilor clinice caracteristice, rezultatele bacteriologice ale testelor de laborator și a investigațiilor paraclinice: ultrasonografia (USG), tomografia computerizată (TC), Radiografia abdominală simplă și cu contrast, Colonoscopie. Tratamentul chirurgical aplicat și rezultatele postoperatorii. Datele fiecărui caz au fost înregistrate retrospectiv, în cadrul unei fișe standardizate și procesate utilizând programul MS Excel.

### Rezultate

În perioada anilor 2011-2019, în clinică au fost tratați pentru litiază biliară 1456 pacienți, iar pentru cancer colorectal – 105 bolnavi. Concomitența patologiilor s-a constatat în 8 cazuri, prezentând o incidență de 7,61% cu atribuire patologiei canceroase. Maladia colorectală a prezentat următoarele tipuri de localizare: 3 cazuri – colonul transvers, 1 caz – colonul ascendent, 2 cazuri – unghiul ileocecal, 2 cazuri – colonul stâng (Figura 1).

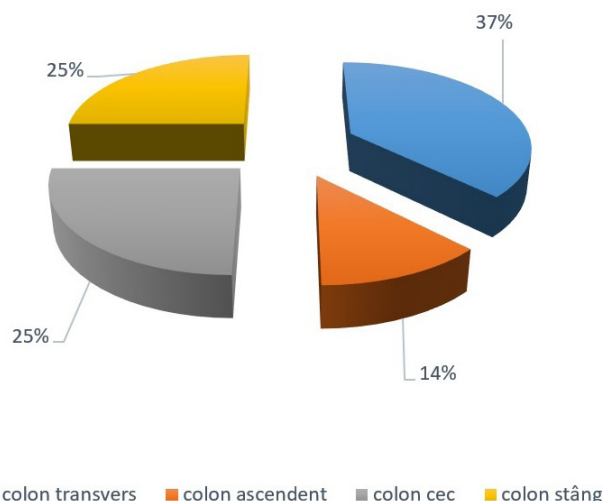


Figura 1. Localizarea tumorilor maligne ale colonului

Analiza materialului a prezentat o prevalență ușoară a sexului feminin în patologie – 5 femei (62,5%) și 3 bărbați (37,5%). Vârsta pacienților a variat de la 58 până la 82 ani, cu o prevalență semnificativă în grupa de 61-70 ani. Vârsta medie a constituit  $X \pm ES = 67,98 \pm 11,03$  ani. (Figura 2).

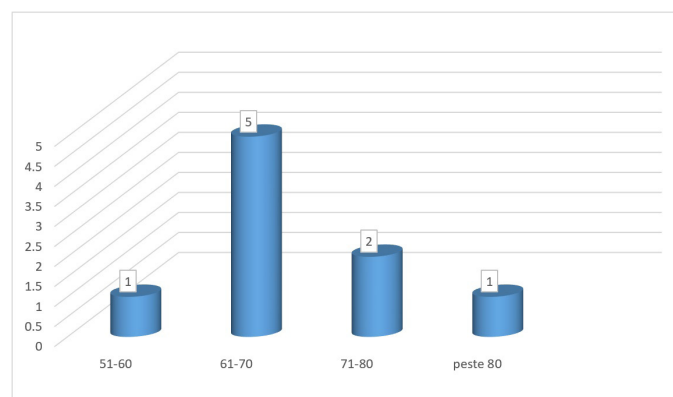


Figura 2. Frecvența patologiei în dependență de vârstă.

Toți pacienții au fost spitalizați în mod urgent. Motivele de spitalizare au fost variate, de la dureri colicative epigastrice, cu sindrom subocluziv, în 2 cazuri, la dureri abdominale colicative difuze, distensie pronunțată și date certe de întrerupere a tranzitului intestinal, 5 pacienți au raportat diaree recurentă în anamneză, 2 pacienți au prezentat rectoragii în antecedente. Anamnezic de litiază biliară a fost cunoscut în 5 cazuri. În 3 cazuri litiaza biliară concomitentă a fost diagnosticată la examenul ultrasonografie (USG) (Tabelul 1).

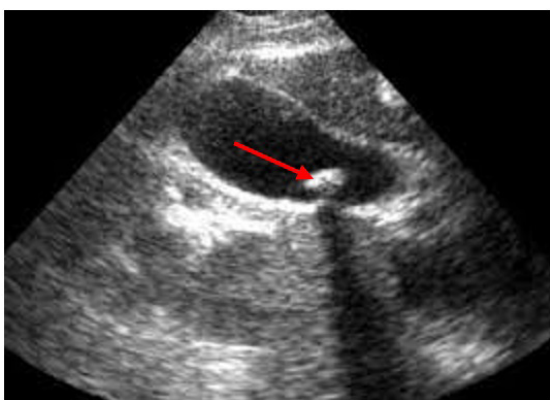
Din gama de investigații instrumentale, USG a fost utilizată drept metodă de primă intenție la un pacient cu urgență medico-chirurgicală, dar, prioritar, la pacienții cu anamnezic de litiază biliară. Procedura a prezentat date de litiază colecistică acută – 1 caz (Figura 3) și cronică în 7 cazuri. În sindromul de ocluzie intestinală s-au constatat anse intestinale balonate, cu conținut lichidian. În 3 cazuri – date de îngroșare și modificare a structurii peretelui colic, cu margini nereliefate, lumen neregulat cu dilatare retrogradă, vizualizate la USG, au sugerat etiologia canceroasă a ocluziei. Utilizată și cu scop de stadializare a malignității, procedura a relatat, într-un caz, un proces avansat cu date de metastazare în ficat.



**Tabelul 1**

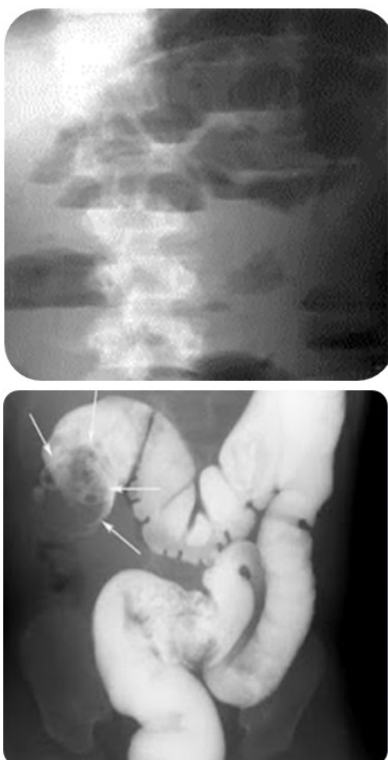
Caracteristicile clinice manifeste în grupul de studiu.

| Simptome                                                             | Pacienți (n=8)<br>Frecvența absolută | Pacienți (n=8)<br>Frecvența procentuală |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| Dureri colicative în flancul drept                                   | 2                                    | 25%                                     |
| Dureri abdominale colicative difuze                                  | 6                                    | 75%                                     |
| Distensie abdominală                                                 | 8                                    | 100%                                    |
| Tulburări de tranzit, cu sindrom subocluziv                          | 2                                    | 25%                                     |
| Tulburări de tranzit, cu întrerupere totală a tranzitului intestinal | 6                                    | 75%                                     |
| Rectoragii în antecedente                                            | 2                                    | 25%                                     |
| Scădere ponderală                                                    | 4                                    | 50%                                     |
| Anemie                                                               | 5                                    | 62,5%                                   |
| Diaree recurentă în anamneză                                         | 5                                    | 62,5%                                   |



**Figura 3.** USG în diagnosticul litiazei biliare asociată cu CCR.

Mai elocvente, în diagnosticul sindromului ocluziv, au fost metodele radiologice de investigație care au confirmat o ocluzie intestinală acută în 6 cazuri. (Figura 4).



**Figura 4.** Investigațiile radiologice în diagnosticul ocluziei CCR asociate litiazei biliare.

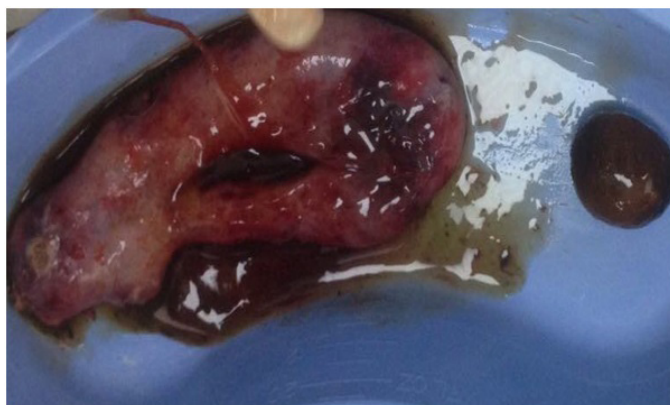
Colonoscopia s-a aplicat la un singur pacient, cu date de ocluzie subtotală, confirmând vizual maladia, macroscopic și microscopic, prin puncție și biopsie. TC s-a practicat la un pacient respitalizat peste 3 săptămâni după colecistectomie laparoscopică primară, cu dureri severe abdominale, grețuri, vome și reținerea tranzitului intestinal, suspectat, totodată, și pentru un puseu de pancreatită acută.

Tactica medico-chirurgicală a fost selectată în dependență de manifestările clinice prevalente, starea generală a pacientului și rezultatele investigațiilor. La 2 pacienți cu sindrom subocluziv, dereglările de tranzit au fost atribuite simptomatologiei biliare predominante: într-un caz – colecistitei acute confirmate clinic și instrumental, în al doilea – colicii biliare, care, după cupare, a prezentat o ameliorare a stării pacientului. Acești bolnavi au suportat, inițial, colecistectomie laparoscopică cu o evoluție favorabilă postoperatorie și externare la a 7-a, și, respectiv, a 5-a zi de spitalizare. Rezolvarea patologiei biliare, care a voalat cancerul de colon drept existent, a ameliorat starea bolnavilor pentru un timp scurt. Cu simptome clinice de ocluzie acută totală, pacienții au fost respitalizați peste 3 săptămâni – 1 caz și 2 luni – 1 caz. Rezolvarea chirurgicală, în ambele situații, a fost – hemicolectomia dreaptă cu ileo-transverso-anastomoză latero-laterală (Figura 5).



**Figura 5.** Hemicolectomie dreaptă, cu anastomoză latero-laterală.

Pentru sindromul de ocluzie intestinală acută asociat litiazei biliare confirmate, în situațiile posibile am optat pentru rezolvarea sincronă a ambelor patologii într-o singură ședință operatorie. În 4 cazuri de CCR a colonului drept și un caz de CCR a colonului stâng, cu semne de ocluzie intestinală acută, colecistectomia a fost efectuată simultan cu hemicolectomia și anastomoza primară (Figura 6)



**Figura 6.** Colecistectomia simultană hemicolectomiei.

În cazul tumorii în distrucție, cu abces paratumoral pe stânga, la un pacient cu metastaze la distanță T4N1M1, s-a practicat operația Hartmann, colecistectomia fiind omisă și recomandată numai în caz de indicații vitale absolute.



**Figura 7.** Adenocarcinom de colon stâng cu obstrucție totală.

Morbiditatea postoperatorie precoce a prezentat un caz de supurație de plagă. Mortalitate în perioada postoperatorie precoce nu s-a constatat. Cinci decese, survenite în perioada tardivă postoperatorie, au fost influențate de stadializarea CCR, răspunsul la tratamentul specific chimioterapeutic și recidiva procesului tumoral în 2 cazuri. Rata de supraviețuire minimă a fost de 3 luni, maximală – 8 ani. Trei pacienți mai sunt în viață.

### Discuții

Multiple studii prezintă litiaza biliară drept factor favorizant, ce crește pericolul apariției cancerului colorectal. Rolul acizilor biliari este menționat ca unul esențial în carcinogeneza colorectală, accentuându-se hiperproducerea, absorbția, degradarea și acțiunea acizilor asupra mucoasei intestinale [10, 11]. Chiong C, Cox MR și colab., studiind relația dintre colelitiază, colecistectomie și cancer colorectal, au stabilit că există un risc statistic semnificativ de cancer colorectal în colelitiază, atribuind un rol primordial dereglărilor mecanismului de producere și metabolizare a acizilor biliari, însă, pentru pacienții supuși colecistectomiei, nu au fost evidențiate riscuri suplimentare [9]. Totuși, meta-analiza efectuată de Jorgensen și colab. a evidențiat prezența unei expuneri crescute de carcinom de colon proximal la pacienții ce au fost tratați chirurgical pentru litiază biliară [10]. Actualmente multiple publicații sugerează creșterea pericolului de cancer de colon proximal la pacienții suferinzi de litiază biliară, care abia urmează să suporte un tratament chirurgical [11, 15]. Studiile efectuate de Lin HL și colab. au demonstrat că pacienții cu colecistită acută și colangită au prezentat un risc mai mare de a dezvolta cancerul colorectal, comparativ cu pacienții biliari asimptomatici. Această cercetare, de asemenea, nu a constatat nici o diferență statistică semnificativă, în ceea ce privește pericolul malignizării în timp, la pacienții supuși colecistectomiei, comparativ cu grupul de bolnavi cu colelitiază, care nu au fost încă supuși tratamentului operator [12]. Examinând 105 fișe de observație a pacienților, tratați în perioada 2011-2019, pentru CCR, am constatat la un singur pacient anamnezic de colecistectomie, efectuată cu 15 ani în urmă, date ce prezintă o relație cronologică statistic nesemnificativă. Asocierea, însă, a litiazei biliare și CCR, prezentă în 8 cazuri (7,61%), atribuite maladiei oncologice, este apropiată

datelor de literatură 8-20%, cu o deviație ușoară cauzată, posibil, de specificul instituției, care nu este specializată în tratamentul patologiei oncologice. Localizarea prevalentă a tumorii maligne în colonul drept, apreciată în observația noastră în 6 cazuri (75%), este în concordanță cu studiile prezentate de Jorgensen T și colab. [10]. Prevalența sexului feminin în cercetare – 62,5%, constatată de noi, nu este în corespundere totală cu datele de literatură. Studiul realizat de Seydaolu G și colab., relevă date de 55,5% bărbați și 44,5% femei [13]. În cercetările prezentate de WM Castleden și colab., grupul de sex feminin prezenta – 58%, fiind în conformitate cu studiul nostru [14]. Intuim această prevalență legată de incidența crescută a litiazei biliare la femei. Vârsta medie de  $67,98 \pm 11,03$  ani, apreciată de noi, este corelată cu datele relatate de Ovidiu Fabian și colab. [16], însă Yamaji Y și colab., expun date de prezență a asocierii colelitiazei și CCR la pacienți mai tineri, cu o vârstă medie de 46,1 ani [15]. Explicația ar veni din ipoteza că cancerul colorectal este considerat unul dintre cei mai clari markeri ai tranziției epidemiologice și nutriționale, legate de condițiile socio-economice, alimentație și stilurile de viață în diferite populații. Conform publicațiilor de specialitate, semnele și simptomele tumorilor tractului digestiv inferior, în diferite stadii de evoluție, sunt nespecifice, situație ce poate cauza o interpretare incorectă sau chiar o ignorare inițială a simptomelor de disconfort abdominal, tulburări moderate de tranzit intestinal și anorexie [3, 10, 11]. Riscul erorilor este mai evident în cazul unui pacient cu o urgență medico-chirurgicală, care expune și un anamnezic de litiază biliară [17, 18, 19, 22]. Ovidiu Fabian și colab. prezintă cunoscuta noțiune de "diagnostic eronat", catalogat prin următorii termeni: absent, greșit sau întârziat [16]. Conform literaturii, erorile de diagnostic, întârzierea sau omiterea totală a unei patologii în asociere, pot fi generate de: greșeli neimputabile medicului sau sistemului de sănătate, greșeli de sistem și greșeli cognitive [16, 18]. Greșelile neimputabile pot fi dictate de un tablou clinic atipic, care ar avea simptome similare unei alte afecțiuni, sau de necooperanța pacientului, cauzată de starea gravă, ori ascunderea unor date. Greșelile de sistem provin, mai frecvent, din cauza unui management defectuos, cu profilarea diferitor probleme tehnice cauzate de instrumentar și echipamente defecte, cât și fluxuri organizatorice necorespunzătoare. Greșelile cognitive, numite și greșeli de percepție, pot avea originea în faza de obținere a datelor clinice și paraclinice, interpretarea lor, în generarea ipotezelor diagnostice și în verificarea diagnosticului stabilit [16, 17, 18]. Actualmente, cunoștințele și abilitățile insuficiente ale personalului medical sunt considerate cea mai rară cauză de erori cognitive [17, 20]. Deși practic, prezența la triaj a unui bolnav cu dureri severe abdominale, cunoscut cu boală litiazică, sugerează drept prim pas evaluarea litiazei biliare și excluderea colecistitei acute posibile. „Mirajul primei leziuni descoperite” [19] poate duce la omiterea unui eventual cancer colorectal asociat, atât la explorarea preoperatorie, cât și la inspecția cavității abdominale din cursul colecistectomiei laparoscopice, care, actualmente, se consideră "standardul de aur" în rezolvarea litiazei biliare. Însă, pe lângă toate avantajele cunoscute, colecistectomia laparoscopică are un mare dezavantaj: posibilitatea mai redusă de explorare a cavității peritoneale, comparativ cu operația deschisă. Dacă, în cazul operației deschise, chirurgul are posibilitatea explorării abdominale prin inspecție și palpare, în cazul operației laparoscopice explorarea se limitează la inspecție, iar, uneori, inspecția se limitează la etajul supramezocolic [16, 19, 21]. Omiterea inițială a diagnosticului de CCR, în cele 2

cazuri de patologie concomitentă, tratate în clinică, poate fi justificată, de prevalența simptomatologiei biliare, asociată cu un sindrom inflamator, la ambii pacienți. În ambele cazuri, tumora a fost localizată pe colonul drept, cu date de ocluzie intestinală parțială la prima spitalizare și cedarea semnelor de ocluzie intestinală după medicație. În cazul nostru, diagnosticul de CCR a fost unul întârziat, cauzat de greșeli neimputabile, generate de colecistita litiazică acută, stabilită clinic și paraclinic la un pacient, și, în alt caz, de colica biliară, cupată cu date de hidrops vezicular la USG. Retrospectiv însă, conștientizăm că utilizarea TC pentru diagnostic, la acești pacienți, ar fi evidențiat, din start, patologia asociată și ar fi permis o abordare sincronă din prima ședință. Într-un studiu, realizat de Boyle P și colab., este stipulat că colonoscopia este considerată una dintre cele mai importante investigații de "screening", în diagnosticul cancerului colorectal, la pacienții supuși colecistectomiei [22]. Optăm pentru efectuarea colonoscopiei în "screening"-ul de reducere a incidenței CCR, însă, în urgența medico-chirurgicală, ce vizează o asociere a CCR cu colelitiaza, asocierea metodelor imagistice cu cele radiologice prezintă o valoare mai mare în pentru diagnostic și selectarea tacticii de tratament.

În acest studiu am prezentat două patologii chirurgicale frecvente, care, existând individual, pot manifesta complicații severe evolutive, cu un prognostic vag. Asocierea lor prezintă situații mai susceptibile, cu dificultăți serioase în selectarea factorilor de decizie de management al pacientului. Din numărul mic de publicații la acest subiect, se poate concluziona că prevalează opinia rezolvării simultane a ambelor patologii. Conform expunerilor – chirurgia combinată, pentru leziuni sincrone, prezintă potențiale avantaje: minimalizarea timpului de spitalizare a pacientului, reducerea numărului de spitalizări repetate, care ar contribui la reducerea costurilor, reducerea riscurilor repetate anestezico-operatorii [23, 24, 25, 26]. Hye Jin Kim și colab. prezintă rezultate ale chirurgiei simultane, prin

abord laparoscopic, pentru asocierea de litiază biliară și CCR. Intervenția, însă, este utilizată în stadii precoce, la pacienții cu o expansiune tumorală nesemnificativă, fără întrerupere totală de tranzit și semne de ocluzie intestinală acută [25]. Chan KM și colab., făcând o analiză statistică evolutivă a operațiilor sincrone laporoscopice și clasice, în asocierea colelitiazei și CCR, nu au evidențiat tipul de abordare drept un pericol semnificativ în recidiva tumorală, ci au menționat recidiva dependentă de stadiul de expansiune a tumorii la intervenția primară [27]. În ansamblu, datele de literatură relatate sugerează ideea că intervenția sincronă este cea mai bună alegere, în cazul pacienților cu CCR și litiază biliară coexistente, în ce privește fezabilitatea tehnică și siguranța oncologică, însă, practic, am întâlnit situația unui pacient, depășit oncologic, la care rezolvarea unimomentană a litiazei biliare cronice cu CCR nu a avut nici un impact în prognosticul evolutiv al pacientului. Considerăm că individualizarea atitudinii medico-chirurgicale, în dependență de caz, va contribui la micșorarea morbidității și mortalității în asocierea colelitiazei și CCR.

### Concluzii

1. Litiaza biliară este, în mod semnificativ, mai frecvent asociată cu cancerul de colon drept, comparativ cu cancerul de colon stâng, prezentând o rată de 75% cazuri.

2. Antecedentele litiazice documentate într-o ocluzie parțială pot cauza erori frecvente, cu omiterea diagnosticului de cancer colorectal, ce sugerează necesitatea unei vigilențe sporite în selectarea programului de investigații, la această grupă de pacienți.

3. Efectuarea intervențiilor chirurgicale sincrone, constituie varianta electivă de soluționare a asocierii colelitiazei și CCR, însă, selectarea tipului de abord și volumului operator, depinde de stadializarea CR de colon și prezența complicațiilor supurative.

### Bibliografie

- Center MM, Jemal A, Smith RA, et al. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(6):366–78.
- Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790–801.
- Gosavi S, Mishra RR, Kumar VP. Study on the Relation between Colorectal Cancer and Gall Bladder Disease. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):OC25 OC27.
- Libutti SK, Salty LB, Rustigi AK et al. Cancer of the colon. In: De Vita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1061–1109
- Rotaru N., Timotin C., Cobiileanu L., Țibrigan T. Diagnosticul imagistic al cancerului colorectal. *Sănătate publică, economie și management în medicină.* 2012; 4(43):109–110. Romanian.
- Ștepa S. Epidemiologia cancerului colorectal în Republica Moldova. *Analele Științifice ale USMF "N. Testemițanu".* 2010;2(11):239–244. Romanian.
- Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):981–996.
- Acalovschi M. Calculi biliari ai colesterolului de la epidemiologie la prevenire. *Jurnal Medical Postuniversitar.* 2001; 4/1V77:221–229.
- Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstone disease is associated with rectal cancer: A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(5):553–564.
- Jorgensen T, Rafaelsen S. Gallstones and colorectal cancer-there is a relationship, but it is hardly due to cholecystectomy. *Dis Colon Rectum.* 1992;35(1):24–28.
- Nogueira L, Freedman ND, Engels EA, Warren JL, Castro F, Koshiol J. Gallstones, cholecystectomy and risk of digestive system cancers. *Am J Epidemiol.* 2014;179(6):731–39.
- Lin HL, Lin HC, Lin CC, Lin HC. Increased risk of colorectal cancer among patients with biliary tract inflammation: A 5-year follow-up study. *Int J Cancer.* 2010;28(2):447–52.
- Seydaolu G, Özer B, Arpacı N, Parsak CK, Eray IC. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993–2008. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(6):521–31.
- Castleden WM, Doouss TW, Jennings KP, Leighton M. Gallstones, colon carcinoma and diverticular disease. *Clin Oncol.* 1978;4(2):139–144.
- Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Mitsushima T, et al. Cholelithiasis is a risk factor for colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2847–52.
- Ovidiu Fabian, Mircea Cazacu, Ioan Șimon; Emilia Pătruș Riscul întârzierii diagnosticului la pacienți cu cancer colorectal asociat litiazei biliare. *Jurnalul de Chirurgie (Iași).* 2012;8(3):615–618. Romanian.



17. Newman-Toker DE, Pronovost PJ. Diagnostic errors-the next frontier for patient safety. *JAMA*. 2009; 301(10):1060-1062.
18. Graber ML, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine. *Arch Intern Med*. 2005; 165(13):1493-1499.
19. Păun I, Florescu M, Coaja F, et al. Mirajul primei leziuni (litiiza veziculară și colecistectomia laparoscopică pot întârzia diagnosticul de cancer colic. *Chirurgia (București)*. 2005;100(4):373-376.
20. Graber M, Gordon R, Franklin N. Reducing diagnostic errors in medicine: what's the goal? *Acad Med*. 2002; 77(10):981-992.
21. Junger W, Junger WG, Hutter J, Miller K, Moritz E. Delayed diagnosis of malignant tumors missed at laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1997; 11(10):1010-1012.
22. Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. *Br Med Bull*. 2002;64(1):1-25.
23. Wysocki A, Lejman W, Bobrzynski A. Abdominal malignancies missed during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2001;15(9):959-961.
24. Walsh PF, Crawford D, Crossling FT, Sutherland GR, Negrette JJ, Shand J. The value of immediate ultrasound in acute abdominal conditions: a critical appraisal. *Clin Radiol*. 1990; 42(1):47-49.
25. Kim HJ, Choi GS, Park JS, Park SY, Jun SH. Simultaneous laparoscopic multi-organ resection combined with colorectal cancer: Comparison with non-combined surgery *World J Gastroenterology*. 2012; 18(8):806-813.
26. Tagaya N, Kasama K, Suzuki N, Taketsuka S, Horie K, Kubota K. Simultaneous laparoscopic treatment for diseases of the gallbladder, stomach, and colon. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2005;15(3):169-171.
27. Chan KM, Yeh TS, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy for early gallbladder carcinoma: long-term outcome in comparison with conventional open cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2006;20(12):1867-1871.

---

Recepționat – 21.08.2020, acceptat pentru publicare – 06.10.2020

**Autor corespondent:** Liuba Strelțov, e-mail: liuba.streltov@usmf.md

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Strelțov L., Revencu S., Rojnovceanu Gh., Sângereanu A., Gaidău R., Gaitur A. Considerații diagnostice și terapeutice în asocierea cancerului colorectal cu litiiza biliară [Diagnostic and therapeutic considerations in association of colorectal cancer with biliary lithiasis]. *Arta Medica*. 2020;76(3):53-58.



DOI: 10.5281/zenodo.4070011

UDC: 616.5-002.525.2-07



# MANIFESTĂRILE CLINICE DE DEBUT LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS

## ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mirela Curchi<sup>1</sup>, Elena Deseatnicova<sup>1</sup>, Svetlana Agachi<sup>1</sup>, Larisa Rotaru<sup>1</sup>, Liliana Groppa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Disciplina de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

### Rezumat

**Obiective.** Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună cronică, care afectează orice organ sau sistem. Se dezvoltă pe fundalul imunității imperfecte, determinate genetic, cu hiperproducerea anticorpilor anti-nucleari. Tabloul clinic poate fi variat. Scopul lucrării a fost de a determina particularitățile tabloului clinic la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

**Material și metode.** Au fost examinați 64 pacienți cu lupus eritematos sistemic, internați consecutiv în secția Reumatologie a Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova, în anul 2019. Pentru determinarea particularităților clinice a pacienților a fost completat un chestionar, conform criteriilor de diagnosticare, factorilor de risc, etc. Datele obținute au fost analizate statistic.

**Rezultatele.** Din pacienții examinați au fost 52 (81,4%) femei și 12 (18,6%) bărbați. Vârsta medie a constituit  $48,3 \pm 8,7$  ani, iar durata medie a maladiei a fost de  $12,15 \pm 9,32$  ani. Din grupul examinat, 98% au avut manifestări musculo-scheletice, la debut și, concomitent, 85% - manifestări muco-cutanate. Din ele, mai frecvente, au fost: alopecie 89,06% și "rush" malar 60,9%. Manifestări pulmonare au fost diagnosticate la 63,8% din pacienți, cardiovasculare la 35,7%. La analiza pacienților cu lupus eritematos de sistem, 30,3% din ei au avut manifestări renale, prin prezența proteinuriei în 47,8% și hematuriei la 31,3% din pacienții examinați. Afectarea sistemului nervos central s-a manifestat prin cefalee 78,5% și polineuropatie la 24,6% din pacienți.

**Concluzii.** Manifestările musculoscheletice sunt mai frecvente la pacienții cu lupus eritematos de sistem. Este necesar de a efectua investigații ale aparatului respirator, cardiovascular, renal și nervos, în lupus eritematos de sistem, chiar la debut, pentru determinarea precoce a patologiei, complicației acesteia și aplicarea tratamentului.

**Cuvinte cheie:** Lupus eritematos de sistem, particularități clinice

### Abstract

**Objectives.** Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease that can affect any organ or system. It develops on the background of genetically imperfect immunity, associated with hyperproduction of anti-nuclear antibodies. It is characterized by a variety of clinical signs. The aim of the study was to determine specific clinical features in patients with systemic lupus erythematosus.

**Material and methods.** A total of 64 patients with systemic lupus erythematosus arthritis were examined, which were consecutively admitted in the Rheumatology Department of the Clinical Republican Hospital "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republic of Moldova, in 2019. To determine the clinical features of patients, a questionnaire was completed, according to the diagnostic criteria, risk factor, etc. The data obtained was statistically analyzed.

**Results.** Of all examined patients, 52 (81.4%) were women and 12 (18.6%) were men. The mean age of the examined patients was  $48.3 \pm 8.7$  years, the duration of the disease was, in average,  $12.15 \pm 9.32$  years. In the examined group, 98% had musculoskeletal manifestations and, at the same time, 85% showed mucocutaneous manifestations. The most common sign was alopecia at 89.06%, and malar rash at 60.9% of patients. Cardiovascular pathology was found in 35.7%, and pulmonary at 63.8% patients. At the analysis of patients with systemic lupus erythematosus, 30.3% of them had renal involvement, manifested by proteinuria in 47.8% and hematuria in 31.3%. Central nervous system pathology was manifested by 78.5% headache and polyneuropathy in 24.6% of patients.

**Conclusions.** Musculoskeletal manifestations are the most common in systemic lupus erythematosus. It is necessary to conduct investigations of the respiratory, cardiovascular, renal and nervous systems in systemic lupus erythematosus, at the early stages, for timely determination of the pathology and treatment.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, clinical features

### Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie heterogenă, din punct de vedere clinic, având la bază o origine autoimună, care se caracterizează prin prezența autoanticorpilor îndreptați împotriva antigenelor nucleare. Este o boală care poate afecta, simultan sau în timp, mai multe sisteme, iar pacienții pot

prezenta în mod diferit manifestările clinice. Această prezentare clinică complexă și face ca LES să fie o maladie dificil de înțeles și de definit, iar criteriile de clasificare sunt esențiale pentru identificarea grupurilor afectate.

Diagnosticul LES putea fi susținut conform criteriilor de clasificare ACR 1997 la întrunirea a cel puțin 4 dintre cele 11

criterii clinice și biologice [1]. Asume examenul minuțios al pacientului, cu aplicarea corectă a criteriilor de diagnosticare, este momentul cheie în stabilirea diagnostiului la timp.

Ulterior, au fost elaborate criteriile de clasificare Criteriile Clinice ale Colaborării Internaționale pentru Lupusul Eritematos Sistemic (SLICC) în 2012 [1, 6]. Ele reflectă heterogenitatea bolii lupice și cuprind nu mai puțin de 18 criterii, respectiv 11 criterii clinice, între care cele hematologice sunt detaliate și 7 criterii ce reflectă tabloul imunologic al lupusului. Criteriile LES au devenit, astfel, mai sensibile, permițând susținerea diagnosticului și la pacienții cu afectare lupică incomplet definită clinic, precoce în evoluția bolii [2].

Un grup de lucru ACR și EULAR au efectuat o revizuire sistematică și meta-analiză a literaturii, axată pe validitatea anticorpului antinuclear pozitiv (ANA) ca nou criteriu de intrare și îmbunătățirea a criteriilor de clasificare a Sistemelor Internaționale de Colaborare a Clinicilor (SLICC) din 2012 [3].

Noile criterii de clasificare LES, acceptate de ACR și EULAR (2018), folosesc, în schimb, un sistem de puncte, care oferă o pondere diferită fiecăruia dintre cele 22 de criterii. Un pacient trebuie să marcheze cel puțin 10 puncte din aceste criterii și toți pacienții clasificați cu LES trebuie să aibă, de asemenea, un titru de anticorpi antinucleari (ANA) de cel puțin 1:80 pe celulele HEp-2 sau un test pozitiv echivalent [4].

LES este o boală cronică, care provoacă inflamații în țesutul conjunctiv. Semnele și simptomele LES variază în rândul persoanelor afectate și pot implica multe organe și sisteme, inclusiv pielea, articulațiile, rinichii, plămânii, sistemul nervos central și sistemul hematopoietic. LES cuprinde un grup mare de afecțiuni, numite tulburări autoimune, care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesuturile și organele proprii ale corpului. LES poate apărea mai întâi ca oboseală extremă, senzație de disconfort sau stare de rău, febră, pierderea poftei de mâncare și scădere în greutate. Majoritatea persoanelor afectate au, de asemenea, dureri articulare, care afectează, în mod obișnuit, aceleași articulații de pe ambele părți ale corpului, însoțite de manifestări musculoscheletale. O trăsătură caracteristică și frecventă este fotosensibilitatea, iar alte afectări cutanate, care pot apărea în LES includ calcinoză și vasculită la nivelul pielii. Aproximativ o treime dintre persoanele cu LES dezvoltă Nefrită Lupică. Afectarea cardiacă poate apărea, frecvent, în LES, ca prima manifestare – pericardită exudativă și anomalii ale valvelor cardiace. Inflamația caracteristică pentru LES poate deteriora sistemul nervos și poate duce la neuropatie periferică și slăbiciune la nivelul membrelor, convulsii, accident vascular cerebral; afectări cognitive, episoade de amnezie și dificultăți în procesarea și învățarea informațiilor. Cele mai frecvente și de debut manifestări sunt anxietatea și depresia, care sunt ignorate și diagnosticate târziu. Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor, din SUA, adună, în prezent, date actualizate din mai multe zone din SUA, pentru a efectua diagnostic timpuriu și anticipa complicațiile ireversibile produse de LES [4]. Conform datelor Biroului Național de Statistică, în Moldova incidența LES a fost de 94 cazuri, iar prevalența a reprezentat 21,2 cazuri la 100000 locuitori [5]. LES reprezintă o provocare pentru specialiștii noștri din domeniul medical în termeni de diagnostic și tratament. Manifestările sale, adesea multisistemice, dar uneori limitate la câteva sau un singur organ, au condus unii medici să se concentreze exclusiv pe dovezi serologice de autoimunitate, aceasta fiind o provocare pentru regiunea noastră, pentru a revizui încă o dată manifestările

clinice precoce, pentru a ghida medicii din domeniu, dar și cei de familie, în depistarea și monitorizarea cât mai eficientă a LES. Deseori, această prezentare clinică complexă și patogeneza face ca LES să fie o boală dificilă de înțeles și de definit, iar analizând situația actuală din regiunea noastră vom încerca să concluzionăm mai mult pentru a facilita monitorizarea acestei maladii. Scopul lucrării a fost de a studia particularitățile clinice ale pacienților cu lupus eritematos de sistem.

### Material și metode

Au fost examinați pacienții cu lupus eritematos sistemic, internați consecutiv în secția Reumatologie a Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova, în anul 2019. Cercetarea a fost avizată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, aviz din 03.09.2019, nr.41. Diagnosticul de LES a fost stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic SLICC 2012. Pentru determinarea particularităților tabloului clinic a pacienților, a fost completat un chestionar conform criteriilor de diagnosticare, factorilor de risc, etc. Datele au fost colectate cu ajutorul unui chestionar structurat în două părți. Prima parte constă din caracteristicile personale la momentul actual și pe parcursul vieții, al pacienților, care pot să ne ofere o informație mai amănunțită asupra evoluției, predispunerea către LES și corelația dintre factorii de risc, iar partea a doua reflectă investigațiile de laborator efectuate de la primele simptome și pe parcursul bolii. Din analizele de laborator s-au analizat parametrii sumarului general de sânge; a analizei generale a urinei, proteinuria, albuminuria; testele imunologice, precum Anticorpii antinucleari, anticorpii la ADN dublu catenar; datele electrocardiografiei, ecocardiografiei, ultrasonografiei organelor interne, radiografiei cutiei toracice. Datele obținute au fost supuse analizei statistice, Excell, StatSoft Statistica 7.

### Rezultate și discuții

Un număr total de 64 pacienți, diagnosticați cu LES, a fost inclus în studiu. Acest lot a constituit toți pacienții cu lupus eritematos de sistem internați în secția reumatologie a Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga", în 2019. Lotul studiat a fost reprezentat de o populație predominant feminină (81,4%), iar bărbații au constituit restul (18,6%), o distribuție ce s-a menținut la toate grupele de vârstă și este caracteristică maladiei cercetate. Vârsta medie a pacienților a fost de  $48,3 \pm 8,7$  ani, iar durata medie a bolii a constituit  $12,15 \pm 9,32$  ani.

Fatigabilitatea este un simptom comun constituțional, legat și de alte semne clinice. Acesta a fost depistat la majoritatea pacienților, în 96,8% din cazuri. Scăderea în greutate a fost, de asemenea, un simptom comun pentru fiecare pacient, cu o medie de  $7,4 \pm 2,3$  kg și a fost înregistrată în mediu peste  $2,3 \pm 2,1$  luni de la debutul bolii. Tulburările trofice, limfadenopatia și febra nespecifică sunt cele mai frecvente simptome în cazurile noi de LES sau exacerbarea bolii, și datele, în sumar, sunt prezentate în Figura 1.

Manifestările musculo-scheletice, constituite de afectarea de tip articular, cuantificată preponderent ca artralgii, a fost cel mai frecvent tip de afectare clinică, prezentă în orice perioadă a bolii, de la diagnostic până la includerea în acest studiu, prezentă, respectiv, la 98,4% dintre pacienții analizați. Aceasta a fost urmată de către afectarea de tip muco-cutanat, cel mai frecvent fiind alopecie la 89,06% și "rush" malar în 60,9%, prezente în proporții asemănătoare. Manifestările pulmonare au fost



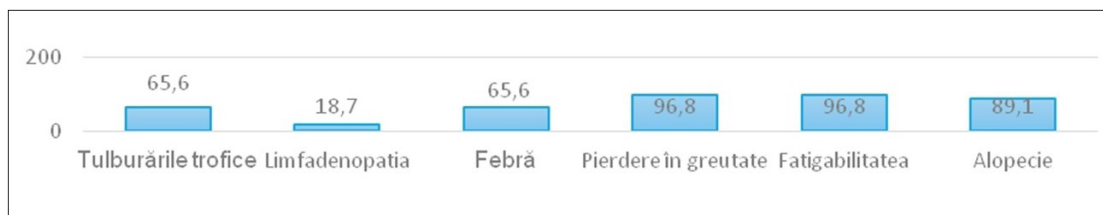


Figura 1. Frecvența depistării simptomelor generale la pacienții cu LES.

diagnosticate la 63,8% din pacienți, cardiovasculare la 35,7%, dintre care cu valvulopatii – 81,25%, iar cu ateroscleroza 60,83%. Dintre pacienții incluși în studiu, sufereau de hipertensiune

arterială 65,62%, dintre care primesc tratament permanent în proporție de 92,85%. Structura manifestărilor cardiovasculare este prezentată în Figura 2.

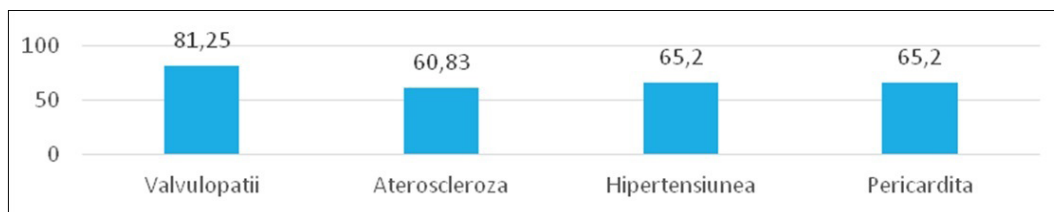


Figura 2. Structura manifestărilor cardiovasculare.

La analiza pacienților cu lupus eritematos de sistem, 30,3% din ei au avut manifestări renale prin prezența proteinuriei în 47,8% și hematuriei la 31,3% din pacienții examinați. Afectarea sistemului nervos central (SNC) s-a manifestat prin: depresie în perioada inițială – 90,6%, dereglări cognitive – în 42,18% și afective – în 56,25%, cefalee – 78,5%, anxietate – în 75,32% și polineuropatie la 24,6% dintre subiecți. Astfel, existența unor simptome neurologice, chiar de la debut, este important de atenționat la stabilirea diagnosticului de LES. Structura afectărilor neurologice, depistată în studiul nostru, este prezentată în Figura 3.

Tabelul 1

Caracteristicile pacienților

|                     |                                  |               |
|---------------------|----------------------------------|---------------|
| Generale            | Vârsta de debut a maladiei (ani) | 38,15 (14.16) |
|                     | Femei, n (%)                     | 52 (81.4)     |
| Manifestări clinice | Febră, n (%)                     | 42 (65.62)    |
|                     | Fotosensibilitate, n (%)         | 39 (60.93)    |
|                     | Ulceratii orale, n (%)           | 21(32.81)     |
|                     | Alopecia, n (%)                  | 57 (89,06)    |
|                     | Livedo reticularis, n (%)        | 46 (71,87)    |
|                     | Pulmonare, n (%)                 | 41 (63,8)     |
|                     | Cardiovasculare, n (%)           | 23 (35,7)     |
|                     | Valvulopatii, n (%)              | 18 (81,25)    |
|                     | Limfadenopatie , n (%)           | 12 (18,75)    |
|                     | Mialgii, n (%)                   | 27 (17,28)    |
|                     | Artralгии, n (%)                 | 61 (95,34)    |
|                     | Sinovită, n (%)                  | 33 (53.06)    |
|                     | Dispnee n (%)                    | 29 (45,3)     |
| Date de laborator   | Leucopenie, n (%)                | 13 (20,31)    |
|                     | Trombocitopenie n(%)             | 47 (73,43)    |
|                     | Limfopenia, n (%)                | 21 (32.81)    |
|                     | ANA, n, (%)                      | 62 (96,8)     |
|                     | Anti ds ADN n, (%)               | 57 (89,06)    |
| Manifestări renale  | Proteinurie, n (%)               | 22 (34.37)    |
|                     | Hematuria, n (%)                 | 20 (31,3)     |

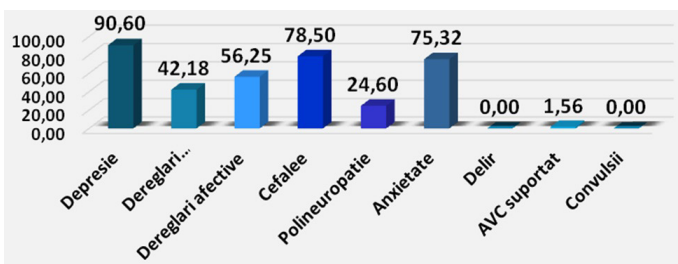


Figura 3. Afectarea SNC.

Mai mult de jumătate dintre pacienții incluși au prezentat, în momentul includerii în studiu, afectare de organ deja instalată, ce poate fi clasificată ca secundară LES, inclusiv terapiei specifice LES (definită printr-un scor SLICC/ACR mai mare sau egal cu 1 punct). Sumarul caracteristicilor clinice obținute în acest studiu este prezentat în tabelul 1.

Din punct de vedere al tratamentului specific a bolii lupice, 89,7% dintre pacienți urmau, la moment, tratament corticosteroidian, mediana dozei zilnice urmate fiind de 6,6 mg/zi (echivalență mg Metilprednisolon). Într-o proporție apropiată de cea a administrării de corticosteroizi, s-a înregistrat administrarea tratamentului cu hidroxiclorochină, respectiv, prezentă la 78,4% din pacienți, dintre aceștia, o doză de 400 mg pe zi au primit 67,18%, iar restul – doze de 200 mg în zi. Numai o minoritate dintre pacienții LES, analizați în acest studiu, urmează tratament cu Azatioprina (18,75%), Micofenolat mofetil (3,12%) sau Ciclofosamidă (1,6%).

## Concluzii

Prin analiza datelor clinice, obținute din cadrul studiului nostru, putem concluziona prezența manifestărilor generale și constituționale, care sunt cel mai frecvent depistate la pacienții cu LES, cu variația în funcție de simptom de la 65% până la 98% de pacienți. Manifestările musculo-scheletice sunt la fel de frecvente la pacienții cu lupus eritematos de sistem și trebuie analizate minuțios pentru a evita subestimarea lor în procesul de

diagnostic. Conform criteriilor de diagnosticare, manifestările clinice trebuie să fie însoțite de modificările imunologice, dintre care prezența anticorpilor antinucleari este crucială, și s-a întâlnit, cel mai frecvent, și în lotul nostru. Este necesar de a efectua investigații ale aparatului respirator, cardiovascular, renal și a sistemului nervos în lupus eritematos de sistem, chiar la debut, pentru determinarea precoce a patologiei, complicațiilor

acestea și aplicarea tratamentului. Măsurarea proteinuriei în 24 de ore și a hematuriei, ajută la stabilirea timpurie a debutului de nefropatie lupică. Lupusul eritematos de sistem, fiind o patologie cu mai multe fețe, cu o varietate de simptome clinice rămâne o provocare pentru medici și numai o abordare minuțioasă, de la debut, ajută la diagnosticarea timpurie a patologiei și prevenirea complicațiilor.

## Bibliografie

1. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-1274. doi:10.1136/ard.2009.117200
2. Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M, et al. Multicenter Delphi Exercise to Identify Important Key Items for Classifying Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(10):1488-1494. doi:10.1002/acr.23503
3. Al Sawah S, Daly RP, Foster S, Naegeli A, Benjamin K., Doll H., Bond G, Moshkovich O, Alarcón G. Understanding Delay in Diagnosis, Access to Care, and Satisfaction with Care in Lupus: Findings from a Cross-Sectional Online Survey in the United States. Presented at the European League Against Rheumatism (EULAR) 2015 Annual Conference. June 2015. Rome, Italy.
4. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-2082. doi:10.1136/ard.2010.130476.
5. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. Chișinău, 2015.
6. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*. 2014;48-49:10-13. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.004
7. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-2358. doi:10.1016/S0140-6736(19)30546-X.
8. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;56(suppl 1):kew401. doi:10.1093/rheumatology/kew401.
9. Dahlström Ö, Sjöwall C. The diagnostic accuracies of the 2012 SLICC criteria and the proposed EULAR/ACR criteria for systemic lupus erythematosus classification are comparable. *Lupus*. 2019;28(6):778-782. doi:10.1177/0961203319846388

Recepționat – 10.08.2020, acceptat pentru publicare – 06.10.2020

**Autor corespondent:** Elena Deseatnicova, e-mail: edeseatnicova@yahoo.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Curchi M., Deseatnicova E., Agachi S., Rotaru L., Groppa L. Manifestările clinice de debut la pacienții cu lupus eritematos [Onset of clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus]. *Arta Medica*. 2020;76(3):59-62.



DOI: 10.5281/zenodo.4070033

UDC: 616.718.51-001.5-089



# TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL FRACTURILOR DE PLATOU TIBIAL

## SURGICAL TREATMENT OF TIBIAL PLATEAU FRACTURES

Vadim Madan<sup>1</sup>, asist. univ., Gheorghe Croitor<sup>1</sup>, dr. hab. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup> Catedra de ortopedie și traumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Fracturile de platou tibial reprezintă aproximativ 1% din totalul fracturilor, din populația generală și 8% în rândul populației de vârstă senilă. Scopul lucrării a fost de a analiza metodele și rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților cu fracturi de platou tibial.

**Material și Metode.** Au fost analizate cazurile clinice a 110 pacienți – 60 femei și 50 bărbați, tratați în Clinica de ortopedie și traumatologie "Vitalie Bețșor", Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2014-2019. S-a utilizat clasificarea fracturilor după Schatzker, astfel că, de tip I au fost 10 cazuri, tip II – 30, tip III – 15, tip IV – 10, tip V – 30, tip VI – 15. Din tot lotul de pacienți, 105 fracturi au fost închise și doar 5 – deschise. Tratamentul chirurgical a constat în reducere închisă, a fracturilor, în 15 cazuri: osteosinteză cu șuruburi – 9, fixator extern – 6 și reducere deschisă cu osteosinteza internă în 95 cazuri.

**Rezultate.** Pacienții au fost evaluați clinic și imagistic la o perioadă de 6, 12, 18 și 24 săptămâni postoperator, rezultatul funcțional fiind apreciat conform "Lysholm Knee Scoring Scale", obținându-se un rezultat mediu de 88 puncte. Consolidarea osoasă a fost determinată la o perioadă între 12 și 18 săptămâni. La 17 pacienți s-au dezvoltat diferite complicații postoperatorii. Rezultatele au fost dependente de abordările și tehnicile chirurgicale utilizate, tipul și stabilitatea osteosintezei, precocitatea și corectitudinea recuperării funcționale, și complianței pacienților.

**Concluzii.** Rezultatele favorabile, precum și complicații mai ușoare și mai puține, au fost observate în cazurile de abordare individuală de tratament chirurgical, alegerea optimă a abordărilor și tehnicilor chirurgicale mai puțin invazive, implantelor, osteosintezei stabile, a recuperării funcționale precoce și corecte.

**Cuvinte cheie:** fractură, platou tibial, tratament

### Abstract

**Objectives.** Tibial plateau fractures represent approximately 1% of the total fractures, in the general population, and 8% among the senile age population. The aim of the study was to analyze of methods and results of surgical treatment of patients with tibial plateau fractures.

**Material and Methods.** We analyzed clinical cases of 110 patients – 60 women and 50 men, treated in the Orthopedics and traumatology Clinic "Vitalie Bețșor", Chișinău, Republic of Moldova, during 2014-2019 years. There was used the classification of fractures, according to Schatzker, so that type I were 10 cases, type II – 30, type III – 15, type IV – 10, type V – 30, type VI – 15. Out of the whole lot of patients, 105 fractures were closed and only 5 – open. The surgical treatment consisted of closed reduction in 15 cases: osteosynthesis with screws – 9, external fixator – 6 and open reduction with internal osteosynthesis in 95 cases.

**Results.** Patients were evaluated clinically and by imaging, at a period of 6, 12, 18 and 24 weeks postoperatively, the functional result being assessed according to the Lysholm Knee Scoring Scale, obtaining an average result of 88 points. Bone healing was determined between 12 and 18 weeks. Various postoperative complications developed in 17 patients. The results were dependent on the approaches, used surgical techniques, the type and stability of the osteosynthesis, the precocity and correctness of the functional recovery, and the compliance of the patients.

**Conclusion.** Favorable results, as well as easier and fewer complications, were observed in cases of individual surgical treatment, optimal choice of approaches, less invasive surgical techniques, implants, stable osteosynthesis, early and correct functional recovery.

**Keywords:** fracture, tibial plateau, treatment

### Introducere

Fracturile de platou tibial, conform datelor literaturii, constituie aproximativ 1% din totalul fracturilor, din populația generală și 8% în rândul populației de vârstă senilă [1, 2]. Incidența de vârf a patologiei, în rândul bărbaților, este între 30 și 40 ani, iar a femeilor – între 60 și 70 ani. Aproximativ jumătate dintre pacienți au vârsta peste 50 ani (Pires R. et al, 2013) [1].

În prezent, majoritatea fracturilor de platou tibial sunt cauzate de accidente rutiere și catatraumatisme [3-8]. De obicei, mecanismul de producere a leziunilor este prin compresie axială, cu asocierea, de obicei, a valgusului și, mai rar, a varusului și

forțelor de forfecare [7, 9]. Partea anterioară a condililor femurali au formă de pană și, în timpul extensiei depline în genunchi, forța generatoare de leziune proiectează condiliile în platoul tibial [10]. Direcția, magnitudinea și localizarea forțelor, cât și poziția genunchiului în timpul impactului, determină patternul fracturii, localizarea și gradul de deplasare a fragmentelor [9]. Fracturile extraarticulare a tibiei proximale, de obicei, sunt provocate de forțe directe, aplicate pe regiunea metafizară. Când este implicat un singur compartiment al platoului tibial, frecvent, acesta este cel lateral [11-16]. Aceasta se datorează axei anatomice în articulația genunchiului (în normă 7° de



valgus), cât și direcției predominante de acțiune a factorului traumatizant dinspre lateral spre medial [9]. Factorii legați de pacienți, cum ar fi vârsta și calitatea osului, la fel, influențează patternul fracturii. La pacienții în vârstă, cu osteoporoză, de obicei, se produc fracturi cu depresie, deoarece osul subcondral cedează forțelor de compresie. În contrast, la pacienții tineri, la care țesutul osos subcondral este dens, se produc fracturi prin separare, cu asocierea leziunilor ligamentare [17-21].

Fracturile izolate ale platoului lateral se întâlnesc în 55-70% cazuri, 10-25% cu implicarea platoului medial și 10-30% – bicondiliene. Aproximativ 90% din fracturi sunt asociate cu diferite grade de leziuni ale țesuturilor moi și 1-3% sunt deschise [2]. Fracturile de platou tibial, în 7-43% din cazuri, sunt însoțite de leziunea ligamentelor colaterale și în 23% – leziunea ligamentului cruciat anterior, în cazurile provocate de energie înaltă [22-31]. Leziuni de menisc se atestă în peste 50% din cazuri, în fracturile prin separare, meniscul putând fi încarcerat între fragmente [30-33]. În fracturile prin separare, a condilului lateral, o incidență crescută prezintă leziunile asociate ligamentare, deoarece țesutul osos spongios dens puțin se supune compresiei, energia, astfel, răspândindu-se, preponderant, către ligamentului colateral medial [2].

Fracturile articulare ale tibiei proximale, cauzate de traumatisme cu energie cinetică mare, pot fi asociate cu leziuni neuro-vasculare, sindrom de compartiment, tromboză venoasă profundă, precum și striviri ale țesuturilor moi sau plăgi. Tscherny și Lobenhoffer au notat importanța diferențierii patternului de fractură "pură" de platou tibial și cel de fractură-luxație. În reviuul lor, de 190 de cazuri de fracturi ale platoului tibial, 67% au fost asociate cu leziuni meniscale, 96% – cu leziuni ale ligamentelor cruciate, 85% – leziuni ale ligamentului colateral medial, ce au însoțit patternul de fracturi-luxații. Leziunea de nerv peroneu a fost de 2 ori mai frecvent întâlnită în patternul de fracturi-luxații. Acești autori au introdus termenul de "complex knee trauma" pentru a descrie leziunile asociate cu afectarea semnificativă a 2 sau mai multe compartimente din următoarele: țesuturile moi periarticulare, ligamentele stabilizatoare și structurile osoase ale femurului distal și tibiei proximale. Fracturile complexe, cu implicarea suprafețelor articulare ale femurului și tibiei, au prezentat o incidență de 25% de leziuni vasculare și 25% de sindrom de compartiment. În 19 fracturi complexe, cu leziuni severe ale țesuturilor moi, leziuni vasculare au fost în 31%, sindrom de compartiment – 31% și leziunea de nerv peroneu – 23% [34].

Deși dezvoltarea unor tehnici chirurgicale moderne și a implanturilor de fixare a îmbunătățit, în general, rezultatul funcțional obținut după astfel de fracturi, totuși, rămâne controversat modul optimal de gestionare a acestor leziuni extrem de complexe. Cu toate acestea, frecvența nereușitelor și complicațiilor tratamentului chirurgical al acestor leziuni rămâne considerabilă [2, 34]. Scopul studiului nostru a fost de a analiza metodele și rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților cu fracturi de platou tibial.

### Material și Metode

Au fost analizate 110 cazuri clinice, tratate în Clinica de ortopedie și traumatologie "Vitalie Bețșor", Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2014-2019, dintre care 60 femei (54,5%) și 50 bărbați (45,5%). Dintre aceștia, cu proveniență urbană au fost 60 pacienți, iar rurală – 50. Vârsta medie a pacienților a constituit 52,4 ani, în cazul femeilor fiind 56,9 ani,

iar a bărbaților – 46,1 ani, cu extremele de vârstă de 18 și 83 ani. Vârsta preponderentă în rândul pacienților a fost între 30 și 70 ani (85 pacienți), iar între 20 și 60 ani (vârstă aptă de muncă) s-au înregistrat 69 pacienți. Deși cel mai frecvent traumatismul s-a produs în urma activităților habituale – 69 cazuri, totuși, cele situate pe locul II după frecvență – accidente rutiere (18 cazuri) și pe locul III – catatraumatisme (12 cazuri), au fost însoțite de leziuni mult mai severe, atât a țesutului osos, cât și a celor moi. De asemenea, au fost 7 cazuri de traumatisme sportive și 4 au fost produse prin heteroagresiune.

### Rezultate și discuții

În studiu, am utilizat cea mai pe larg răspândită clasificare a acestor fracturi, cea a lui Schatzker, dintre care s-au înregistrat de tip I – 10 cazuri, tip II – 30, tip III – 15, tip IV – 10, tip V – 30, tip VI – 15. Dintre acestea, 65 fracturi au fost pe dreapta, 41 – pe stânga și 2 cazuri – de fracturi bilaterale de platou tibial. Preponderent, fracturile au fost traumatisme izolate, însă, la 16 pacienți (14,5%), au fost diagnosticate traumatisme asociate, dintre care, cel mai frecvent (8 cazuri), a fost traumatismul cranio-cerebral închis ușor, comotie cerebrală, cât și fracturi ale gleznei – 3 cazuri, fracturi ale humerusului – 2 cazuri, fracturi ale oaselor antebrăului, calcaneului și a oaselor mâinii, câte 1 caz. Ceea ce ține de investigații imagistice, toți pacienții au fost examinați prin radiografie în 2 incidente standard și 90 pacienți (81,8%) au fost examinați prin tomografie computerizată (CT). În clinică, este recomandată investigarea prin CT a tuturor fracturilor intraarticulare de platou tibial, cu excepția unor contraindicații. La 50 pacienți (45,5%) s-au notat semne imagistice de schimbări artrozice primare ale articulației genunchiului traumatizat. Din totalul de 110 cazuri clinice, majoritatea (105) au fost fracturi închise și doar 5 cazuri de – fracturi deschise, din care motiv, majoritatea pacienților – 95 (86,4%), au suportat intervenții chirurgicale în mod urgent-amânat, cu perioada medie de pregătire preoperatorie de 7,2 zile. La 15 pacienți (13,6%) a fost efectuată intervenția chirurgicală în mod urgent, dintre care, 5 pacienți au fost cu fracturi deschise, 8 pacienți – cu fracturi Schatzker tip I, la s-a efectuat osteosinteză percutană cu șuruburi, sub control fluoroscopic și 2 cazuri – fracturi închise, la care au fost prezente leziuni severe ale țesuturilor moi, cu pericolul instalării sindromului de compartiment și a fost necesară efectuarea fasciotomiei decompresive, cu aplicarea aparatului tijat extern, pe principiul de pontaj al articulației genunchiului, pentru stabilizarea articulației și a fragmentelor, și pentru ameliorarea vindecării țesuturilor moi, cu osteosinteza ulterioară definitivă, în mod urgent-amânat. Din metodele de osteosinteză, utilizate în cazul fracturilor deschise, în 3 cazuri s-a recurs la osteosinteză în cu aparat Ilizarov și în 2 cazuri – la osteosinteză internă cu plăci. Tipul anesteziei aplicat a fost, în majoritatea cazurilor (105) – anestezie spinală și în doar 5 cazuri – anestezie generală inhalatorie. Din pacienții intervenți chirurgical, în mod urgent-amânat (95 pacienți) s-a recurs la reducere închisă, cu osteosinteză internă cu șuruburi – 2 cazuri, osteosinteză cu aparat Ilizarov – 2 pacienți, osteosinteză cu plăci, cu stabilitatea angulară conform principiilor MIPO – 9 pacienți, iar la ceilalți 82 pacienți a fost efectuată reducerea deschisă și osteosinteza internă. La 65 pacienți din cei cărora li s-a efectuat reducerea deschisă (76,5%), în timpul operației s-a aplicat garou pe o perioadă medie de 85 min. Hemoragia perioperatorie, în cazul aplicării garoului, a constituit, în mediu, 325 ml, pe când în cazurile unde nu s-a folosit garoul – 375 ml. La 82 pacienți care

au fost supuși intervenției chirurgicale de reducere deschisă, cu osteosinteză internă, s-au utilizat următoarele aborduri chirurgicale: în 46 cazuri s-a utilizat, izolat, abordul antero-lateral submeniscal, în 7 cazuri – izolat, abordul postero-medial, în 3 cazuri – izolat, abordul posterior, în 26 cazuri s-a utilizat asocierea a 2 aborduri chirurgicale, dintre care, cel antero-lateral submeniscal cu cel postero-medial – în 22 cazuri și doar în 4 cazuri – asociere între abordul antero-lateral submeniscal și abordul posterior. Din implantele utilizate, în toate cazurile au fost plăci și șuruburi. În 54 cazuri din 82 s-a utilizat o singură placă și șuruburi, în 24 cazuri – câte 2 plăci și șuruburi, iar în 4 cazuri – 3 plăci. În situațiile utilizării unei singure plăci, în majoritatea cazurilor – 40 (74%), au fost plăci cu stabilitatea angulară, în cazul utilizării a 2 sau 3 plăci, din totalul de 28 de cazuri, în 24 – cel puțin una din plăcile utilizate a fost cu stabilitate angulară. La 22 pacienți (20%), pentru suplinirea defectelor osoase, după reducerea fragmentelor, a fost utilizată plastia osoasă cu grefă osoasă liberă autologă, colectată din crista iliacă.

În perioada postoperatorie, majoritatea pacienților au început kinetoterapie de recuperare începând cu ziua a 3-a. Doar 20 pacienți (18,2%) au menținut imobilizare femuro-gambiană mai mult de 3 săptămâni. Pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinic și imagistic la o perioadă de 6, 12, 18 și 24 săptămâni postoperator, rezultatul funcțional fiind apreciat conform "Lysholm Knee Scoring Scale", care este un scor funcțional, alcătuit din mai multe componente, și poate avea un maxim de 100 puncte. În dependență de scorul obținut, rezultatul poate fi apreciat ca: Excelent – dacă scorul obținut >90, Bun – 84-90, Satisfăcător – 65-83, Nesatisfăcător – dacă e <65. Consolidarea osoasă, în majoritatea cazurilor, cu excepția pseudoartrozelor, a fost determinată la o perioadă între 12 și 18 săptămâni postoperator.

Cu părere de rău, la 17 pacienți (15,5%) au fost înregistrate complicații postoperatorii, dintre care: 5 cazuri de necroze și infecții superficiale ale plăgii postoperatorii, 4 cazuri – osteită cronică posttraumatică, 4 cazuri – fistule ligaturale, pseudoartroze septice – 3 cazuri, 1 caz – leziune a nervului peroneu comun. Cazurile de complicații au fost, ulterior, tratate în următoarea etapă, în Clinica de chirurgie plastică și reconstructivă a locomotorului. Cazurile de necroză și infecții superficiale ale plăgii, precum și fistulele ligaturale, au fost tratate cu succes, la care nu a fost nevoie de înlăturat implantele metalice și la care nu a fost, practic, influențat negativ rezultatul final al tratamentului. Însă, în cazurile de osteită cronică posttraumatică, a fost nevoie de o înlăturare a implantelor metalice, cu aplicarea osteosintezei externe, utilizarea tehnicilor de chirurgie reconstructivă a țesuturilor moi și tehnicilor de plastie osoasă, la care s-au înregistrat rezultate atât funcționale, cât și imagistice nesatisfăcătoare. La pacientul cu leziunea de nerv peroneu comun s-a reușit doar o recuperare funcțională parțială a acestuia. Din numărul de 7 cazuri de complicații septice profunde, 2 din ele au fost notate la pacienți cu fracturi deschise, iar celelalte 5 cazuri au fost fracturi închise complexe Schatzker tip V și VI, cu leziuni masive ale țesutului osos și ale țesuturilor moi adiacente, la care s-au efectuat intervenții chirurgicale laborioase și de lungă durată. La final, la toți cei 3 pacienți cu pseudoartroze septice, s-a reușit obținerea consolidării osoase, la o perioadă medie de aproximativ 1 an de zile, însă faptul eradicării procesului septic osos rămâne incert. Cazuri de consolidări osoase

vicioase, deplasări secundare și dezaxări au fost observate, preponderent, la pacienții ce suferă de osteoporoză avansată, în cazul fracturilor complexe, a utilizării abordărilor nepotrivite, reducerii inițiale imperfecte a fragmentelor, osteosintezei insuficient de stabile, optime ca mod de plasare și fixare, și, nu în ultimul rând, a nivelului de complianță a pacienților, cu respectarea regimului și recomandărilor postoperatorii. Cel mai frecvent, au fost observate deplasări secundare inițiale ale fragmentelor coloanei posterioare, care, fie nu au fost reduse, fie nu au fost fixate stabil, ceea ce este posibil de obținut, în cele mai dese cazuri, prin utilizarea abordărilor posterioare și fixarea cu placă de susținere aplicată pe suprafața posterioară. Acest fapt a generat accentuarea deplasării fragmentelor și dezvoltarea ulterioară a schimbărilor artrozice secundare. Redori articulare, de diferit grad, au fost observate în 70% cazuri (77 pacienți) și la doar 33 pacienți (30%) s-a atestat o amplitudine de mișcări active, identică cu cea din articulația genunchiului controlateral sănătos. La 15 pacienți (13,6 %) s-a acordat, ulterior, după cel puțin 6 luni postoperator, grad de invaliditate, dintre aceștia – 7 (6,4%) au fost supuși tratamentului chirurgical, în mod planificat, de endoprotezare totală de genunchi, datorită dezvoltării gonartrozei posttraumatice avansate. Rata gonartrozei posttraumatice urmează încă a fi studiată în continuare, însă, conform datelor literaturii, incidența acesteia se atestă de la 20% până la 44% (Volpin 1990, Honkonen 1995, Rademakers et al. 2007). Rezultatele funcționale, apreciate conform "Lysholm Knee Scoring Scale", au obținut un rezultat mediu de 88 puncte, care este unul bun. Rezultatele, per general, au fost dependente de abordările chirurgicale, tehnicile chirurgicale utilizate, tipul și stabilitatea osteosintezei alese, și obținute de chirurg, precocitatea și corectitudinea recuperării funcționale, și de complianța pacienților. Rezultatele favorabile, lipsa complicațiilor sau complicații mai ușoare au fost observate în cazurile de abordare individuală de tratament chirurgical, alegerea tehnicilor chirurgicale mai puțin invazive, a abordărilor, implantelor optime, osteosintezei stabile și a recuperării funcționale precoce și corecte.

### Concluzii

1. Fracturile de platou tibial, deși reprezintă aproximativ numai 1% din totalul fracturilor, sunt însoțite, frecvent, de complicații atât precoce, cât și tardive, cauzând un nivel înalt de invalidizare a pacientului, fiind deseori o provocare pentru chirurgul ortoped.
2. Cel mai frecvent, este fracturat condilul tibial lateral, datorită valgusului fiziologic.
3. Este crucială aprecierea minuțioasă atât a leziunilor osoase, cât și, în special, a țesuturilor moi, care vor determina timpul și tipul de tratament chirurgical optim.
4. Pentru elaborarea tacticii de management optim, este necesară aprecierea "personalității" leziunii, ce include un complex din: factori legați de pacient, starea țesuturilor moi și patternul fracturii.
5. Pentru elaborarea unei tactici preoperatorii amănunțite, sunt necesare, pe lângă examinarea radiografică, investigații suplimentare precum CT sau, uneori, rezonanță magnetică nucleară, ce va permite aprecierea abordărilor și metodelor optime de fixare.
6. Tratamentul chirurgical al fracturilor de platou tibial se consideră unul de elecție, deoarece permite reducerea cât mai perfectă și osteosinteza cât mai stabilă, fără necesitatea

menținerii imobilizărilor, și cu permiterea mobilizării articulare precoce.

7. Tehnicile chirurgicale minim invazive (osteosintezele percutane, MIPO) au prezentat o rată mai mică a complicațiilor postoperatorii și rezultate funcționale bune.

8. Alegerea abordărilor chirurgicale optime, reducerea cât

mai perfectă și osteosinteza cât mai stabilă, cresc șansa unor rezultate favorabile și scad rata complicațiilor.

9. Indiferent de metoda de tratament chirurgical, utilizată pentru îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor tratamentului, este necesară mobilizarea articulară cât mai precoce.

## Bibliografie

1. Pires R. Epidemiological study on tibial plateau fractures at a level I trauma center. *Acta Ortop Bras.* 2013; 21(2):109–115.
2. Bucholz R. et al. *Rockwood & Green's Fractures in Adults*, 6th Edition, 2006.
3. Honkonen S.E., Jarvinen M.J. Classification of fractures of the tibial condyles. *Br J Bone Joint Surg.* 1992;74(6):840-847.
4. Honkonen S.E. Indications for surgical treatment of tibial condyle fractures. *Clin Orthop.* 1994;(302):199-205.
5. Burri C., Bartzke G., Coldewey J., et al. Fractures of the tibial plateau. *Clin Orthop* 1979;(138):84-93.
6. Segal D., Mallik A.R., Wetzler M.J., et al. Early weight bearing of lateral tibial plateau fractures. *Clin Orthop.* 1993;(294):232-237.
7. Schulak D.J., Gunn D.R. Fractures of the tibial plateaus. *Clin Orthop* 1975;(109):166-177.
8. Blokker C.P., Rorabeck C.H., Bourne R.B. Tibial plateau fractures. *Clin Orthop.* 1984;(182):193-199.
9. Koval K.J., Helfet D.L. Tibial plateau fractures: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 1995;3(2):86-94.
10. Roberts J. Fractures of the condyles of the tibia. *J Bone Joint Surg Am.* 1968;50(8):1505-1506.
11. Schatzker J., McBroom R., Bruce D. The tibial plateau fracture: the Toronto experience 1968-1975. *Clin Orthop.* 1979;(138):94-104.
12. Keogh P., Kelly C., Cashman W.F., et al. Percutaneous screw fixation of tibial plateau fractures. *Injury.* 1992;23(6):387-389.
13. Guanche C.A., Markman A.W. Arthroscopic management of tibial plateau fractures. *Arthroscopy.* 1993;9(4):467-471.
14. O'Dwyer K.J., Bobic V.R. Arthroscopic management of tibial plateau fractures. *Injury.* 1992;23(4):261-264.
15. Lansinger O., Bergman B., Korner L., et al. Tibial condylar fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(1):13-14.
16. Rasmussen P. Tibial condylar fractures. Impairment of knee joint stability as an indication for surgical treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55(7):1331-1332.
17. Biyani A., Reddy N.S., Chaudhury J., et al. The results of surgical management of displaced tibial plateau fractures in the elderly. *Injury* 1995;26(5):291-297.
18. Keating J.F. Tibial plateau fractures in the older patient. *Bull Hosp Jt Dis.* 1999;58(1):19-23.
19. Krober M.W., Lane N., Lotz J.C., et al. Effects of early estrogen replacement therapy on bone stability of ovariectomized rats. A biomechanical and radiologic study of the tibial plateau. *Orthopade.* 2000;29(12):1082-1087.
20. Kennedy J.C., Bailey W.H. Experimental tibial plateau fractures. Studies of the mechanism and classification. *J Bone Joint Surg Am.* 1968;50(8):1522-1534.
21. Hvid I. Mechanical strength of trabecular bone at the knee. *Dan Med Bull.* 1988;35(4):345-365.
22. Honkonen S.E. Fractures of the tibial plateau. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87(1):67-68.
23. Delamarter R.B., Hohl M., Hopp E. Jr. Ligament injuries associated with tibial plateau fractures. *Clin Orthop.* 1990;(250):226-233.
24. Benirschke S.K., Agnew S.G., Mayo K.A., et al. Immediate internal fixation of open, complex tibial plateau fractures: treatment by a standard protocol. *J Orthop Trauma.* 1992;6(1):78-86.
25. Bennett W.F., Browner B. Tibial plateau fractures: a study of associated soft tissue injuries. *J Orthop Trauma.* 1994;8(3):183-188.
26. Colletti P., Greenberg H., Terk M.R. MR findings in patients with acute tibial plateau fractures. *Comput Med Imaging Graph.* 1996;20(5):389-394.
27. Holt M.D., Williams L.A., Dent C.M. MRI in the management of tibial plateau fractures. *Injury* 1995;26(9):595-599.
28. Perry C.R. Fractures of the tibial plateau. *Instr Course Lect* 1994;43:119-126.
29. Shepherd L., Abdollahi K., Lee J., et al. The prevalence of soft tissue injuries in nonoperative tibial plateau fractures as determined by magnetic resonance imaging. *J Orthop Trauma.* 2002;16(9):628-631.
30. Kohut M., Leyvraz P.F. Cartilaginous, meniscal and ligamentous lesions in the prognosis of tibial plateau fractures. *Acta Orthop Belg.* 1994;60(1):81-88.
31. Mills W.J., Nork S.E. Open reduction and internal fixation of high-energy tibial plateau fractures. *Orthop Clin North Am.* 2002;33(1):177-198.
32. Padanilam T.G., Ebraheim N.A., Frogameni A. Meniscal detachment to approach lateral tibial plateau fractures. *Clin Orthop.* 1995;(314):192-198.
33. Bellelli A., Sparvieri A., Spina S., et al. Meniscal deformities associated with fractures of the tibial proximal extremity. Considerations in 7 cases. *Radiol Med (Torino).* 1996;91(3):177-180.
34. Canale T., Beaty J. *Campbell's operative orthopaedics*, 12th edition, 2013.

Recepționat – 10.08.2020, acceptat pentru publicare – 06.10.2020

**Autor corespondent:** Vadim Madan, e-mail: vadim.madan@usmf.md

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Madan V., Croitor Gh. Tratamentul chirurgical al fracturilor de platou tibial [Surgical treatment of tibial plateau fractures]. *Arta Medica.* 2020;76(3):63-66.





DOI: 10.5281/zenodo.4070037

UDC: 616.441-008.61-089.87



# MANAGEMENTUL CHIRURGICAL ÎN TRATAMENTUL GUȘEI TOXICE DIFUZE

## SURGICAL MANAGEMENT IN TREATMENT OF DIFFUSE TOXIC GOITRE

**Mariana Bujac**<sup>1</sup>, dr. șt. med., cercet. științ. sup., **Adrian Hotineanu**<sup>2</sup>, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Alexandru Iliadi**<sup>2</sup> dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup> Laborator de Cercetări Științifice "Chirurgia Reconstructivă a Tractului Digestiv", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup> Catedra Chirurgie nr.2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

### Rezumat.

**Obiective.** După tratamentul chirurgical al pacienților cu gușa toxică difuză, tirotxicoza recidivează în 0,5–10% cazuri, iar hipotiroidia se marchează în 50–84% cazuri. Acest fapt pledează pentru intensificarea cercetărilor orientate spre optimizarea rezultatelor tratamentului chirurgical. Scopul lucrării a fost de a determina eficacitatea tiroidectomiei subtotale în tratamentul complex al gușii toxice difuze.

**Material și metode.** În 2015-2020, în Clinica Chirurgie nr.2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, au fost operați 159 pacienți cu gușă toxică difuză. Corelația bărbați/femei a constituit 31/128 (1:5), cu vârsta între 16 și 71 ani. Pacienții au fost examinați hormonal, ecografic și scintigrafic. Indicații pentru intervenția chirurgicală au fost: volumul glandei, lipsa remisiiei pe fondul tratamentului medicamentos, rezistența farmacoterapeutică la preparatele antitiroidiene, recidiva.

**Rezultate.** La toți pacienții s-a efectuat tiroidectomia subtotală cu rețușarea țesuturilor tiroidiene paratraheal bilateral ( $2 \pm 0,9$  cm<sup>3</sup>). În perioada postoperatorie precoce s-au remarcat complicațiile: hematom cervical – 2(1,25%) cazuri, lezarea nervului recurent cu disfonie tranzitorie – 3(1,8%) cazuri, hipoparatiroidie – 1(1,6%) caz; complicațiile tardive – 6(3,77%) cazuri de recidivă a gușii difuze toxice. Din 159 bolnavi operați, 81(50,9%) au fost investigați în dinamică, în decurs de 1-5 ani. Din ei, 49(61,5%) au făcut o hipotiroidie medie, iar 32(39,5%) – hipotiroidie de ușoară, ulterior compensate medicamentos.

**Concluzii.** Rezultatele obținute demonstrează că tiroidectomia subtotală este metoda de elecție în tratamentul gușii difuze toxice.

**Cuvinte cheie:** glanda tiroidă, tiroidectomie, hipertiroidie.

### Abstract

**Objectives.** After surgical treatment of patients with diffuse toxic goitre, thyrotoxicosis recurs in 0.5-10% of cases, and hypothyroidism is marked in 50-84% cases. This fact argues for the intensification of research aimed at optimizing the results of surgical treatment. The aim of the study was to determine the efficiency of subtotal thyroidectomy in treatment of diffuse toxic goiter.

**Material and Methods.** During 2015-2020 period, Surgical Clinic no.2 of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova, 159 patients with diffuse toxic goitre were operated. Male/female ratio was 31/128 (1:5), aged varied between 16 and 71 years. Patients underwent examination: hormone tests, ultrasonography, scintigraphy. Indications for surgery were: gland volume, no remission of drug treatment, frequent recurrence by altering the body's vital functions.

**Results.** All patients underwent subtotal thyroidectomy retouching thyroid paratraheal abutments ( $2 \pm 0.9$  cm<sup>3</sup>). In the early postoperative period, the following complications were noted: wound hematoma – 3(1,8%) cases, transient dysphonia – 3(1,8%) cases, hypoparathyroidism – 1(1,6%) case. Of late complications were recorded – 6(3,77%) cases of recurrence of diffuse toxic goitre. Of all operated patients 81(50,9%) were subject to follow-up control for a period of 1-5 years. Of these 32(39,5%) have made a slight hypothyroidism 49(61,5%) - average hypothyroidism subsequently cleared medically

**Conclusion.** The obtained results show that subtotal thyroidectomy is the method of choice in the treatment of diffuse toxic goitre.

**Keywords:** thyroid gland, thyroidectomy, hyperthyroidism.

### Introducere

Boala Graves (gușa toxică difuză – GTD) este o boală autoimună, manifestată prin secreția excesivă a hormonilor tiroidieni, ceea ce duce la intoxicația organismului cu acești hormoni, care, la rândul său, duce la tireotxicoză.

Prevalența tireotxicozei este de aproximativ 0,5–2% din populație, cu o predominare netă la femei (10:1) [1]. Mai des, se manifestă la vârsta cuprinsă între 20-50 ani [2]. În Republica Moldova, la ora actuală, patologia tiroidiană se plasează pe locul 2 ca frecvență printre afecțiunile endocrine, cedând primul loc

doar diabetului zaharat. În ultimii 10 ani, numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană s-a dublat. Proportia gușei difuze toxice constituie 13,5%, iar cea a adenomului tireotoxic – 1,5% din numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană [3].

Tratamentul chirurgical al pacienților cu GTD rămâne, în continuare, principala metodă, ce oferă rapid și eficient eliminarea tireotxicozei. Determinarea factorilor, care oferă influență asupra rezultatului tratamentului chirurgical al pacienților cu GTD, prezintă un mare interes practic.

Chirurgii autohtoni și străini discută în continuare despre volumul intervenției ce trebuie efectuat pentru GTD - tiroidectomie sau rezecție subtotală a glandei tiroide, și cantitatea țesutului restant [4, 5]. Este cunoscut faptul, că starea pacienților cu GTD, în perioada postoperatorie, depinde semnificativ de cantitatea de glandă tiroidă rămasă după operație, rezerva sa funcțională, abilitatea și capacitatea de regenerare. Acestea sunt determinate de particularitățile morfologice ale glandei tiroide. Cantitatea țesutului restant poate fi estimat preoperatoriu în funcție de vârsta pacientului, durata bolii și eficiența tratamentului tireostatic [6, 7]. Unii cercetători recomandă să se stabilească volumul optim al reziduurilor tiroidiene individual, în funcție de severitatea infiltrării limfoide a țesutului tiroidian [8].

#### Material și metode

Pe parcursul anilor 2015-2020, în Clinica Chirurgie Nr.2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, a fost realizat un studiu, care se bazează pe analiza materialelor de observație clinică, a investigațiilor de laborator, instrumentale și morfologice aplicate, și a rezultatelor tratamentului chirurgical, efectuat pe un lot de 159 pacienți cu boala Graves, supuși tratamentului chirurgical. Din ei, femeile au constituit 128 (80,5%), iar bărbații 31 (19,5%), cu vârsta cuprinsă între 16 și 71 ani, cu predominarea pacienților de vârstă medie și avansată. Durata maladiei a fost de 1-23 ani. Volumul hiperplaziei tiroidiene a fost: gradul II – la 101 (63,5%) bolnavi; gradul III – la 58 bolnavi (36,47%). Starea funcțională a glandei tiroide (GT) – tireotxicoză gravă – 39 cazuri (24,5%), tirotoxicoză gravitate medie – 83 de cazuri (52,2%), eutiroidie – 31 de cazuri (19,49%), hipotiroidie – 6 cazuri (3,77%).

Diagnosticul clinic al tireohiperplaziilor benigne ale GT s-a realizat în baza: examenului clinic (acuzele, anamneză); examenului fizic (palparea GT); datelor de laborator (statutul hormonal - T3 (triiodotironina), T4 (tiroxina), TSH (tireotropina serică); statutul imunologic – AntiTg (anti-tireoglobulină), AntiTPO (anti-tireoperoxidază), antireceptori tireotropi (TRAb)); datelor instrumentale (ecografie, scintigrafie).

În dependență de vârsta pacientului, rezistența sau ineficiența tratamentului antitireoidian, prezența exoftalmiei tireotoxice, valorile anticorpilor antireceptori TSH (TRAb), pacienții au fost divizați în 2 loturi. Primul grup a inclus bolnavii cu vârstă tânără, pacienții rezistenți la tratamentul tireostatic, pacienții cu oftalmopatie severă (gradul II-III) rezistentă la tratament și pacienții cu valorilor crescute ale TRAb-ului pe fondul medicației tiroidiene (constituie un factor de risc pentru recidiva bolii) – 97 bolnavi. Al doilea lot au constituit ceilalți 62 bolnavi.

Pacienții au fost pregătiți pentru operație în clinica de Endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova, prin: farmacoterapie care asigură jugularea sau atenuarea gradului de tirotoxicoză

și diminuarea schimbărilor apărute în organism în urma dezvoltării tirotoxicozei și a maladiilor asociate.

Măsurile preoperatorii specifice au constat în administrarea de antitireoidiene de sinteză (ATS), b-blocante, ioduri și corticosteroizi, pentru prevenirea crizelor tireotoxice și ameliorarea acuzelor cardiace la bolnavii hipertireoidieni. Este necesară individualizarea tratamentului pentru fiecare caz în raport cu gravitatea tireotxicozei și a afecțiunilor asociate. În cazurile cu semne moderate, se utilizează Propranolol, ioduri sau ambele, permițând intervenția chirurgicală după 2-14 zile. Cazurile severe de tireotxicoză beneficiază de ATS, asociate sau nu cu Propranolol, 1-2 luni până la atingerea eutiroidiei, apoi administrarea de soluție Lugol (3x20 picături/zi, 7-10 zile preoperator).

Toți pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical. Pacienții din lotul I au fost supuși tiroidectomiei totale - 6 pacienți, sau maximal subtotală – 91 pacienți, iar cei din lotul II – tiroidectomiei subtotale - 62 pacienți.

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate sub anestezie generală, poziționând capul pacientului în extensie cervicală cu aplicarea unui rulo sub omoplații acestuia. Abordul se efectuează prin incizia Kocher. Ulterior, strat după strat, se mobilizează fasciile și mușchii pretireoidieni, expunând glanda în plagă. Vizualizarea bună a țesutului glandular asigură preîntâmpinarea complicațiilor hemoragice și traumatice intraoperatorii.

Mobilizarea intenționată a nervului laringian recurent și a glandelor paratiroide noi nu s-a efectuat. Considerăm că orice manipulare în apropierea nervului laringian recurent duce la afectarea mobilității coardelor vocale, compresia acestuia din cauza edemului inflamator, a hematomului și implicarea nervului în procesul cicatricial.

S-a efectuat efectuează tiroidectomia subfascială maximal subtotală sau subtotală după Nicolaev, cu modelarea bonturilor tiroidiene, bilateral de trahee, în volum de 1-1,5 cm<sup>3</sup> și respectiv 2-2,5-3 cm.

#### Rezultate și discuții

S-au analizat complicațiile intraoperatorii și postoperatorii, precoce și tardive, ale pacienților din lotul I și II, și calitatea vieții acestora.

Succesul intervenției chirurgicale pentru gușa difuză toxică depinde, în mare măsură, de statutul hormonal al pacientului și de compensarea funcțiilor vitale ale acestuia. Totodată, este cunoscut faptul că tratamentul cu ATS, în special de lungă durată, are efect strumigen, ceea ce duce la fragilitatea glandei și risc de hemoragie sporit. Pentru prevenirea acestor complicații și atingerea eutiroidiei, cu o săptămână înainte de tratamentul chirurgical, s-a redus doza de Mercazolil la 15 mg pe zi și s-a administrat soluție Lugol 20-30 picături de 3 ori pe zi, pentru a reduce vascularizarea glandei.

Din complicațiile intraoperatorii a predominat hemoragia din țesutul glandular în volum de 200-300 ml, care nu a necesitat perfuzii de sânge sau substituenți. Vasele magistrale nu au fost lezate.

În perioada postoperatorie precoce s-au atestat următoarele complicații: hematom cervical – în 2 cazuri, unul din care a necesitat reintervenție și hemostază; lezarea unilaterală a nervului recurent – 3 cazuri și hipoparatiroidie 1 caz. Este necesar de menționat faptul că ultimele 2 complicații s-au observat la pacienții din lotul I (tabelul 1).

**Tabelul 1**

Complicațiile intra- și postoperatorii precoce.

| Complicații intra- și postoperatorii precoce | I lot                      |                                        | II lot                         | Total (n=159) |
|----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|---------------|
|                                              | tiroidectomii totale (n=6) | tiroidectomii maximal subtotale (n=91) | tiroidectomii subtotale (n=62) |               |
| hemoragie intraoperatorie                    | -                          | 2 (2,19%)                              | 3 (4,8%)                       | 5 (3,87%)     |
| lezarea nervului recurens                    | 1 (16,67%)                 | 2 (2,19%)                              | -                              | 3 (1,88%)     |
| hipoparatiroidie                             | -                          | 1 (1,1%)                               | -                              | 1 (0,62%)     |

Pacienții operați au fost monitorizați pe parcursul perioadei de 1-5 ani postoperator, cu evaluarea statutului hormonal și a calității vieții. Prin urmare, eutiroidie s-a constatat la 8(5,03%) bolnavi, hipotiroidii ușoare – la 30(18,86%) bolnavi, hipotiroidii medii – în 108(67,92%) cazuri și hipotiroidii grave – în 7(4,4%) cazuri. Recidiva gușei difuze toxice s-a întâlnit în 6(3,77%) cazuri (tabelul 2).

**Tabelul 2**

Statutul hormonal postoperator al pacienților.

| Statutul hormonal postoperator | I lot                      |                                        | II lot                         | Total (n=159) |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|---------------|
|                                | tiroidectomii totale (n=6) | tiroidectomii maximal subtotale (n=91) | tiroidectomii subtotale (n=62) |               |
| eutiroidie                     | -                          | -                                      | 8(12,9%)                       | 8(5,03%)      |
| hipotiroidie ușoară            | -                          | 3(3,29%)                               | 27(43,54%)                     | 30(18,86%)    |
| hipotiroidie medie             | -                          | 87(95,6%)                              | 21(33,87%)                     | 108(67,92%)   |
| hipotiroidie gravă             | 6(100%)                    | 1(1,09%)                               | -                              | 7(4,4%)       |
| recidivă                       | -                          | -                                      | 6(9,67%)                       | 6(3,77%)      |

După cum se observă, starea de eutiroidie sau hipotiroidie ușoară, a fost atinsă în cea mai mare parte la pacienții cu tiroidectomii subtotale (volumul țesutului rezidual fiind 2,0-2,5 mm<sup>3</sup>). Totodată, tot în acest lot s-a depistat cel mai înalt procent de recidivă a gușei toxice difuze.

La pacienții cu tiroidectomii totale, riscul recidivei a fost minimalizat la zero, prin ablația totală a stromei, în schimb, starea postoperatorie a fost dominată de o hipotiroidie gravă, necesitând administrarea dozelor majore de Levotiroxină.

Pacienții cu tiroidectomii maximal subtotale au un procent mai redus al recidivei, decât bolnavii din lotul II, dar fac o hipotiroidie mai avansată.

Calitatea vieții pacienților operați s-a analizat după următoarele criterii:

1. Prezența sau absența acuzelor legate cu patologia tiroidiană.
2. Stabilizarea (echilibrarea) statutului hormonal.
3. Prezența efectului cosmetic bun în regiunea cicatricei postoperatorii.
4. Restabilirea capacității de muncă.

Criteriile rezultatelor postoperatorii obținute:

1. Rezultate bune – la pacienții în stare de eutiroidie clinică, confirmată prin rezultatele studiului de laborator al statusului

hormonal; la pacienții în stare de hipotiroidie subclinică și care nu prezintă acuze; la pacienții fără defecte cosmetice în regiunea cicatricei postoperatorii și cu restabilirea completă a capacității de muncă.

2. Rezultate satisfăcătoare – la pacienții în stare de hipotiroidie subclinică, cu complicații postoperatorii de caracter tranzitoriu și cu acuze, ce nu sunt legate cu patologia tiroidiană.

3. Rezultate nesatisfăcătoare – la pacienții cu hipotiroidie, compensată prin administrarea de hormoni tiroidieni în doze mari, cu hipoparatiroidie pronunțată, cu leziuni necompensate ale nervilor laringieni, care duc la invalidizarea pacienților; cu defecte cosmetice în regiunea cicatricei postoperatorii în regiunea cervicală, ce necesită corecție chirurgicală (tabelul 3).

**Tabelul 3**

Rezultate postoperatorii tardive ale pacienților operați.

| Rezultate postoperatorii tardive | I lot                      |                                        | II lot                         | Total (n=159) |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|---------------|
|                                  | tiroidectomii totale (n=6) | tiroidectomii maximal subtotale (n=91) | tiroidectomii subtotale (n=62) |               |
| Rezultate bune                   |                            | 39(42,95)                              | 19(30,64%)                     | 58(36,47%)    |
| Rezultate satisfăcătoare         | 4(66,7%)                   | 52(57,14%)                             | 42(67,74%)                     | 98(61,64%)    |
| Rezultate nesatisfăcătoare       | 2(33,3%)                   |                                        | 1(1,61%)                       | 3(1,88%)      |

Statutul hormonal postoperator depinde de 3 factori: 1) activitatea anticorpilor tireostimulatori; 2) răspunsul funcțional al țesutului tiroidian la această stimulare; 3) volumul țesutului rezidual tiroidian. Și, dacă activitatea anticorpilor și cea hormonală, a glandei tiroide, sunt factori imprevizibili și necontrolabili, volumul țesutului restant poate fi controlat de chirurg. El nu trebuie să fie atât de mare, încât să ducă la hipertireoză sub acțiunea stimulării tireotrope, dar nici într-atât de mică, ca să ducă la o hipotiroidie gravă.

Astfel, tratamentul chirurgical al pacienților cu GTD este o intervenție chirurgicală complexă. Aceasta ar trebui să fie adecvată chirurgical și suficientă din punct de vedere endocrinologic, dacă este posibil, cu păstrarea funcției restului glandei tiroide. În perioada preoperatorie este necesar să se țină cont de caracteristicile individuale ale pacientului: vârsta, sexul, durata bolii, durata tratamentului tireostatic, prezența complicațiilor cardiace. Trebuie să ținem cont și de dinamica nivelului de anticorpi împotriva receptorilor TSH, atât la începutul terapiei tireostatice preoperatorii, cât și după finalizarea acesteia, până la compensarea medicamentoasă a tireotoxicozei [9]. Reșind din aceste considerații, a fost ales volumul intervenției chirurgicale.

## Concluzii

Tratamentul chirurgical al bolii Graves are scopul primordial de prevenire a recidivelor sau a hipotiroidiei grave. Alegerea corectă a volumului chirurgical permite minimalizarea complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii. Astfel, tiroidectomia totală se va aplica la pacienții cu titrul mare de anticorpi antireceptori tireotropi (TRAb) pe fundalul tratamentului tireostatic, la pacienții cu oftalmopatie gravă, rezistentă la tratament, la pacienții tineri, cu evoluție progresivă a bolii. Tiroidectomiile subtotale sunt mai binevenite la bolnavii



cu titrul mic de anticorpi, bolnavii vârstnici și fără complicații cardiace. În celelalte cazuri, cea mai optimală intervenție este rezecția maximal subtotală (1-1,5g) pentru evitarea recidivei

și cu păstrarea funcției minimale tiroidiene și evitarea unor complicații grave, cum ar fi: lezarea nervului recurens și hipoparatiroidiei.

## Bibliografie

1. Perlemuter L., Thomas J.-L., Endocrinologie. Masson, Paris 2003.
2. Zbranca E. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine, editia a II-a. Editura Polirom; 2007.
3. Anestiadi Z. Epidemiologia patologiei glandei tiroide în Republica Moldova. *Arta Medica*. 2007; Ediție specială: 263-264.
4. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(2):321-337. doi:10.1016/s0889-8529(05)70134-1.
5. Ветшев П.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба. *Хирургия*. 2006;2:63-68. [Vetshev PS, Mamaeva SK. Predictors of surgical treatment of diffuse toxic goiter. *Hirurgija*. 2006;2:63-68]. Russian.
6. Sugino K., Mimura T., Ozaki O. et al. Early recurrence of hyperthyroidism in patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy. *World J Surg*. 1995; 19(4):648-652.
7. Сахипов Д.Р. Дифференцированная тактика при хирургическом лечении больных с диффузным токсическим зобом: Дис. ... канд. мед. наук. Самара. 2016. [Sahipov DR. The differentiated tactics of the surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter [dissertation]. Samara. 2016]. Russian.
8. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*. 2003;168(5):575-585..
9. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism [published correction appears in *Endocr Pract*. 2008 Sep;14(6):802-3. Baskin, H Jack [added]; Cobin, Rhoda H [added]; Duick, Daniel S [added]; Gharib, Hossein [added]; Guttler, Richard B [added]; Kaplan, Michael M [added]; Segal, Robert L [added]]. *Endocr Pract*. 2002;8(6):457-469.

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 06.10.2020

**Autor corespondent:** Mariana Bujac, e-mail: marbujac@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Bujac M., Hotineanu A., Iliadi A. Managementul chirurgical în tratamentul gușei toxice difuze [Surgical management in treatment of diffuse toxic goitre]. *Arta Medica*. 2020;76(3):67-70.



DOI: 10.5281/zenodo.4070041

UDC: 616.831-006.484-085.84-089



# STIMULAREA CORTICALĂ DIRECTĂ ÎN ABLAȚIA TUMORILOR CEREBRALE GLIALE DIN ZONELE MOTORII

## DIRECT CORTICAL STIMULATION IN THE ABLATION OF GLIAL CEREBRAL TUMORS IN THE MOTOR AREAS

Viorel Maxian<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Geneza tumorilor este necunoscută în zilele noastre. Chirurgia reprezintă un tratament eficient al acestor patologii. Conform multor studii privind chirurgia tumorilor cerebrale, s-a observat o rată de deficit motor de 30%, postoperator, după intervenții chirurgicale asupra tumorilor cerebrale, în zonele motorii. Scopul lucrării a fost de a evalua stimularea corticală directă în tratamentul chirurgical al tumorilor cerebrale gliale, din zonele elocvente motorii, din regiunea parasilviană, pentru evitarea deficitului neurologic postoperator.

**Material și Metode.** Grupul de examinare a constituit 35 de pacienți cu tumori cerebrale, cu localizare în regiunea parasilviană. Pentru determinarea zonelor elocvente motorii a fost utilizată, intraoperator, stimularea corticală directă. Pentru evaluarea deficitului neurologic s-a efectuat analiza comparativă a deficitului motor pre- și postoperator.

**Rezultate.** Stimularea corticală directă a fost efectuată la 35 pacienți. În timpul stimulării corticale directe, au fost depistate zone motorii la 32 pacienți. Sub controlul stimulării directe corticale, rezecția subtotală și parțială a tumorii a fost efectuată la 31 pacienți, iar, din cauza localizării tumorii în zona motorie, la 1 pacient a fost efectuată doar biopsia. Agravarea deficitului motor postoperator a fost înregistrat în ablația parțială la 2 pacienți și biopsie la 1 pacient, la care tumora a fost localizată nemijlocit în aria motorie. Stimularea corticală directă, în gradul de ablație totală și subtotală, a prevenit deficitul motor postoperator la externare la 22 de pacienți.

**Concluzii.** În scopul evitării consecințelor neurologice postoperatorii și îmbunătățirii calității vieții pacienților, este oportună utilizarea stimulării corticale directe intraoperatorii.

**Cuvinte cheie:** tumori cerebrale, zone motorii, stimulare directă corticală.

### Abstract

**Objectives.** The genesis of tumors is unknown in our days. Surgery represents an effective treatment of this disorder. According to many studies of brain tumor surgery, a motor deficit rate of 30% has been observed, postoperatively, after surgeries on brain tumors in the motor areas. The aim of the study was to evaluate the direct cortical stimulation in the surgical treatment of glial brain tumors, in motor areas.

**Material and Methods.** The examination group included 35 patients with brain tumors, localized in the parasylvian region. Direct cortical stimulation was used intraoperatively, in order to establish the motor areas. For the evaluation of the neurological deficit, a comparative analysis of the pre- and postoperative motor deficit was performed.

**Results.** Direct cortical stimulation was performed in 35 patients. During its stimulation, the motor areas were detected in 32 patients. Under the control of Direct Cortical Stimulation, subtotal and partial tumor resection was performed in 31 patients and, due to the location of the tumor in the motor area, biopsy was performed in 1 patient. The worsening of the postoperative motor deficit was recorded in the partial ablation for 2 patients and biopsy for 1 patient, where the tumor was directly localized in the motor area. Direct cortical stimulation, in the extent of total and subtotal ablation, prevented postoperative motor deficit at discharge in 22 patients.

**Conclusions.** In order to avoid postoperative neurological consequences and improve the patients' quality of life, it is appropriate to use intraoperative direct cortical stimulation.

**Keywords:** brain tumors, eloquent motor areas, direct cortical stimulation

### Introducere

Promovarea neurochirurgiei moderne, în secolul XXI, este însoțită de dezvoltarea tehnologiei intraoperatorii, neuronavigării și neuromonitoringului funcțional al stării creierului [1]. Tumorile cerebrale constituie 1,8-2,3% din numărul total de pacienți oncologici, iar frecvența lor este de 14,1 cazuri la 100 000 populație [2]. Glioblastomul este cea mai frecventă tumoră cerebrală, reprezentând 50-60% din tumorile astrocitare și, aproximativ, 12-20% din toate neoplazmele intracraniene, vârsta medie de apariție fiind de 55 de ani, bărbații

fiind mai frecvent afectați. Tumorile cerebrale de origine glială, depistate primar, constituie 40-50% din cazuri, 90% din ele cu localizare în emisferele cerebrale mari, iar 55-60% din ele sunt de origine malignă [2]. Astfel, 60% din oligodendrogliomuri și 11% din glioblastomuri sunt localizate în regiunea parasilviană [3]. La moment, strategia optimă acceptată în chirurgia tumorilor cerebrale este considerată intervenția neurochirurgicală cu eliminarea totală sau subtotală a tumorii, combinată cu radioterapie și chimioterapie postoperatorie [4]. Intervențiile chirurgicale în tumorile cerebrale, cu

localizare în ariile elocvente motorii, au demonstrat o rată de deficit motor permanent și sever, care variază între 13% și 27,5% [5, 6, 7]. Tendința de înlăturare radicală a tumorilor cu localizare în regiunea cortexului motor, în combinație cu cea de minimizare a deficitului neurologic postoperatoriu, necesită identificarea intraoperatorie a centrelor motorii și optimizarea accesului chirurgical către tumorile din aceste localizări. Astfel, determinarea intraoperatorie a zonelor motorii ale creierului, va permite o planificare mai reușită a ablației tumorii din zonele elocvente motorii, iar, în consecință, se va reduce riscul de creștere a deficitului neurologic postoperator [8]. Scopul studiului a fost de a evalua stimularea directă corticală în tratamentul chirurgical al tumorilor cerebrale gliale din zonele elocvente motorii, din regiunea parasilviană, pentru evitarea deficitului neuromotor postoperator. Obiectivele studiului nostru au fost următoarele: 1. Determinarea rolului stimulării corticale directe în tratamentul neurochirurgical al pacienților cu tumori cerebrale în zonele elocvente motorii; 2. Identificarea intraoperatorie a cortexului motor, în elaborarea căii de acces către tumoare; 3. Evaluarea datelor electrofiziologice obținute intraoperator, în timpul stimulării corticale directe; 4. Studiarea eficacității stimulării corticale directe, în dependență de rezultatele obținute intraoperator.

### Material și metode

**Tehnica:** Pentru efectuarea stimulării corticale directe (SCD), Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova, este dotat cu un aparat performant de monitoring intraoperator – sistemul ISIS (Inomed Co, Germania) (Figura 1), posedând mai multe posibilități tehnice de înregistrare, cum ar fi potențiale evocate somatosenzoriale, motorii, acustice, stimulare directă corticală, stimularea directă a nervilor periferici.



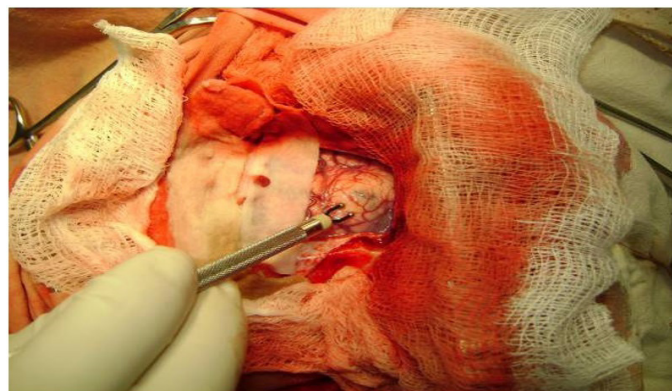
**Figura 1.** Sistemul de MNI (Inomed Co ISIS IOM Compact System), utilizat în studiu

Noi am utilizat tehnica stimulării corticale directe, care este considerată o procedură standardizată și sigură în stabilirea ariilor motorii.

Grupul de examinare a constituit 35 de pacienți cu tumori

cerebrale cu localizare în regiunea parasilviană, operați în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova. SCD, cu cartografierea intraoperatorie a zonelor elocvente motorii, a fost efectuată sub anestezie generală, cu intubare și ventilație mecanică, în poziție culcat pe spate. Fixarea rigidă a capului în timpul SCD nu este recomandabilă, deoarece pot apărea complicații în timpul SCD, cum ar fi apariția crizelor epileptiforme, care, ulterior, pot provoca leziuni ale scalpului, ale oaselor craniului, și nu este exclusă apariția unui hematoma intracranian. În unele intervenții a fost utilizată fixarea rigidă a capului (scoaba Myfield-Kiss). După craniotomie și incizia durei mater, se determina, vizual, localizarea tumorii, mărimea ei și zonele elocvente motorii posibile adiacente cu tumoarea. Prin palpate se evidențiază consistența tumorii, precum și delimitarea ei (hotarele) de țesutul cerebral normal. În cazul în care tumoarea nu se determina vizual, în scopul depistării virtuale a localizării acesteia se utiliza ultrasonografia intraoperatorie.

Ulterior, se efectua SCD paratumoral pentru depistarea ariilor motorii pe girusul precentral. În acest scop, chirurgul atinge cu electrodul bipolar pentru 2-3 secunde cortexul cerebral (Figura 2) (cel puțin de două ori în fiecare loc), cu o intensitate selectivă mărită treptat, începând cu 2 mA.

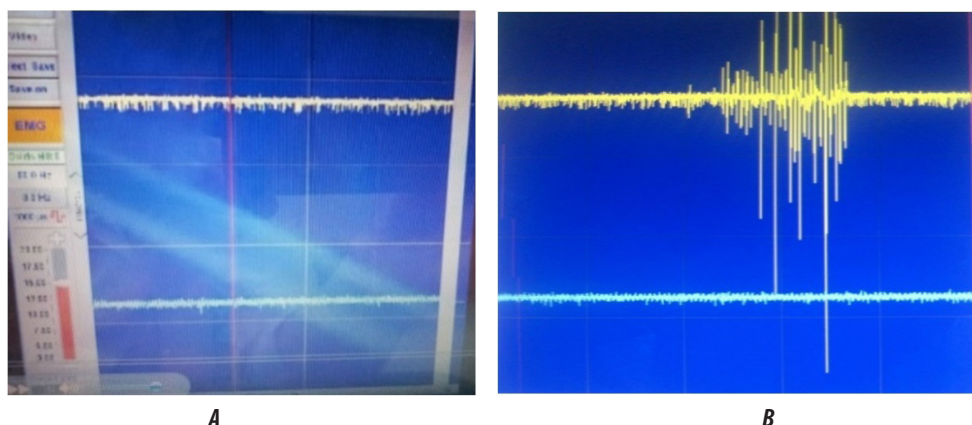


**Figura 2.** Stimulare corticală directă (Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova, 2009).

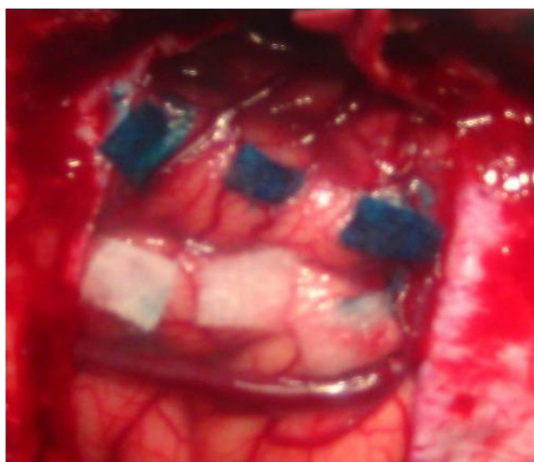
Cel mai des, pragul de excitare a ariilor motorii varia între 10 și 15 mA. SCD s-a efectuat pas cu pas, la o distanță de 1-3 cm de la sulcusul central și girusul precentral. Intensitatea curentului a fost ajustată sub controlul electromiografiei. În același timp, au fost analizate două răspunsuri motorii (dacă au fost prezente): primul răspuns – de pe monitor, unde au fost înregistrate electromiografic, și al doilea – mișcările de pe mușchii extremităților, în care au fost plasate acele electrode. La atingerea electrodului bipolar de cortexul non-motor, nu s-a înregistrat niciun răspuns motor (Figura 3A).

La depistarea zonelor motorii, pe monitor s-au înregistrat răspunsuri sub formă de valuri ascuțite și romboide (Figura 3B: electromiografia (EMG) a mâinii). Paralel, asistentul și anestezistul urmăreau membrele controlaterale stimulării (se vizualiza mișcarea mâinii sau a piciorului, care se opreau după încetarea stimulării). După depistarea zonelor cortexului motor primar (girusul precentral) ale mâinii și piciorului, se începea cartografierea pe cortex. Zonele motorii se marcau pe cortex cu tifon steril, în formă de pătrat colorat în verde, iar cele non-motorii (somato-senzoriale, girusul postcentral) – cu tifon alb (Figura 4).





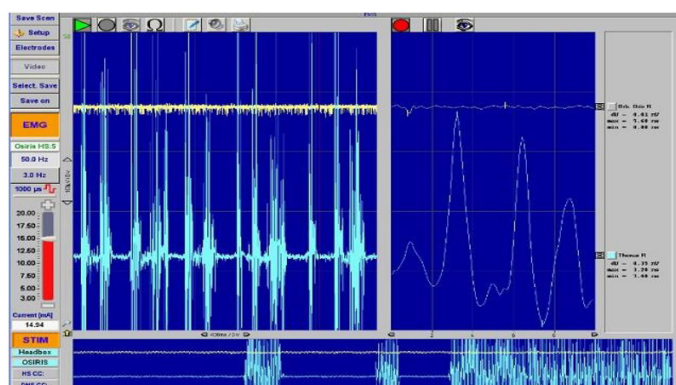
**Figura 3.** Electromiografie (EMG), înregistrare intraoperatorie: A – EMG în timpul atingerii electrodului de cortex, aria non-motorie; B – EMG la depistarea zonei motorii (mână) (înregistrare în timpul intervenției operatorii).



**Figura 4.** SCD intraoperator în diferite zone ale girusului pre- sau postcentral; Zonele marcate după electrostimulare: verde – ariile cortexului motor primar (girus precentral), alb – cortexul somato-senzitiv primar (girus postcentral) (înregistrare în timpul intervenției operatorii).

În timpul SCD, la majorarea treptată a intensității curentului electric peste pragul potențialului de postacțiune, sau la stimularea pe cortex mai mult de 4-6 secunde, au fost provocate crize tonico-clonice focale, care, după încetarea electrostimulării, dispăreau treptat.

Pe monitor s-au putut vizualiza răspunsurile electromiografice din timpul crizelor tonico-clonice: continue, cu o activitate ritmică, de amplitudine diferită, sub formă de valuri ascuțite, care treptat dispăreau sau reapăreau după deconectarea electrostimulării (Figura 5).



**Figura 5.** EMG în timpul crizelor tonico-clonice (înregistrare în timpul intervenției operatorii)

La această etapă, stimularea putea fi oprită pentru a oferi neurofiziologului posibilitatea de a analiza datele EMG. Este necesar de a preveni medicul-anestezist despre probabilitatea apariției unui acces focal tonico-clonic. Aceste crize trebuie evitate, deoarece, după cuparea lor medicamentoasă, cu relaxare musculară excesivă, cartografierea cortexului ar putea deveni extrem de greu de realizat. După identificarea zonelor elocvente motorii ale cortexului, pentru siguranța accesului către tumoarea intracerebrală, este necesar de a efectua incizia cortexului nu mai aproape de 1,5-2 cm de la aceste zone. Suplimentar, poate fi utilizată ultrasonografia pentru determinarea segmentului mai potrivit al inciziei cortexului, ținându-se cont de rezultatele SCD. Dacă tumoarea și localizarea ei permit, se alege, preventiv, un abord chirurgical optimal de ablație totală a tumorilor supratentoriale, din zonele elocvente.

Pentru evaluarea deficitului neurologic s-a efectuat analiza comparativă a deficitului motor pre- și postoperator.

### Rezultate și discuții

SCD a fost efectuată în scopul identificării zonelor elocvente și determinării distanței până la aceste zone. Media intensității SCD intraoperatorii a fost de  $13,05 \pm 3,47$  mA, cu minimul de 7 mA și maximum de 20 mA.

Media intensității SCD, stratificată după sex, a constituit  $13,19 \pm 3,43$  mA la bărbați și  $12,91 \pm 3,61$  mA la femei. Media intensității SCD stratificată după emisfera afectată a determinat că pacienții cu emisfera cerebrală dreaptă afectată au prezentat intensitatea de  $12,03 \pm 3,00$  mA, comparativ cu  $14,75 \pm 3,64$  mA la pacienții cu emisfera stângă afectată ( $p=0,029$ ).

SCD a fost efectuată la 35 ( $62,5 \pm 6,47\%$ ) de pacienți. În timpul SCD, au fost depistate zone motorii la 32 ( $57,1 \pm 6,61\%$ ) de pacienți, iar la 3 ( $5,4 \pm 3,01\%$ ) aceste zone nu au fost depistate (Tabelul 1).

**Tabelul 1**

Pacienții cu stimulare corticală directă (abs, %)

| Datele SCD intraoperatorii | Abs. | P $\pm$ ES, %   |
|----------------------------|------|-----------------|
| Zone motorii depistate     | 32   | $5,4 \pm 3,01$  |
| Zone motorii nedepistate   | 3    | $57,1 \pm 6,61$ |
| Total SCD efectuate        | 35   | $62,5 \pm 6,47$ |

În diferite etape ale operației, era posibilă apariția unei activități epileptice, care era direct dependentă de gradul de acțiune asupra țesutului cerebral. La 6 ( $10,7\%$ ) pacienți, la SCD

a fost dificilă determinarea cortexului motor din cauza apariției activității epileptiforme, care s-a declanșat, posibil, din cauza pragului de excitabilitate scăzut. Uneori, în funcție de localizarea tumorii față de zona elocventă depistată, SCD a fost efectuată în loja ablației tumorii.

SCD a influențat direct gradul de rezecție a tumorii cerebrale supratentoriale, situate în zonele elocvente. Rezecția subtotală sau parțială a tumorii, sub controlul SCD, a fost efectuată la 31 (55,4%) pacienți. SCD nu a identificat cortexul elocvent motor, ceea ce a însemnat că tumoarea se afla în afara zonei funcționale și a fost posibilă ablația radicală a tumorii, efectuată la 3 (5,4%) pacienți, iar, din motivul localizării tumorii în zona motorie, la 1 (1,8 %) pacient, a fost efectuată doar biopsia (Tabelul 2). Ablația tumorii a fost realizată la o distanță nu mai mică de 1,5 cm de la zona funcțională.

**Tabelul 2**

*Datele obținute intraoperator prin SCD, în raport cu gradul de rezecție a tumorii (abs, %)*

|                                                                                                                                         | Abs. | P±ES, %   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|
| Identificarea mai multor (3) zone motorii, din care cauză calea de acces nu a fost identificată și a fost posibilă doar biopsia tumorii | 1    | 1,8±1,77  |
| Identificarea zonelor motorii și a căii de acces a făcut posibilă ablația subtotală sau parțială a tumorii                              | 31   | 55,4±6,64 |
| SCD nu a identificat cortexul elocvent motor (ablația totală a tumorii).                                                                | 3    | 5,4±3,01  |
| Total                                                                                                                                   | 35   | 62,5±6,47 |

Rezultatele cercetării noastre corespund rezultatelor obținute în studiile internaționale. Marea majoritate a studiilor efectuate au demonstrat că intervenția chirurgicală în tumorile cerebrale supratentoriale, cu implicarea zonelor elocvente și utilizarea SCD, îi permite neurochirurgului să realizeze o rezecție mai amplă a focarului, cu păstrarea funcțiilor postoperatorii [9]. În acest studiu, la 31 (77,8%) din pacienți a fost posibilă rezecția subtotală și parțială a tumorii. Alte studii raportează grade diferite de rezecție: 73,3% rezecție totală [5], 75% [10], 93% [11]. Lima și coaut., în 2016, raportează o medie a procentului de rezecție de 96,4%, supratotală – 26,3%, totală – 26,35%, subtotală – 36,8%, parțială – 36,8% [12]. O cercetare efectuată de Moiyadi și coaut., în 2018, a raportat că rezecția maximă a fost obținută în 70% din cazuri, iar în 35% – operația

a fost stopată din motivul anomaliilor potențialelor înregistrate în cursul SCD. Crize convulsive intraoperatorii s-au dezvoltat la 2% din pacienți. În lotul nostru, 6 (10,7%) pacienți au dezvoltat crize convulsive generate de stimularea electrică a creierului. În studiile recent publicate, din totalul de pacienți stimulați cortical direct, doar la 11% s-au înregistrat crize tonico-clonice, care, de altfel, pot fi jugulate prin aplicarea apei reci (soluție fiziologică) sterile, direct pe cortex. SCD nu provoacă leziuni neuronale și nu prezintă o cauză a epilepsiei secundare postoperatorii pozitive [6, 13].

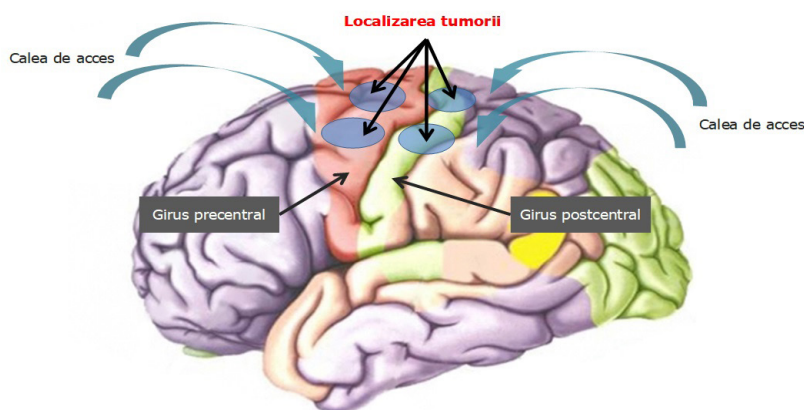
Obermueller și coaut., în anul 2014, au operat 56 de pacienți cu tumori în zonele elocvente și au menționat că au efectuat rezecție totală în 92,5% cazuri și subtotală – în 7,5% cazuri. Rezonanța magnetică nucleară postoperatorie a confirmat rezecția totală în 72,0% cazuri. Un studiu din Federația Rusă a prezentat rezecție totală în 60% cazuri, subtotală – 24%, parțială – 16% [14]. În acest studiu, distanța minimă de rezecție a fost de 0,5 cm, iar alte studii raportează că utilizarea MNI scade distanța sigură de rezecție a tumorii (de la 8-10 mm la 2 mm) [15]. Shibani raportează o distanță minimă de 5 mm, desigur cu folosirea neuronavigării și a imagisticii intraoperatorii [16].

SCD are nu doar un rol protector al zonelor elocvente, dar și permite prezicerea deficitului neurologic postoperator. Au fost efectuate mai multe studii pentru a evalua gradul de predictibilitate a diferitor tehnici de monitorizare neurofiziologică intraoperatorie [17, 18]. Nuwer și coaut. (2012) au evaluat valoarea predictivă a MNI în deficitul neurologic postoperatoriu [19]. Acești parametri sunt calculați conform criteriilor stabilite de Societatea Internațională de Neurofiziologie, unde se menționează că pot fi considerate criterii de alarmă următoarele modificări:

- scăderea amplitudinii SCD cu 30-40% [155] (clasa III, tipul C);

- creșterea pragului de excitare (clasa III, tipul U);

Breitkopf și coaut., în anul 2017, într-un studiu pe 110 pacienți cu tumori în zonele elocvente, cu utilizarea SCD plus MRI-f, au raportat modificarea intraoperatorie a PES și PEM în 52,9% cazuri, fiind posibilă prezicerea apariției deficitului neurologic postoperator, iar în 25,8% cazuri deficitul a apărut fără modificări ale amplitudinii undeii EMG. În 47,1% a fost înregistrată, intraoperator, o modificare a amplitudinii undeii EMG, dar fără apariția deficitului postoperator. Datorită SCD, în 13 cazuri a fost decisă modificarea gradului de rezecție, iar, în 25,5% cazuri, intervenția a fost stopată din motivul agravării



**Figura 6.** Schemă de ablație a TCSZE în funcție de localizarea tumorii, în raport cu zona senzitivo-motorie: pentru girusul precentral (cortexul motor) și girusul postcentral (cortexul somatosenzitiv)

potențialelor evocate. În acest studiu, în 21,4% din cazuri, cursul intervenției a fost modificat din cauza schimbărilor patologice înregistrate pe durata SCD [5].

Ținându-se cont de datele monitorizării neurofiziologice intraoperatorii, de localizarea anatomotopografică a tumorii, în scopul evitării apariției deficitului senzitivo-motor postoperatoriu, am propus o schemă de evitare a acestor complicații, în care recomandăm de a începe ablația tumorii, cât mai lateral posibil, de zonele elocvente și perpendicular cortexului cerebral (Figura 6).

În cazul tumorilor din regiunea precentrală, este recomandat de a începe ablația tumorii din partea regiunii frontale, pas cu pas spre zonele motorii, iar în tumorile din regiunea postcentrală – din partea regiunii parietale. Pentru tumorile din regiunea centrală, recomandăm de a începe ablația din zonele premotorii spre tumoră. În timpul ablației tumorii din apropierea zonelor

motorii, se recomandă de efectuat manevra perpendicular țesutului cerebral, în scopul evitării afectării cailor motorii.

### Concluzii

1. Prin intermediul SCD au fost identificate zone în care răspunsul motor este prezent și acela în care nu a evocat niciun potențial miogen.

2. SCD a contribuit la definitivarea căii de acces, pentru rezecția optimală a tumorii, în același timp diminuând riscul unui deficit motor postoperator.

3. Din cauza creșterii pragului de excitabilitate și a potențialului de postacțiune SCD, în zonele funcționale a provocat accese tonico-clonice la 6 pacienți.

4. SCD, în gradul de ablație totală și subtotală, a prevenit deficitul motor postoperator la externare la 31 pacienți.

### Bibliografie

1. Sandalcioğlu I.E., Schoch B., Rauhut F., et al. Hemispherectomy for large middle cerebral artery territory infarction: Do these patients really benefit from this procedure? (multiple letters). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2003;74(11):1600.
2. Fisher J.L., Schwartzbaum J.A., Wrensch M., Wiemels J.L. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol. Clin.* 2007;25(4):867-90, vii.
3. Meshkini A, Shahzadi S, Aliakbar H, Naghavi-Behzad M. Role of stereotactic biopsy in histological diagnosis of multiple brain lesions. *Asian J Neurosurg*. 2013;8(2):69-73.
4. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Delo-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 2005;103(6):1227-33.
5. Breitkopf M, Bisdas S, Liebsch M, Behling F, Bender B, Tatagiba M, et al. Safety, Utility, and Clinical Results of Continuous Intraoperative Electrophysiologic Monitoring in 1.5T fMRI-Guided Surgery. *World Neurosurg*. 2017;106:198–205. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.054
6. Deletis V. Intraoperative Neurophysiology and Methodologies used to monitor the functional integrity of the motor system. In: *Neurophysiology in Neurosurgery: A modern intraoperative approach*. USA; 2002. p. 25–51.
7. Vlieger EJ, Majoie CB, Leenstra S, den Heeten GJ. Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning neurooncology. *European Radiology*. 2004;14(7):1143-53.
8. Holdefer RN, MacDonald DB, Skinner SA. Somatosensory and motor evoked potentials as biomarkers for post-operative neurological status. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):857-65.
9. Motomura K, Chalise L, Ohka F, Aoki K, Tanahashi K, Hirano M, et al. Supratotal Resection of Diffuse Frontal Lower Grade Gliomas with Awake Brain Mapping, Preserving Motor, Language, and Neurocognitive Functions. *World Neurosurg*. 2018;119:30–9. Doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.193
10. Shiban E, Krieg SM, Obermueller T, Wostrack M, Meyer B, Ringel F. Continuous subcortical motor evoked potential stimulation using the tip of an ultrasonic aspirator for the resection of motor eloquent lesions. *J Neurosurg*. 2015;123(2):301-6.
11. Krieg SM, Sollmann N, Obermueller T, Sabih J, Bulbas L, Negwer C, et al. Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation. *BMC Cancer*. 2015;15:231.
12. Lima GLO, Dezamis E, Corns R, Rigaux-Viude O, Moritz-Gasser S, Roux A, et al. Surgical resection of incidental diffuse gliomas involving eloquent brain areas. Rationale, functional, epileptological and oncological outcomes. *Neurochirurgie*. 2017;63(3):250-258.
13. Möller AR. *Intraoperative Neurophysiological Monitoring*. 2nd ed. Springer; 2006.
14. Pedyash N.V., Korotchenko EN, Ivanova DS, Teplykh BA, Zuev AA. Surgical treatment of eloquent brain area tumors using neurophysiological mapping of the speech and motor areas and conduction tracts. *Vopr neirokhirurgii Im NN Burdenko*. 2017;81(1):39-50.
15. Cortés V., González-Darder J.M., García-March G., et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. In: *Neurosurg. Focus*. 2010;28(2):E5.
16. Shiban E, Krieg SM, Obermueller T, Wostrack M, Meyer B, Ringel F. Continuous subcortical motor evoked potential stimulation using the tip of an ultrasonic aspirator for the resection of motor eloquent lesions. *J Neurosurg*. 2015;123(2):301-6.
17. Sanai N, Berger MS. Mapping the horizon: techniques to optimize tumor resection before and during surgery. *Clinical neurosurgery*. 2008;55:14-9.
18. Duffau H. Brain plasticity and tumors. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2008; 33:3-33.
19. Nuwer MR, Emerson RG, Galloway G, Legatt AD, Lopez J, Minahan R, et al. Evidence-based guideline update: Intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials – Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology and the ameri. *Neurology*. 2012;78(8):585-9.

Recepționat – 05.09.2020, acceptat pentru publicare – 06.10.2020

**Autor corespondent:** Viorel Maxian, e-mail: vmaxian@yandex.ru

**Declarația de conflict de interes:** Autorii declară lipsa conflictului de interes.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Maxian V. Stimularea corticală directă în ablația tumorilor cerebrale gliale din zonele motorii [Direct cortical stimulation in the ablation of glial cerebral tumors in the motor areas]. *Arta Medica*. 2020;76(3):71-75.





DOI: 10.5281/zenodo.4070047

UDC: 616.833.18-006.385



# EVALUAREA MONITORIZĂRII PACIENȚILOR CU NEURINOM DE ACUSTIC

## EVALUATION OF MONITORING OF PATIENTS WITH ACOUSTIC NEURINOMA

Marin Buracovschi<sup>1</sup>, Alexandru Sandul<sup>1</sup>, Oleg Borisenko<sup>2</sup>, Grigore Zapuhli<sup>1</sup>, Vladimir Moraru<sup>3</sup>, Nicolae Buracovschi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Catedra de otorinolaringologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup> Institutul de Otorinolaringologie „A.I. Kolomiichenko”, Kiev, Ucraina;

<sup>3</sup> IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>4</sup> IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova.

### Rezumat

**Objective.** În Statele Unite ale Americii, managementul „Wait & Scan” al neurinomului de acustic a fost inițiat în anul 1974, în „Florida Ear and Sinus Center”. Acesta constă în monitorizarea pacienților cu schwanom vestibular, pe parcursul a mai multor ani, prin examen utilizând rezonanță magnetică nucleară. Scopul lucrării a fost de a evalua rezultatele monitorizării pacienților aflați la evidență cu schwanom vestibular.

**Material și Metode.** În cadrul clinicii de Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova, s-au aflat la evidență 6 pacienți cu schwanom vestibular. Pentru stabilirea diagnosticului la acești pacienți, au fost utilizate următoarele metode de diagnostic: audiometria, potențialele evocate auditive precoce, vestibulometria și examenul prin rezonanță magnetică nucleară.

**Rezultate.** Pacienți încadrați în studiu au fost diagnosticați cu următoarele patologii: în 1 caz – schwanom vestibular intralabirintic, 2 cazuri – schwanom vestibular intracanalicular, 3 cazuri – schwanom vestibular de gradul II. În 5 cazuri, primul simptom a fost hipoacuzia neurosenzorială unilaterală. Conform clasificării Academiei Americane de Otorinolaringologie – Chirurgie Cap și Gât, pacienții au fost repartizați în următorul mod: hipoacuzie de clasa D – în 4 cazuri, de clasa C – 1 caz, 1 caz – auzul a fost în limitele normei. Conform examenului prin rezonanță magnetică nucleară, la 2 pacienți cu schwanom de gradul II, formațiunea a fost în creștere, iar în 2 cazuri de schwanom intracanalicular, formațiunea a fost în stagnare.

**Concluzii.** Pacienții cu hipoacuzie neurosenzorială unilaterală, de etiologie necunoscută, necesită efectuarea rezonanței magnetice nucleare cu contrast, pentru stabilirea diagnosticului. De asemenea, în urma studiului efectuat s-a stabilit faptul că tumorile ce depășesc conductul auditiv intern manifestă o evoluție negativă, spre deosebire de cele intracaniculare.

**Cuvinte cheie:** schwanom vestibular, hipoacuzie neurosenzorială, rezonanță magnetică nucleară

### Summary

**Objectives.** In 1974, in the United States of America, „Florida Ear and Sinus Center” initiated a „Wait & Scan” approach for acoustic neurinoma. It consists of monitoring vestibular schwannoma patients, during several years, using magnetic resonance imaging. The aim of our study was to evaluate monitoring results of vestibular schwannoma patients.

**Material and Methods.** In the Otorhinolaryngology clinic of the Republican Clinical Hospital „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republic of Moldova, were monitored 6 patients with vestibular schwannoma. In order to establish the diagnosis in these patients, the following diagnostic methods were used: audiometry, brainstem auditory evoked potential test, vestibulometry and magnetic resonance imaging exam.

**Results.** In our study the following diagnoses were established: 1 case of intralabyrinthine vestibular schwannoma, 2 cases of intracanalicular vestibular schwannoma, 3 cases of 2nd grade vestibular schwannoma. Unilateral neurosensory hearing loss, in 5 cases, was the first symptom of this pathology. By American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery classification system, patients were distributed as follows: 4 cases of class D hearing loss, 1 case of class C hearing loss and, in 1 case, hearing was normal. According to the magnetic resonance imaging scan, two 2nd grade vestibular schwannoma patients showed tumor growth, while 2 cases of intracanalicular vestibular schwannoma were in stagnation.

**Conclusion.** It is strongly necessary to perform contrast magnetic resonance imaging scan in patients with unilateral neurosensory hearing loss of unknown etiology, in order to establish the diagnosis. Also, following the study, it was established that tumors that exceed the internal auditory canal, show a higher growth rate than intracanalicular tumors.

**Keywords:** vestibular schwannoma, neurosensory hearing loss, magnetic resonance imaging

### Introducere

Neurinomul de acustic este o tumoră benignă a celei de-a VIII-a perechi de nervi cranieni, fiind cunoscut, conform

originii sale, sub denumirea de schwanom vestibular. Acesta ia naștere din teaca celulelor Schwann, a nervului vestibulocohlear, cel mai frecvent din nervul vestibular [1].

Schwanomul vestibular reprezintă 8-10% din totalitatea tumorilor intracraniene și 75-80% din tumorile localizate în unghiul ponto-cerebelos [2]. Conform diferitor studii efectuate în S.U.A., Canada, Marea Britanie și Danemarca, incidența neurinomului de acustic variază între 10-20 cazuri la un milion de populație pe an. În Danemarca, numărul cazurilor de schwanom vestibular, diagnosticate anual, a crescut de la 14 în 1976, la 193 în anul 2015, ceea ce denotă o incidență în creștere de la 2,8 cazuri la un milion de populație pe an în 1976, la 33,8 cazuri în 2015 [3]. Acest fapt a fost posibil datorită utilizării, pe larg, a rezonanței magnetice nucleare (RMN), în diagnosticarea neurinomului de acustic. Schwanomul vestibular se tratează chirurgical, utilizând 3 căi de abord (translabirintic, retrosigmoidian și prin fosă craniană medie) sau prin radioterapie stereotactică, Gamaknife sau Cyberknife. În S.U.A., cu toate că tratamentul de bază al schwanomului vestibular este chirurgical, managementul acestei patologii manifestă o trecere evidentă de la intervenția chirurgicală și radioterapie, la tactica de monitorizare, în special în cazul tumorilor mai mici de 2 cm [4]. Această tactică are denumirea de terapie "Wait & Scan" și a fost inițiată în anul 1974, în "Florida Ear and Sinus Center" [5]. Ea constă în monitorizarea pacienților cu schwanom vestibular, utilizând examinarea RMN. În Republica Moldova, această patologie este mai puțin studiată. Tratamentul schwanomului vestibular este chirurgical și este efectuat de către medicii neurochirurghi prin abord retrosigmoidian. În urma unui studiu retrospectiv, realizat pe parcursul anilor 2010-2019, în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova și în Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova, au fost tratați chirurgical 65 pacienți cu schwanom vestibular [6]. Scopul acestei lucrări a fost de a evalua rezultatele monitorizării, prin tactica "Wait & Scan", a pacienților diagnosticați cu schwanom vestibular, în cadrul clinicii de Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova.

### Materiale și Metode

În cadrul clinicii de Otorinolaringologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova, s-au aflat la evidență 6 pacienți cu schwanom vestibular. Pentru stabilirea diagnosticului la acești pacienți, au fost utilizate următoarele metode de diagnostic: audiometria, potențialele evocate auditive precoce, vestibulometria și examenul RMN, cu contrast, de 1,5T și 3T. În cazul acestor pacienți, RMN a fost efectuat, inițial, la 6 luni de la stabilirea diagnosticului, iar, ulterior, o dată pe an. Pentru evaluarea rezultatelor examenului audiologic s-a utilizat clasificarea hipoacuziei conform Academiei Americane de Otorinolaringologie – Chirurgie Cap și Gât (AAO-HNS).

### Rezultate

În grupul de studiu, conform clasificării AAO-HNS, pacienții au fost repartizați în următorul mod: a fost un caz de schwanom vestibular intralabirintic, 2 cazuri de schwanom vestibular intracanalicular și 3 cazuri de schwanom vestibular de gradul II. Raportul femei:bărbați a fost de 2:1. Vârsta pacienților, la momentul stabilirii diagnosticului, în 3 cazuri a fost în intervalul de 35-43 ani, iar în alte 3 cazuri a fost în intervalul – 55-59 ani. În toate cazurile, formațiunea tumorală a fost localizată pe dreapta. În 5 cazuri primul simptom manifestat, la acești pacienți, a fost hipoacuzia neurosensorială unilaterală, iar în 4 cazuri aceasta

a fost în asociere cu tinnitus intermitent. Conform clasificării AAO-HNS, hipoacuzia clasa D a fost în 4 cazuri, clasa C – într-un caz, iar în alt caz auzul a fost în limitele normei. Vertijul a fost prezent la 2 pacienți cu schwanom vestibular de gradul II, la unul dintre pacienți acesta fiind asociat cu dezechilibru. Conform examenului RMN, la 2 pacienți cu schwanom de gradul II formațiunea a fost în creștere, iar în două cazuri de schwanom intracanalicular aceasta a fost în stagnare. Criteriul de creștere a tumorii a fost mai mult de 1 mm/an. O pacientă cu diagnosticul stabilit de schwanom vestibular de gradul II, în anul 2017, în urma tratamentului efectuat prin radioterapie Gamaknife, a prezentat micșorarea tumorii cu mai mult de 1 mm, comparativ cu dimensiunile inițiale, iar peste 2 ani de la tratament aceasta a crescut cu 1-2 mm. Durata de la apariția simptomelor până la stabilirea diagnosticului, prin examen RMN, în 2 cazuri de schwanom vestibular de gradul II a fost mai puțin de un an, iar în alt caz – aproximativ 3-4 ani. În cazul unui schwanom vestibular intracanalicular, aceasta a fost de 2 ani, iar în cazul altui schwanom vestibular intracanalicular acesta fost depistat accidental, având auzul în limitele normei la urechea afectată.

### Discuții

Managementul schwanomului vestibular, prin tactica "Wait & Scan", are tendința de trecere de la tratamentul chirurgical, la monitorizarea pacienților prin utilizarea examenului RMN, în cazul tumorilor de dimensiuni mai mici de 2 cm, în special la cele de până la 1 cm [7]. Această tendință ia amploare în ultimii ani, pentru că evoluția schwanomului vestibular, în pofida numeroaselor studii efectuate, nu este pe deplin elucidată, această patologie fiind capabilă de a manifesta o continuă creștere sau, dimpotrivă, o stagnare în evoluție, iar, uneori, tumora se poate reduce în dimensiuni. De asemenea, în urma unui studiu efectuat pe 78 de cazuri de schwanom vestibular, tratat chirurgical, comparativ cu 145 cazuri monitorizate prin terapia "Wait & Scan", rata calității vieții în cazul pacienților tratați chirurgical a fost mai joasă, cauzată de sechele post-operatorii, iar, în urma altui studiu, efectuat pe 108 cazuri de schwanom vestibular, rata calității vieții nu a prezentat o diferență semnificativă între toate cele 3 metode de tratament aplicate [8, 9]. Cu toate acestea, tumorile de dimensiuni mici sau medii, cu o rată de creștere mai mare de 2,5 mm/an necesită tratament activ, chirurgical sau prin radioterapie [10]. De o importanță majoră este depistarea factorilor predispozanți de creștere a schwanomului vestibular. Conform unui studiu efectuat de Ogawa et al., vârsta, sexul și dimensiunile inițiale ale tumorii determină rata de creștere a acesteia [11]. Hunter et al. a stabilit că prezența dezechilibrului mărește posibilitatea creșterii tumorale cu 70,2%, spre deosebire de pacienții care nu au acest simptom [12]. Stangerup et al. a constatat că tumorile, cu răspândire extracanaliculară, manifestă o creștere mai semnificativă față de tumorile localizate în conductul auditiv intern [13]. În studiul nostru, primul simptom al schwanomului vestibular a fost hipoacuzia neurosensorială unilaterală, în 4 cazuri fiind asociat cu tinnitus intermitent. Doi pacienți cu schwanom vestibular de gradul II au prezentat vertij, la unul dintre ei fiind asociat cu dezechilibru. De asemenea, în 2 cazuri de schwanom vestibular de gradul II s-a atestat o creștere a tumorii, în unul din cazuri acest fapt având loc în pofida tratamentului radioterapeutic, spre deosebire de tumorile localizate intracanalicular și intralabirintic.

**Concluzii**

Toți pacienții cu hipoacuzie neurosensorială unilaterală, de etiologie neclară, necesită investigarea utilizând RMN cu contrast, pentru stabilirea diagnosticului. De asemenea, în urma

studiului efectuat s-a stabilit faptul că tumorile ce depășesc conductul auditiv intern manifestă o evoluție negativă, spre deosebire de cele intracaniculare.

**Bibliografie**

1. Roosli C, Linthicum FH Jr, Cureoglu S, Merchant SN. What Is the Site of Origin of Cochleovestibular Schwannomas? *Audiology and Neurotology*. 2012;17(2):121-5.
2. Tallan EM, Harner SG, Beatty CW, Scheithauer BW, Parisi JE. Does the distribution of Schwann cells correlate with the observed occurrence of acoustic neuromas? *The American Journal of Otology*. 1993 Mar;14(2):131-4.
3. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. Epidemiology Of Vestibular Schwannomas – Prospective 40-Year Data From An Unselected National Cohort. *Clinical Epidemiology*. 2019;11:981–986.
4. Torres Maldonado S, Naples JG, Fathy R, Eliades SJ, Lee JYK, Brant JA, Ruckenstein MJ. Recent Trends in Vestibular Schwannoma Management: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2019;161(1):137-143. DOI:10.1177/0194599819835495;
5. Zou J., Hirvonen T. "Wait and scan" management of patients with vestibular schwannoma and the relevance of non-contrast MRI in the follow-up. *Journal of Otology*. 2017; 12(4), 174–184.
6. Buracovschi M, Sandul A, Borisenko O, Zapuhlii G, Glavan I. Acoustic neuroma – retrospective study in Republic of Moldova. *Otorinolaringologia*. 2019; 1(2), 135.
7. Bashjawish B, Kılıç S, Baredes S, Eloy JA, Liu JK, Ying YM. Changing trends in management of vestibular schwannoma: A National Cancer Database study. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1197-1205.
8. Jufas N, Flanagan S, Biggs N, Chang P, Fagan P. Quality of Life in Vestibular Schwannoma Patients Managed by Surgical or Conservative Approaches. *Otol Neurotol*. 2015;36(7):1245-1254.
9. Kim HJ, Jin Roh K, Oh HS, Chang WS, Moon IS. Quality of Life in Patients With Vestibular Schwannomas According to Management Strategy. *Otol Neurotol*. 2015;36(10):1725-1729.
10. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg*. 2010;112(1):163-167.
11. Ogawa K, Kanzaki J, Ogawa S, Yamamoto M, Ikeda S, Shiobara R. The growth rate of acoustic neuromas. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;487:157-163.
12. Hunter JB, Francis DO, O'Connell BP, et al. Single Institutional Experience With Observing 564 Vestibular Schwannomas: Factors Associated With Tumor Growth. *Otol Neurotol*. 2016;37(10):1630-1636.
13. Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2006;27(4):547-552.

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 06.10.2020

**Autor corespondent:** Marin Buracovschi, e-mail: marinbenz@yahoo.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Buracovschi M., Sandul A., Borisenko O., Zapuhlii G., Moraru V., Buracovschi N. Evaluarea monitorizării pacienților cu neurinom de acustic [Evaluation of monitoring of patients with acoustic neurinoma]. *Arta Medica*. 2020;76(3):76-78.





DOI: 10.5281/zenodo.4070055  
UDC: 616.718.19-001.5-089.84-7



# STABILIZAREA SPINO-PELVINĂ CA METODĂ DE OSTEOSINTEZĂ ÎN CADRUL FRACTURILOR PELVINE

## SPINO-PELVIC STABILIZATION – METHOD OF OSTEOSYNTHESIS IN PELVIC FRACTURES

**Grigore Sîrghi**<sup>1,2</sup>, student doctorand, **Vladimir Kusturov**<sup>1,2,3</sup>, dr. hab în șt. med., conf. cercet., **Nicolae Caproș**<sup>1</sup>, dr. hab în șt. med., prof. univ., **Victor Ungurean**<sup>1,2</sup>, asist. univ.

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup> IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup> Laboratorul de Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

### Rezumat

**Obiective.** Instabilitatea inelului pelvin posterior survine în fracturile grave ale bazinului tip B și C, conform clasificării internaționale Tile, și sunt în creștere în ultimii ani și necesită noi metode de osteosinteză. Scopul lucrării a fost de a prezenta și introduce în practica clinică a metodei de stabilizare spino-pelvină la pacienții cu leziunea semi-inelului pelvin posterior și evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 5 pacienți, cu vârsta medie – 43,8 ani, tratați în perioada anilor 2017–2018, în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova, și supravegheați în dinamică.

**Rezultate și discuții.** După efectuarea osteosintezei interne a hemibazinului posterior, prin fixare spino-pelvină, la toți pacienții s-a format bloc osos satisfăcător, care a fost evaluat radiologic, în dinamică. Pe perioada de supraveghere a pacienților nu s-au atestat complicații. Patru pacienți s-au întors în câmpul muncii. O pacientă politraumatizată se află în perioada de reabilitare și recuperare, dar care se poate autoîngriji și deplasa de sine stătător.

**Concluzie.** Metoda de fixare spino-pelvină a permis o fixare fermă a hemipelvisului posterior, evidențiind o rată scăzută a morbidității, comparativ cu metodele de osteosinteză externă a fracturilor de bazin. Aceasta a permis efectuarea intraoperatorie, la necesitate, a decompresiei structurilor nervoase lezate posttraumatic și a permis formarea unui bloc osos satisfăcător.

**Cuvinte cheie:** pelvis, fixarea spino-pelvină, bloc osos.

### Summary

**Objectives.** The instability of the posterior pelvic ring occurs in severe fractures of the pelvis type B and C, of the Tile classification, and, in the last years, is constantly increasing and requires new methods of osteosynthesis. The aim of the study was to present and introduce, in clinical practice, the spino-pelvic stabilization in patients with posterior pelvic ring lesion and evaluation of the surgical treatment results.

**Material and methods.** The study included 5 patients, with a mean age of 43.8 years, treated during 2017–2018 years, within the Institute of Emergency Medicine, Chișinău, Republic of Moldova and were followed on medical check-ups.

**Results and discussions.** After performing the internal osteosynthesis of the posterior pelvis, by spinopelvic fixation, a satisfactory bone block was formed, in all patients, which was evaluated radiologically in time. There were no complications during the patient's follow-up period. Four patients returned to work. A polytraumatized patient is in rehabilitation and recovery, but who can take care of herself and move independently.

**Conclusion.** The spino-pelvic fixation method allowed a firm fixation of the posterior hemipelvis, highlighting a low morbidity rate, compared to the methods of external osteosynthesis of the pelvic fractures. This allowed to perform, if necessary, the intraoperative decompression of posttraumatically damaged nerve structures and allowed the formation of a satisfactory bone block.

**Keywords:** pelvis, spino-pelvic fixation, bone block.

### Introducere

Trauma pelvină este una dintre cele mai dificile probleme în chirurgia traumatismelor, iar frecvența sa este de 3-7% din numărul total de leziuni la nivelul sistemului musculo-scheletic [1]. Fracturile oaselor pelvine se datorează, de obicei, unui traumatism cu energie cinetică mare, cum ar fi accidente rutiere [2], catatraumatismele [3], accidentele sportive [1].

Inelul pelvin este un spațiu osos închis, în care se află organele sistemului genito-urinar, organele sistemului gastro-

intestinal, vase de sânge și nervi.

Spino-pelvic – reprezintă joncțiunea coloanei vertebrale și a bazinului. Fixarea spino-pelvică este efectuată pentru a restabili, posttraumatic, integritatea semiinelului pelvin posterior. Instabilitatea inelului pelvin posterior poate rezulta în fracturile bazinului tip B și C, conform clasificării Tile preluate de "AO Foundation" [4].

Investigarea prin radiografia leziunilor inelului pelvin este fundamentală în alegerea unui algoritm de tratament și a unei

metode de stabilizare, dar nu prezintă un factor determinant la primele etape de acordare a ajutorului medical după traumatism. Primele decizii tactice, în ceea ce privește formarea unei strategii de tratament, sunt luate, de regulă, în baza datelor privind starea clinică și prezența leziunilor dominante și, într-o măsură mai mică, în baza leziunilor inelului pelvin. Doar după stabilizarea stării generale a pacientului putem stabili metoda osteosintezei finale a fracturii de bazin. Și atunci, efectuarea Tomografiei Computerizate pelvine reprezintă „standardul de aur” în diagnosticul traumei și orientarea în efectuarea osteosintezei, deoarece permite o evaluare anatomo-imagistică completă a leziunilor osoase și a afecțiunilor asociate cauzate de trauma [1].

Semiinelul posterior pelvin este format din joncțiunea a două oase iliace cu osul sacru, articulate prin articulațiile sacro-iliace și structurile ligamentare. Sacrul este fundamentul coloanei vertebrale, furnizând o ancoră pentru coloana lombară mobilă. Deși sacrul este integral destinat pentru rolurile biomecanice și neuroprotectoare ale coloanei vertebrale și ale inelului pelvin, leziunile sacrului au fost, istoric, relativ trecute, în domeniul traumei coloanei vertebrale. Fractura sacrului, cât și a altor structuri ale semiinelului pelvin posterior, pot duce la deformare, durere cronică și pierderea funcției organelor sistemului gastro-intestinal, uro-genital și a funcției sexuale. Tratamentul fracturilor semiinelului posterior trebuie, prin urmare, să abordeze rolurile structurale și neurologice ale structurilor osoase, și necesită o înțelegere completă a tehnicilor de decompresie neuronală și de reconstrucție scheletică. În baza experienței noastre clinice, putem menționa că tratamentul chirurgical al acestui grup de pacienți necesită, în general, o abordare interdisciplinară și combinată. Echipa chirurgicală trebuie să aibă cunoștințe și abilități în: chirurgia traumei, traumatologie și ortopedie, neurochirurgie și chirurgia coloanei vertebrale, chirurgie vasculară, urologie. Severitatea fracturilor acestei zone variază de la fracturi cu energie cinetică mică la pacienții osteoporotici, la fracturi complexe cauzate de traumatisme cu energie cinetică mare. Evaluarea și tratamentul acestor leziuni trebuie să includă cunoștințe asupra structurii coloanei lombare și a inelului pelvin. Acești factori sunt legați de complexitatea joncțiunii lombosacrale, de provocările asociate cu fixarea sacrului și a inelului pelvin posterior, și de forțele relativ mari, care trebuie neutralizate pentru a obține și menține o reducere a întregii joncțiuni lombosacrale. Comparativ cu restul coloanei lombare, articulația lombosacrală este, în mod inerent, mai stabilă decât mai multe segmente de mișcare cervico-dorso-lombare. Rezultatele optime necesită, de obicei, eforturi multidisciplinare în rândul chirurgului spinal, traumatologului ortoped, chirurgului, terapeutului și reabilitologului. Deși au fost propuse mai multe sisteme de clasificare ale fracturilor semiinelului posterior, a fost adoptat pe scară largă clasificarea AO [4] pentru inelul pelvin și clasificarea Denis 1988, pentru fracturile sacrale, care a descris o clasificare anatomică, care a corelat localizarea fracturii cu prezența leziunii neurologice [5]. Această clasificare împarte sacrul în trei zone: zona I – lateral de neuroforamene, zona II – zona foramină, implică una sau mai multe neuroforamene, lateral canalului spinal și zona III – implică canalul spinal.

Toate cele de mai sus indică faptul că un specialist în traumatismul pelvin este o raritate în lumea medicală, indiferent de țară, regiune sau instituția medicală [6, 7].

Scopul lucrării a fost de a prezenta și aproba metoda de stabilizare spino-pelvină, la pacienții politraumatizați,

cu fracturi grave-instabile de bazin, și a evalua rezultatele tratamentului chirurgical.

### Material și Metode

A fost efectuat tratament chirurgical, de osteosinteză internă, la 5 pacienți cu leziuni instabile ale semiinelului pelvin posterior de tip C. Patru pacienți au suferit catatraumatisme, iar unul a suferit accident rutier. La 2 pacienți a fost efectuată osteosinteza internă per primam, iar la 3 pacienți – osteosinteza externă a fost convertită în osteosinteză internă. Doi pacienți au fost de sex feminin și respectiv 3 – de sex masculin.

Ulterior, au fost analizate rezultatele clinice, în baza fișelor medicale, și în baza urmăririi în dinamică a evoluției postoperatorii și perioadei de reabilitare și recuperare. În 3 cazuri de fracturi cominutive de os sacru a fost efectuată fixarea spino-pelvină bilaterală, iar în 2 cazuri a fost efectuată fixarea unilaterală combinată cu șurub iliosacral. Pentru a putea efectua tratamentul chirurgical de osteosinteză internă, pacienții au fost investigați și pregătiți preoperator. S-au efectuat analizele de laborator standard, necesare, de regulă, la toate tipurile de tratament chirurgical. Toți pacienții au fost investigați imagistic: Radiografia pelviană (Rx), cu identificarea leziunilor inelului; Tomografia computerizată (CT), care reprezintă „standardul de aur” pentru diagnosticarea leziunilor osoase scheletice, cu sensibilitate și specificitate crescută pentru fracturile pelvine, și a oferit posibilitatea efectuării planingului preoperator, cu stabilirea materialului de osteosinteză necesar intraoperator; Radiografiile toracice și ecografia (eFAST) au fost efectuate conform protocolului ATLS (*Advanced Trauma Life Support*), pentru a exclude surse de hemoragie în cutia toracică și abdomen [1]. Opțional preoperator și nemijlocit intraoperator, s-au folosit incidente radiologice speciale: „Inlet view”, unde se vizualizează fracturile subtile de sacrum, cu aprecierea severității instabilității rotaționale a hemipelvisului, a disjuncțiilor simfizare, sacroiliace, și vizualizarea fracturilor de ram pubian, și „Outlet view”, util în identificarea fracturilor de sacrum, de aripă iliacă, de ram pubian a disjuncției articulației sacroiliace.

Toate manevrele intraoperatorii s-au efectuat sub ghidaj radiologic mobil, pentru aprecierea direcției amplasării șuruburilor. S-au utilizat 4 incidente (antero-posterioară, laterală, oblică alară și oblică obturatorie) pentru șuruburile iliosacrale percutanate și 2 incidente (antero-posterioară și laterală) pentru fixarea spino-pelvină. Pentru șuruburile amplasate în corpurile vertebrale ale regiunii lombare inferioare s-a utilizat tehnica introducerii transpediculare. Pentru șuruburile iliace, prin osteotomie s-a străpuns corticala osului iliac, în regiunea cristei iliace posterioare, până la os spongios, pentru a forma un spațiu de intrare și înfundare a șurubului iliac, care permite evitarea compresiei asupra țesuturilor moi, direcția introducerii șurubului iliac fiind spre marele trohanter, prin os spongios. Ulterior, construcția a fost unită prin bare și conectoare.

S-a utilizat instrumentația disponibilă în cadrul Institutului de Medicină Urgentă a sistemului de fixare transpedicular, adaptată fixării spino-pelvine, pentru leziunile semiinelului posterior, și plăcile de osteosinteză pentru simfiza pubiană, pentru leziunile semiinelului anterior.

Pe toată durata spitalizării s-a urmărit analgezia adecvată a pacienților, pentru a evita șocul dolor cauzat de leziunile structurilor nervoase secundare traumatismului.

### Rezultate

După stabilizarea spino-pelvină, trei pacienți și-au recăpătat mobilitatea și au fost transferați pentru tratamentul ambulator, la 14 zile de la spitalizare. Doi pacienți cu semne de contuzie a plexului sacral, la care s-a efectuat decompresia structurilor nervoase, au fost spitalizați pentru 31 și 42 de zile. Un pacient cu semne de infecție a plăgii postoperatorii, a necesitat schimbarea instrumentației. Ca particularitate postoperatorie, putem menționa necesitatea mobilizării, cât mai precoce, a pacienților. Nemijlocit, prevenirea escarelor și prevenirea infecțiilor prin amplasarea, cât mai frecventă, atât în decubit lateral, cât și decubit ventral al pacienților. Abordul deschis ne-a permis revizia intraoperatorie a structurilor vasculare și nervoase, cu efectuarea decompresiilor neuronale, la necesitate. Drept exemplu de recomandări la externare, spre tratament ambulator, au fost recomandate următoarele: 7 zile de la externare – poziție șezândă dozată, 14 zile – deplasare cu cărje, 21 zile – deplasare

în baston, 30 zile de la externare – deplasare fără suport. La toți pacienții s-a format bloc osos satisfăcător, evaluat radiologic în dinamică. Patru pacienți au revenit la modul normal de viață și activitate, în câmpul muncii. O pacientă politraumatizată se află în perioada de reabilitare și recuperare, dar care se poate autoîngriji și deplasa de sine stătător.

### Concluzii

1. Fixarea spino-pelvină reprezintă o metodă eficientă de osteosinteză internă, în cadrul fracturilor semiinelului pelvin posterior.

2. Fixarea spino-pelvină a permis o stabilizare fermă și mobilizare precoce a pacientului.

3. Tratamentul chirurgical trebuie efectuat în dependență de tipul fracturii, nu de aptitudinile chirurgului.

4. Identificarea și clasificarea corectă a leziunilor pelvine ghidează tratamentul corect și salvează viața pacientului.

### Bibliografie

1. Arvieux C, Thony F, Broux C, et al. Current management of severe pelvic and perineal trauma. *J Visc Surg.* 2012;149(4):e227-e238. doi:10.1016/j.jviscsurg.2012.06.004
2. Brenneman FD, Katyal D, Boulanger BR, Tile M, Redelmeier DA. Long-term outcomes in open pelvic fractures. *J Trauma.* 1997;42(5):773-777. doi:10.1097/00005373-199705000-00003
3. Hanson PB, Milne JC, Chapman MW. Open fractures of the pelvis. Review of 43 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73(2):325-329.
4. Home. Aofoundation.org. <https://aotrauma.aofoundation.org/>. Accessed August 9, 2020.
5. Bellabarba C, Schildhauer TA, Chapman JR. Sacral Fractures. In: Rothman Simeone The Spine. Elsevier; 2011:1405-1421
6. Biffl WL, Smith WR, Moore EE, et al. Evolution of a multidisciplinary clinical pathway for the management of unstable patients with pelvic fractures. *Ann Surg.* 2001;233(6):843-850. doi:10.1097/00000658-200106000-00015
7. Goslings JC, Ponsen KJ, van Delden OM. Injuries to the pelvis and extremities. *ACS Surgery: Principles and Practice.* United States: Decker Intellectual Properties; (2013)

Recepționat – 10.08.2020, acceptat pentru publicare – 06.10.2020

**Autor corespondent:** Grigore Sirghi, e-mail: sirhigrigore@mail.ru

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Sirghi G., Kusturov V., Caproș N., Ungurean V. Stabilizarea spino-pelvină ca metodă de osteosinteză în cadrul fracturilor pelvine [Spino-pelvic stabilization – method of osteosynthesis in pelvic fractures]. *Arta Medica.* 2020;76(3):79-81.



## REFERATE GENERALE



DOI: 10.5281/zenodo.4070063

UDC: 616.329/.33-008.17-089.832



## EXAMINAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ PRE-OPERATORIE ÎN CHIRURGIA ANTI-REFLUX – DETERMINAREA FACTORILOR PREDICTIVI (REVIUL LITERATURII)

## PRE-OPERATIVE CLINICAL AND PARACLINICAL EXAMINATION IN ANTI-REFLUX SURGERY – DETERMINATION OF PREDICTIVE FACTORS (LITERATURE REVIEW)

Serghei Cumpătă<sup>1</sup>, student-doctorand, asist. univ.

<sup>1</sup> Catedra Chirurgie generală-semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Boala de reflux gastro-esofagian reprezintă, actualmente, o afecțiune cronică cu o prevalență înaltă, iar 10-30% în populațiile occidentale prezintă săptămânal simptome ale bolii. Tratamentul standard al bolii de reflux gastro-esofagian include modificări ale stilului de viață, modificări ale dietei și medicație antisecretorie. Totuși, în cazul bolii de reflux gastro-esofagian refractară la tratamentul medicamentos, sunt indicate diferite metode endoscopice și chirurgicale de tratament. Fundoplicția laparoscopică este, în prezent, cea mai frecventă intervenție chirurgicală anti-reflux în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian. Rezultatele fundoplicției laparoscopice descrise în literatura de specialitate curentă, indică faptul că este extrem de eficientă în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian studiile clinice demonstrând ameliorarea simptomelor în perioada precoce, la aproximativ 85-90% dintre pacienți. Cu toate acestea, încă nu se cunosc factorii clinici sau instrumentali, ce sunt capabili să prezică un rezultat bun postoperator. Scopul lucrării este efectuarea unui reviu sistematic asupra metodelor de examinare clinică și paraclinică preoperatorie la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian și stabilirea factorilor predictivi ai rezultatului intervenției chirurgicale.

**Material și Metode.** A fost efectuată o căutare structurată, în baza de date electronice PubMed, fiind luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 20 de ani. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: "gastroesophageal reflux disease", "GERD", "preoperative examination", "laparoscopic anti-reflux surgery", "Nissen fundoplication", "fundoplication predictor factors", "outcome predictors", "esophageal 24h pH monitoring", "esophageal pH-impedance monitoring".

**Rezultate.** Practic, toți factorii – demografici, anatomici ai regiunii joncțiunii eso-gastrice, clinici (cum ar fi prezența simptomelor tipice sau atipice), precum și instrumentali (prezența de esofagită la endoscopie, dismotilitatea esofagiană, determinată prin manometrie esofagiană cu rezoluție înaltă sau tipurile de reflux determinate cu ajutorul impedanței pH-metrice) – ai pacienților ce urmează să suporte o fundoplicție laparoscopică pentru boala de reflux gastro-esofagian – pot fi factori asociați cu ameliorarea simptomatică și o rată crescută a satisfacției pacienților.

**Concluzii.** Predictibilitatea succesului în urma fundoplicției laparoscopice este direct proporțională cu nivelul de certitudine că boala de reflux gastro-esofagian este cauza de bază a simptomelor pacientului. Examinarea paraclinică preoperatorie este obligatorie, datorită capacității sale de a stratifica mai bine pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian și de a stabili asocierea simptomelor cu refluxul gastro-esofagian.

**Cuvinte-cheie:** BRGE, fundoplicție laparoscopică, rezultatele chirurgiei anti-reflux, factori predictivi.

### Summary

**Objectives.** Gastro-esophageal reflux disease is nowadays a highly prevalent, chronic condition, with 10% to 30% of Western populations affected by weekly symptoms. The standard treatment for gastro-esophageal reflux disease includes lifestyle modifications, dietary changes and antisecretory medication. However, in case of gastro-esophageal reflux disease refractory to conservative treatment, different endoscopic and surgical methods of treatment are indicated. Laparoscopic fundoplication is currently the most commonly performed anti-reflux operation for management of gastro-esophageal reflux disease. Outcomes, described in current literature, following laparoscopic fundoplication, indicate that it is highly effective for the treatment of gastro-esophageal reflux disease; early clinical studies demonstrate relief of symptoms in approximately 85-90% of patients. However, it is still unclear which factors, clinical or instrumental, are able to predict a good outcome after surgery. Thus, we conducted a literature review of studies aimed to identify the factors that predict success of anti-reflux surgery.

**Materials and Methods.** A structured search was performed in the PubMed electronic database, taking into account relevant articles, published in the last 20 years. The search terms used (in English) were: "gastroesophageal reflux disease", "GERD", "preoperative examination", "laparoscopic anti-reflux surgery", "Nissen fundoplication", "fundoplication predictor factors", "outcome predictors", "esophageal 24h pH monitoring", "esophageal pH-impedance monitoring".

**Results.** Practically, all demographic, esophagogastric junction anatomic conditions, clinical features (such as typical or atypical symptoms presence), as well as instrumental data (such as presence of esophagitis at endoscopy, or motility patterns determined by esophageal high resolution manometry or reflux patterns determined by means of impedance-pH monitoring) of patients undergoing laparoscopic fundoplication for gastro-esophageal reflux disease can be factors associated with symptomatic relief and a high patient satisfaction rate.

**Conclusions.** The predictability of success after laparoscopic fundoplication is directly proportional to the level of certainty that gastro-esophageal reflux disease is the root cause of the patient's symptoms. Pre-operative paraclinical examination is mandatory, due to its ability to better stratify patients with gastro-esophageal reflux disease and to establish the association of symptoms with gastroesophageal reflux.

**Keywords:** GERD, laparoscopic fundoplication, anti-reflux surgery outcomes, predictive factors.

## Introducere

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), actualmente, este cea mai frecvent întâlnită patologie a tractului gastrointestinal, care ocupă 75% din totalitatea patologiilor esofagiene, fiind, pe bună dreptate, numită „boala secolului XXI” [1]. Cu toate acestea, pe parcursul unei îndelungate perioade de timp, nu a existat o definiție pe larg acceptată. Conform „Consensului de la Montreal” (2005) [1], BRGE este o stare patologică, care se dezvoltă când refluxul gastro-esofagian provoacă manifestări clinice deranjante și/sau duce la dezvoltarea complicațiilor.

În țările occidentale, de la 10% până la 20% din populație suferă de BRGE [2]. În Statele Unite ale Americii, se estimează că aproximativ 7-10% dintre adulți manifestă, zilnic, simptome ale refluxului gastro-esofagian, 10-20% - cel puțin o dată pe săptămână, și 25-45% - cel puțin o dată pe lună [2]. În Republica Moldova, afecțiunea este mai frecventă decât se raportează, deși prevalența BRGE nu este precizată din cauza tabloului clinic polimorf și insuficienței metodelor de explorare paraclinică, necesare pentru confirmarea diagnosticului. Conform Biroului Național de Statistică Medicală, date epidemiologice privind BRGE la nivel național nu sunt. Lipsesc și datele statistice despre incidența și prevalența acestei patologii în populația adultă și pediatrică din Republica Moldova. Totuși, în 2012 Scorpan și coaut. [3], anchetând 1820 respondenți, au raportat că pirozisul a fost depistat la 77,4% din populația matură, acest fapt indicând o prevalență înaltă a maladiei în cauză.

Impactul economic al acestei boli este unul semnificativ, cu costuri directe de aproape 10 miliarde \$ și costuri indirecte legate de scăderea productivității - 75 de miliarde \$ [4]. Impactul acesteia asupra calității vieții nu este mai puțin devastator, în special, în cazul refluxului gastro-esofagian netratat, refractar sau asociat cu complicații (esofagita erozivă, strictura esofagiană, aspirație, astm, esofag Barrett, adenocarcinom esofagian). BRGE se manifestă prin simptome tipice, cum ar fi pirozisul (senzația de arsură retrosternală), regurgitarea și disfagia, și atipice, cum ar fi tusea, răgușeala, senzația de globus, durere retro-sternală non-cardiacă, eroziuni dentare. În plus, BRGE poate contribui la dezvoltarea unor boli pulmonare, cum ar fi astmul cu debut tardiv (la adulți) [5] și fibroza pulmonară idiopatică [6]. Este important de menționat că aceste semne extra-esofagiene pot avea multiple cauze, adesea non-BRGE, însă cauzalitatea dintre refluxul gastro-esofagian și aceste entități clinice este dificil de dovedit.

Majoritatea pacienților cu forme ușoare ale BRGE se tratează eficient prin modificări alimentare și ale stilului de viață, și/sau remedii antisecretoare, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni (IPP) sau H<sub>2</sub>-histaminoblocanții [7]. O analiză sistematică recentă a demonstrat că, în pofida supresiei acide adecvate, 32% dintre pacienții din studii randomizate și 45% din studiile observaționale, s-au dovedit a avea simptome persistente [8]. Deși medicația antisecretoare reduce sau elimină pirozisul, crescând pH-ul secrețiilor gastrice, această terapie nu abordează bariera anatomică anti-reflux defectă și episoadele de expunere esofagiană la conținut cu un pH neutru sau bazic, care persistă la unii pacienți. Astfel, eșecul terapiei cu IPP, la unii pacienți, evidențierea recentă a efectelor adverse și a cheltuielilor elevate legate de terapia îndelungată cu IPP, au dus la creșterea rolului tratamentului chirurgical [9].

Actualmente, în cazurile refractare la tratamentul medicamentos, sunt indicate diferite procedee chirurgicale și endoscopice. Fundoplicatura laparoscopică (FL) este considerată, la

moment, „standardul de aur” în tratamentul chirurgical al BRGE. Odată cu prima descriere a fundoplicaturii deschise, făcută de către Rudolph Nissen, tocmai în 1956 [10], și dezvoltarea ulterioară a tehnicilor laparoscopice, eficacitatea și siguranța FL au dus la creșterea utilizării acesteia în întreaga lume. Indicațiile către chirurgia anti-reflux, stabilite de Societatea Americană de Chirurgie Endoscopică și Gastro-intestinală (SAGES) în 2010 și Asociația Americană de Gastroenterologie în 2013, acceptate ulterior universal în lume, sunt:

- Eșuarea tratamentului medicamentos (controlul inadecvat al simptomelor, regurgitare severă recalcitrantă supresiei acide sau reacții adverse la IPP);

- Optarea pentru intervenție chirurgicală, în pofida tratamentului medicamentos eficient (din considerentele scăderii calității vieții, necesitatea de lungă durată în IPP, costul ridicat al medicamentelor);

- Apariția complicațiilor BRGE (ex. esofagul Barrett, strictura peptică) [11, 12];

- Prezența semnelor extra-esofagiene (tusea persistentă, astmul, răgușeala, durerea retrosternală non-cardiacă, aspirația) [13-16].

Coexistența esofagului Barrett cu simptomele BRGE este considerată, de mulți, o indicație clară pentru operația anti-reflux [17]. Totuși, indicația FL, în cazul esofagului Barrett asimptomatic, rămâne una controversată. În timp ce a fost raportată o regresie mai evidentă a schimbărilor metaplastice ale esofagului Barrett în populația post-chirurgicală, comparativ cu pacienții tratați medicamentos, până în prezent nu există date concludente ce ar demonstra îmbunătățirea ratei de adenocarcinom esofagian [18, 19].

Rezultatele chirurgiei anti-reflux relevă o eficiență înaltă la pacienții cu BRGE, ameliorarea simptomelor fiind atestată la circa 85-90% din pacienți în perioada postoperatorie precoce [20, 21]. În pofida acestor date încurajatoare, FL se asociază cu complicații care pot necesita intervenție repetată din cauza: eșecului operației (hernierea manșonului, disruperea, telescoparea sau răsucirea fundoplicaturii), persistenței simptomelor BRGE, disfagiei postoperatorii, sindromului „gas-bloat” și dismotilității esofagiene [22, 23]. De asemenea, nu este clară incidența reală a chirurgiei anti-reflux repetate (*redo surgery*), din cauza subraportării acesteia sau raportării a unui număr mic, în studii uni-centrice. Inițial, în anii '90, prin prisma creșterii vertiginoase a efectuării FL, rata reoperației era destul de mare. Lafullarde și coaut. a raportat o rată de re-intervenție după FL de 10% [23]. Această rată a diminuat în timp, ajungând la circa 5% [25]. Un reviu sistematic, efectuat pentru FL electivă, a documentat o incidență de reoperație de aproximativ 0,6% [26]. În studiul național din Danemarca, a fost raportată o incidență a operației repetate de aproape 5% la 2589 de pacienți [27].

Luând în considerare numărul tot mai mare de pacienți cu BRGE, fără esofagită dovedită endoscopic (boala de reflux non-erozivă - BRNE; endoscopic negativă), selectați pentru FL, o semnificație deosebită o are selecția atentă a pacienților susceptibili pentru un rezultat postoperator de succes. Practic toți factorii - demografici, anatomici ai regiunii eso-gastrice, precum și datele examinării clinice și instrumentale ale pacienților supuși FL pentru BRGE, pot releva indicatori predictivi ai unui rezultat bun postoperator. Având în vedere acest lucru, am efectuat un reviu al studiilor care au identificat factorii predictivi ai rezultatului FL.

### **Materiale și metode**

A fost efectuată o căutare a lucrărilor științifice publicate după anul 2000, în baza electronică de date MEDLINE folosind motorul de căutare PubMed și HINARI - program Research4Life, fiind selectate articole în text integral, oferite de aceste platforme. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: "gastroesophageal reflux disease", "GERD", "preoperative examination", "laparoscopic anti-reflux surgery", "Nissen fundoplication", "fundoplication predictor factors", "outcome predictors", "esophageal 24h pH monitoring", "esophageal pH-impedance monitoring". Au fost selectate articolele originale, meta-analize, serii de cazuri relevante temei cercetate. Nu au fost stabilite limite de limbă, dar au fost prioritizate articolele în limba engleză. Au fost incluse lucrările științifice care au abordat chirurgia laparoscopică anti-reflux la pacienții cu diferite forme clinice de BRGE, rezultatele fundoplicației laparoscopice în dependență de datele preoperatorii - demografice, clinice și paraclinice. Au fost excluse articolele ce vizau operațiile deschise anti-reflux și rezultatele acestora, precum și metodele endoscopice de tratament.

### **Rezultate și Discuții**

Ca rezultat al studierii surselor bibliografice, au fost selectați factorii predictivi - demografici, clinici, anatomici, endoscopici, manometrici, pH-metrici, care ar avea un impact asupra rezultatelor chirurgiei laparoscopice anti-reflux la pacienții cu BRGE.

#### **Factorii demografici**

Unele studii au relevat faptul că genul se poate asocia cu manifestări clinice diferite ale BRGE. Pacienții de gen feminin, cu BRGE, au prezentat scoruri simptomatice mai mari decât bărbații, însă, la pH-metria diurnă - valori mai mici ale expunerii esofagului la acid [28, 29]. În aceeași manieră, vârsta pare să influențeze prezentarea clinică, iar simptomele asociate cu BRGE sunt mai ușoare la vârstnici, cu o incidență mai mare de complicații [30]. În 2009, un studiu a investigat impactul sexului și vârstei asupra rezultatului de 5 ani al FL [31]. Beck și coaut. au arătat că femeile au avut mai multe șanse să raporteze un rezultat mai nesatisfăcător decât bărbații, descriind pirozis, disfație și o rată mai mică de satisfacție după operație. În schimb, vârsta nu a prejudiciat rezultatul chirurgical, în pofida incidenței crescute la vârstnici a esofagitei complicate și expunerea la acid [32]. Aceste rezultate au fost, de asemenea, confirmate de două serii mari de cazuri din Italia care au comparat rezultatul chirurgiei anti-reflux la pacienții sub și peste 65 de ani [33, 34].

Excesul masei corporale și obezitatea sunt asociate cu creșterea presiunii intra-abdominale, prezența herniei hiatale, frecvența crescută a episoadelor de relaxare tranzitorie ale sfincterului esofagian inferior (SEI), diminuarea presiunii SEI și a golirii gastrice, astfel, crescând timpul de expunere esofagiană la acid (TEA) și numărul total de episoade de reflux (NTR), care au un rol cert în etiopatogenia BRGE și apariția simptomelor [33, 34]. Recent, Luketina și coaut. [35] au evaluat, retrospectiv, rezultatele chirurgiei anti-reflux la pacienții obezi vs normoponderali, cu BRGE. Indicele masei corporale (IMC) crescut nu a fost asociat cu rezultatele mai slabe, reducerea scorului Velanovich, recurența BRGE și ratele de reoperație fiind similare atât la pacienții obezi, cât și la cei cu masă corporală normală. Aceste date sunt în concordanță cu mai multe serii de cazuri [36, 37] și, doar puține studii, au raportat rezultate

mai slabe după FL la subiecții obezi, cu creșterea dificultăților intraoperatorii și a riscului de reherniere [38]. În cele din urmă, un studiu, efectuat pe o mare cohortă de pacienți din Carolina de Nord, a sugerat că prezența preoperatorie a comorbidităților, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea arterială sau patologii pulmonare, este puțin probabil să afecteze rezultatul FL [39].

#### **Factorii clinici: simptomatologia**

Tabloul clinic al BRGE include simptome tipice și atipice, precum și semne extra-esofagiene și sindroame asociate. Pirozisul și regurgitarea sunt considerate repere clinice ale refluxului gastro-esofagian. Simptomele atipice ale BRGE includ durerea toracică non-cardiacă și manifestările extra-esofagiene precum tusea cronică, astmul, laringita cronică și eroziunile dentare. De asemenea, manifestările dispeptice și ale sindromului de colon iritabil pot fi prezente în până la 50% dintre pacienții cu BRGE [40].

Multe studii au fost efectuate pentru a evalua ameliorarea simptomaticii după FL, în scopul estimării eficienței clinice. Morgenthal și coaut. [41] au studiat o cohortă de 166 de subiecți, cu o supraveghere posoperatorie de peste 11 ani. Autorii au arătat că prezența simptomelor tipice a fost un factor predictiv pentru un rezultat bun, pe termen lung, după FL. Lundell și coaut. [42] au efectuat un reviu sistematic asupra rezultatului chirurgiei anti-reflux. Ei au evidențiat că pacienții nu au prezentat pirozis în primul an după FL, dar acesta a reapărut în timp, fiind raportat după 10 ani în 35,8% cazuri. În mod similar, pacienții cu regurgitare au raportat o ușurare substanțială în primul an postoperator, dar cu o recidivă în 29,1% cazuri, la 10 ani după FL [42].

Obținerea remisiei simptomelor atipice ale BRGE, prin chirurgie anti-reflux, rămâne, la moment, un obiectiv provocator. Într-un reviu recent, Koch și coaut. nu au găsit date sigure cu privire la eficacitatea FL în ameliorarea acestor manifestări, chiar dacă majoritatea studiilor au demonstrat un anumit grad de îmbunătățire [43]. Cu toate acestea, atunci când un pacient este selectat în baza pH-metriei (cu/fără impedanță), FL a arătat o ameliorare semnificativă a simptomelor extra-esofagiene. Adaba și coaut. [44] au studiat simptomele respiratorii la pacienții cu BRGE, care, ulterior, au fost supuși FL. Aceștia au stratificat populația studiată în 3 grupuri: doar pacienți cu tuse, pacienți cu tuse asociată cu alte simptome respiratorii (astm, bronșită, boli pulmonare interstițiale și răgușeală) și pacienții cu alte simptome respiratorii (fără tuse). Pacienții, care au avut doar tuse, au demonstrat, pe termen scurt și lung, o rată mai mare a ameliorării clinice, spre deosebire de cei din celelalte 2 grupuri, acest studiu fiind, totuși, limitat prin numărul mic de pacienți. Această tendință a fost observată și în alte studii [45, 46]. Ratele generale de răspuns au fost de peste 70% în grupurile de pacienți cu manifestări respiratorii. Un reviu recent a dedus că tusea și refluxul se pot stimula reciproc [47]. Tusea a reprezentat, preoperator, cel mai frecvent semn extraesofagian și a fost raportat de aproximativ 45% dintre subiecți.

În final, prezența simptomelor dispeptice (pe fundalul diferitor tulburări funcționale gastrointestinale) pare a fi un factor negativ pentru rezultatul FL. De fapt, mai multe studii au raportat că, după operația anti-reflux, la urmărirea pe termen lung, o parte din subiecți au acuzat agravarea simptomelor dispeptice (plenitudine epigastrică, balonare, durere abdominală, flatulență), cu înrăutățirea controlului simptomaticii BRGE până la 50% [48, 49].



### **Factori clinici: eficiența terapiei acidosupresive**

Supresia acidă cu IPP este cea mai răspândită terapie pentru pacienții cu BRGE. De fapt, pacienții care își controlează simptomele și la care se vindecă leziunile mucoasei cu IPP sunt numiți „responderi compleți”, pe când „responderii parțiali” și „non-responderii”, din ce în ce mai mulți, în ultima perioadă, sunt cei care se confruntă doar cu o ușurare parțială sau la care persistă simptome de reflux, chiar și după optimizarea terapiei cu IPP [50]. FL este referită, în prezent, ca o opțiune fezabilă la pacienții cu hernie hiatală și, potrivit unor chirurghi, la pacienții care nu răspund la IPP [51], în timp ce alți chirurghi nu consideră tratamentul chirurgical ca o opțiune bună în cazul pacienților „non-responderi”.

Mai multe studii au evaluat eficacitatea clinică a tratamentului chirurgical al BRGE în cazul pacienților responderi și non-responderi la IPP. Potrivit lui Lundell și coaut. [42] – responderii parțiali au fost cei care au fost nevoiți să folosească medicație acid-supresivă și au necesitat intervenții chirurgicale repetate după FL. Aceste rezultate sunt în concordanță cu un studiu recent, în care Kamolz și coaut. au demonstrat, de fapt, că răspunsul simptomatic preoperator la tratamentul cu IPP este un predictor excelent al rezultatului ulterior la FL [52]. Campos și coaut. [53] au efectuat o analiză multivariațională, care demonstrează că refractaritatea preoperatorie la IPP a fost un factor predictiv al rezultatului slab după FL. De fapt, la pacienții care nu au răspuns la IPP, tratamentul chirurgical s-a asociat cu o eficacitate semnificativă, dar, totuși, una mai inferioară decât în cazul responderilor.

De asemenea, alte studii au analizat rezultatul chirurgical la non-responderi, în special la cei cu simptome atipice, relevând faptul că FL poate fi inefficientă în tratamentul simptomelor atipice. Hamdy și coaut. [54], prin urmare, au realizat un studiu prospectiv asupra responderilor și non-responderilor supuși FL. Cele 2 grupuri au fost omogene, privind severitatea (gradele) endoscopică a esofagitei, datele pH-metriei și evaluarea funcțională a presiunii SEI prin manometrie esofagiană. Conform constatărilor lor, rezultatul clinic a fost mai bun la responderi, în ceea ce privește dispariția pirozisului și a regurgitării, totuși, în același timp, nu a existat o diferență statistică în ameliorarea disfagiei în ambele grupuri. De asemenea, satisfacția generală a pacientului după intervenția chirurgicală anti-reflux a fost semnificativ mai mare la responderi. Autorii au concluzionat că pacienții care răspund la IPP au un factor predictiv pozitiv pentru rezultatul FL și, în același timp, persoanele care nu răspund la IPP prezintă o contraindicație pentru tratament chirurgical anti-reflux. Cu toate acestea, non-responderii au experimentat un eșec al terapiei medicamentoase, tratamentul chirurgical anti-reflux fiind evaluat ca o ultimă opțiune. Deci, chirurgii și gastro-enterologii ar trebui să selecteze cu atenție pacienții refractari la terapia cu IPP, pentru a îmbunătăți rezultatele chirurgiei anti-reflux: non-responderii și/sau pacienții care acuză simptome digestive atipice ar trebui să evite o procedură chirurgicală pentru tratamentul BRGE, dacă nu este documentată prezența reală a BRGE și/sau lipsește corelația simptom-reflux.

### **Factori anatomici: prezența herniei hiatale**

Mecanismele etiopatogenetice ale BRGE sunt multifactoriale – incompetența SEI, dismotilitatea esofagiană și dismotilitatea gastrică. Prezența herniei hiatale (HH) expune pacienți la un TEA și NTR crescut, precum și la o mai formă mai severă de

BRGE [55]. Acutualmente, în literatură, este raportat că, în faza incipientă a HH, presiunea de repaus și lungimea SEI sunt mult mai compromise la pacienții cu esofagită erozivă severă (ERD – *Erosive Reflux Disease*) și esofag Barrett (EB), în comparație cu cei cu esofagită ușoară și boală de reflux non-erozivă (BRNE). Respectiv, pacienții cu BRGE și o presiune normală a SEI la manometrie, ar avea, inițial, un grad mai mic de refluxuri acide și mai puține simptome, astfel, ar putea fi mai predispuși la disfagie după FL, cu rezultate mai modeste. Pe de altă parte, hernia hiatală se regăsește deseori la pacienții care raportează nesatisfacție postoperatorie și/sau sunt supuși unei intervenții chirurgicale repetate. Persistența HH după FL reprezintă, de fapt, un factor predictiv al unui rezultat negativ [56].

Lord și coaut. [57] au demonstrat nu doar faptul că severitatea BRGE corelează cu calitățile funcționale și anatomice ale barierei gastro-esofagiene anti-reflux, cu prezența HH și că un SEI defectuos este semnificativ mai frecvent la pacienții cu ERD sau EB, dar și faptul că FL, care rezolvă hernia și crește presiunea SEI, oferă, în același mod, rezultate bune sau excelente, indiferent de prezența leziunilor inflamatorii ale mucoasei și severitatea BRGE [56]. În mod similar, Lei și coaut. [58] au studiat efectul FL în tratamentul HH glisante. Ei au relevat că, la 2 ani de urmărire postoperatorie, până la 93% dintre subiecți au prezentat rezultate instrumentale normale, cu o satisfacție generală bună. Cowgill și coaut. [59] au comparat un grup de pacienți cu BRGE, care au avut o presiune de repaus normală a SEI, cu un grup de pacienți cu SEI incompetent, înainte și după efectuarea FL. Ei au raportat că, înainte de operație, pacienții cu tonus normal al SEI au avut scoruri simptomatice (pentru pirozis și regurgitare) similare cu pacienții cu insuficiența SEI, iar ameliorarea simptomelor postoperator a fost similară. Incapacitatea de a eructa nu a fost frecventă, nici imediat postoperator, și nici nu a progresat ulterior. Mai mult, scorurile de disfagie s-au îmbunătățit semnificativ la toți pacienții, indiferent de competența SEI, iar rata disfagiei nu a crescut în ambele grupuri.

### **Factori endoscopici: esofagita, boala de reflux non-erozivă și esofagul Barrett**

Deteriorarea funcțiilor de clearance esofagian prelungește contactul chimului gastric refluxat cu mucoasa esofagiană, crescând, astfel, gradul de leziune, care poate fi documentată în timpul endoscopiei. Prin urmare, bolnavii cu BRGE pot prezenta un spectrul larg de manifestări endoscopice (de la un aspect normal la esofagită și EB).

Cu toate acestea, în timp ce, la o bună parte din pacienții care acuză simptomele BRGE, nu se depistează leziuni ale mucoasei, la endoscopie [60, 61], la alți pacienți acidul gastric refluxat poate declanșa o esofagită erozivă severă și poate diminua peristaltismul esofagian [62]. S-ar putea deduce că pacienții cu BRNE suferă de o formă mai ușoară a bolii și că prezența sau absența esofagitei, la examenul endoscopic, ar putea cumva influența managementul acestor pacienți, așteptându-se să fie tratați medicamentos, în timp ce pacienții cu esofagită ar avea nevoie, în schimb, de alte abordări. În plus, se crede că bolnavii cu forma non-erozivă a bolii ar avea rezultate mai superioare în perioada precoce, însă rezultate mai puțin favorabile, pe termen lung, în comparație cu pacienții cu esofagită. Relativ recent, Savarino și coaut. [63] au raportat că subiecții cu BRNE manifestă aceeași severitate a simptomelor, patternuri ai refluxului și utilizare a terapiei medicamentoase, comparativ cu ERD.



În plus, rapoarte recente susțin că o terapie mai puțin agresivă (cisapridă, H2-blocanți) în BRNE este adesea inefficientă, necesitând o doză crescută de IPP. De asemenea, acești pacienți se confruntă cu recidive frecvente și o rată de răspuns mai mică la omeprazol, comparativ cu ERD [64, 65]. Din aceste motive, strategiile de management ale BRNE ar trebui să se bazeze pe aceleași principii ca și cele pentru ERD.

Au fost realizate numeroase studii pentru a aprecia influența preoperatorie a esofagitei, la pacienții cu BRGE, și pentru a evalua modul în care prezența eroziunilor ar afecta rezultatul intervenției chirurgicale. Ipotezele, conform cărora pacienții cu BRNE ar avea rezultate perioperatorii mai bune, cu un rezultat pe termen lung mai puțin favorabil decât ERD, nu s-au adevărat. FL reprezintă un tratament eficient pentru GERD, fără diferențe clinice semnificative între pacienții cu și fără esofagită la momentul intervenției. Pentru pacienții cu BRNE, FL oferă o ameliorare semnificativă a simptomelor și o scădere marcată a utilizării de IPP [66].

Unii cercetători au raportat rezultate relativ mai modeste ale FL, pentru pacienții cu EB, și au sugerat utilizarea strategiilor chirurgicale mai agresive pentru EB dezvoltat la pacienții cu BRGE [67]. Cu toate acestea, un studiu efectuat de Cowgill și coaut. [68] a comparat pacienții cu BRGE, complicate sau nu cu EB, pentru a estima prezența diferențelor în frecvența și severitatea relativă a simptomelor și în nivelul refluxului acid preoperator, și pentru a aprecia ameliorarea simptomelor postoperator. Autorii au concluzionat că pacienții cu EB manifestă un reflux și simptome mai severe, cu rezultate mai sărace după FL, decât pacienții fără EB. Cu toate acestea, preoperator, chiar dacă pacienții cu EB au prezentat scoruri DeMeester (pH-metrice) mai mari, scorurile simptomatice (HRQL-GERD - *Health-Related Quality of Life*) nu au variat semnificativ față de cele ale pacienților fără EB. După FL, scorurile simptomatice s-au îmbunătățit pentru ambele grupuri de pacienți, în timp ce rata disfagiei a fost mai mare la pacienți cu EB. În mod similar, Abbas și coaut [69] au observat că 67% din 49 pacienți cu EB după FL au fost asimptomatici în perioada de urmărire. De asemenea, Oelschlager și coaut. [70] au raportat rezultate excelente la pacienții cu BRGE și EB, 95% dintre subiecți raportând o îmbunătățire simptomatică persistentă după FL. Tolone și coaut. [71] au arătat un control optim al refluxului la pacienții cu EB după FL, documentându-l prin intermediul impedanței pH-metrice. De asemenea, autorii au menționat regresia displaziei de grad scăzut la un an postoperator.

#### **Factorii manometrici: aprecierea motilității esofagiene**

Dismotilitatea esofagiană este asociată frecvent cu BRGE. În studiul lui Savarino și coaut. [72], care au utilizat manometria și impedanța esofagiană, pacienții cu esofagită de reflux s-au dovedit a avea o creștere semnificativă a dismotilității esofagiene și a anomaliilor de tranzit al bolusului alimentar, în comparație cu grupurile de control sănătoase și pacienții cu BRNE. Deși asocierea dintre BRGE și dismotilitatea esofagiană este clară, ameliorarea simptomelor după terapia medicamentoasă nu s-a asociat și cu îmbunătățirea motilității esofagiene. De fapt, deși IPP sunt capabili să rezolve pe deplin esofagita de reflux și au succes la majoritatea pacienților din punct de vedere al ameliorării simptomelor, s-a demonstrat că nu au efect asupra îmbunătățirii motilității esofagiene [73]. Pe de altă parte, Heider și coaut. [74] au elucidat că o corecție chirurgicală a BRGE oferă o îmbunătățire sau o rezolvare completă a dismotilității

esofagiene. Cu toate acestea, raționamentul medical impune anumite limite în efectuarea FL, în cazul prezenței dismotilității esofagiene, ce crește, ipotetic, riscul de dezvoltare a disfagiei postoperatorii. Astfel, este dificil de prezis succesul FL la pacienții cu disfuncția peristaltismului esofagian [75]. Diverse studii nu au identificat motilitatea esofagiană inefficientă ca un factor de risc pentru disfagia postoperatorie persistentă după FL [76, 77]. Chiar dacă mai multe studii au raportat rezultate excelente după FL, la pacienții cu tulburări motorii esofagiene dovedite manometric, acestea nu sunt unanim împărtășite. Disfagia postoperatorie poate constitui o rată considerabilă (până la 20%) după FL, la pacienții cu BRGE și anomalii motorii esofagiene [78, 79].

Un studiu, realizat de D'Alessio și coaut. [80], a arătat că pacienții cu disfuncție motorie esofagiană determinată la manometrie, au avut rezultate adecvate după FL, dacă la esofagografia preoperatorie s-a evidențiat un clearance eficient al unui bol alimentar. Acești pacienți au avut rezultate similare cu cele în cazul unui esofag cu funcție motorie normală. Pizza și coaut. [81], au studiat diferite grupuri de pacienți, divizați după tipul motilității esofagiene studiate manometric preoperator. Autorii au împărțit pacienții în grupul A – cu peristaltism esofagian afectat și grupul B – cu peristaltism păstrat. Studiul lor a demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă a scorului simptomatic în ambele grupuri, concluzionând că peristaltismul esofagian defect preoperator nu este o contraindicație pentru FL.

Un alt aspect, care trebuie luat în considerare, îl reprezintă presiunea de repaos a SEI, evaluată manometric preoperator, experiența efectuării FL la pacienții cu BRGE și un SEI manometric intact fiind limitată. În majoritatea cazurilor de BRGE, competența SEI este documentată prin manometrie esofagiană, astfel că refluxul este argumentat cu ușurință. La cei cu un SEI adecvat manometric, alte câteva mecanisme se propun să explice apariția BRGE (relaxări involuntare tranzitorii ale SEI, peristaltism esofagian atenuat, golire gastrică întârziată, creșterea presiunii intragastrice sau intra-abdominale, IMC crescut, obiceiuri alimentare). Riedl și coaut. [82] au studiat importanța presiunii SEI și capacitatea sa ipotetică de a influența rezultatul FL, în cazul unor valori normale ale acesteia. În studiul lor, autorii au stratificat 4 grupuri: grupul I (SEI cu o lungime scurtă intra-abdominală și o presiune defectă), grupul II (SEI cu presiune defectă), grupul III (SEI cu o lungime scurtă intra-abdominală) și grupul IV (LES normal). Nu au fost găsite diferențe semnificative între grupurile privind severitatea simptomelor BRGE și scorurilor calității vieții. La concluzii similare a condus studiul lui Patti și coaut [83], unde autorii au studiat trei grupuri bazate pe presiunea preoperatorie a SEI. Rezolvarea simptomelor și rata disfagiei postoperatorii au fost similare în cele trei grupuri, indiferent de statutul SEI preoperator. De asemenea, autorii au evidențiat că FL totală (Nissen – 360°) a fost asociată cu un procent mai mare de disfagie postoperatorie, spre deosebire de FL parțială (Toupet – 180-270° posterior), indiferent de presiunea incipientă a SEI.

În cele din urmă, un nou parametru obținut prin manometria de rezoluție înaltă, integrala contractilă a joncțiunii eso-gastrice, a fost folosit recent pentru a demonstra mai bine eficacitatea joncțiunii ca barieră anti-reflux [84]. Grupul din Saint Louis a arătat că această măsură poate distinge pacienții cu TEA normal, de cei cu valori patologice, mai bine decât parametrii convenționali ai SEI și că poate fi utilă pentru a evalua eficacitatea intervenției chirurgicale anti-reflux [85].

**Factorii pH-metrici: aprecierea expunerii esofagiene la acid**

În mod excepțional, din punct de vedere al caracterului chimului gastric refluat, pacienții cu BRGE reprezintă un grup heterogen al populației. Cu ajutorul pH-metriei ambulatorii, timp de 24 ore, TEA poate fi cuantificat și calificat în funcție de poziția corpului în care apare refluxul gastro-esofagian acid. Conform acestei ultime caracteristici, sunt prezentate, de obicei, 3 patternuri de reflux acid la pH-metrie: vertical (ortostatic), orizontal (clinostatic) și unul bipozițional. Prezența unui TEA anormal bipozițional și în clinostatism este considerată o indicație clasică pentru chirurgia anti-reflux [86]. Cu toate acestea, unii cercetători cred că ameliorarea simptomatice și succesul FL ar putea depinde de patternul pH-metric, în dependență de poziția corpului. Refluxul vertical, de exemplu, este considerat a fi un pattern mai puțin sever al BRGE, în timp ce refluxul bipozițional pare a fi asociat cu o boală avansată, severă. Deși refluxul vertical este considerat o formă inițială de BRGE, acești subiecți ar trebui să prezinte o incidență mai mare de aerofagie și dispepsie. De asemenea, se consideră că acești pacienți ar avea rezultate postoperatorii mai nesatisfăcătoare după FL, inclusiv rate mai mari de „gas-bloating” postoperator și flatulență, în comparație cu cei cu un TEA patologic, cu pattern orizontal sau bipozițional [87, 88]. În consecință, unii chirurghi ezită să indice FL în prezența unui TEA patologic cu pattern vertical [89].

Cu toate acestea, mai multe lucrări au prezentat rezultate ambigue pe această temă. De fapt, diferite studii au evidențiat o ameliorare a simptomelor, similară la pacienții cu reflux patologic vertical și la cei cu un TEA patologic, în clinostatism sau bipozițional [90, 91]. Doar 2 studii au evaluat, în mod obiectiv, rezultatele FL și au demonstrat că pacienții cu reflux ortostatic au avut rezultate bune după intervenția chirurgicală anti-reflux [92, 93]. Unii cercetători, în a doua decadă a secolului XXI, au redeschis dezbaterile și au raportat o ameliorare simptomatică mai slabă după intervenția chirurgicală la pacienții cu reflux patologic vertical [94]. Cowgill și coaut. [95] au studiat o mare cohortă de pacienți cu BRGE, care au necesitat o intervenție chirurgicală anti-reflux. Autorii au stratificat pacienții în funcție de caracteristicile poziționale ale TEA, obținute, inițial, prin pH-metrie. Pacienții cu reflux bipozițional, cât și cei doar cu reflux vertical, au prezentat o îmbunătățire similară a simptomelor după FL. De fapt, un procent mai mare de pacienți cu reflux vertical, au definit rezultatele lor ca „excelente” sau „bune”. Autorii au ajuns la concluzia că FL îmbunătățește considerabil simptomele BRGE, indiferent de patternul de reflux. De fapt, părerea că refluxul vertical reprezintă o contraindicație relativă pentru FL rămâne una controversată, deoarece cercetările ce compară, pe termen lung, parametrii obiectivi și subiectivi, la moment lipsesc.

**Alți factori instrumentali: datele impedanței pH-metrice, aprecierea golirii gastrice**

Impedanța pH-metrică combinată intraluminală multicanal (MII-pH) poate identifica episoadele de reflux, în mod independent față de valoarea pH-ului. În ultimii ani, de fapt, MII-pH-metria a devenit o metodă progresivă adoptată în evaluarea BRGE. Pentru că MII-pH-metria detectează mișcări retrograde în esofag, indiferent de scăderea pH-ului, aceasta permite documentarea evenimentelor de reflux non-acid sau slab acid (pH > 4). Acest avantaj permite evaluarea pacienților cu BRGE refractar la terapia acid-supresivă. Astfel, studii

recente au demonstrat capacitatea MII-pH-metriei în creșterea sensibilității indicelui simptomatic, la pacienții ce urmează tratament cu IPP [96, 97].

Mainie și coaut. [98] au evaluat FL ca tratament pentru pacienții cu simptome asociate cu refluxul gastro-esofagian refractar la IPP, prin monitorizarea MII-pH. Autorii au constatat că, inițial, 18 din 19 pacienți au avut un indice simptomatic pozitiv și un pacient – un indice negativ. La urmărirea postoperatorie (14 luni), 94% dintre pacienții cu un indice simptomatic pozitiv au fost asimptomatici sau cu o îmbunătățire marcată. Persistența simptomelor a fost prezentă la un pacient cu indice simptomatic negativ și un pacient a avut simptome recurente după 9 luni. Autorii au concluzionat că pacienții rezistenți la IPP, cu un indice simptomatic pozitiv, demonstrat prin MII-pH-metrie, ar putea fi tratați cu succes prin FL.

Del Genio și coaut. [99], în 2008, au verificat dacă MII-pH-metria a fost eficientă pentru a oferi o selecție corectă a pacienților pentru FL. Autorii au evaluat și examinat, prospectiv, datele a 314 pacienți consecutivi, refractari la terapia cu IPP, care au fost examinați prin MII-pH-metrie, pentru BRGE. Au fost incluși în studiu 153 de pacienți, care au suportat FL, cu o urmărire minimum de 1 an. Rezultate au fost raportate pentru pacienții cu un peristaltism normal și ineficient, și pentru pacienții cu pH-metrie pozitivă, pH-metrie negativă și numărul total de episoade pozitive de reflux la MII, precum și pH-metrie negativă și numărul normal de episoade de reflux la MII și o corelare pozitivă a indicelui simptomatic cu MII (pacienții cu esofag hipersensitiv). Rata generală de satisfacție a pacienților după operație a fost de 98,3%. Nu au fost evidențiate diferențe între satisfacția pacienților și scorul clinic simptomatic postoperator, între grupuri stratificate după datele MII-pH-metriei. Autorii au concluzionat că MII-pH-metria a stat la baza unei selectări obiective a pacienților pentru FL și că intervenția chirurgicală anti-reflux poate oferi rezultate excelente la oricare dintre pacienții cu pH-metrie pozitivă sau negativă, în asociere cu date pozitive ale MII și/sau indicele pozitiv de asociere simptomatică. Aceste rezultate au fost ulterior confirmate de un alt grup italian, care a documentat impactul pozitiv al FL asupra controlului refluxului la pacienții care au fost examinați prin MII-pH-metrie, înainte și după operație [100].

Adițional, la unii pacienți este recomandată aprecierea golirii gastrice, prin studiu scintigrafic, în fază solidă, timp de 4 ore. Golirea gastrică întârziată provoacă balonare, distensie abdominală și greață. Cu toate acestea, aceste simptome sunt nespecifice, fiind similare și în gastropareză (diabetică și non-diabetică) și dispepsie funcțională. În același timp, a fost stabilit că aproximativ 20% dintre pacienții cu BRGE au un anumit grad de golire gastrică întârziată, la evaluarea scintigrafică [101]. În prezent, nu sunt stabilite valorile studiului golirii gastrice preoperatorii, care ar prezice agravarea balonării postoperatorii (gas-bloat), deși golirea gastrică întârziată este definită, în prezent, ca retenția trasorului radioizotopic > 90% la 1 oră, 60% la 2 ore și 10% la 4 ore.

Există opinii că golirea gastrică întârziată poate duce la rezultate nesatisfăcătoare ale intervenției chirurgicale anti-reflux și agravează simptomele balonării gazoase postoperatorii. Un amplu studiu prospectiv, efectuat de Wayman și coaut. [102], care a implicat 372 pacienți cu BRGE care au suportat FL, a demonstrat că 31% dintre pacienți s-au dovedit a avea golirea gastrică întârziată preoperator, însă, nu a existat nici o corelație dintre starea golirii gastrice preoperatorii și

rezultatele fundoplicării. Dimpotrivă, există date precum că FL îmbunătățește golirea gastrică la pacienții cu BRGE, prin reducerea capacității de rezervor al fundusului gastric, generând o presiune intraluminală mai înaltă și avansând bolusul alimentar [103-105]. Astfel, părerea univocă a Grupului Consultativ de Diagnostic Esofagian (*Esophageal Diagnostic Advisory Panel*) este că examinarea golirii gastrice nu este o investigație de rutină înainte de operația anti-reflux, dar este una selectivă, predestinată pacienților cu greață, vome și balonare, sau celor cu alimente reținute în stomac peste noapte, la examenul endoscopic.

### Concluzii

Chirurgia laparoscopică anti-reflux reprezintă o opțiune terapeutică sigură și eficientă pentru pacienții cu BRGE. Cu toate acestea, în prisma unei varietăți mari, din punct de vedere fenotipic, al BRGE, este cert faptul că rezultatele FL pot fi afectate

de un număr mare de factori. Astfel, pacienții cu simptome tipice (pirozisul și regurgitarea), responderii la terapia acido-supresivă și pacienții cu reflux gastro-esofagian, dovedit prin pH-metrie și pH-impedance-metrie (indiferent de tipul și caracterul refluxului), cu un indice simptomatic pozitiv – au o rată mai mare de ameliorare clinică și satisfacție postoperatorie după FL.

În baza argumentelor expuse în literatură, o FL efectuată tehnic corectă și, mai important, o selectare corectă și indicație oportună pentru FL, poate oferi rezultate optime, cu o satisfacție crescută a pacientului. Astfel, în mare parte, predictibilitatea succesului în urma FL este direct proporțională cu nivelul de certitudine că BRGE este cauza de bază a simptomelor pacientului. Investigațiile preoperatorii sunt obligatorii, în special MII-pH-metria, datorită capacității sale de a stratifica mai bine pacienții cu BRGE și de a identifica mai bine asocierea simptomelor cu refluxul gastro-esofagian.

### Bibliografie

1. Vakil N., van Zanden S., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(8):1900-1920.
2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-717. doi:10.1136/gut.2004.051821.
3. Scorpan A, Scurtu A, Istrati V. Epidemiologia bolii de reflux gastroesofagian în Republica Moldova. *Curierul medical.* 2012; 3(327):308-310.
4. Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, et al. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(4):535-544.
5. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):987-999. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07503.x.
6. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 3A:60S-64S. doi:10.1016/s0002-9343(03)00195-5.
7. de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus.* 2016;29(2):197-204. doi:10.1111/dote.12319
8. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):720-737. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
9. Coté, G.A., Howden, C.W. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 10, 208–214 (2008). <https://doi.org/10.1007/s11894-008-0045-4>.
10. NISSEN R. Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis [A simple operation for control of reflux esophagitis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86(Suppl 20):590-592..
11. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology.* 1996;110(2):614-621. doi:10.1053/gast.1996.v110.agast960614.
12. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-831. doi:10.1056/NEJM199903183401101.
13. Rakita S, Villalobos D, Thomas A, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg.* 2006;72(3):207-212.
14. Meyer TK, Olsen E, Merati A. Contemporary diagnostic and management techniques for extraesophageal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(6):519-524. doi:10.1097/01.moo.0000144390.95132.9b.
15. Lindstrom DR, Wallace J, Loehrl TA, Merati AL, Toohill RJ. Nissen fundoplication surgery for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux (EER). *Laryngoscope.* 2002;112(10):1762-1765. doi:10.1097/00005537-200210000-00010.
16. Oelschlager BK, Eubanks TR, Oleynikov D, Pope C, Pellegrini CA. Symptomatic and physiologic outcomes after operative treatment for extraesophageal reflux. *Surg Endosc.* 2002;16(7):1032-1036. doi:10.1007/s00464-001-8252-1.
17. Yau P, Watson D I, Devitt P G, Game P A, Jamieson G G. Laparoscopic anti-reflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett esophagus. *Arch Surg.* 2000; 135(7):801-805. doi:10.1001/archsurg.135.7.801.
18. Rossi M, Barreca M, de Bortoli N, et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: a prospective study. *Ann Surg.* 2006;243(1):58-63. doi:10.1097/01.sla.0000194085.56699.db.
19. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg.* 2007;246(1):11-21. doi:10.1097/01.sla.0000261459.10565.e9.
20. Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joehl RJ, Fischella PM. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JSLs.* 2010;14(3):332-341. doi:10.4293/108680810X12924466007007.
21. Arguedas MR, Heudebert GR, Klapow JC, et al. Re-examination of the cost-effectiveness of surgical versus medical therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: the value of long-term data collection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1023-1028. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30891.x.
22. Dallemagne B, Arenas Sanchez M, Francart D, et al. Long-term results after laparoscopic reoperation for failed antireflux procedures. *Br J Surg.* 2011;98(11):1581-1587.



- doi:10.1002/bjs.7590.
23. Horgan S, Pohl D, Bogetti D, Eubanks T, Pellegrini C. Failed antireflux surgery: what have we learned from reoperations?. *Arch Surg.* 1999;134(8):809-817. doi:10.1001/archsurg.134.8.809.
24. Lafallarde T, Watson DI, Jamieson GG, Myers JC, Game PA, Devitt PG. Laparoscopic Nissen fundoplication: five-year results and beyond. *Arch Surg.* 2001;136(2):180-184. doi:10.1001/archsurg.136.2.180.
25. Byrne JP, Smithers BM, Nathanson LK, Martin I, Ong HS, Gotley DC. Symptomatic and functional outcome after laparoscopic reoperation for failed antireflux surgery. *Br J Surg.* 2005;92(8):996-1001. doi:10.1002/bjs.4914.
26. Mariette C, Pessaux P. Ambulatory laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Endosc.* 2011;25(9):2859-2864. doi:10.1007/s00464-011-1682-5.
27. Funch-Jensen P, Bendixen A, Iversen M, G. et al. Complications and frequency of redo antireflux surgery in Denmark: a nationwide study, 1997–2005. *Surg Endosc.* 2008;22(3):627–630. (2008). Doi:10.1007/s00464-007-9705-y.
28. Banki F, Demeester SR, Mason RJ, et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):560-567. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40962.x.
29. Lin M, Gerson LB, Lascar R, Davila M, Triadafilopoulos G. Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1442-1447. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04147.x.
30. Cowgill SM, Arnaoutakis D, Villadolid D, et al. Results after laparoscopic fundoplication: does age matter?. *Am Surg.* 2006;72(9):778-784.
31. Beck PE, Watson DI, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Impact of gender and age on the long-term outcome of laparoscopic fundoplication. *World J Surg.* 2009;33(12):2620-2626. doi:10.1007/s00268-009-0216-y.
32. Zhu H, Pace F, Sangaletti O, Bianchi Porro G. Features of symptomatic gastroesophageal reflux in elderly patients. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(3):235-238. doi:10.3109/00365529309096078.
33. Pizzi F, Rossetti G, Limongelli P, et al. Influence of age on outcome of total laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(5):740-747. doi:10.3748/wjg.v13.i5.740.
34. Tolone S, Docimo G, Del Genio G, et al. Long term quality of life after laparoscopic antireflux surgery for the elderly. *BMC Surg.* 2013;13 Suppl 2(Suppl 2):S10. doi:10.1186/1471-2482-13-S2-S10.
35. Luketina RR, Koch OO, Köhler G, Antoniou SA, Emmanuel K, Pointner R. Obesity does not affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2015;29(6):1327-1333. doi:10.1007/s00464-014-3842-x.
36. Winslow ER, Frisella MM, Soper NJ, Klingensmith ME. Obesity does not adversely affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery (LARS). *Surg Endosc.* 2003;17(12):2003-2011. doi:10.1007/s00464-003-8118-9.
37. Ng VV, Booth MI, Stratford JJ, Jones L, Sohanpal J, Dehn TC. Laparoscopic anti-reflux surgery is effective in obese patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(7):696-702. doi:10.1308/003588407X205323.
38. Hahnloser D, Schumacher M, Cavin R, Cosendey B, Petropoulos P. Risk factors for complications of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 2002;16(1):43-47. doi:10.1007/s004640090119.
39. Varban OA, McCoy TP, Westcott C. A comparison of pre-operative comorbidities and post-operative outcomes among patients undergoing laparoscopic nissen fundoplication at high- and low-volume centers. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1121-1127. doi:10.1007/s11605-011-1492-z.
40. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14272-14279. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14272.
41. Morgenthal CB, Lin E, Shane MD, Hunter JG, Smith CD. Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? Preoperative prediction of long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2007;21(11):1978-1984. doi:10.1007/s00464-007-9490-7.
42. Lundell L, Bell M, Ruth M. Systematic review: laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in partial responders to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2014;20(3):804-813. doi:10.3748/wjg.v20.i3.804.
43. Koch OO, Antoniou SA, Kaindstorfer A, Asche KU, Granderath FA, Pointner R. Effectiveness of laparoscopic total and partial fundoplication on extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a randomized study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(5):387-391. doi:10.1097/SLE.0b013e31825efb5b.
44. Adaba F, Ang CW, Perry A, Wadley MS, Robertson CS. Outcome of gastro-oesophageal reflux-related respiratory manifestations after laparoscopic fundoplication. *Int J Surg.* 2014;12(3):241-244. doi:10.1016/j.ijsu.2014.01.005.
45. Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax.* 1998;53(11):963-968. doi:10.1136/thx.53.11.963.
46. Tolone S, Del Genio G, Docimo G, Bruscianno L, del Genio A, Docimo L. Objective outcomes of extra-esophageal symptoms following laparoscopic total fundoplication by means of combined multichannel intraluminal impedance pH-metry before and after surgery. *Updates Surg.* 2012;64(4):265-271. doi:10.1007/s13304-012-0171-2.
47. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: REVIEW: RESPIRATORY SYNDROMES IN GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):449-464. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03611.x
48. Broeders JA, Rijnhart-de Jong HG, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Gooszen HG. Ten-year outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2009;250(5):698-706. doi:10.1097/SLA.0b013e3181bcdad7.
49. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Impact of symptom-reflux association analysis on long-term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2011;98(2):247-254. doi:10.1002/bjs.7296.
50. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61(9):1340-1354. doi:10.1136/gutjnl-2011-301897.
51. Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: randomised clinical trial. The Netherlands Antireflux Surgery Study Group. *Lancet.* 2000;355(9199):170-174. doi:10.1016/s0140-6736(99)03097-4.
52. Kamolz T, Granderath FA, Pointner R. The outcome of laparoscopic antireflux surgery in relation to patients' subjective degree of compliance with former antireflux medication. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13(3):155-160. doi:10.1097/00129689-200306000-00003.
53. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(3):292-300. doi:10.1016/s1091-255x(99)80071-7.



54. Hamdy E, El Nakeeb A, Hamed H, El Hemaly M, ElHak NG. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease in non-responders to proton pump inhibitors. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(9):1557-1562. doi:10.1007/s11605-014-2584-3.
55. Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N, et al. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(8):1175-1182. doi:10.1111/nmo.12606.
56. Ohnmacht GA, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Failed antireflux surgery: results after reoperation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):2050-2054. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.01.019.
57. Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):602-610. doi:10.1007/s11605-008-0754-x.
58. Lei Y, Li JY, Jiang J, et al. Outcome of floppy Nissen fundoplication with intraoperative manometry to treat sliding hiatal hernia. *Dis Esophagus.* 2008;21(4):364-369. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00777.x.
59. Cowgill SM, Bloomston M, Al-Saadi S, Villadolid D, Rosemurgy AS 2nd. Normal lower esophageal sphincter pressure and length does not impact outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(6):701-707. doi:10.1007/s11605-007-0152-9.
60. Niu XP, Yu BP, Wang YD, et al. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(20):3124-3129. doi:10.3748/wjg.v19.i20.3124.
61. Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4302-4309. doi:10.3748/wjg.v21.i14.4302.
62. Eckardt VF. Does healing of esophagitis improve esophageal motor function?. *Dig Dis Sci.* 1988;33(2):161-165. doi:10.1007/BF01535727.
63. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159-168. doi:10.1007/s00535-011-0480-0.
64. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(2):119-124.
65. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(4):765-773. doi:10.1046/j.1365-2036.1997.00185.x.
66. Desai KM, Frisella MM, Soper NJ. Clinical outcomes after laparoscopic antireflux surgery in patients with and without preoperative endoscopic esophagitis. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(1):44-52. doi:10.1016/S1091-255X(02)00135-X.
67. Csendes A. Surgical treatment of Barrett's esophagus: 1980-2003. *World J Surg.* 2004;28(3):225-231. doi:10.1007/s00268-003-6986-8.
68. Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D, Zervos EE, Rosemurgy AS 2nd. Does Barrett's esophagus impact outcome after laparoscopic Nissen fundoplication?. *Am J Surg.* 2006;192(5):622-626. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.08.010.
69. Abbas AE, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Barrett's esophagus: the role of laparoscopic fundoplication. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):393-396. doi:10.1016/S0003-4975(03)01352-3.
70. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, Oleynikov D, Pellegrini CA. Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg.* 2003;238(4):458-466. doi:10.1097/01.sla.0000090443.97693.c3.
71. Tolone S, Limongelli P, Romano M, et al. The patterns of reflux can affect regression of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus after medical and surgical treatment: a prospective case-control study. *Surg Endosc.* 2015;29(3):648-657. doi:10.1007/s00464-014-3713-5.
72. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):476-486. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x.
73. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(2):86-96. doi:10.4292/wjgpt.v5.i2.86.
74. Heider TR, Behrns KE, Koruda MJ, et al. Fundoplication improves disordered esophageal motility. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(2):159-163. doi:10.1016/s1091-255x(02)00145-2.
75. Rydberg L, Ruth M, Lundell L. Does oesophageal motor function improve with time after successful antireflux surgery? Results of a prospective, randomised clinical study. *Gut.* 1997;41(1):82-86. doi:10.1136/gut.41.1.82.
76. Chrysos E, Tsiaoussis J, Zoras OJ, et al. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease patients with impaired esophageal peristalsis: total or partial fundoplication?. *J Am Coll Surg.* 2003;197(1):8-15. doi:10.1016/S1072-7515(03)00151-0.
77. Scheffer RC, Samsom M, Frakking TG, Smout AJ, Gooszen HG. Long-term effect of fundoplication on motility of the oesophagus and esophagogastric junction. *Br J Surg.* 2004;91(11):1466-1472. doi:10.1002/bjs.4759.
78. Jobe BA, Wallace J, Hansen PD, Swanstrom LL. Evaluation of laparoscopic Toupet fundoplication as a primary repair for all patients with medically resistant gastroesophageal reflux. *Surg Endosc.* 1997;11(11):1080-1083. doi:10.1007/s004649900534.
79. Karim SS, Panton ON, Finley RJ, et al. Comparison of total versus partial laparoscopic fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg.* 1997;173(5):375-378. doi:10.1016/S0002-9610(97)00078-0.
80. D'Alessio MJ, Rakita S, Bloomston M, et al. Esophagography predicts favorable outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication for patients with esophageal dysmotility. *J Am Coll Surg.* 2005;201(3):335-342. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.036.
81. Pizza F, Rossetti G, Del Genio G, Maffettone V, Bruscianno L, Del Genio A. Influence of esophageal motility on the outcome of laparoscopic total fundoplication [published correction appears in *Dis Esophagus.* 2008;21(1):78-85. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00756.x.
82. Riedl O, Gadenstätter M, Lechner W, Schwab G, Marker M, Ciovia R. Preoperative lower esophageal sphincter manometry data neither impact manifestations of GERD nor outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(7):1189-1197. doi:10.1007/s11605-009-0890-y.
83. Patti MG, Perretta S, Fisichella PM, et al. Laparoscopic antireflux surgery: preoperative lower esophageal sphincter pressure does not affect outcome. *Surg Endosc.* 2003;17(3):386-389. doi:10.1007/s00464-002-8934-3.
84. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, et al. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: a real added value?. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(10):1423-1431. doi:10.1111/nmo.12638.
85. Wang D, Patel A, Mello M, Shriver A, Gyawali CP. Esophagogastric junction contractile integral (EGJ-CI) quantifies changes in EGJ barrier function with surgical

- intervention. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(5):639-646. doi:10.1111/nmo.12757.
86. Fein M, Hagen JA, Ritter MP, et al. Isolated upright gastroesophageal reflux is not a contraindication for antireflux surgery. *Surgery.* 1997;122(4):829-835. doi:10.1016/s0039-6060(97)90094-5.
  87. Saraswat VA, Dhiman RK, Mishra A, Naik SR. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 1994;39(1):199-205. doi:10.1007/BF02090083.
  88. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Mason RJ. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg.* 1999;134(8):882-888. doi:10.1001/archsurg.134.8.882.
  89. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg.* 1986;204(1):9-20. doi:10.1097/0000658-198607000-00002.
  90. Gillen P, Thornton J, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TP. Implications of upright gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg.* 1994;81(2):239-240. doi:10.1002/bjs.1800810226.
  91. Mughal MM, Banciewicz J, Marples M. Oesophageal manometry and pH recording does not predict the bad results of Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 1990;77(1):43-45. doi:10.1002/bjs.1800770115.
  92. Meneghetti AT, Tedesco P, Galvani C, Gorodner MV, Patti MG. Outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication are not influenced by the pattern of reflux. *Dis Esophagus.* 2008;21(2):165-169. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00770.x.
  93. Hong D, Swanstrom LL, Khajanchee YS, Pereira N, Hansen PD. Postoperative objective outcomes for upright, supine, and bipositional reflux disease following laparoscopic nissen fundoplication. *Arch Surg.* 2004;139(8):848-854. doi:10.1001/archsurg.139.8.848.
  94. Power C, Maguire D, McAnena O. Factors contributing to failure of laparoscopic Nissen fundoplication and the predictive value of preoperative assessment. *Am J Surg.* 2004;187(4):457-463. doi:10.1016/j.amjsurg.2003.12.034.
  95. Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D, Arnaoutakis D, Molloy D, Rosemurgy AS. Upright, supine, or bipositional reflux: patterns of reflux do not affect outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 2007;21(12):2193-2198. doi:10.1007/s00464-007-9333-6.
  96. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(9):1956-1963. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00711.x.
  97. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55(10):1398-1402. doi:10.1136/gut.2005.087668.
  98. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006;93(12):1483-1487. doi:10.1002/bjs.5493.
  99. del Genio G, Tolone S, del Genio F, et al. Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(9):1491-1496. doi:10.1007/s11605-008-0583-y.
  100. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Manta R, Frazzoni L, Melotti G. Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance-pH monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc.* 2013;27(8):2940-2946. doi:10.1007/s00464-013-2861-3.
  101. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 1981; 80(2):285-291.
  102. Wayman J, Myers JC, Jamieson GG. Preoperative gastric emptying and patterns of reflux as predictors of outcome after laparoscopic fundoplication. *Br J Surg.* 2007;94(5):592-598. doi:10.1002/bjs.5465.
  103. Bais JE, Samsom M, Boudesteijn EA, van Rijk PP, Akkermans LM, Gooszen HG. Impact of delayed gastric emptying on the outcome of antireflux surgery. *Ann Surg.* 2001;234(2):139-146. doi:10.1097/0000658-200108000-00002.
  104. Farrell TM, Richardson WS, Halkar R, et al. Nissen fundoplication improves gastric motility in patients with delayed gastric emptying. *Surg Endosc.* 2001;15(3):271-274. doi:10.1007/s004640000365.
  105. Viljakka M, Saali K, Koskinen M, et al. Antireflux surgery enhances gastric emptying. *Arch Surg.* 1999;134(1):18-21. doi:10.1001/archsurg.134.1.18.

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 04.10.2020

**Autor corespondent:** Serghei Cumpătă, e-mail: serghei.cumpata@usmf.md

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Cumpătă S. Examinarea clinică și paraclinică pre-operatorie în chirurgia anti-reflux – determinarea factorilor predictivi (reviul literaturii) [Pre-operative clinical and paraclinical examination in anti-reflux surgery – determination of predictive factors (literature review)]. *Arta Medica.* 2020;76(3):82-91.



DOI: 10.5281/zenodo.4070076

UDC: 617.58:616.13-004.6



# TRATAMENTUL LEZIUNILOR POLISEGMENTARE ATEROSCLEROTICE ALE MEMBRELOR INFERIOARE LA PACIENȚII CU ISCHEMIE CRITICĂ PRIN FOLOSIREA METODEI HIBRID. REVISTA LITERATURII.

## HYBRID APPROACH IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTILEVEL PERIPHERAL ARTERY DISEASE AND CHRONICALLY THREATENED LIMB ISCHEMIA. LITERATURE REVIEW.

Sorin Barat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Catedra chirurgie nr.4., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Scopul lucrării a fost de a analiza datele și dovezile din sursele existente, referitor la ischemia cronică amenințătoare a extremității și rolul intervențiilor vasculare hibrid.

**Material și metode.** Au fost analizate publicații științifice, ce prezintă dovezi referitor la ischemia cronică amenințătoare ale membrelor și rolul metodei hibrid vasculare în tratamentul acesteia. În calitate de surse de căutare au fost utilizate Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie folosite la cautare: "hybrid vascular interventions", "multilevel atherosclerotic disease", "critical limb ischemia".

**Rezultate.** Au fost identificate 84 publicații științifice ce reflectă dovezi actuale referitor la ischemia cronică amenințătoare a extremităților și rolul intervențiilor vasculare hibrid.

**Concluzii.** Dovezile existente, despre rolul intervențiilor hibrid și ischemia cronică amenințătoare ale extremităților, reflectate în publicațiile existente sunt limitate, lăsând loc pentru noi cercetări în acest domeniu. Câteva dintre direcțiile prioritare de cercetare sunt: studierea factorilor de risc la pacienții cu ischemie cronică amenințătoare ale membrelor, studierea comparativă a eficacității diferitor strategii, tehnici sau tehnologii de revascularizare, în anumite subgrupuri de pacienți cu ischemie cronică amenințătoare ale extremităților prin prisma metodei de tratament hibrid.

**Cuvinte cheie:** Intervenție hibrid, leziune polisegmentară aterosclerotică, ischemie cronică amenințătoare a extremității.

### Summary

**Objectives.** The aim of the study was to analyze the existing data and evidence, regarding chronically threatened limb ischemia and the role of hybrid vascular interventions.

**Materials and methods.** Google Scholar and PubMed search engines were used to find data and evidence regarding chronically threatened limb ischemia and the role of hybrid vascular treatment. The following keywords were used for search: hybrid vascular interventions, multilevel atherosclerotic disease, critical limb ischemia.

**Results.** There were identified 84 publications that showed actual data and evidence regarding chronically threatened limb ischemia and the role of hybrid vascular treatment.

**Conclusions.** There is a limited body of data and evidence regarding chronically threatened limb ischemia and the role of hybrid vascular treatment, thus further new studies are needed to strengthen the already existing evidence. Some of the future research priorities are: refinement of risk factors in patients with chronically threatened limb ischemia, conduct comparative effectiveness studies directly comparing strategies, techniques and specific technologies of revascularization in well-defined subgroups of patients.

**Keywords:** Hybrid intervention, multilevel atherosclerotic disease, critically threatened limb ischemia.

### Introducere

Boala arterială periferică (BAP) a devenit o patologie tot mai des întâlnită pe mapamond. Deși majoritatea pacienților rămân asimptomatici, în circa 10% din cazuri se atestă ischemie cronică amenințătoare a extremității (ICAE) "de novo" [1]. În pofida progreselor la capitolul managementului factorilor de risc și a celor mai bune practici terapeutice, BAP, și mai ales ICAE, sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară

crescută, mai ales în țările cu venituri mici și medii. În cazul lipsei tratamentului, riscul de pierdere a membrului inferior cu ICAE este de aproximativ 25% la un an [2]. ICAE reprezintă stadiul final al aterosclerozei sistemice, fiind frecvent asociată cu morbiditate cardiovasculară semnificativă, care, la rândul său, duce la o mortalitate crescută din cauza ictusului și infarctului miocardic. În cazul neidentificării precoce a factorilor de risc și netratării comorbidităților, la pacienții cu ICAE, prognosticul

este, de obicei, nefavorabil, cu o rată a mortalității de 20-26% la un an de la diagnosticare [2, 3]. Conform datelor unui studiu efectuat pe 574 pacienți cu ICAE, ce nu au suportat revascularizări ale membrelor, după doi ani 31,6% au decedat de cauză cardiovasculară, iar 23% au necesitat amputații majore [4]. Scopul lucrării a fost de a analiza datele și doveziile din sursele existente, referitor la ischemia cronică amenințătoare a extremității și rolul intervențiilor hibrid vasculare.

### Material și metode

Au fost analizate publicații științifice ce prezintă dovezi referitor la ischemia cronică amenințătoare a membrelor și rolul metodei hibrid vasculare în tratamentul acesteia. În calitate de surse de căutare au fost utilizate Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie folosite la căutare au fost: "hybrid vascular interventions", "multilevel atherosclerotic disease", "critical limb ischemia".

### Rezultate

#### Definirea și descrierea severității bolii arteriale periferice

Termenul "ischemie critică" este considerat învechit, deoarece nu reușește să cuprindă spectrul deplin de pacienți evaluați și tratați pentru ICAE, în practica modernă. În schimb, a fost propus noul termen de ischemie cronică amenințătoare a extremităților (ICAE), ce include un grup mai extins și heterogen de pacienți cu niveluri diferite de ischemie, ce duc la împiedicarea cicatrizării ulcerelor, și creșterea riscului de amputație. Pentru a clarifica conceptul de ICAE, a fost propus de a exclude din populația la care se referă definiția următoarele: pacienții cu ulcere venoase pure, ischemia acută de membru, sindromul de "urnă" acută a piciorului (eng. *acute trash foot*), ischemie datorită emboliei, trauma acută, ulcerul necrotic necauzate de ateroscleroză (vasculite, colagenoze, boala Buerger, sindrom paraneoplastic, dermatoze, arterita actinică) [1].

#### Definiția anterioară de ischemie critică și conceptele noi

În anul 1982, un grup de lucru format din chirurghi vasculari, a definit ischemia critică ca ischemia de repaus cu o presiune maleolară <40 mmHg, sau necroza tisulară, cu o presiune maleolară <60 mmHg, la pacienții fără diabet zaharat [5]. Pacienții diabetici erau excluși din cauza efectelor de confuzie ale neuropatiei diabetice și predispunerea la infecții. Această definiție a fost dezbătută de mai mult timp, deoarece aceasta nu cuprindea un grup larg de pacienți cu risc de amputație și un diapazon mai mare de valori ale ischemiei. Astfel, în ultimele 5 decenii, pentru a completa această limitare, au fost elaborate multiple sisteme de clasificare ale ischemiei și leziunilor necrotice ale membrelor inferioare [6, 7]. Clasificările Fontaine și Rutherford sunt folosite pe larg de chirurghi vasculari, iar clasificările Wagner și Clasificarea Universității din Texas sunt mai des folosite de ortopezi, chirurghi podiatri, specialiști în piciorul diabetic. Puterea și limitările fiecărei clasificări au fost pe larg discutate în publicațiile de referință [8-12]. Deși fiecare din aceste sisteme de clasificare își are avantajele sale, folosirea multiplelor clasificări a împiedicat elaborarea algoritmilor optime de tratament. De asemenea, aceasta a dus la fragmentarea și variabilitatea spectrului de atitudini terapeutice adresate leziunilor necrotice, la pacienții atât diabetici, cât și nondiabetici cu ICAE [1]. Definițiile descrise au fost elaborate, în primul rând, pentru a descrie pacienții ce suferă de leziuni ischemice pure, cauzate de ateroscleroză. Factorul de risc predominant, atunci, era fumatul, aceasta fiind perioada de până la epidemia

globală a diabetului zaharat (DZ). Astfel, aceste definiții au fost elaborate reieșind din modelul "ischemic-dominant" al amenințării membrului inferior. Reieșind din faptul că acum majoritatea pacienților cu ICAE sunt diabetici, este necesar de a lua în considerație perfuzia absolută, în contextul neuropatiei, caracteristicilor plăgii și infecției. Pentru a satisface noile necesități, Comitetul de formare a ghidurilor, pentru membrele inferioare al Societății de Chirurgie Vasculară (eng. *SVS Lower Extremity Guidelines Committee*) a elaborat Sistemul de clasificare al membrului inferior amenințat al Societății de Chirurgie Vasculară (eng. *SVS Lower Extremity Threatened Limb Classification System*). Acest sistem stratifică riscul de amputație în dependență de extinderea leziunii necrotice (ulcerului), gradul de ischemie, prezența și severitatea infecției (WIFI = eng., *Wound, Ischemia, foot Infection*) [8]. Sistemul de clasificare WIFI are o corelație puternică cu evoluția clinică. Aici menționăm rata de supraviețuire, fără amputare, la un an și timpul de cicatrizare a leziunilor necrotice [13-23]. Astfel, ghidul elaborat, în comun, de către Societatea de Chirurgie Vasculară (*Society for Vascular Surgery*), Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară (*European Society for Vascular Surgery*), și Federația Mondială a Societăților Vasculare (*World Federation of Vascular Societies*) a propus ca, prin definiție, ICAE să cuprindă un grup mai mare și mai heterogen de pacienți, cu grad variat de ischemie, ce poate încetini cicatrizarea leziunilor necrotice, măbind riscul de amputație. Diagnosticul de ICAE necesită obiectivizarea bolii arteriale periferice (BAP) în asociere cu durerea ischemică de repaus sau prezența leziunii necrotice (ulcer sau gangrenă). Durerea de repaus, tipic, afectează antepiciorul, este agravată în poziție culcată, dar scade în intensitate luând poziție forțată prin lăsarea piciorului în jos. Durerea ar trebui să fie prezentă nu mai puțin de 2 săptămâni, și să fie asociată cu cel puțin un parametru hemodinamic anormal. Acești parametri includ un indice maleolo-brahial (IMB) < 0,4 (folosind artera *dorsalis pedis* și *tibialis posterior*), presiunea maleolară maximală <50 mmHg, presiunea digitală absolută <30 mmHg, presiunea parțială transcutanată a oxigenului (TcPo<sub>2</sub>) <30 mmHg, și undă pulsatilă minimală sau absentă la înregistrările puls-volumului (echivalentul gradului de ischemie WIFI gradul 3) [1]. Pierderea de țesut cauzată de ICAE include gangrena oricărei părți a piciorului sau ulcer, ce nu se cicatrizează timp de minim 2 săptămâni. Acestea trebuie completate cu date obiective ale BAP semnificative. Această definiție exclude ulcerul pure neuropatic, traumatic, venoase, unde lipsește componentul ischemic [1]. Date recente sugerează că sistemul de clasificare WIFI poate fi folosit pentru selectarea pacienților care vor beneficia de intervenție de revascularizare deschisă sau endovasculară [24, 25]. Astfel, determinarea, cu acuratețe, a stadiului severității amenințării membrului este fundamentală, folosind ca instrument sistemul de clasificare al membrului amenințat, al Societății de Chirurgie Vasculară, acesta fiind bazat pe gradele sistemului WIFI. Testele hemodinamice sunt necesare pentru descrierea ICAE, de preferință fiind determinarea presiunii digitale [1]. *Revascularizarea bazată pe dovezi* (rom. RBD = eng. *EBR - Evidence Based Revascularization*) ține de trei axe independente: Riscul pacientului, Severitatea afectării membrului și Complexitatea anatomică (eng., *PLAN - Patient risk, Limb severity, and ANatomic complexity*) [1]. Pacienții cu risc mediu și înalt se definesc prin estimarea mortalității periprocedurale și supraviețuirea la 2 ani. Astfel, se va defini că, un pacient cu risc chirurgical mediu, ce suferă de ICAE, va



avea o mortalitate periprocedurală <5% și supraviețuirea la 2 ani >50%. Iar un pacient va fi cu risc chirurgical înalt, atunci când mortalitatea periprocedurală anticipată este ≥5%, sau rata de supraviețuire la 2 ani este ≥50% [1]. Severitatea leziunii membrului va fi estimată conform sistemului de clasificare WIF1 [8]. Grupul de inițiativă GVG (eng., *Global Vascular Group*) a propus un sistem nou de clasificare anatomică a leziunilor – GLASS (eng., *Global Anatomic Staging System*), care precută definirea traseului arterial țintă – TAP (eng., *Target Artery Path*), iar apoi estimează *patența bazată pe membru* (eng., *Limb-Based Patecy*); acestea rezultă în formarea a trei stadii de complexitate a intervenției. Strategia de revascularizare optimă va fi influențată și de disponibilitatea autogrefei venoase pentru by-pass [1]. Traseul arterial țintă reprezintă soluția de continuitate arterială selectată începând cu ligamentul inghinal până la maleole. Selectarea traseului arterial țintă se va face ținând cont de arterele infrageniculate mai puțin afectate, dar poate fi bazat și pe principiul revascularizării angiosomale. Patența bazată pe membru reprezintă persistența patenței traseului arterial țintă, iar scopul primar este restabilirea continuității de flux arterial până la plantă [1]. Modificatorul pedal al leziunilor inframaleolare, descrie statutul vaselor inframaleolare (inclusiv porțiunea terminală a arterei peronei), ce vascularizează planta [1].

#### **Epidemiologia și factorii de risc pentru ischemia cronică amenințătoare ale extremităților**

În anul 2010, estimările sugerau că >200 milioane de oameni din lume suferă de BAP. Această cifră reprezintă o creștere cu 23,5% față de anul 2000. Se consideră că această creștere este asociată cu îmbătrânirea populației și creșterea prevalenței factorilor de risc, în special a diabetului zaharat [26]. Bărbații au o prevalență mai mare a BAP în țările cu venituri mari, iar femeile au o prevalență crescută în țările cu venituri mici și medii [26]. Datele epidemiologice ale BAP și, în special, ICAE sunt foarte limitate. Un studiu japonez a demonstrat o prevalență foarte joasă (1.4%) a indicelui maleolo-brahial (IMB) cu valori <0.9 la persoane mai în vârstă de 40 ani [27]. Un studiu de cohortă efectuat pe 4055 bărbați și femei din China, cu vârsta >60 ani, a demonstrat o prevalență a BAP (IMB<0.9) de 2.9% și de 2.8%, respectiv [28]. Un alt studiu de cohortă asupra 1871 persoane mai tinere de 65 ani, din două țări din Africa Centrală, a demonstrat o prevalență totală a BAP de 14.8% [29]. Există dovezi suficiente ce susțin faptul că BAP este mai frecvent întâlnită la persoanele de rasă negroidă, decât la rasa caucaziană [30-33]. Conform unui studiu de meta-analiză din SUA, prevalența BAP la bărbați varia de la 6.5% (vârsta cuprinsă 60-69 ani) la 11.6% (vârsta 70-79 ani), și 29.4% (>80 ani). La fel, s-a atestat creșterea prevalenței BAP, în raport cu vârsta, la femei (5.3%, 11.5% și 24.7%, pe categoriile de vârstă respective) [34].

#### **Factorii de risc pentru boala arterială periferică**

Factorii de risc modificabili au fost studiați pentru țările cu venituri mari, și aceștia includ fumatul, diabetul zaharat, boala hipertensivă, hipercolesterolemia, și poluarea atmosferică [26]. Fumatul este un factor de risc important în dezvoltarea și progresarea BAP. Deși rata fumatului scade în țările cu venituri mari, acest lucru nu se întâmplă în țările cu venituri joase și mijlocii. Diabetul zaharat este, de asemenea, asociat cu dezvoltarea BAP, iar riscul crește odată cu durata diabetului. Pacienții diabetici cu BAP au un risc sporit de amputație a membrului [35, 36]. Creșterea cu pași rapizi a prevalenței diabetului zaharat tip II, în toată lumea, este alarmantă, și se

pare că va avea un impact semnificativ atât asupra incidenței și prevalenței BAP și ICAE, cât și asupra morbidității asociate acestora [1]. Legătura între obezitate și BAP este inconsistentă. Mai multe studii au sugerat existența așa numitului “paradox al obezității”, ce constă în rate mai scăzute ale BAP odată cu creșterea indicelui masei corporale [37]. Alte studii, care au făcut ajustări pentru fumat, au arătat o corelație pozitivă dintre indicii masei corporale și BAP [38]. Hipertensiunea arterială este asociată cu dezvoltarea BAP, astfel, reprezentând un alt factor de risc des întâlnit în rândurile populației adulte [1]. Asocierea dintre dislipidemie și progresarea aterosclerozei a fost pe larg studiată. Astfel, nivelurile crescute de colesterol total și LDL-colesterol (lipoproteină cu densitate scăzută) reprezintă un factor de risc pentru BAP. Nivelurile reduse ale HDL-colesterol (lipoproteină cu densitate înaltă), la fel, sunt asociate cu o rată crescută a mortalității la pacienții cu BAP [39]. Insuficiența renală cronică, în special în faza terminală, este un factor de risc puternic pentru dezvoltarea BAP și pierderea de membre, mai ales dacă este asociat diabetul zaharat. Acești pacienți prezintă o calcinoză arterială avansată și un pattern de afectare periferică distală [37]. Date recente sugerează influența poluării atmosferice cauzată de motoarele automobilelor, uzine, arderea lemnului, unor procese industriale, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare crescute [40]. Asocierea dintre consumul de alcool și BAP este inconsistentă, făcând dificilă trasarea unor concluzii [41]. Inflamația cronică, caracterizată prin nivele ridicate ale proteinei C-reactive și a altor marcheri biologici ai inflamației, a fost asociată cu BAP [37]. Câteva studii de cohortă au arătat niveluri crescute de homocisteină la pacienții cu BAP, deși beneficiile suplimentului cu folat par a fi neglijabile [37].

#### **Incidența și prevalența ischemiei cronice amenințătoare ale extremităților**

După cum a mai fost menționat anterior, date robuste referitor la epidemiologia ICAE sunt foarte puține, mai ales în țările cu venituri mici și medii [1]. Conform analizei unei baze de date din SUA, ce cuprinde aproximativ 12 milioane de oameni cu vârsta peste 40 ani, care au fost tratați în perioada anilor 2003-2008, prevalența și incidența anuală a ICAE a constituit 1.33% și 0.35%, respectiv. Aceasta reprezintă aproximativ 3500 cazuri noi per un milion de populație pe an [42]. De mai mulți ani, incidența anuală a “ischemiei critice” număra 500-1000 cazuri noi per milion de indivizi în țările vestice [43]. Din păcate, nu sunt date epidemiologice contemporane de încredere, ce ar lua în considerare schimbările recente ale modului de viață (cum ar fi reducerea ratei fumatului), identificarea și managementul factorilor de risc cardiovascular, prevalența obezității și diabetului zaharat, creșterea speranței la viață. În anul 2013, o meta-analiză ce cuprindea 6 studii, cu aproximativ 83000 pacienți, a arătat o prevalență a ischemiei cronice severe a membrelor (definită conform stadiilor Fontaine, presiune maleolară <70 mmHg, IMB <60 ) de 0,74% (interval de confidență de 95%, 0.26-1.46), cu heterogenitate crescută între studii (prevalența, 0.11-1.59%) [44]. În unele țări, inclusiv Anglia, incidența amputațiilor neasociate cu diabetul zaharat este în scădere [45]. Dar, oricum, în majoritatea țărilor, incidența amputațiilor asociate de diabet zaharat este în creștere [46].

#### **Amputațiile și ischemia cronică amenințătoare ale extremităților**

În SUA, în anul 2015, un număr de 504 000 indivizi (din totalul de 295.5 milioane) trăiau cu o amputație majoră

suportată din cauza BAP. Prognozele sugerează că această cifră se va dubla până în anul 2050 [47]. Alt studiu a arătat că în Minnesota, SUA, în perioada 2005-2008 incidența anuală a amputațiilor de membre, de cauză ischemică (au fost excluse traumele și cancerul) a fost de 20 la 100 000, în pofida faptului că acest stat se consideră unul cu rate scăzute ale morbidității cardiovasculare [48]. O revizuire sistemică a demonstrat că rata de amputații majore varia considerabil (3.6-68.4 per 100000 populație pe an) în lume, probabil din cauza diferențelor etnice, a deprăvirilor sociale, și în special, a prevalenței diabetului zaharat [49]. Oricum, în majoritatea țărilor, incidența amputațiilor de membre inferioare, cauzată de diabet zaharat, este în creștere [46].

#### **Evoluția naturală a ischemiei cronice amenințătoare a extremităților netratate**

O meta-analiză (13 studii și 1527 pacienți) asupra evoluției naturale a ICAE netratate a observat că, în perioada mediană de "follow-up", de 12 luni, atât rata mortalității, cât și rata de amputație (per pacient), au constituit 22%, deși s-a constatat o heterogenitate crescută între studii [2]. Ce ține de progresia BAP, un studiu a arătat că doar 5-10% dintre pacienți cu BAP asimptomatic sau claudicație intermitentă vor dezvolta ICAE într-o perioadă de 5 ani [50]. Un alt studiu de meta-analiză sugerează această rată de progresare a bolii ca fiind semnificativ mai mare, ajungând la 21% (12-29%) timp de 5 ani [51]. Aproximativ 50% din pacienții cu ICAE la prezentare nu au avut un istoric de BAP până la eveniment [52, 53]. Un raport publicat recent – VASCUNET – a arătat diferențe foarte mari dintre ratele de amputații, dar o tendință spre diminuarea ratei de amputații majore în 12 țări europene și australian-asiatice, în perioada anilor 2010-2014 [54]. La pacienții cu BAP, riscul de a dezvolta ICAE este mai mare la bărbați, la fel și la pacienții ce au suferit ictus sau suferă de insuficiență cardiacă, sau la cei cu diabet zaharat [42]. Riscul de amputație este înalt la pacienții cu ICAE, chiar și la cei ce au suportat intervenții de revascularizare a membrului [55]. Conform unui studiu de analiză, ratele amputațiilor la 4 ani au constituit 12.1%, 35.3%, și 67.3% pentru clasele Rutherford, respectiv clasa 4, clasa 5 și clasa 6 [56]. ICAE este, de obicei, consecința afectării ocluzive arteriale aterosclerotice polisegmentare [1].

#### **Rolul intervențiilor hibrid vasculare**

Primul raport cu privire la combinarea intervențiilor endovasculare cu revascularizările deschise a avut loc în 1970. Aceste intervenții erau efectuate la pacienții cu risc înalt, și includeau angioplastia de arteră iliacă donor, urmată de un by-pass femuro-femural. Aceste intervenții erau, de obicei, efectuate etapizat, astfel, radiologii intervenționiști efectuând etapa endovasculară [57, 58]. În ultimele decenii, chirurgii vasculari au înșușit performanța intervențiilor endovasculare, acestea fiind efectuate în sălile de operație, iar combinarea acestora cu revascularizările deschise au creat așa-numitele intervenții hibrid [59]. Procedeele hibrid simple și complexe permit revascularizarea leziunilor polisegmentare la pacienții cu risc înalt, cu patențe satisfăcătoare, și salvarea extremităților. Acestea constituiau, în perioada publicării studiului din referință, până la 15% din toate intervențiile de revascularizare [60]. Deși termenul "hibrid" nu a fost folosit în rapoartele mai timpurii, acesta a început să fie folosit tot mai des, în special pentru a descrie reconstrucțiile polisegmentare simultane, combinând tehnicile endovasculare și revascularizările deschise [61, 62]. Reconstrucțiile polisegmentare, folosind ambele tehnici, erau

efectuate simultan sau etapizat. Rapoartele ce descriu intervențiile hibrid, de obicei, includ o varietate de situații clinice, succesivitate variabilă în timp a intervențiilor endovasculare și a celor deschise, aspecte tehnice ale intervențiilor, cât și diferențele în terminologia folosită, fapt ce face efectuarea studiilor comparative foarte complicată [63, 64]. Un studiu ce compară intervențiile hibrid cu revascularizările deschise sugerează că leziunile polisegmentare aterosclerotice ocluzive infrainghinale pot fi tratate cu succes prin folosirea metodei hibrid, cu o perioadă de spitalizare mai scurtă, dar cu eficacitate similară pe termen scurt și lung, în comparație cu revascularizarea deschisă. Intervențiile hibrid ar trebui să fie de elecție în cazul prezenței leziunilor polisegmentare ocluzive infrainghinale, la pacienții cu risc chirurgical înalt [65]. Mai mult ca atât, aceste intervenții largesc scopurile tratamentului și trebuie utilizate maximal. Se observă o reducere a pierderilor de sânge, scurtarea duratei intervenției, reducerea traumatismului intervenției, astfel, ducând la reducerea riscurilor complicațiilor și ameliorarea rezultatelor postoperatorii. La fel, timpul de spitalizare este mai scurt. Astfel, intervențiile hibrid pot fi avantajoase din perspectiva siguranței și a economiei medicale, dar, pe de altă parte, sunt costisitoare investițiile în utilaj și consumabile, pentru efectuarea intervențiilor hibrid [66]. Conform rezultatelor unui studiu, deși populația intervenită hibrid era mai în vârstă și cu o rată semnificativ mai mare de comorbidități, ratele de succes în ambele grupuri (hibrid și deschis), au fost similare (99% vs 99%). La fel, au fost similare și ratele morbidităților (3% vs 5%;  $P=0.55$ ), ratele mortalităților (1.1% vs 1.4%;  $P=0.85$ ), și patența primară la trei ani (91% vs 97%;  $P=0.29$ ). Mai mult ca atât, durata totală a spitalizării și durata aflării în terapia intensivă erau considerabil mai mici în grupul hibrid (3.9 vs 9.4 zile;  $P=0.005$ ) [67]. Intervențiile hibrid au mărit enorm posibilitățile chirurgiei vasculare. Aceste intervenții reduc timpul și amploarea operației, durata de spitalizare, măbind confortul pentru pacienții cu risc înalt. Folosirea metodei hibrid permite revascularizarea eficientă a leziunilor de tip "inflow", obținând rezultate bune pe termen scurt și mediu, cu o rată joasă de complicații [68]. Intervențiile hibrid reprezintă o abordare tehnică nouă în tratamentul ischemiei critice a extremităților. În cadrul Departamentului de chirurgie vasculară a Spitalului Universitar Central din Helsinki, numărul intervențiilor hibrid a crescut de la 4 în anul 2004, la 73 în anul 2011. Intervenții asupra segmentului de "inflow" au fost în 60% cazuri, iar asupra segmentului de "outflow" – în 40% cazuri. Proporția componentului endovascular, efectuat de chirurgul vascular, a crescut de la 0% în anul 2004, la 86.3% în anul 2011 [69]. Un studiu care redă experiența tratamentului endovascular și deschis al leziunilor arteriale polisegmentare TASC D, sugerează că intervențiile hibrid reprezintă o opțiune efektivă și durabilă pentru pacienții cu BAP polisegmentară. Astfel, rata patenței primare la 6, 12 și 24 luni a constituit, respectiv, 94%, 70% și 70%, iar rata păstrării extremității a fost de 100% după 24 luni. Ratele de supraviețuire la 6, 12 și 24 luni au constituit – 95%, 88% și 88%, respectiv [70]. La pacienții cu leziuni multisegmentare, care concomitent au și leziunea arterei femurale comune, endarterectomia din acesta poate fi combinată cu stentarea de arteră iliacă. Această tehnică a înlocuit aproape deplin by-passul deschis. Astfel, intervențiile hibrid aduc rezultate bune de salvare a extremităților, cu o mortalitate și morbiditate cel puțin egală sau chiar mai mică comparativ cu by-passul [71]. Intervențiile hibrid, conform datelor unui studiu

efectuat pe 1480 pacienți, au demonstrat rezultate perioperatorii superioare comparativ cu by-passul deschis în revascularizarea segmentului femuro-popliteu, dar studii adiționale sunt necesare pentru evaluarea rezultatelor pe termen lung. La compararea grupurilor, by-passurile cu autovenă erau asociate cu durata cea mai mare de intervenție ( $P < 0.001$ ), pe de altă parte, intervențiile hibrid erau asociate cu rate semnificativ reduse de reintervenție ( $P = 0.017$ ) și reinternare ( $P = 0.007$ ). Pacienții cu by-passuri sintetice aveau rata de reinternare mai mare decât la pacienții tratați hibrid (OR, 1,148 [1.00-2.17]). Intervențiile hibrid erau asociate cu o rată a morbidității mai mică în comparație cu by-passurile cu autovenă (OR, 1.38 [1-1.9]) și cu grefă sintetică (OR, 1.77 [1.3-2.38]) [72]. Tratamentul leziunilor polisegmentare infrainghinale, deseori, necesită revascularizare completă a tuturor segmentelor, cu restabilirea fluxului pulsatil spre plantă. Deseori, revascularizarea doar a unui segment nu este suficientă și, rareori, duce la ameliorarea durerii și ischemiei de repaus sau la cicatrizarea ulcerelor necrotice sau a gangrenei [73]. Tratamentul chirurgical vascular convențional al leziunilor polisegmentare necesită revascularizări extinse, de lungă durată, asociate, de obicei, cu morbiditate și mortalitate semnificativă, astfel, fiind rezervate pacienților mai "tineri", din punct de vedere fiziologic [74]. Intervențiile hibrid, astfel, oferă soluția optimă pentru leziunile polisegmentare, prin abordarea endovasculară a leziunilor de "inflow" sau "outflow", în combinație cu reconstrucția deschisă, în aceeași sedință [75, 76]. Antoniou și colegii, într-un studiu efectuat pe o cohortă heterogenă de pacienți (47% pacienți cu ischemie critică), folosind diferite tipuri de tehnici de revascularizare, a raportat rate ale patențelor primare și secundare la 12 luni, de 71% și 98%, respectiv [77]. Matsagkas și colegii au raportat rezultate imediate și pe termen mediu a intervențiilor hibrid efectuate la membrele inferioare, la pacienții cu ischemie critică. Patențele primare și secundare la 24 luni au constituit 93.2% și 95.5%, respectiv [78]. Controneo și colegii au urmărit 44 pacienți (24 claudicanti și 20 cu ischemie critică a extremității)

după intervenții hibrid, și au raportat rate ale patențelor primare și secundare la 2 ani de 79.1% și 86.1%, respectiv [79]. Chang și colegii au raportat rezultate satisfăcătoare, pe termen lung, a intervențiilor hibrid. Ratele patențelor primare, primare asistate și secundare au constituit 60%, 97% și 98%, respectiv [80]. Kashyap et al, a raportat un număr semnificativ de ocluzii aortoiliace, dintre care în 21% cazuri au avut nevoie de intervenții hibrid, majoritatea implicând endarterectomii. Au fost reportate rezultate similare comparativ cu by-passurile deschise [81]. Intervențiile hibrid permit o abordare, cu incizii minime, a revascularizării pacienților cu risc înalt, având rezultate comparabile atât cu intervențiile endovasculare, cât și cu intervențiile convenționale de revascularizare. Endarterectomia din artera femurală comună a constituit elementul cheie în reconstrucțiile hibrid complexe. Mai mult ca atât, abordurile brahial sau multiplu sunt destul de des practicate la acești pacienți [81-83]. În Republica Moldova, printre lucrările științifice autohtone, am identificat o publicație pe tematica respectivă (intervenții vasculare hibride) datată cu 2012 [84]. În anul 2015, în cadrul Spitalului Clinic Republican, a fost efectuată prima intervenție hibrid simultană, în sala hibrid vasculară, de stentare de arteră iliacă și by-pass femuro-popliteu cu grefă autovenoasă, de către echipa de chirurși vasculari/endovasculari Barat S., Țurcan A., Oțel E [85].

### Concluzii

Dovezile existente despre rolul intervențiilor hibrid și ischemia cronică amenințătoare a extremităților, reflectate în publicațiile existente, sunt limitate, lăsând loc pentru noi cercetări în acest domeniu. Câteva dintre direcțiile prioritare de cercetare sunt: studierea factorilor de risc la pacienții cu ischemie cronică amenințătoare a membrelor, studierea comparativă a eficacității diferitor strategii, tehnici sau tehnologii de revascularizare, în anumite subgrupuri de pacienți cu ischemie cronică amenințătoare a extremităților, prin prisma metodei hibrid de tratament.

### Bibliografie

- Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia [published correction appears in J Vasc Surg. 2019 Aug;70(2):662]. J Vasc Surg. 2019;69(6S):3S-125S.e40. doi:10.1016/j.jvs.2019.02.016.
- Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2015;62(6):1642-51.e3. doi:10.1016/j.jvs.2015.07.065
- Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. The I.C.A.I. Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). The Study Group of Critical Chronic Ischemia of the Lower Extremities. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1997;14(2):91-95.
- Marston WA, Davies SW, Armstrong B, et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. J Vasc Surg. 2006;44(1):108-114. doi:10.1016/j.jvs.2006.03.026
- Jamieson C. The definition of critical ischaemia of a limb. Br J Surg. 1982;69 Suppl:S1.
- Thompson MM, Sayers RD, Varty K, Reid A, London NJ, Bell PR. Chronic critical leg ischaemia must be redefined. Eur J Vasc Surg. 1993;7(4):420-426. doi:10.1016/s0950-821x(05)80260-9
- Hafner J, Schaad I, Schneider E, Seifert B, Burg G, Cassina PC. Leg ulcers in peripheral arterial disease (arterial leg ulcers): impaired wound healing above the threshold of chronic critical limb ischemia. J Am Acad Dermatol. 2000;43(6):1001-1008. doi:10.1067/mjd.2000.108375
- Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). J Vasc Surg. 2014;59(1):220-34.e342. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003
- Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. Circulation. 1991;84(4 Suppl):IV1-IV26.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9501):1925-1934. doi:10.1016/S0140-6736(05)67704-5.
- Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy [published correction appears in J Vasc Surg. 2010 Dec;52(6):1751. Bhattachary, V [corrected to Bhattacharya, V]]. J Vasc Surg. 2010;51(5 Suppl):S5-17S. doi:10.1016/j.jvs.2010.01.073



12. Shishehbor MH, Hammad TA, Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Rocha-Singh KJ. An analysis of IN.PACT DEEP randomized trial on the limitations of the societal guidelines-recommended hemodynamic parameters to diagnose critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016;63(5):1311-1317. doi:10.1016/j.jvs.2015.11.042
13. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg* 2014;60:1535-41.
14. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg.* 2015;61(4):939-944. doi:10.1016/j.jvs.2014.11.045
15. Causey MW, Ahmed A, Wu B, et al. Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program. *J Vasc Surg.* 2016;63(6):1563-1573.e2. doi:10.1016/j.jvs.2016.01.011
16. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, Meng Y, Wyers MC, Hamdan AD, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;64(3): 616-22.
17. Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg.* 2017;66(2):488-498.e2. doi:10.1016/j.jvs.2017.01.063
18. Conte, M. S., Geraghty, P. J., Bradbury, A. W., Hevelone, N. D., Lipsitz, S. R., Moneta, G. L., Nehler, M. R., Powell, R. J., & Sidawy, A. N. (2009). Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 50(6), 1462-1473.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.09.044>
19. Beropoulos E, Stavroulakis K, Schwindt A, Stachmann A, Torsello G, Bisdas T. Validation of the Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) classification system in nondiabetic patients treated by endovascular means for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016;64(1):95-103. doi:10.1016/j.jvs.2016.01.040
20. Darling JD, McCallum JC, Soden PA, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system following infrapopliteal endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016;64(3):616-622. doi:10.1016/j.jvs.2016.03.417
21. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2017;65(6):1698-1705.e1. doi:10.1016/j.jvs.2016.12.123
22. Ward R, Dunn J, Clavijo L, Shavelle D, Rowe V, Woo K. Outcomes of Critical Limb Ischemia in an Urban, Safety Net Hospital Population with High WIFI Amputation Scores. *Ann Vasc Surg.* 2017;38:84-89. doi:10.1016/j.avsg.2016.08.005
23. Tokuda T, Hirano K, Sakamoto Y, et al. Use of the Wound, Ischemia, foot Infection classification system in hemodialysis patients after endovascular treatment for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2018;67(6):1762-1768. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.037
24. Ramanan B, Ahmed A, Wu B, et al. Determinants of midterm functional outcomes, wound healing, and resources used in a hospital-based limb preservation program. *J Vasc Surg.* 2017;66(6):1765-1774. doi:10.1016/j.jvs.2017.05.102
25. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, et al. Characteristics and clinical outcomes of repeat endovascular therapy after infrapopliteal balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(3):505-514. doi:10.1002/ccd.27238
26. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-1340. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0
27. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, et al. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(9):966-973. doi:10.5551/jat.22608
28. Sheng CS, Li Y, Huang QF, Kang YY, Li FK, Wang JG. Pulse waves in the lower extremities as a diagnostic tool of peripheral arterial disease and predictor of mortality in elderly Chinese. *Hypertension* 2016;67(3):527-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06666
29. Desormais I, Aboyans V, Guerchet M, et al. Prevalence of peripheral artery disease in the elderly population in urban and rural areas of Central Africa: the EPIDEMCA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(11):1462-1472. doi:10.1177/2047487314557945
30. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88(3):837-845. doi:10.1161/01.cir.88.3.837
31. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1506-1512. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.060
32. Guerchet M, Aboyans V, Mbelesso P, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in elder general population of two cities of Central Africa: Bangui and Brazzaville. *J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(2):164-169. doi:10.1016/j.ejvs.2012.05.019
33. Forbang NI, Hughes-Austin JM, Allison MA, Criqui MH. Peripheral artery disease and non-coronary atherosclerosis in Hispanics: another paradox?. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(3):237-243. doi:10.1016/j.pcad.2014.07.008
34. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(11):1449-1472. doi:10.1161/CIR.0b013e31824c39ba
35. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 1999;22(6):951-959. doi:10.2337/diacare.22.6.951
36. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODALE Study. *Diabetologia.* 2008;51(5):747-755. doi:10.1007/s00125-008-0940-0
37. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease [published correction appears in *Circ Res.* 2015 Jun 19;117(1):e12]. *Circ Res.* 2015;116(9):1509-1526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849
38. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(9):1036-1043. doi:10.1093/aje/kwr228
39. Martinez-Aguilar E, Orbe J, Fernández-Montero A, et al. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1527-1533.e1. doi:10.1016/j.jvs.2017.04.056
40. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2016 Aug 13;388(10045):660]. *Lancet.* 2016;388(10045):696-704. doi:10.1016/S0140-6736(16)00378-0



41. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol.* 2002;155(4):332-338. doi:10.1093/aje/155.4.332
42. Nehler MR, Duval S, Diao L, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):686-95. e2. doi:10.1016/j.jvs.2014.03.290
43. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007;26(2):81-157.
44. Biancari F. Meta-analysis of the prevalence, incidence and natural history of critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2013;54(6):663-669.
45. Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME, Valabhji J, Majeed A, Millett C. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2592-2597. doi:10.2337/dc10-0989
46. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One.* 2014;9(1):e86405. Published 2014 Jan 28. doi:10.1371/journal.pone.0086405
47. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Trivison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(3):422-429. doi:10.1016/j.apmr.2007.11.005
48. Peacock JM, Keo HH, Duval S, et al. The incidence and health economic burden of ischemic amputation in Minnesota, 2005-2008. *Prev Chronic Dis.* 2011;8(6):A141.
49. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, et al. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med.* 2011;28(10):1144-1153. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x
50. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113(11):e463-e654. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526
51. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(3):395-403. doi:10.1016/j.ejvs.2015.10.022
52. Nehler MR, Hiatt WR, Taylor LM Jr. Is revascularization and limb salvage always the best treatment for critical limb ischemia? *J Vasc Surg.* 2003;37(3):704-708. doi:10.1067/mva.2003.142
53. Nehler MR, McDermott MM, Treat-Jacobson D, Chetter I, Regensteiner JG. Functional outcomes and quality of life in peripheral arterial disease: current status. *Vasc Med.* 2003;8(2):115-126. doi:10.1191/1358863x03vm483ra
54. Behrendt CA, Sigvant B, Szeberin Z, et al. International Variations in Amputation Practice: A VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(3):391-399. doi:10.1016/j.ejvs.2018.04.017
55. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thureson M, Sigvant B, Kragsterman B, Johansson S, et al. Amputation rates, mortality, and pre-operative comorbidities in patients revascularised for intermittent claudication or critical limb ischaemia: a population based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(4):480-6. doi:10.1016/j.ejvs.2017.07.005
56. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J.* 2015;36(15):932-938. doi:10.1093/eurheartj/ehv006
57. Porter JM, Eidemiller LR, Dotter CT, Rösch J, Vetto RM. Combined arterial dilatation and femorofemoral bypass for limb salvage. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;137:409-12.
58. Kadir S, Smith GW, White RI Jr, et al. Percutaneous transluminal angioplasty as an adjunct to the surgical management of peripheral vascular disease. *Ann Surg.* 1982;195(6):786-795. doi:10.1097/0000658-198206000-00016
59. Dougherty MJ, Young LP, Calligaro KD. One hundred twenty-five concomitant endovascular and open procedures for lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg.* 2003;37(2):316-322. doi:10.1067/mva.2003.116
60. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1425-1435.e1. doi:10.1016/j.jvs.2010.01.092
61. Reed AB. Endovascular as an open adjunct: use of hybrid endovascular treatment in the SFA. *Semin Vasc Surg.* 2008;21(4):200-203. doi:10.1053/j.semvascsurg.2008.11.006
62. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G, Fonio P, Nessi F, Gandini G. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(3):355-361. doi:10.1007/s00270-005-0296-5
63. Nelson PR, Powell RJ, Schermerhorn ML, et al. Early results of external iliac artery stenting combined with common femoral artery endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2002;35(6):1107-1113. doi:10.1067/mva.2002.124374
64. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G, Fonio P, Nessi F, Gandini G. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(3):355-361. doi:10.1007/s00270-005-0296-5
65. Zhou M, Huang D, Liu C, et al. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1595-1603. Published 2014 Sep 22. doi:10.2147/CIA.S66860
66. Murakami A. Hybrid Operations in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Dis.* 2018;11(1):57-65. doi:10.3400/avd.ra.18-00006
67. Piazza M, Ricotta JJ 2nd, Bower TC, et al. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2011;54(2):402-411. doi:10.1016/j.jvs.2011.01.027
68. Beno M, Rümenapf G. Porovnanie hybridného operatívneho postupu--intraoperatívnej angioplastiky a cross-over bypassu s aortobifemorálnym bypassom v revascularizácii iliakálnych artérií [Comparison between hybrid surgical procedure--intraoperative angioplasty and cross-over bypass with aorto-bifemoral bypass in revascularization of iliac arteries]. *Rozhl Chir.* 2009;88(12):720-724.
69. Aho PS, Venermo M. Hybrid procedures as a novel technique in the treatment of critical limb ischemia. *Scand J Surg.* 2012;101(2):107-113. doi:10.1177/145749691210100206
70. Nishibe T, Kondo Y, Dardik A, Muto A, Koizumi J, Nishibe M. Hybrid surgical and endovascular therapy in multifocal peripheral TASC D lesions: up to three-year follow-up. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50(4):493-499.

71. Patel SD, Donati T, Zayed H. Hybrid revascularization of complex multilevel disease: a paradigm shift in critical limb ischemia treatment. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(5):613-623.
72. Jorshery SD, Skrip L, Sarac T, Ochoa Chaar CI. Hybrid femoropopliteal procedures are associated with improved perioperative outcomes compared with bypass. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1447-1454.e5. doi:10.1016/j.jvs.2018.01.058
73. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, et al. Multilevel versus isolated endovascular tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011;54(3):722-729. doi:10.1016/j.jvs.2011.03.232
74. Matsagkas M, Kouvelos G, Arnaoutoglou E, Papa N, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(8):1063-1069. doi:10.1016/j.avsg.2011.07.010
75. Piazza M, Ricotta JJ 2nd, Bower TC, et al. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(2):402-411. doi:10.1016/j.jvs.2011.01.027
76. Lantis J, Jensen M, Benvenisty A, Mendes D, Gendics C, Todd G. Outcomes of combined superficial femoral endovascular revascularization and popliteal to distal bypass for patients with tissue loss. *Ann Vasc Surg*. 2008;22(3):366-371. doi:10.1016/j.avsg.2007.09.016
77. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, et al. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(5):616-622. doi:10.1016/j.ejvs.2009.06.016
78. Matsagkas M, Kouvelos G, Arnaoutoglou E, Papa N, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(8):1063-1069. doi:10.1016/j.avsg.2011.07.010
79. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G, Fonio P, Nessi F, Gandini G. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(3):355-361. doi:10.1007/s00270-005-0296-5
80. Chang RW, Goodney PP, Baek JH, Nolan BW, Rzucidlo EM, Powell RJ. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2008;48(2):362-367. doi:10.1016/j.jvs.2008.03.042
81. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg*. 2008;48(6):1451-1457.e14573. doi:10.1016/j.jvs.2008.07.004
82. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2010;51(6):1425-1435.e1. doi:10.1016/j.jvs.2010.01.092
83. Rzucidlo EM, Powell RJ, Zwolak RM, et al. Early results of stent-grafting to treat diffuse aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2003;37(6):1175-1180. doi:10.1016/s0741-5214(03)00326-4
84. Tărăța D., Guțu E., Casian D., V.Culiuc. Operații hibride de revascularizare a membrelor inferioare în leziuni aterosclerotice polisegmentare. *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Ediția a XIII-a. Chișinău, 2012, vol. 4, p. 61-67. ISSN 1857-1719.*
85. (230)CERTIFICAT de înregistrare a obiectelor drepturilor de autor și drepturilor conexe, Seria O Nr.6354.

---

Recepționat – 20.09.2020, acceptat pentru publicare – 05.10.2020

**Autor corespondent:** Sorin Barat, e-mail: cardiosurg2012@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Barat S. Tratamentul leziunilor polisegmentare aterosclerotice ale membrelor inferioare la pacienții cu ischemie critică prin folosirea metodei hibrid. *Revista literaturii*. [Hybrid approach in treatment of patients with multilevel peripheral artery disease and chronically threatened limb ischemia. Literature review.] *Arta Medica*. 2020;76(3):92-99.



DOI: 10.5281/zenodo.4070120

UDC: 617.713-089.843:611.013.83



# EFFICIENCY OF AMNIOTIC MEMBRANE TRANSPLANTATION IN THE MANAGEMENT OF LIMBAL STEM CELL DEFICIENCY

**Vitalie Procopciuc**<sup>1,4</sup>, PhD student, **Viorica Mihaluta**<sup>2</sup>, PhD student, **Olga Ignatov**<sup>3,4</sup>, PhD student, **Valeriu Cușnir**<sup>1</sup>, PhD in Medical Sciences, professor, **Viorel Nacu**<sup>4</sup>, PhD in Medical Sciences, professor

<sup>1</sup> State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Department of Ophthalmology-Optometry, Chișinău, Republic of Moldova

<sup>2</sup> State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Department of Surgery no. 2, Chișinău, Republic of Moldova

<sup>3</sup> State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Department of Medical Rehabilitation, Physical Medicine and Manual Therapy, Chișinău, Republic of Moldova

<sup>4</sup> Laboratory of Tissue Engineering and Cell Cultures, Chișinău, Republic of Moldova

## Abstract

**Objectives.** This paper aims to examine the efficacy, safety, and long term outcomes of amniotic membrane transplantation for corneal surface reconstruction, in cases of limbal stem cell deficiency.

**Material and methods.** A systematic literature search was performed on PubMed, for papers published up to February 2020, using the following combined search terms: "limbal stem cell deficiency", "amniotic membrane", "limbal transplant". Only clinical trials with human subjects were selected for analysis. We collected the data on amniotic membrane properties and mechanisms of action, processing, preservation and transplantation techniques, and clinical outcomes of different treatment methods.

**Results.** The surgical approach for treating limbal stem cell deficiency depends on the extent of the disease. Isolated amniotic membrane transplantation appears to have a limited beneficial effect on limbal stem cells, whereas amniotic membrane transplantation, combined with certain types of limbal stem cell transplantation, provides long-term biological and mechanical support for the donor tissue explants. Combined with simple limbal epithelial transplantation, the amniotic membrane has shown excellent results in the surgical management of limbal stem cell deficiency.

**Conclusions.** Preliminary results of amniotic membrane use in limbal transplantation show quite satisfactory data, but the lack of high-level randomized controlled studies makes it difficult to assess the comparative efficacy of amniotic membrane transplantation in limbal stem cell deficiency surgical management.

**Keywords:** amniotic membrane, cornea, limbal stem cell deficiency, limbal graft

## Introduction

Limbal stem cells (LSC) have the function of regenerating corneal epithelial cells, as well as maintaining the integrity of the corneal epithelium [1]. Various ocular pathologies can affect the limbal region, causing LSC dysfunction. Limbal stem cell deficiency (LSCD) is a condition characterized by a number of pathological signs: delayed or incomplete regeneration of epithelial lesions, recurrent epithelial erosions, scarring and stromal opacity, prolonged corneal edema after cataract surgery, rejection of the corneal graft, etc. [2] Among the causes of LSCD are pathologies such as: chemical and thermal burns, severe microbial infections, chronic cicatricial inflammation (Stevens-Johnson syndrome and bullous pemphigoid), incorrect wearing of contact lenses, trauma, etc. [3]

LSCD treatment is not an easy task, and attempts to restore the integrity and functionality of LSC are often in vain. It should be noted that corneal transplantation cannot treat LSCD and usually fails after surgery. Therefore, LSCD management requires a complex approach and, most of the time, the combination of several treatment methods. Medical therapy

has a limited success rate and is only appropriate in mild cases [4]. All cases of moderate to severe LSCD require surgical management. The main directions of LSCD surgical treatment are: direct limbal tissue transplantation and ex vivo/in vivo expanded LSC transplantation [5]. The amniotic membrane (AM), used alone or as a substrate for LSC, can be incorporated into LSC transplantation in almost all surgical approaches. This review aims to investigate the role of AM and its effectiveness in the surgical management of LSCD.

## Material and methods

In this paper, we reviewed the literature in order to analyze current data on applications of amniotic membrane in surgical management of limbal stem cell deficiency and summarized the results of different surgical approaches. A systematic literature search was performed on PubMed for papers published up to February 2020, using the following combined search terms: "limbal stem cell deficiency", "amniotic membrane", "limbal transplant". Only clinical trials with human subjects were selected for analysis. We collected the data on amniotic

membrane properties and mechanisms of action, processing, preservation and transplantation techniques, and clinical outcomes of different treatment methods.

## Results

### A. Structure, properties and mechanisms of action of the amniotic membrane

AM is a biological material of the human placenta, constituting the inner wall of fetal membranes [6]. It has a fetal part - the chorion, and a maternal component - the decidua. Histologically, it consists of a monolayered epithelium, rich in collagen basement membrane, and stroma. Amniotic epithelial cells have qualities that make them a very good source of stem cells. Thus, studies have shown that these cells have "stem-like" characteristics, as they express surface cell markers associated with embryonic stem cells (such as SSEA 3 and SSEA 4), TRA 1-60 and TRA 1-81. It should also be noted that these cells express transcription factors specific to pluripotent stem cells, such as Oct-4 ("octamer binding transcription factor"), which suggests the pluripotent ability to differentiate [7].

The amniotic membrane transplantation (AMT) can be used either as a graft, to replace damaged tissue on the eye surface, or as a tissue patch to prevent the spread of inflammation. The mechanisms of action are: anti-inflammatory, antiangiogenic, facilitator of epithelialization. Also, through the biological similarity between the conjunctiva and the amniotic basement membrane, the latter can be a matrix for the development of epithelial cells, supporting their differentiation and nutrition and prolonging their lifespan. The AM functions as a substrate for stem cell expansion, with implications in the treatment of LSCD of various etiologies and in facilitating the epithelialization of severe corneal ulcers with epithelial and stromal destruction [8].

Restoring ocular homeostasis after a severe disease is a challenge, due to its complexity, which requires both reconstructive surgery and the modulation of cellular mechanisms of inflammation, scarring and tissue regeneration in vitro.

AM has many beneficial properties:

- anti-inflammatory: AM produces natural inhibitors of metalloproteinases and suppresses the pro-inflammatory cytokines IL1-alpha and IL1-beta [9]; AM, also, induces apoptosis of inflammatory cells in chemical burns of the ocular surface [10].
- antimicrobial: AM produces beta defensins and proteinase inhibitors, adhering tightly to the damaged surface and constituting a barrier against the external environment [11];
- antifibrotic and antiadhesive: AM secretes the tissue inhibitor of metalloproteinase, which inhibits protease activity, with the reduction of tissue fibrosis; also, by inhibiting TGF beta, the inactivation of fibroblasts is obtained, which prevents the formation of adhesions between the damaged tissue surfaces [12];
- immunological inertia and low level of antigenicity: these translate into very low expression of histocompatibility antigens HLA, B, CDR, beta-2-microglobulin and unique surface and biochemical properties of placental membranes, which do not express the MHC II class of histocompatibility antigens [13];
- analgesic: rapid pain reduction, by effectively covering the nerve endings [14];
- antiangiogenic: AM epithelial cells express antiangiogenic molecules, such as thrombospondin-1 and endostatin; metalloproteinase inhibitors have also been isolated in amniotic

epithelial cells: type 1, 2, 3, 4; at the level of the amniotic basement membrane was identified the pigment epithelial derived factor (PEDF), with strong anti-angiogenic properties; recent studies have shown that the antiangiogenic effect of the AM may be influenced by the presence of inflammation and the type of pathology [9, 15];

- promoter of cell differentiation and deionization, through the content of type IV, V and VII collagen [16];
- favoring epithelialization, through several mechanisms: the amniotic basement membrane represents the support for the growth of epithelial cells and maintaining their functionality; at the level of AM, the migration and differentiation of epithelial cells is facilitated; collagen-rich amniotic basement membrane is a very good substrate for re-epithelialization; at the level of AM are expressed several growth factors: KGF (keratinocyte growth factor – present in the epithelialization phase of wound healing, when keratinocytes cover the wound); bFGF (basic fibroblast growth factor – involved in angiogenesis, wound healing, embryo development); HGF (hepatocyte growth factor – that regulates cell growth, motility and morphogenesis); TGF-beta (transforming growth factor beta – that controls cell proliferation and differentiation) [16, 17].

### B. Limbal stem cells - anatomy, physiology and pathology

The ocular surface is an anatomical assembly, consisting of three contiguous structures: conjunctiva, limbus and cornea. The limbus is the anatomical barrier between the transparent and avascular cornea and the sclera, covered by the richly vascularized conjunctiva. It represents the transition area between the corneal epithelium and the epithelium of the bulbar conjunctiva. Basically, there are three ways in which the limbus can be described: anatomical, histological and surgical [18]. The limbal epithelium is a transitional epithelium between two biologically different areas: the conjunctival area, vascularized and rich in lymphoid elements, and the corneal, avascular and richly innervated area [19]. At this level, the epithelium and conjunctival stroma are organized into papillary formations, similar to dermal papillae, radially oriented and called "Vogt palisades" (0.5 mm x 2-4 mm). Fine blood vessels, nerves, and lymphatic vessels pass through the palisades, inside which are the corneal stem cells [20].

The regeneration of the corneal epithelium depends on these stem cells [14]. The term was introduced by Till and McCulloch [15], and defines cells with self-regenerative and differentiation potential in all cell types [16]. The limbal stem cell theory has crucially changed the therapeutic approach to ocular surface pathologies in humans, allowing the destruction of the ocular surface of various etiologies (inflammation, burns, trauma) to be treated by auto- or allografts of limbal stem cells, all on AM support [17]. Limbal stem cells prevent the invasion of the corneal epithelium by the conjunctival one, ensuring the transparency of the cornea. The corneal epithelium contains keratin 3 and 12 (K3/K12) and the cells of the conjunctival epithelium contain keratin 7 and keratin 19 (K7/K19) [17]. Specific cellular markers can assess the degree of cell differentiation, and these markers can be used to demonstrate limbal stem cell failure syndrome. Detection of MUC5AC transcription in corneal epithelial cells, by polymerase chain reaction, is a method of molecular diagnosis of limbal stem cell failure. In the case of destruction of all limbal stem cells, the conjunctival epithelium would replace the corneal one, the cornea becoming opaque.



This demonstrates that the limbus is essentially involved in regulating the differentiation of the corneal epithelium [19]. Regulatory dysfunction of cell differentiation in limbal stem cell insufficiency leads, either to corneal epithelial metaplasia (in which case the corneal epithelium can "conjunctivalize"), or to its dysplasia with carcinogenesis [21].

Conjunctiva and cornea respond very differently to the aggressions to which they are exposed (mechanical, microbial, toxic): the conjunctiva is immunologically hyperactive, whereas the cornea benefits from the so-called immune privilege and inhibition of inflammatory reactions, in order to preserve its transparency. Immunological reactions, at the ocular surface level, are performed through a complex network of inflammatory cells, cytokines and chemokines. There is a dual unitary system: innate and acquired, which works complementarily and/or intricately [22].

LSCD is a complex ophthalmic disorder that accompanies a number of congenital or acquired pathological conditions, resulting in the total or partial dysfunction of these cells. The clinical resonance of LSCD derives from this dysfunction, with the most severe effects on the integrity of the cornea and the entire ocular surface [14, 16]. The etiology of LSCD is varied; from chemical, thermal and mechanical aggressions of the limbus (burns, multiple surgeries, antimetabolic agents, dry eye syndrome, etc.), to infections (recurrent ulcer), chronic inflammation, neoplasms and destruction of the corneal matrix (neurotrophic keratitis) [23]. Chronic corneal ulcer and corneal neovascularization are the main complications of LSCD.

AMT acts in LSCD through several mechanisms:

- a) prolongs the lifespan and maintains the clonogenicity of the progenitor epithelial cells;
- b) favors the differentiation of epithelial cells, avoiding the differentiation into goblet cells;
- c) favors the differentiation of goblet cells in the presence of conjunctival fibroblasts;
- d) inhibits inflammatory cells with antiprotease activity;
- e) suppresses the molecular signaling system of TGF- $\beta$  and differentiation of normal fibroblasts [24].

The AM is a tissue, unique in its biochemistry. In terms of lack of immunogenicity – it is the ideal transplant; in terms of the richness of growth factors and cytokines – it is a tissue that facilitates healing; in terms of harvesting and transplantation technique – it is affordable. All these qualities argue for the use of the AM in severe pathology of the ocular surface.

### C. Sampling, processing and preserving the amniotic membrane

The potential donor is assessed before birth and after expressing full consent. AM should be obtained aseptically, after cesarean section, in a full-term pregnancy. It is excluded to take the AM after vaginal birth, because it can be contaminated with the saprophytic flora of the birthways. Diseases of the urogenital tract, other diseases of the donor or fetus, that may present a risk to the recipient, include: significant local bacterial, viral, parasitic or fungal infections of the genital tract, especially chorioamnionitis; (known) malformations of the newborn; premature rupture of membranes; endometritis; meconium ileus; tuberculosis, syphilis, HIV/AIDS; viral hepatitis B, C, D [25].

Taken samples are processed to facilitate longer storage periods until transplantation. Fetal membranes should be

rinsed several times, the amnion and the chorion should be mechanically separated, and blood residues should be removed. The amnion must be placed separately on a suitable support membrane (e.g. nitrocellulose), where it must be divided into smaller pieces (50x30 mm) [26].

There are several methods for preparing and preserving AM.

#### *Cryopreservation*

The AM can be cryopreserved in a cryoprotective medium (10% dimethyl sulfoxide), using a suitable container (bags or cryotubes) and transferred to liquid nitrogen tanks (vapor phase, below -130°C). However, when AM is stored in a sterile glycerol medium (and nutrient medium), the storage temperature is usually below -75°C [27].

#### *Thermally dried AM*

The tissue is dried overnight in an oven at 40°C  $\pm$  2°C, and then sterilized with radiation. The membrane loses many of its biological properties due to the high temperature, so the AM kept this way is usually employed as a biological dressing for the management of burns.

#### *Preservation of the AM with dry air*

After the AM is separated and washed under sterile conditions, it is dried overnight with dry air in a laminar flow hood. It can then be packaged and sterilized with radiation. Although high temperatures are not applied using this method, some properties of the amnion are lost or altered, due to dehydration. AM prepared this way can be used for dressings. Air-dried AM must be transported at room temperature [28].

#### *Lyophilized AM*

AM can be cut into pieces and quickly frozen at -50°C to -80°C. It is then dried under vacuum, using a freeze-drying device. The water from the tissue is extracted by sublimation, until a final water content of 5-10% is reached. The tissue can then be packaged and sterilized by irradiation. This type of preparation induces minimal changes in the properties of the amniotic membrane, and the product can be stored at room temperature. Freeze-dried AM should be transported at room temperature. AM preserved by this method is mainly used for wound management [29].

#### *Preservation in cold glycerol*

Glycerol has long been used as a cryoprotective agent. Due to its high osmotic potential, it can extract interstitial water from AM. 80% glycerol is normally used to store the AM. Under such conditions, AM can be stored at 2-8°C for a long period, although it loses some of its biological properties. AM kept this way is used as a biological dressing for burns.

#### *AM soaked in antibiotics*

After separation, the AM is placed overnight in a solution consisting of various types of broad-spectrum antibiotics, an antifungal agent and a nutrient medium. It is then frozen at -80°C. The resulting AM is convenient for the treatment of infected wounds in combustion, by ensuring an adequate concentration of antibiotics on the wound surface [30].

### D. Principles and surgical methods of amniotic membrane implantation

#### *Determination of AM orientation on the ocular surface*

The indication for which the AM is used and the desired final effect, determine the orientation with which it is applied to the ocular surface. Histopathological analysis showed that, after the application of AM, repopulation of the ocular surface by the host epithelium (e.g. the host corneal or conjunctival epithelium)

occurs preferentially on the basement membrane side of the epithelium [31], although, Seitz et al. [32] demonstrated that corneal epithelial cells also have the ability to grow on the stromal side of the membrane. When the membrane is used to secure the conjunctival or corneal cells with a substrate on which they could grow, AM is applied with the epithelial/basal face up. On the other hand, the stromal matrix of AM has the ability to capture inflammatory cells and induce their apoptosis, thus regulating the inflammatory response [33]. Thereby, in the presence of acute inflammation, the membrane can be used to protect the ocular surface from the harmful effects of cells and proinflammatory mediators. In this case AM is applied with the epithelial face down, so that the stromal face is oriented towards the eyelids.

The AM, provided on the nitrocellulose filter paper, is usually oriented with the epithelial side up, with the stromal face in direct contact with the paper. The stromal surface can be identified by the presence of vitreous-like strands that can be lifted with a sponge or fine forceps. Depending on the indication for which it is used, there are three surgical techniques by which AM can be applied to the ocular surface.

#### *Inlay technique ("graft")*

In this technique, AM is intended to act as a substrate for epithelial cell growth. The AM is placed with the epithelial/basement membrane facing up and cut to fit the size of the underlying epithelial or stromal defect. It is usually secured to the cornea with a 10-0 nylon suture or to the episclera and conjunctiva, using a 9-0 or 10-0 vicryl thread. It is preferable to keep the epithelium up in this technique, as the amniotic basement membrane acts as an excellent substrate for the growth of progenitor epithelial cells, by prolonging their lifespan, maintaining clonogenicity and preventing apoptosis [34]. Approximately 1-2 mm of the surrounding epithelium of the host cornea is debrided. This ensures that the regenerated epithelium grows over the basement membrane of the AM and, therefore, the amniotic stroma becomes embedded in the host tissue (graft). Depending on the depth of the underlying defect, this technique can use a single layer of AM (single-layer graft) or several (multi-layer graft). In the second case, several layers of unsutured AM are placed in the ulcer crater, over which a last layer of AM sutured to the edges of the ulcer is placed, after a prior deepithelization and debridement of the area around the corneal defect. The epithelium is to grow over the top layer of this multilayer graft. Layering can be done either by cutting the AM into several pieces and placing them on top of each other, or using a larger piece of folded AM.

#### *Overlay technique ("patch")*

In this case, a fragment of AM, larger than the underlying

defect, is sutured to the ocular surface so that the host epithelium is completely covered by the membrane. The AM is secured to the perilymbal conjunctiva using 9-0 vicryl or 10-0 nylon suture. The membrane can be placed with both the epithelial side and the stromal side up, as the host epithelium is to regenerate under the membrane, which, in this case, acts as a therapeutic contact lens or a biological bandage, designed to protect the new and fragile epithelium from the forces of friction generated by eyelid movements. In this situation, the AM either decomposes, or is removed after a certain period.

#### *Combined technique ("sandwich")*

In this technique, two or more layers of AM are used - the inner layer or layers serving as a graft and the larger outer layer serving as a patch. Also, known as the "sandwich" technique, this method involves combining single-layer or multi-layer graft techniques ("inlay") with biological patching ("overlay"). In this case, the epithelium is expected to grow under the bandage, but over the graft.

The availability of fibrin glue for ophthalmic use has, in many cases, replaced the application of sutures, and the AM can be adhered to the ocular surface using recombinant fibrin glue. This reduces the time of intervention, but also increases patient comfort [36, 45].

### **E. Limbal stem cell deficiency - surgical treatment using amniotic membrane**

#### *1. Isolated AMT*

AMT can be used in the treatment of chemical burns and thermal injuries, due to its properties of epithelium healing [35]. It also seems to be beneficial in managing the Stevens-Johnson Syndrome, thanks to its anti-inflammation properties [36]. Here, the AM is acting as a temporary patch, protecting the ocular surface, promoting epithelial healing and preventing cicatricial sequelae. That being said, controlled clinical trials failed to show any definitive long-term benefits of AMT alone, in comparison to medical therapy, when it comes to visual outcome, ocular surface integrity and corneal vascularization [37]. AMT has also been used for treating partial LSCD [38]. In this case, as histological findings show, the effect of AM is believed to reside in its biological properties rather than mechanical ones [39].

#### *Surgical technique*

After fibrovascular pannus was surgically debrided and the inflamed tissue was removed, AM was taken out from the container with a suitable storage environment and placed over the freshly denuded cornea and limbus. In most studies, AM was placed with the epithelium facing up [40, 41, 42]. AM was secured either to the cornea, with 10-0 nylon sutures [40, 43], or to the perilymbal conjunctiva using 9-0 Vicryl sutures [24,

**Table 1**

*Outcomes of AMT alone, in patients with LSCD*

| Year of publication | Author                          | No of eyes | Mean age  | Re-epithelialization (weeks) | Stable cornea (%) | VA improvement (%) | Follow-up (months) |
|---------------------|---------------------------------|------------|-----------|------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 2015                | Chugh JP <sup>[41]</sup>        | 30         | 48.9±16.3 | 2                            | -                 | 55                 | 6                  |
| 2013                | Konomi K <sup>[38]</sup>        | 16         | 57.4±16.4 | 1.5                          | 31.2              | 31                 | 52.3±26.3          |
| 2008                | Kheirkhah A <sup>[48]</sup>     | 11         | 32.4±18.4 | 2.5                          | 72.7              | -                  | 14.2±7.7           |
| 2005                | Lopez-Garcia JS <sup>[47]</sup> | 14         | 37        | 2                            | -                 | 60                 | 24                 |
| 2005                | Ivekovic R <sup>[42]</sup>      | 5          | 31.6±12.3 | 3                            | 60                | 80                 | 18±4.3             |
| 2003                | Gomes JA <sup>[46]</sup>        | 4          | 34.5±26.3 | 3                            | -                 | -                  | 17.5±5.1           |
| 2001                | Anderson DF <sup>[40]</sup>     | 17         | 42.3±4.6  | 2.5                          | 58.8              | 29                 | 25.8±2.5           |

44]. In the latest studies, there were reports that fibrin glue can prevent suture-related complications [36, 45].

#### Results

We selected 7 studies [38, 40-42, 46-48] that reported results of isolated AMT in the treatment of partial LSCD (Table 1). Complete corneal and conjunctival re-epithelialization usually occurred in 1.5-3 weeks [38, 40, 46]. Stable epithelial surface was maintained during a period of 12-25 months after surgery [40, 42, 47]. Visual acuity (VA) has improved in 29-80% of operated eyes [38, 40-42, 46, 48]. Nonetheless, the success rate of AMT alone, in patients with LSCD, was only 31% at over a 50 months follow-up period [38].

### 2. Transplantation of limbal tissues combined with AM

There are three methods of direct limbal tissues transplantation: conjunctival limbal autograft transplantation (CLAU), conjunctival limbal allograft transplantation (CLAL) and keratolimbal allograft transplantation (KLAL). Because there is no consistent data on KLAL, we didn't include these studies into the analysis. Instead, we focused mainly on the techniques, indications and effectiveness of CLAU and CLAL combined with AMT.

#### Surgical technique

**Inlay technique:** In this case, AM was placed on the ocular surface and sutured, then the limbal graft was secured to the recipient limbal area [24, 28]. This way, AM is believed to alleviate inflammation and scarring after surgery. Additionally, the combination of AMT may improve the regeneration of LSCs

[49] and decrease the risk of induced LSCD in the donor's eye.

**Overlay technique:** After the application of limbal tissues, AM was placed as a temporary patch over the grafts, covering the entire ocular surface [50]. In some cases, AM was placed first under and then over the transplanted limbal grafts – the so called "sandwich" technique [49]. Here, the AM plays the role of a contact lens, providing mechanical protection and relieving postoperative pain and discomfort.

#### Results

A total of 15 studies [42, 46, 51-63] were selected for the analysis of the outcome of CLAU or CLAL (Table 2). The follow-up period in these studies was at least 12 months. One study [42] compared the re-epithelialization times in three distinct groups: after AMT (24 days), CLAU (14 days), and CLAU plus AMT (15 days). No notable difference was reported between CLAU and CLAU combined with AMT, but there was a greater re-epithelialization time when AMT was used alone. Another study [51] showed that, even though the graft success rate was somewhat similar between the tested groups regardless of the use of AMT, the re-epithelialization was considerably slower in the group with AMT. However, the lack of sufficient comparative studies and the difference between study designs and population structure means that there is insufficient data to demonstrate the effectiveness of combining AMT with CLAU or CLAL [46, 52-55, 62]. Nonetheless, AMT is being actively used as a common procedure in direct limbal tissue transplantation for its healing properties and to increase graft survival rate [56, 57].

**Table 2**

*Outcomes of AMT+CLAU/CLAL in patients with LSCD*

| Year of publication | Author                           | No of eyes | Mean age  | Re-epithelialization (weeks) | Stable cornea (%) | VA improvement (%) | Follow-up (months) |
|---------------------|----------------------------------|------------|-----------|------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 2017                | Arora R <sup>[55]</sup>          | 10         | 18±8      | 2.5                          | 90                | 33                 | 6                  |
| 2015                | Moreira PB <sup>[58]</sup>       | 28         | 40.3      | 4                            | -                 | -                  | 24.8               |
| 2014                | Barreiro TP <sup>[51]</sup>      | 15         | 36.3      | 2                            | 73.3              | 66                 | 19.7±5.6           |
| 2012                | Baradaran-Rafii <sup>[56]</sup>  | 34         | 27.3±9.4  | 3.5                          | -                 | 58                 | 17.2±6.3           |
| 2012                | Eberwein P <sup>[59]</sup>       | 20         | 44        | 1.5                          | -                 | -                  | 22.4               |
| 2011                | Han ES <sup>[60]</sup>           | 24         | 39.4±17.4 | 4                            | 66.6              | 62                 | 47.3±22            |
| 2010                | Miri A <sup>[57]</sup>           | 27         | -         | 2                            | -                 | 48                 | 38±35.9            |
| 2008                | Scocco C <sup>[54]</sup>         | 39         | 33.6±18.9 | 1.5                          | 69.2              | -                  | 48.7±30.6          |
| 2008                | Shi W <sup>[61]</sup>            | 39         | -         | 2                            | -                 | 38                 | 32                 |
| 2006                | Maruyama-Hosoi F <sup>[62]</sup> | 85         | 52.5±19.5 | 2                            | 69.4              | -                  | 46.6               |
| 2005                | Santos MS <sup>[53]</sup>        | 33         | 35±16     | 3.5                          | -                 | 51                 | 33±12              |
| 2005                | Lopez-Garcia JS <sup>[47]</sup>  | 14         | 47        | 2                            | 78.5              | 60                 | 24                 |
| 2005                | Ivekovic R <sup>[42]</sup>       | 4          | 27.8±7.8  | 3                            | 100               | -                  | 12.8±1.7           |
| 2004                | Shimazaki J <sup>[63]</sup>      | 21         | 43.2±19.1 | 2.5                          | -                 | 80                 | 15                 |
| 2003                | Gomes JA <sup>[46]</sup>         | 16         | 42.3±11.2 | 3                            | 87.5              | 62                 | 18.3±6.1           |

### 3. Transplantation of ex vivo expanded LSC on AM

This method of treatment is used in cases of bilateral, complete limbus injury, or when there is not enough healthy limbal tissue in the contralateral eye to collect sufficient LSCs. There are two main surgical procedures: cultivated limbal epithelial transplantation (CLET) and cultivated oral mucosal epithelial transplantation (COMET) [64]. The source of cells can be either autologous, or allogenic. The main advantage of these techniques is the small size of donor tissue (<1 mm<sup>2</sup>) [65],

while, also, presenting a low risk of damaging the donor eye. AM here serves as a carrier for cultured cells. De-epithelialized AM is preferred over the intact AM, as it better facilitates the migration of LSCs. It has also been reported that AM provides a beneficial stromal microenvironment for LSCs expansion and preservation. Furthermore, it is believed that AM protects cultured LSCs from apoptosis [66].

#### Cultivation on AM

One method of cultivation is chopping the tissue into small

fragments and subsequently placing it on the epithelium side of the AM [67]. Another method consists in obtaining single cell suspension by incubating the tissue with trypsin and then seeding the cells on AM [64, 68].

The minimal size of live limbal tissue, required to obtain enough cells for expansion and transplantation, is 0.3 mm<sup>2</sup> (0.5 mm<sup>2</sup> for cadaveric limbal tissue) [69]. For oral mucosal epithelium, a specimen of 3 mm<sup>2</sup> is required [70].

#### Surgical technique

The fibrovascular pannus is surgically debrided and the perilimbal scarring tissue is removed at least 2 mm behind the limbus. The cultivated epithelial cells, together with the AM substrate, are then placed on the cornea, with the epithelial side

facing up, and secured with sutures to the ocular surface.

#### Results

A total of 23 studies [71-93] were selected for the analysis of the outcome of CLET and COMET combined with AM substrate (Table 3). The rejection rate of CLET was relatively low, even when allogenic tissue was used, thanks to the small size of transplanted tissue [94], and the rate of success was stable even after one year [68, 71]. Similarly, the successful rate of COMET was stable two years after surgery [72]. The result of immunostaining and PCR showed that although oral mucosal epithelial cells expanded on AM became phenotypically similar to limbal and corneal epithelium, they did not undergo a veracious differentiation [73].

**Table 3**

Outcomes of CLET/COMET on AM substrate in patients with LSCD

| Year of publication | Author                         | No of eyes | Mean age  | Re-epithelialization (weeks) | Stable cornea (%) | VA improvement (%) | Follow-up (months) |
|---------------------|--------------------------------|------------|-----------|------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 2017                | Parihar JK <sup>[74]</sup>     | 25         | 46±6      | 3                            | 88                | 40                 | 12                 |
| 2017                | Cheng J <sup>[75]</sup>        | 80         | 42.4±13.7 | 2.5                          | -                 | -                  | 26.4±13.6          |
| 2016                | Scholz SL <sup>[76]</sup>      | 61         | 48.9±17.5 | 4                            | -                 | -                  | 50.8±32.7          |
| 2016                | Prabhasawat P <sup>[73]</sup>  | 20         | 48.2±15.5 | 2                            | 75                | 38                 | 31.9±12.1          |
| 2015                | Ramirez BE <sup>[77]</sup>     | 20         | 51.6±14.2 | 1.5                          | -                 | -                  | 36                 |
| 2015                | Ganger A <sup>[71]</sup>       | 62         | 14.7±10   | 3                            | 82.2              | 42                 | 21.4±17.8          |
| 2015                | Dobrowolski D <sup>[90]</sup>  | 17         | 31.1±11.5 | 3                            | -                 | 44                 | 16±2.2             |
| 2014                | Zakaria N <sup>[78]</sup>      | 18         | 40.7±19.4 | 4                            | 72.2              | -                  | 23.7±13.3          |
| 2014                | Vazirani J <sup>[79]</sup>     | 70         | 24±12.5   | 3                            | 72.8              | 38                 | 17.5±7             |
| 2013                | Subramaniam SV <sup>[80]</sup> | 40         | 16.8±9.3  | 3                            | -                 | 51                 | 33.4±29.2          |
| 2013                | Sejpal K <sup>[81]</sup>       | 107        | 7.5±3.72  | 2.5                          | 68.2              |                    | 41.2±26            |
| 2013                | Qi X <sup>[82]</sup>           | 42         | 38±14.7   | 3.5                          | 73.8              | 39                 | 17.8±3.8           |
| 2012                | Prabhasawat P <sup>[83]</sup>  | 19         | 44.7±15.2 | 4                            | -                 | -                  | 26.1±13.5          |
| 2012                | Basu S <sup>[84]</sup>         | 50         | 20.7±11.4 | 3                            | 74                | 55                 | 27.6±16.8          |
| 2012                | Basu S <sup>[85]</sup>         | 28         | 27.9±17.4 | 2                            | -                 | 38                 | 58±33.6            |
| 2012                | Hirayama M <sup>[91]</sup>     | 16         | 58.4±17.7 | 2.5                          | 75                | -                  | 35±17.6            |
| 2011                | Sharma S <sup>[86]</sup>       | 50         | 14.5±10   | 4                            | 24                | -                  | 13.8±2.9           |
| 2011                | Sangwan VS <sup>[87]</sup>     | 200        | 24.1±9.9  | 3                            | 64.5              | 59                 | 36±19.2            |
| 2011                | Satake Y <sup>[92]</sup>       | 40         | 58.5      | 3.5                          | -                 | 75                 | 25.5               |
| 2011                | Nakamura T <sup>[72]</sup>     | 19         | 54±21     | 1.5                          | 63.1              | -                  | 55±17              |
| 2010                | Pauklin M <sup>[88]</sup>      | 44         | 47.4±20.1 | 4                            | -                 | 80                 | 28.5±14.9          |
| 2010                | Meller D <sup>[89]</sup>       | 30         | 47.4±20.1 | 2.5                          | 73.3              | 62                 | 28.9±15.5          |
| 2006                | Inatomi T <sup>[93]</sup>      | 15         | 48.4±22.3 | 3                            | -                 | -                  | 20±11              |

#### 4. Transplantation of in vivo expanded LSC on AM

This new surgical technique, called Simple Limbal Epithelial Transplantation (SLET), is usually employed in the management of unilateral LSCD. It consists in the in vivo expansion of limbal tissue pieces on AM. Because it is relatively cheap, easy to perform and requires very low amounts of donor tissue, it combines the advantages of both CLAU and CLET techniques.

#### Surgical technique

AM is secured on the ocular surface with the epithelial side up and the donor limbal tissue is then placed on the AM [55, 95]. There are, also, modified versions of SLET. Instead of placing the limbal explants on the AM, they can also be placed directly on

the cornea, using the AM to cover both the grafts and the entire ocular surface [96]. Another modification, called "sandwich technique", consists in placing the donor tissue between two layers of AM [97].

#### Results

A total of 4 [95, 98-100] studies were selected (Table 4). Although the follow-up period was relatively short (up to 18 months), SLET showed excellent results in the treatment of LSCD. Re-epithelialization was achieved in 3-4 weeks after surgery, while stable avascular cornea was reported in 80% cases at 12 months and in 76% cases at 18 months [95, 99].



**Table 4***Outcomes of SLET in patients with LSCD*

| Year of publication | Author                     | No of eyes | Mean age  | Re-epithelialization (weeks) | Stable cornea (%) | VA improvement (%) | Follow-up (months) |
|---------------------|----------------------------|------------|-----------|------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 2017                | Iyer G <sup>[98]</sup>     | 18         | -         | 4                            | 100               | -                  | 10.3±6.7           |
| 2017                | Arora R <sup>[55]</sup>    | 10         | 15.2±10.8 | 3                            | 100               | 80                 | 6                  |
| 2016                | Vazirani J <sup>[99]</sup> | 68         | 22        | 3                            | 80                | 61                 | 12                 |
| 2016                | Basu S <sup>[95]</sup>     | 125        | -         | 4                            | 76                | 58                 | 18                 |

**Conclusions**

1. The ocular surface is one of the targets of biological and bio-artificial regeneration technologies. The AM, due to its composition and unique properties, explains the special interest of researchers especially through its implications in regenerative medicine.

2. Studies on laboratory animals highlight the beneficial properties of the AM; anti-inflammatory, antimicrobial, antifibrotic and antiadhesive, analgesic and antiangiogenic. In addition, the AM is a promoter of cell differentiation and adhesion, with a low level of antigenicity through epithelial cells in the amniotic epithelium that have stem-like qualities.

3. Used in tissue engineering, the AM is an exoskeleton with a particular pattern of extracellular matrix components, having the capacity to modulate wound healing by promoting tissue reconstruction. For this reason, the AM has been employed as a substrate in numerous surgical techniques, particularly in those used for treating partial or total LSCD.

4. The approach in treating LSCD depends on the extent of the disease. Isolated AMT appears to have modest results in the long term. Although studies have consistently reported favorable outcomes of different LSC transplantation techniques combined with AMT, currently, it is unclear what is the role of AM specifically and to what extent it impacts the final result.

**Bibliography**

- Di Girolamo N. Stem cells of the human cornea. *British Medical Bulletin*. 2011;100(1):191–207. doi: 10.1093/bmb/ldr026
- Ahmad S, Figueiredo F, Lako M. Corneal epithelial stem cells: characterization, culture and transplantation. *Regen Med*. 2006;1(1):29–44. doi:10.2217/17460751.1.1.29
- Le Q, Xu J, Deng SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*. 2018;16(1):58–69. doi:10.1016/j.jtos.2017.11.002
- Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology*. 2014;121(10):2053–2058. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.025
- Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell Tissue Res*. 2012;349(2):447–458. doi:10.1007/s00441-012-1424-6
- Silini AR, Cargnoni A, Magatti M, Pianta S, Parolini O. The Long Path of Human Placenta, and Its Derivatives, in Regenerative Medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015 Oct 19;3:162. doi:10.3389/fbioe.2015.00162
- Tabatabaei M, Mosaffa N, Nikoo S, et al. Isolation and partial characterization of human amniotic epithelial cells: the effect of trypsin. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2014;6(1):10–20.
- Sultana N, Chaurasia S, Ramappa M. High-resolution optical coherence tomography in a case of descemetocoele managed with amniotic membrane transplantation. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Feb;66(2):315–317. doi:10.4103/ijo.IJO\_697\_17
- Chen EH, Tofe AJ. A literature review of the safety and biocompatibility of amnion tissue. *J Impl Adv Clin Dent*. 2010;2(3):67–75
- Mermet I, Pottier N, Sainthillier JM, et al. Use of amniotic membrane transplantation in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2007;15(4):459–464. doi:10.1111/j.1524-475x.2007.00252.x
- Zhu D, Muljadi R, Chan ST, et al. Evaluating the Impact of Human Amnion Epithelial Cells on Angiogenesis. *Stem Cells Int*. 2016;2016: Article ID 4565612. doi:10.1155/2016/4565612
- Fan J, Wang M, Zhong F. Improvement of Amniotic Membrane Method for the Treatment of Corneal Perforation. *Biomed Res Int*. 2016 ;2016:1693815. doi:10.1155/2016/1693815
- Liu T, Zhai H, Xu Y, et al. Amniotic membrane traps and induces apoptosis of inflammatory cells in ocular surface chemical burn. *Mol Vis*. 2012;18:2137–2146.
- Gheorghe A, Pop M, Burcea M, Serban M. New clinical application of amniotic membrane transplant for ocular surface disease. *J Med Life*. 2016;9(2):177–179.
- Goto Y, Kaneko K. Minimal model for stem cell differentiation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2013;88(3):032718.
- Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):68. Published 2019 Feb 26. doi:10.1186/s13287-019-1165-5
- Jirsova K, Dudakova L, Kalasova S, Vesela V, Merjava S. The OV-TL 12/30 clone of anti-cytokeratin 7 antibody as a new marker of corneal conjunctivalization in patients with limbal stem cell deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5892–5898. Published 2011 Jul 29. doi:10.1167/iops.10-6748
- Eslani M, Baradaran-Rafii A, Ahmad S. Cultivated limbal and oral mucosal epithelial transplantation. *Semin Ophthalmol*. 2012;27(3–4):80–93. doi:10.3109/08820538.2012.680641
- Gheorghe A, Pop M, Mrini F, Barac R, Vargau I. Ocular surface reconstruction in limbal stem cell deficiency. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60(1):2–5.
- Tabatabaei M, Mosaffa N, Nikoo S, et al. Isolation and partial characterization of human amniotic epithelial cells: the effect of trypsin. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2014;6(1):10–20.
- McNairn AJ, Guash G. Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches and cellular transformation. *Eur J Dermatol*. 2011;21:21–8.
- Brignole-Baudouin F, Liang H, Trinh L, et al. Regulation immunologique de la surface oculaire. *Surface Oculaire*. Published May 6, 2015. Available from: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100012.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100012.html). Accessed February 15, 2020. French.

23. Eslani M, Baradaran-Rafii A, Movahedan A, Djalilian AR. The ocular surface chemical burns. *J Ophthalmol*. 2014;2014; Article ID 196827. doi:10.1155/2014/196827
24. Lin A, Patel N, Yoo D, DeMartelaere S, Bouchard C. Management of ocular conditions in the burn unit: thermal and chemical burns and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res*. 2011 Sep-Oct;32(5):547-560. doi:10.1097/BCR.0b013e31822b0f29
25. Liu J, Sheha H, Fu Y, Liang L & Tseng SC. Update on amniotic membrane transplantation, *Expert Rev Ophthalmol*. 2010 Oct; 5(5):645-661. doi:10.1586/eop.10.63
26. Saghizadeh M, Winkler MA, Kramerov AA, et al. A simple alkaline method for decellularizing human amniotic membrane for cell culture. *PLoS One*. 2013;8(11):e79632. Published 2013 Nov 13. doi:10.1371/journal.pone.0079632
27. Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting-a review. *Cell Tissue Bank*. 2017;18(2):193-204. doi:10.1007/s10561-017-9618-5
28. Singh R, Gupta P, Kumar P, Kumar A, Chacharkar MP. Properties of Air Dried Radiation Processed Amniotic Membranes under Different Storage Conditions. *Cell Tissue Bank*. 2003;4(2-4):95-100. doi:10.1023/B:CATB.0000007030.72031.12
29. Gajiwala K, Gajiwala AL. Evaluation of lyophilised, gamma-irradiated amnion as a biological dressing. *Cell Tissue Bank*. 2004;5(2):73-80. doi:10.1023/B:CATB.0000034076.16744.4b
30. European Committee on Organ Transplantation. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. Specific ocular tissue requirements. EDQM, 2nd Edition, 2015. (CD-P-T0 ) Chapter 13. 221-233.
31. Malhotra C, Jain AK. Human amniotic membrane transplantation: Different modalities of its use in ophthalmology. *World J Transplant*. 2014;4(2):111-121. doi:10.5500/wjt.v4.i2.111
32. Meller D, Pauklin M, Thomasen H, Westekemper H, Steuhl KP. Amniotic membrane transplantation in the human eye. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(14):243-248. doi:10.3238/arztebl.2011.0243
33. Zakaria N, Koppen C, Van Tendeloo V, Berneman Z, Hopkinson A, Tassignon MJ. Standardized limbal epithelial stem cell graft generation and transplantation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16(5):921-927. doi:10.1089/ten.TEC.2009.0634
34. Gomes JA, Geraldes Monteiro B, Melo GB, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of human immature dental pulp stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(3):1408-1414. doi:10.1167/iovs.09-4029
35. Gubar OS, Rodnichenko AE, Vasyliov RG, Zlatska AV, Zubov DO. Postnatal extra-embryonic tissues as a source of multiple cell types for regenerative medicine applications. *Exp Oncol*. 2017;39(3):186-190.
36. Sharma N, Thenarasun SA, Kaur M, et al. Adjuvant Role of Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Stevens-Johnson Syndrome: A Randomized Control Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(3):484-491. doi:10.1016/j.optha.2015.10.027
37. Shupe AT, Cheng AMS. Case Report: Use of Self-retained Cryopreserved Amniotic Membrane in the Treatment of Acute Chemical Ocular Burn. *Optom Vis Sci*. 2017;94(11):1062-1065. doi:10.1097/OPX.0000000000001132
38. Konomi K, Satake Y, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term results of amniotic membrane transplantation for partial limbal deficiency. *Cornea*. 2013;32(8):1110-1115. doi:10.1097/ICO.0b013e31828d06d2
39. Meesuk L, Tantrawatpan C, Kheolamai P, Manochantr S. The immunosuppressive capacity of human mesenchymal stromal cells derived from amnion and bone marrow. *Biochem Biophys Rep*. 2016;8:34-40. Published 2016 Aug 3. doi:10.1016/j.bbrep.2016.07.019
40. Anderson DF, Ellies P, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(5):567-575. doi:10.1136/bjo.85.5.567
41. Chugh JP, Jain P, Sen R. Comparative analysis of fresh and dry preserved amniotic membrane transplantation in partial limbal stem cell deficiency. *Int Ophthalmol*. 2015 Jun;35(3):347-355. doi: 10.1007/s10792-014-9954-4
42. Ivekovic R, Tedeschi-Reiner E, Novak-Laus K, Andrijevic-Derk B, Cima I, Mandic Z. Limbal graft and/or amniotic membrane transplantation in the treatment of ocular burns. *Ophthalmologica*. 2005;219(5):297-302. doi:10.1159/000086115
43. Westekemper H, Figueiredo FC, Siah WF, Wagner N, Steuhl KP, Meller D. Clinical outcomes of amniotic membrane transplantation in the management of acute ocular chemical injury. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(2):103-107. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308037
44. Goktas SE, Katircioglu Y, Celik T, Ornek F. Surgical amniotic membrane transplantation after conjunctival and limbal tumor excision. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(4):242-246. doi:10.5935/0004-2749.20170059
45. Sharma N, Kaur M, Agarwal T, Sangwan VS, Vajpayee RB. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(2):214-235. doi:10.1016/j.survophthal.2017.09.005
46. Gomes JA, dos Santos MS, Cunha MC, Mascaro VL, Barros Jde N, de Sousa LB. Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology*. 2003;110(3):466-473. doi:10.1016/s0161-6420(02)01888-2
47. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I. Trasplante de membrana amniótica en el tratamiento de la insuficiencia limbal moderada de pacientes con aniridia congénita [Moderate limbal deficiency in patients with congenital aniridia treated with amniotic membrane transplantation]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(9):517-523. Spanish. doi:10.4321/s0365-66912005000900005
48. Kheirkhah A, Casas V, Raju VK, Tseng SC. Sutureless amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):787-794. doi:10.1016/j.ajo.2008.01.009
49. Daya SM. Conjunctival-limbal autograft. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(4):370-376. doi:10.1097/ICU.0000000000000385
50. Gheorghe A, Pop M, Mrini F, Barac R, Vargau I. Ocular surface reconstruction in limbal stem cell deficiency. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60(1):2-5.
51. Barreiro TP, Santos MS, Vieira AC, et al. Comparative study of conjunctival limbal transplantation not associated with the use of amniotic membrane transplantation for treatment of total limbal deficiency secondary to chemical injury. *Cornea*. 2014 Jul;33(7):716-720. doi: 10.1097/ico.0000000000000139
52. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I. Tratamiento de la insuficiencia limbal grave mediante cirugía combinada de trasplante de limbo y trasplante de membrana amniótica [Severe limbal deficiency treated by combined limbal allograft and amniotic membrane transplantation]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(7):405-412. Spanish. doi:10.4321/s0365-66912005000700005
53. Santos MS, Gomes JA, Hofling-Lima AL, Rizzo LV, Romano AC, Belfort R Jr. Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):223-230. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.022
54. Scocco C, Kwitko S, Rymer S, Marinho D, Bocaccio F, Lindenmeyer R. HLA-matched living-related conjunctival limbal allograft for bilateral ocular surface disorders: long-

- term results. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6):781-787. doi:10.1590/s0004-27492008000600003
55. Arora R, Dokania P, Manudhane A, Goyal JL. Preliminary results from the comparison of simple limbal epithelial transplantation with conjunctival limbal autologous transplantation in severe unilateral chronic ocular burns. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(1):35-40. doi:10.4103/0301-4738.202312
  56. Baradaran-Rafii A, Eslani M, Jamali H, Karimian F, Taylor UA, Djalilian AR. Postoperative complications of conjunctival limbal autograft surgery. *Cornea.* 2012;31(8):893-899. doi:10.1097/ICO.0b013e31823f095d
  57. Miri A, Al-Deiri B, Dua HS. Long-term outcomes of autolimbal and allolimbal transplants. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1207-1213. doi:10.1016/j.ophtha.2009.10.028
  58. Moreira PB, Magalhães RS, Pereira NC, Oliveira LA, Sousa LB. Limbal transplantation at a tertiary hospital in Brazil: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(4):207-211. doi:10.5935/0004-2749.20150054
  59. Eberwein P, Böhlinger D, Schwartzkopf J, Birnbaum F, Reinhard T. Allogenic limbo-keratoplasty with conjunctivoplasty, mitomycin C, and amniotic membrane for bilateral limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology.* 2012;119(5):930-937. doi:10.1016/j.ophtha.2011.10.039
  60. Han ES, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Long-term outcome and prognostic factor analysis for keratolimbal allografts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(11):1697-1704. doi:10.1007/s00417-011-1760-3
  61. Shi W, Gao H, Wang T, Xie L. Combined penetrating keratoplasty and keratolimbal allograft transplantation in comparison with corneoscleral transplantation in the treatment of severe eye burns. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36(6):501-507. doi:10.1111/j.1442-9071.2008.01802.x
  62. Maruyama-Hosoi F, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Changes observed in keratolimbal allograft. *Cornea.* 2006;25(4):377-382. doi:10.1097/01.ico.0000176608.65708.27
  63. Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Donor source affects the outcome of ocular surface reconstruction in chemical or thermal burns of the cornea. *Ophthalmology.* 2004;111(1):38-44. doi:10.1016/j.ophtha.2003.02.003
  64. Gopakumar V, Agarwal S, Srinivasan B, Krishnakumar S, Krishnan UM, Iyer G. Clinical Outcome of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation in Ocular Surface Reconstruction. *Cornea.* 2019;38(10):1273-1279. doi:10.1097/ICO.0000000000002082
  65. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):147-155. doi:10.1056/NEJMoa0905955
  66. Shahdadar A, Haug K, Pathak M, et al. Ex vivo expanded autologous limbal epithelial cells on amniotic membrane using a culture medium with human serum as single supplement. *Exp Eye Res.* 2012;97(1):1-9. doi:10.1016/j.exer.2012.01.013
  67. Sabater AL, Perez VL. Amniotic membrane use for management of corneal limbal stem cell deficiency. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(4):363-369. doi:10.1097/ICU.0000000000000386
  68. Rama P, Ferrari G, Pellegrini G. Cultivated limbal epithelial transplantation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(4):387-389. doi:10.1097/ICU.0000000000000382
  69. Kethiri AR, Basu S, Shukla S, Sangwan VS, Singh V. Optimizing the role of limbal explant size and source in determining the outcomes of limbal transplantation: An in vitro study. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185623. Published 2017 Sep 28. doi:10.1371/journal.pone.0185623
  70. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6):e447-e453. doi:10.1111/aos.12397
  71. Ganger A, Vanathi M, Mohanty S, Tandon R. Long-Term Outcomes of Cultivated Limbal Epithelial Transplantation: Evaluation and Comparison of Results in Children and Adults. *Biomed Res Int.* 2015;2015; Article ID 480983. doi:10.1155/2015/480983
  72. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(7):942-946. doi:10.1136/bjo.2010.188714
  73. Prabhasawat P, Ekpo P, Uiprasertkul M, et al. Long-term result of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation for severe ocular surface disease. *Cell Tissue Bank.* 2016;17(3):491-503. doi:10.1007/s10561-016-9575-4
  74. Parihar JKS, Parihar AS, Jain VK, Kaushik J, Nath P. Allogenic cultivated limbal stem cell transplantation versus cadaveric keratolimbal allograft in ocular surface disorder: 1-year outcome. *Int Ophthalmol.* 2017;37(6):1323-1331. doi:10.1007/s10792-016-0415-0
  75. Cheng J, Zhai H, Wang J, Duan H, Zhou Q. Long-term outcome of allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation for symblepharon caused by severe ocular burns. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):8. Published 2017 Jan 31. doi:10.1186/s12886-017-0403-9
  76. Scholz SL, Thomasen H, Hestermann K, Dekowski D, Steuhl KP, Meller D. Langzeitergebnisse zur autologen Transplantation von ex vivo kultiviertem Limbusepithel bei limbalen Stammzellinsuffizienz [Long-term results of autologous transplantation of limbal epithelium cultivated ex vivo for limbal stem cell deficiency]. *Ophthalmologe.* 2016;113(4):321-329. German. doi:10.1007/s00347-015-0110-y
  77. Ramírez BE, Sánchez A, Herreras JM, et al. Stem Cell Therapy for Corneal Epithelium Regeneration following Good Manufacturing and Clinical Procedures. *Biomed Res Int.* 2015;2015:408495. doi:10.1155/2015/408495
  78. Zakaria N, Possemiers T, Dhubhghaill SN, et al. Results of a phase I/II clinical trial: standardized, non-xenogenic, cultivated limbal stem cell transplantation. *J Transl Med.* 2014;12:58. Published 2014 Mar 3. doi:10.1186/1479-5876-12-58.
  79. Vazirani J, Basu S, Kenia H, et al. Unilateral partial limbal stem cell deficiency: contralateral versus ipsilateral autologous cultivated limbal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):584-590. doi:10.1016/j.ajo.2013.11.011
  80. Subramaniam SV, Sejpal K, Fatima A, Gaddipati S, Vemuganti GK, Sangwan VS. Coculture of autologous limbal and conjunctival epithelial cells to treat severe ocular surface disorders: long-term survival analysis. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(5):202-207. doi:10.4103/0301-4738.99840
  81. Sejpal K, Ali MH, Maddileti S, et al. Cultivated limbal epithelial transplantation in children with ocular surface burns. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):731-736. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.2308
  82. Qi X, Xie L, Cheng J, Zhai H, Zhou Q. Characteristics of immune rejection after allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation. *Ophthalmology.* 2013;120(5):931-936. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.001
  83. Prabhasawat P, Ekpo P, Uiprasertkul M, Chotikavanich S, Tesavibul N. Efficacy of cultivated corneal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1483-1492. doi:10.2147/OPTH.S33951
  84. Basu S, Ali H, Sangwan VS. Clinical outcomes of repeat autologous cultivated limbal epithelial transplantation for ocular surface burns. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(4):643-650. doi:10.1016/j.ajo.2011.09.016
  85. Basu S, Fernandez MM, Das S, Gaddipati S, Vemuganti GK, Sangwan VS. Clinical outcomes of xeno-free allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation for bilateral

- limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1504-1509. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301869
86. Sharma S, Tandon R, Mohanty S, et al. Culture of corneal limbal epithelial stem cells: experience from benchtop to bedside in a tertiary care hospital in India. *Cornea*. 2011;30(11):1223-1232. doi:10.1097/ICO.0b013e3181dc81f1
87. Sangwan VS, Basu S, Vemuganti GK, et al. Clinical outcomes of xeno-free autologous cultivated limbal epithelial transplantation: a 10-year study. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(11):1525-1529. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300352
88. Pauklin M, Fuchsluger TA, Westekemper H, Steuhl KP, Meller D. Midterm results of cultivated autologous and allogeneic limbal epithelial transplantation in limbal stem cell deficiency. *Dev Ophthalmol*. 2010;45:57-70. doi:10.1159/000315020
89. Meller D, Pauklin M, Westekemper H, Steuhl KP. Autologe Transplantation von kultiviertem Limbusepithel [Autologous transplantation of cultivated limbal epithelium]. *Ophthalmologe*. 2010;107(12):1133-1138. German. doi:10.1007/s00347-010-2205-9
90. Dobrowolski D, Orzechowska-Wylegala B, Wowra B, et al. Cultivated Oral Mucosa Epithelium in Ocular Surface Reconstruction in Aniridia Patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:281870. doi:10.1155/2015/281870
91. Hirayama M, Satake Y, Higa K, Yamaguchi T, Shimazaki J. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelium prepared in fibrin-coated culture dishes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1602-1609. Published 2012 Mar 21. doi:10.1167/iov.11-7847
92. Satake Y, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1524-1530. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.039
93. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(2):267-275. doi:10.1016/j.ajo.2005.09.003
94. Shortt AJ, Tuft SJ, Daniels JT. Corneal stem cells in the eye clinic. *Br Med Bull*. 2011;100:209-225. doi:10.1093/bmb/ldr041
95. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS. Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1000-1010. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.042
96. Vasquez-Perez A, Nanavaty MA. Modified Allogenic Simple Limbal Epithelial Transplantation Followed by Keratoplasty as Treatment for Total Limbal Stem Cell Deficiency. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(8):1189-1191. doi:10.1080/09273948.2017.1332229
97. Amescua G, Atallah M, Nikpoor N, Galor A, Perez VL. Modified simple limbal epithelial transplantation using cryopreserved amniotic membrane for unilateral limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):469-75.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.06.002
98. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S, Tarigopula A. Outcome of allo simple limbal epithelial transplantation (alloSLET) in the early stage of ocular chemical injury. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):828-833. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309045
99. Vazirani J, Ali MH, Sharma N, et al. Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency: multicentre results. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1416-1420. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307348
100. Tsai RJ, Li LM, Chen JK. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N Engl J Med*. 2000;343(2):86-93. doi: 10.1056/NEJM200007133430202

---

Received – 09.08.2020, accepted for publication – 20.09.2020

**Corresponding author:** Vitalie Procopciuc, email: provit88@gmail.com

**Conflict of interest Statement:** The authors report no conflicts of interest in this work.

**Funding Statement:** This research was supported in part by the Ministry of Education, Culture and Research of the Republic of Moldova, under the Grant #20.80009.5007.20, and the Laboratory of Tissue Engineering and Cell Cultures from University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision on publishing or preparation of the manuscript.

**Citation:** Procopciuc V., Mihaluta V., Ignatov O., Cușnir V., Nacu V. Efficiency of amniotic membrane transplantation in the management of limbal stem cell deficiency. *Arta Medica*. 2020;76(3):100-109.





DOI: 10.5281/zenodo.4070137

UDC: 616.831.38-008.811.1



# HIDROCEFALIA NORMOTENSIVĂ IDIOPATICĂ: REVISTA LITERATURII

## NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS: LITERATURE REVIEW

**Paula Fala**<sup>1</sup>, cercet. șt., **Victor Andronachi**<sup>2</sup>, dr. în șt. med., conf. univ., **Mihail Gavriliuc**<sup>1</sup>, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Pavel Gavriliuc**<sup>3</sup>, cercet. șt., doctorand, **Alexandru Andrușca**<sup>2</sup>, doctorand, **Olga Gavriliuc**<sup>4</sup>, doctorand

<sup>1</sup> Catedra Neurologie Nr.1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup> Catedra Neurochirurgie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>3</sup> Laboratorul Științific de Boli Cerebrovasculare și Neuroreabilitare, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>4</sup> Laboratorul științific de neurologie funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Hidrocefalia normotensivă reprezintă o maladie potențial reversibilă, caracterizată prin mărirea patologică a ventriculelor cerebrale, cu presiune normală de deschidere în timpul puncției lombare. Hidrocefalia normotensivă este asociată cu o triadă clasică de demență, tulburări de mers și incontinență urinară. Deoarece acest sindrom clinic este potențial reversibil prin plasarea unui șunt ventriculoperitoneal, este importantă recunoașterea și diagnosticul precoce. Hidrocefalia normotensivă este o formă de hidrocefalie comunicantă și se distinge de hidrocefalia obstructivă sau necomunicantă, care este cauzată de un blocaj structural al circulației lichidului cefalorahidian în sistemul ventricular (spre exemplu, stenoza apeductului Sylvius). Ne-am propus să formulăm un standard de îngrijire pentru pacienții diagnosticați cu hidrocefalie normotensivă idiopatică și să elaborăm un Protocol Clinic în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova.

**Materiale și metode.** A fost efectuată o revizuire extinsă a literaturii, utilizând baza de date PubMed și cuvintele cheie „normal pressure hydrocephalus”, „NPH”, „ventriculoperitoneal shunt”, care vizează articolele, ghidurile și protocoalele publicate în ultimii 5 ani.

**Rezultate.** Căutarea inițială a identificat 1084 de articole, publicate din 2014 până anul curent (iulie 2020), și, după selecția acestora, în baza rezumatelor, dar și a surselor bibliografice din articolele relevante, au fost alese și revizuite un total de 39 de articole și ghiduri cu privire la epidemiologia, fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul hidrocefaliei normotensive idiopatice. Informația găsită a fost analizată și sistematizată.

**Concluzie.** Hidrocefalia normotensivă este o problemă frecvent întâlnită în practica medicală, care, deseori, nu este diagnosticată la timp, dar care are o rezolvare medicală, cu rezultat pozitiv asupra calității vieții pacientului. Este binevenită elaborarea unui protocol cu recomandări clare, fundamentate de evidențe științifice actuale.

**Cuvinte cheie:** Hidrocefalia normotensivă, ventriculomegalie, demență, tulburări de mers, incontinență urinară, șunt ventriculo-peritoneal.

### Summary

**Objectives.** Normal pressure hydrocephalus is a potentially reversible disease, characterized by a pathological enlargement of the cerebral ventricles, with a normal opening pressure during the lumbar puncture. The characteristic triad of Normal pressure hydrocephalus is dementia, gait disorders, and urinary incontinence. Because this clinical syndrome is potentially reversible by the placement of a ventriculoperitoneal shunt, early recognition and diagnosis are important. Differential diagnosis should be made between forms of communicating hydrocephalus from obstructive or noncommunicating hydrocephalus, in which there is a structural blockage of cerebrospinal fluid circulation (e.g., Sylvius aqueduct stenosis). We aimed to formulate a standard of care for patients diagnosed with idiopathic normal pressure hydrocephalus and to develop a Clinical Protocol within the Institute of Neurology and Neurosurgery, Chișinău, Republic of Moldova.

**Materials and methods.** We conducted an extensive review of the literature, using the PubMed database with the keywords „normal pressure hydrocephalus”, „NPH”, „ventriculoperitoneal shunt”, regarding articles, guidelines, and protocols published in the last 5 years.

**Results.** The initial search resulted in 1084 articles, published from 2014 till present (July 2020), and, after resource selection, based on abstracts and bibliographic sources from relevant articles, a total of 39 articles and guidelines on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus were selected and reviewed. The information was analyzed and systematized.

**Conclusion.** Normal pressure hydrocephalus is a common issue in medical practice, which is often not diagnosed in time, but which has a medical solution, with a positive impact on patient's quality of life. The development of a guideline regarding normal pressure hydrocephalus with clear recommendations, based on current scientific evidence, is appropriate.

**Keywords:** Normal pressure hydrocephalus, ventriculomegaly, dementia, gait disorders, urinary incontinence, ventriculoperitoneal shunt.

## Introducere

Hidrocefalia normotensivă reprezintă o afecțiune neurologică, descrisă pentru prima dată în anul 1957 de către Adams, Fisher și Hakim [1]. Aceasta mai este numită și „compensată” [2], deoarece se caracterizează printr-un echilibru între formarea și reabsorbția lichidului cefalorahidian (LCR). La atingerea echilibrului, gradientul presiunii intracraniene scade, deși gradientul dintre ventricule, cisterne bazale și spațiul subarahnoidian se menține [3]. Astfel, într-un final, presiunea LCR atinge un nivel normal între 150-200 mmH<sub>2</sub>O, însă pacientul prezintă efectele cerebrale ale stării de hidrocefalie. Triada clinică tipică (prezentă la 48% dintre pacienți) constă în tulburare de mers (aproape de 100%), deficiențe cognitive (până la 100%) și incontinență urinară (45-90%) [4]. Examenul imagistic prin tomografie computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) arată o mărire disproporționată a ventriculelor laterale, cu balonarea coarnelor anterioare și rotunjirea cornului temporal, de obicei, fără atrofi corticală sau hipocampală [5]. Testul de puncție lombară (engl., *spinal tap test*) este o procedură simplă, care poate fi efectuată în ambulatoriu, pentru a selecta pacienții pentru operația de șuntare [6]. Criteriile de diagnostic pentru hidrocefalia normotensivă rămân un subiect de discuție. Scopul acestui studiu a fost de a evalua cunoștințele actuale cu privire la hidrocefalia normotensivă, etiologia, diagnosticul, fiziopatologia și tratamentul acesteia, evidențiind descoperiri noi, din ultimii 5 ani, și sistematizarea datelor pentru crearea unui protocol clinic instituțional.

## Materiale și metode

Am efectuat o căutare în baza de date PubMed, a articolelor publicate în limba engleză, folosind următoarele cuvinte cheie: „normal pressure hydrocephalus”, „NPH”, „ventriculoperitoneal shunt”. Totodată, a fost efectuată căutare pe paginile societăților de neurologie europene, americane și australiene pentru ghiduri și protocoale în limba engleză sau germană.

## Rezultate

**Epidemiologie.** Studiile realizate denotă o varietate largă de date privind incidența și prevalența bolii, pe motive că multe cazuri sunt subdiagnosticate din cauza naturii nespecifice a simptomelor. Cel mai extins studiu suedez [7] privind prevalența hidrocefaliei normotensive idiopatice denotă că vârsta medie de debut a bolii este de 70 de ani, bărbații și femeile fiind afectați în mod egal. Incidența se estimează de la 0,2 la 5,5, la 100 000 de persoane [8]. Se remarcă o prevalență de 0,003% pentru grupul de vârstă sub 65 de ani și 0,2-2,9% pentru vârstă după 65 de ani. Hidrocefalia normotensivă idiopatică este considerată a fi cauza a aproximativ 6-10% din cazurile de demență [8]. În Norvegia s-a estimat o prevalență de 21,9 la 100 000 de populație, incidența fiind de 5,5 la 100 000 pe an [9]. Prevalența nu este, deocamdată, bine definită, dar, conform datelor medii din statele înalt dezvoltate [7], se află între 0,5% și 1,5% pentru populația ce depășește vârsta de 61 de ani. Incidența bolii pare să crească odată cu vârsta, fiind maximă în intervalul 70-79 de ani [10]. Incidența și prevalența crește din anumite motive certe – distribuția piramidei pe vârste în rândul populației și metodelor de diagnostic mai complexe [8]. Nouăzeci procente din pacienți prezintă comorbidități ca boala Parkinson, boala Alzheimer, diabet zaharat, boli cardiovasculare [11], ceea ce prezintă interes atât pentru stabilirea indexului comorbidităților, cât și pentru estimarea rezultatelor șuntării.

**Fiziopatologie.** Fiziopatologia exactă a hidrocefaliei normotensive rămâne necunoscută, însă au fost depistate câteva mecanisme care determină această patologie. Printre cauzele postulate se menționează dereglarea reabsorbției LCR legată de vârstă, modificarea complianței cerebrale la pulsația lichidiană, dar și factorii genetici sau vasculari [3]. În acest sens, a fost depistată o reducere a complianței vasculare, în special a sinusului sagital superior [12]. Inițial, acest fapt este contracarat de creșterea fluxului pulsatil a LCR, iar, când acest mecanism cedează, se majorează pulsația arterială în timpul sistolei. Aceste pulsații, pe lângă deteriorarea venoasă a regiunii periventriculare, deplasează creierul către craniu. Hidrocefalia se produce ca urmare a creșterii în dimensiuni a ventriculelor din contul reducerii spațiului subarahnoidian [13]. Gradientul de presiune între ventricule și spațiul subarahnoidian este numit presiune trans-mantie, care pare a fi unica forță care poate cauza modificări asupra creierului în contextul acestei patologii. Aceasta explică și faptul din ce cauză, în timpul puncției lombare, presiunea LCR este în limitele normei, deși presiunea intraventriculară este, de fapt, majorată.

Simptomele clinice se datorează distorsionării coroanei radiata de către ventriculele dilatate [14]. Aceasta poate cauza edem interstițial la nivelul substanței albe, dar și perturbarea circulației sangvine tisulare, fapt demonstrat prin imagistică nucleară. Substanța albă periventriculară, din punct de vedere anatomic, include fibrele motorii sacrale, care inervează membrele inferioare și vezica urinară, ceea ce explică dereglările de mers și incontinența urinară, iar demența se explică prin distorsionarea sistemului limbic periventricular [15].

**Diagnostic.** Diagnosticul este dificil, în primul rând, deoarece pacienții prezintă numeroase comorbidități, inclusiv boala Alzheimer, boala Parkinson, sindroamele parkinsoniene, stenoza spinală, encefalopatia arteriosclerotică subcorticală și altele [11]. Într-o cohortă de 446 de pacienți cu diagnosticul suspect de hidrocefalie normotensivă, 36% au fost diagnosticați cu demență Alzheimer [16]. În al doilea rând, diagnosticul este îngreunat de faptul că toate simptomele „caracterului distinctiv” cum sunt tulburările de mers, incontinența urinară și tulburările cognitive sunt frecvente la persoanele în vârstă și pot avea diverse etiologii. Tulburările de mers apar la 20% dintre indivizii cu vârsta mai mare de 75 de ani și este asociată cu dezvoltarea demenței [17]. Incontinența apare la 38% dintre femei [18] și la 18% dintre bărbați [19] la această vârstă. Patruzeci la sută dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani au demență și 20% au ventriculomegalie, definită printr-un indice Evans >0,3 [10]. Tabloul clinic clasic a hidrocefaliei normotensive este prezentat de tulburarea insidios progresivă a mersului, urgența urinară urmată de incontinență, și afectarea cognitivă (triada Hakim). Semnificația diagnostică a simptomelor clinice și a testelor preoperatorii depinde de vârsta pacientului, viteza cu care apar simptomele și evoluția acestora, etiologia și starea generală a pacientului [17, 19]. Niciun simptom sau test nu este considerat o dovadă a unei hidrocefalii normotensive. Evaluarea unui pacient cu hidrocefalie normotensivă include evaluarea cognitivă și excluderea cauzelor alternative de disfuncție de mers, atât neurologice, cât și non-neurologice [20]. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a creierului este un test esențial la un pacient cu hidrocefalie normotensivă și demonstrează ventriculomegalie proporțională cu mărirea sulcală, fără o dovadă de obstrucție a fluxului LCR [5].

Diagnosticul hidrocefaliei normotensive poate fi confirmat prin lărgirea disproporționată a spațiilor subarahnoidiene (engl., *Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus*, DESH) [21]. Acest semn definește, pe lângă un indice Evans de  $>0,3$ , o expansiune disproporționată, în special, a fisurii Sylviene, cu spații subarahnoidiene înguste, foarte convexe. DESH sugerează un prognostic chirurgical bun [22]. Implicarea materiei albe și atrofia corticală, care implică, în special, lobul temporal medial, sunt indicatori nefavorabili. La pacienții cu caracteristici clinice și IRM sugestive pentru hidrocefalia normotensivă idiopatică, se folosește un test de puncție lombară pentru a ajuta la identificarea pacienților susceptibili de a răspunde la plasarea șuntului [23]. Pentru acesta se evacuează aproximativ 40-50 ml de lichid cefalorahidian. Valoare predictivă pozitivă a testului este de 73-100%, dar cu o sensibilitate relativ joasă (26-61%) [24]. Pacientul este evaluat înainte și 30-60 min după puncție, testând mersul [25] (viteza de deplasare pe o distanță fixă, mărimea pașilor efectuați, numărul de pași efectuați pentru a se întoarce la  $180^\circ$  sau  $360^\circ$ ), dar și funcția cognitivă [26] (spre exemplu: *Mini Mental State Examination*). Mersul răspunde cel mai rapid la evacuarea LCR-ului, motiv pentru care îmbunătățirea acestuia este considerată cel mai bun indicator al unui răspuns pozitiv (90-100%), în urma instalării șuntului ventricular [2]. Este important de notat că un singur răspuns negativ al testului nu exclude posibilitatea unui diagnostic pozitiv de hidrocefalie normotensivă [25], de aceea, la necesitate, se repetă testul și 30-50% din acei subiecți, la care nu a fost înregistrată o îmbunătățirea a calității mersului în urma puncției de evacuare, vor demonstra o ameliorare în urma montării șuntului [27, 28].

**Tratament.** Cea mai mare provocare în tratamentul hidrocefaliei normotensive o reprezintă stabilirea corectă a diagnosticului [13, 29, 30]. În acest sens au fost efectuate multe studii, care au la bază elaborarea unor criterii sensibile pentru stabilirea corectă a diagnosticului [31, 32]. Tratamentul hidrocefaliei normotensive are la bază trei componente:

1. Tratamentul conservativ;
2. Șuntarea ventriculară;
3. Ventriculostomia endoscopică a ventriculului trei.

**Tratamentul conservativ.** Datele din literatură, referitoare la tratamentul medicamentos, sunt neconsecvente, dar, totuși, abordările terapeutice medicamentoase nu sunt recomandate ca alternative ale tratamentului chirurgical. Tratamentul medicamentos poate avea rol adjuvant și de temporizare, până la aplicarea tratamentului chirurgical [13]. În acest sens, Acetazolamida – inhibitor al anhidrazei carbonice, are efect favorabil în cura prelungită, predominant prin acțiunea de inhibiție a plexurilor coroide și, mai puțin, a efectului diuretic. Doza utilizată este de 25 mg/kg/zi. Concomitent se poate administra Furosemid 1 mg/kg/zi [23]. O altă metodă de tratament conservativ este evacuarea repetată a LCR-ului prin puncție lombară (aceasta a fost descrisă în secțiunea diagnostic). O metodă alternativă este drenajul lombar, care constă în drenarea LCR-ului la o rată de 5-10 mL/oră, prin intermediul unui cateter plasat în spațiul subdural al regiunii lombare. Starea pacientului este observată de către medici/personalul medical, dar și de către pacient și rudele acestuia, timp de 3-7 zile [33]. Un dren funcțional ar trebui să elimine aproximativ 300 ml de LCR zilnic. În caz de apariție a semnelor de iritație radiculară, drenul ar trebui retras câțiva milimetri.

Complicații posibile ale tratamentului conservativ sunt meningita și hematoma subdural, în special în urma drenajului lombar. Aceste complicații sunt rare, însă au fost întâlnite la 2 din 38 de pacienți [23].

**Șuntarea ventriculară.** Tratamentul de elecție, pentru pacienții cu hidrocefalie normotensivă, este șuntarea ventriculară. Această intervenție presupune inserția unui tub flexibil cu valvă, cu presiune diferită, în sistemul ventricular, pentru a elimina surplusul de LCR [2, 22, 29]. Șuntul se inserează, de obicei, în ventriculul lateral și se drenează în diferite regiuni ale corpului. Cele mai frecvente localizări pentru drenare sunt următoarele:

1. **Abdomen (șunt ventriculo-peritoneal).** Șuntarea ventriculo-peritoneală presupune inserția tubului de drenaj în cavitatea abdominală, unde va fi, ulterior, absorbită de peritoneu.

2. **Inimă (șunt ventriculo-atrial).** Porțiunea distală a șuntului se inserează la intrarea în atrium, prin vena jugulară, care se varsă în vena cavă superioară.

3. **Abdomen cu drenare din regiunea lombară (șunt lumbo-peritoneal).** Această tehnică nu se mai folosește din cauza complicațiilor frecvente. Aceasta presupune inserția porțiunii proximale a șuntului în spațiul subdural, la nivel lombar, cu trecerea subcutană, pentru drenare în cavitatea abdominală.

4. **Cavitatea pleurală (șunt ventriculo-pleural).** Nu se folosește pe motiv de complicații frecvente și dificultatea plasării porțiunii distale în spațiul pleural.

**Tabelul 1**

*Scala Radscale a hidrocefaliei normotensive*

|                                                                                                                                           |                                 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|
| Indexul Evans: raportul dintre lățimea coarnelor anterioare ale ventriculilor laterali și lățimea biparietală, în aceeași secțiune CT/IRM | $\leq 0.25$                     | 0    |
|                                                                                                                                           | 0.25–0.3                        | 1    |
|                                                                                                                                           | $> 0.3$                         | 2    |
| Spațiile subarahnoidiene absente în comparație cu șanțuri parafalcine lărgite, în secțiunea coronară la IRM                               | nu                              | 0    |
|                                                                                                                                           | parafalcin                      | 1    |
|                                                                                                                                           | vertex                          | 2    |
| Fisuri Sylviene lărgite comparativ cu spațiile subarahnoidiene adiacente, în secțiune coronară.                                           | normal                          | 0    |
|                                                                                                                                           | lărgite                         | 1    |
| Șanțuri focale lărgite, în secțiune coronară sau în planuri transverse, comparativ cu cele adiacente.                                     | absent                          | 0    |
|                                                                                                                                           | prezent                         | 1    |
| Coarnele temporale: media dimensiunilor ambelor coarne.                                                                                   | $< 4$ mm                        | 0    |
|                                                                                                                                           | $\geq 4$ și $< 6$ mm            | 1    |
|                                                                                                                                           | $\geq 6$                        | 2    |
| Unghiul calos: unghiul dintre ventriculii laterali în secțiune coronară IRM                                                               | $> 90^\circ$                    | 0    |
|                                                                                                                                           | $> 60^\circ$ și $\leq 90^\circ$ | 1    |
|                                                                                                                                           | $\leq 60^\circ$                 | 2    |
| Hipodensități periventriculare în vecinătatea ventriculilor laterali sau doar apicale, ale coarnelor frontale.                            | absent                          | 0    |
|                                                                                                                                           | coarnele anterioare             | 1    |
|                                                                                                                                           | difuz                           | 2    |
| Scorul Radscale = Total puncte                                                                                                            |                                 | 0-12 |

Toate aceste sisteme de șunt sunt dirijate de o valvă, care drenează LCR-ul produs în exces, în dependență de presiunea pe care o creează. Aceasta permite eliminarea surplusului de LCR, cu evitarea supradrenării. Valvele pot fi programabile sau neprogramabile, cu presiune joasă, medie și înaltă. Cele

mai folosite sunt cele cu presiune medie [22]. Selecția corectă a pacienților reprezintă un criteriu important în tratamentul chirurgical eficient. Pentru identificarea pacienților care ar răspunde pozitiv la șuntare au fost dezvoltate mai multe scale de gradație radiologică. Una din cele mai folosite este scala Radscale [34] a hidrocefaliei normotensive (Tabelul 1), cu un interval de puncte de la 0 până la 12. Folosit în asociere cu datele clinice, cu cât punctajul este mai mare, cu atât acest fapt susține diagnosticul de hidrocefalie normotensivă. De obicei, se folosesc pompe cu presiune medie (presiunea de închidere de 65-90 mm H<sub>2</sub>O) pentru a minimiza riscul dezvoltării hematomului subdural [35]. Pacientul se verticalizează pe parcursul a câtorva zile [36]. Se urmărește imagistic pacientul la 6-12 luni, utilizând tomografia computerizată (CT) cerebrală. Starea pacienților, care nu se ameliorează, și a căror ventriculi nu suferă schimbări, trebuie adresați pentru defecțiuni de șunt. Dacă nu există obstrucție și nu se determină colecții LCR subdurale, se poate încerca montarea valvei cu presiune mai joasă sau programabilă [37].

**Ventriculostomia endoscopică a ventriculului trei.** La moment, ventriculocisternostomia endoscopica (VCSE) nu este recomandată ca tratament de primă intenție pentru hidrocefalia normotensivă, pentru majoritatea pacienților [2]. Intervenția propriu-zisă este una endoscopică. Aceasta presupune inserția endoscopului printr-o gaură de trepan, prin cornul anterior al ventriculului lateral. Ulterior, se avansează prin foramenul Monroe spre planșeul ventriculului III, care este, ulterior, perforat cu un balon atașat la porțiunea distală a endoscopului. Acest fapt permite extravazarea excesului de LCR din sistemul ventricular direct în sistemul cisternelor bazale [28].

Un studiu retrospectiv, publicat în 2008 [38], a declanșat dezbateri în comunitatea neurochirurgicală. Studiul a demonstrat o rată de succes de 69,1% pentru tratamentul endoscopic, efectuat pe un lot de 110 pacienți diagnosticați cu hidrocefalie normotensivă, care au fost monitorizați 2 ani după intervenție. În acel studiu nu a fost stabilită o corelație între rata de succes, vârsta pacienților înrolați și dimensiunea ventriculilor. Rata de

ameliorare a stării neurologice a fost mai mare la pacienții la care boala a debutat cu tulburări de mers. Observarea reapariției pulsației cerebrale normale și observarea pulsației planșeului ventriculului trei, în timpul intervenției, au fost asociate cu un prognostic pozitiv. Complicații au dezvoltat 7 (6,4%) pacienți, iar 4 (3,6%) au necesitat o procedură endoscopică repetată. În rezultat, autorii au concluzionat că endoscopia reprezintă o metodă sigură pentru tratamentul hidrocefaliei normotensive idiopatice. Cu toate acestea, studiul a fost criticat, deoarece nu au fost elaborate criterii pentru diferențierea între pacienții cu hidrocefalie normotensivă idiopatică și cei cu hidrocefalie normotensivă secundară, iar testul funcțional predictiv utilizat a fost cel de monitorizare a presiunii intracraniene predictive, în loc de puncția lombară evacuatorie (Tap Testul) sau drenajul lombar timp de 72 ore (metode recomandate de literatura de specialitate). Un alt studiu, realizat în 2013, a comparat ventriculostomia endoscopică a ventriculului trei cu șuntarea ventriculară [28]. În rezultat, a fost identificată o rată de mortalitate mai mare și mai multe complicații la pacienții tratați prin ventriculostomie endoscopică. Studiile randomizate ar oferi mai multă claritate în interpretarea rezultatelor, care sunt, în prezent, contradictorii.

### Concluzii

Diagnosticul de hidrocefalie normotensivă idiopatică este dificil din cauza bolilor frecvent asociate, cum ar fi boala Alzheimer, demența în boala Parkinson sau microangiopatia. IRM-ul cerebral este util atât pentru stabilirea diagnosticului, cât și pentru prezicerea răspunsului la tratament, prin evacuarea LCR prin puncție lombară. Testul de evacuare a LCR-ului rămâne "standardul de aur" pentru diagnosticul hidrocefaliei normotensive idiopatice, iar drenarea continuă a LCR-ului este o alternativă, deoarece poate îmbunătăți sensibilitatea diagnosticului.

Am elaborat un Protocol Clinic Instituțional și am propus un ghid clinic pentru diagnosticul și tratamentul eficient, bazat pe predictorii pozitivi, cum ar fi IRM-ul cerebral și testul de evacuare a lichidului cefalorahidian prin puncție lombară.

### Bibliografie

- Graff-Radford NR JD. Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (N Y). 2019;307-311. doi:10.1016/B978-0-12-374105-9.00494-9
- Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response. Neurology. 2015;85(23):2063-2071. doi:10.1212/WNL.0000000000002193
- Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? Am J Neuroradiol. 2008;29(1):198-203. doi:10.3174/ajnr.A0739
- Oliveira LM, Nitirini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. Dement e Neuropsychol. 2019;13(2):133-143. doi:10.1590/1980-57642018dn13-020001
- Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Clinical article. J Neurosurg. 2014;120(1):178-184. doi:10.3171/2013.8.JNS13575
- Kiefer M, Unterberg A. Differenzialdiagnose und therapie des normaldruckhydrozephalus. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(1-2):15-26. doi:10.3238/arztebl.2012.0015
- Jaraj, Daniel, Katrin Rabiei, Thomas Marlow, Christer Jensen, Ingmar Skoog CW. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurology. 2014;82:1449-1454. doi:10.1212/WNL.0000000000000342
- Bræan A, Fredø HL, Sollid S, Müller T, Sundstrøm T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. Acta Neurol Scand. 2009;120(5):314-316. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01250.x
- Bræan A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. Acta Neurol Scand. 2008;118(1):48-53. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00982.x
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. Neuroepidemiology. 2007;29(1-2):125-132. doi:10.1159/000109998
- Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. Fluids Barriers CNS. 2013;10(1):1-14. doi:10.1186/2045-8118-10-22



12. Silverberg GD. Normal pressure hydrocephalus (NPH): Ischaemia, CSF stagnation or both. *Brain*. 2004;127(5):947-948. doi:10.1093/brain/awh178
13. Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(7):375-381. doi:10.1038/ncpneu0237
14. Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. 2014;(May 2004). doi:10.1093/brain/awh131
15. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. INPH guidelines, part II: Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 SUPPL.):4-16. doi:10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5
16. Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, et al. Amyloid and tau proteins in cortical brain biopsy and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2010;68(4):446-453. doi:10.1002/ana.22100
17. Joe Verghese, Richard B. Lipton, Charles B. Hall, Gail Kuslansky, Mindy J. Katz, Herman Buschke. Abnormality of gait as a predictor of non-alzheimer's dementia. 2002;347(22):1761-1768.
18. Anger JT, Saigal CS, Litwin MS. The prevalence of urinary incontinence among community dwelling adult women: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol*. 2006;175(2):601-604. doi:10.1016/S0022-5347(05)00242-9
19. Stothers L, Thom D, Calhoun E. Urologic diseases in America project: Urinary incontinence in males - Demographics and economic burden. *J Urol*. 2005;173(4):1302-1308. doi:10.1097/01.ju.0000155503.12545.4e
20. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Söderström L, Laurell K. Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines. *eNeurologicalSci*. 2017;7(March):27-31. doi:10.1016/j.ensci.2017.04.002
21. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme : a prospective cohort study  
Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme : a prospective cohort study. 2010;18(October):1-11. doi:10.1186/1743-8454-7-18
22. Chen IH, Huang CI, Liu HC, Chen KK. Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(11):1430-1432. doi:10.1136/jnnp.57.11.1430
23. Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RTWM, Vanneste JAL. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):503-506. doi:10.1136/jnnp.72.4.503
24. Joost Haan RTWMT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1988;22(2).
25. Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G, Svendsen P. Normal Pressure Hydrocephalus: Predictive value of the cerebrospinal fluid tap test. *Annu Rev Hydroceph*. 1989;167-168. doi:10.1007/978-3-662-11149-9\_110
26. Chaudhry P, Kharkar S, Heidler-Gary J, et al. Characteristics and reversibility of dementia in Normal Pressure Hydrocephalus. *Behav Neurol*. 2007;18(3):149-158. doi:10.1155/2007/456281
27. Kahlon, Sundbärg R. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):721-726. doi:10.1136/jnnp.73.6.721
28. Pinto FCG, Saad F, Oliveira MF De, et al. Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Preliminary results of a randomized clinical trial. *Neurosurgery*. 2013;72(5):845-853. doi:10.1227/NEU.0b013e318285b37c
29. De Oliveira MF, Reis RC, Trindade EM, Pinto FCG. Evidences in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(3):258-262. doi:10.1590/1806-9282.61.03.258
30. Zipfel GJ. Normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2014;121(4):769. doi:10.3171/2014.2.JNS132478
31. Schniepp R, Trabold R, Romagna A, et al. Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: A delayed improvement over 3 days. *J Neurosurg*. 2017;126(1):148-157. doi:10.3171/2015.12.JNS151663
32. Thomas G, McGirt MJ, Woodworth GF, et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):163-168. doi:10.1159/000087092
33. Lenfeldt N, Hansson W, Larsson A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Three-day CSF drainage barely reduces ventricular size in normal pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2012;79(3):237-242. doi:10.1212/WNL.0b013e31825f8f8a
34. Kockum K, Larsson E, Lilja-lund O, Rosell M, Söderström L, Virhammar J. The NPH radscale ; a new radiological scale for evaluation of suspected normal pressure hydrocephalus. 2015;12(Suppl 1):8118. doi:10.1186/2045-8118-12-S1-P27
35. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-778. doi:10.2176/nmc.52.775
36. Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7). doi:10.1002/14651858.CD010033.pub2
37. Peterson KA, Savulich G, Jackson D, Killikelly C, Pickard JD, Sahakian BJ. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2016;263(8):1669-1677. doi:10.1007/s00415-016-8097-0
38. Gangemi M, Maiuri F, Naddeo M, Godano U. ENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS: AN ITALIAN MULTICENTER STUDY. *Neurosurgery*. 2008;63(1):62-69. doi:10.1227/01.NEU.0000319522.34196.7B

Recepționat – 06.08.2020, acceptat pentru publicare – 04.10.2020

**Autor corespondent:** Paula Fala, e-mail: fala.paula@yahoo.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Fala P., Andronachi V., Gavriluc M., Gavriluc P., Andrușca A., Gavriluc O. Hidrocefalia normotensivă idiopatică: revista literaturii [normal pressure hydrocephalus: literature review]. *Arta Medica*. 2020;76(3):110-114.

## CAZURI CLINICE



DOI: 10.5281/zenodo.4070160

UDC: 616-006.441-06:616.155.392.8-036.11



# LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ SECUNDARĂ, DEZVOLTATĂ DUPA TRATAMENTUL LIMFOMULUI NON-HODGKIN. CAZ CLINIC ȘI REVIEW AL LITERATURII.

## SECONDARY ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA DEVELOPED AFTER TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. CLINICAL CASE AND REVIEW OF LITERATURE.

**Victor Tomacinschii**<sup>1,2</sup>, asist.univ., student doctorand, **Maria Robu**<sup>1</sup>, dr. în șt.med., conf. univ., **Vasile Musteață**<sup>1,2</sup>, dr. în șt. med., conf. univ., **Irina Mocanu**<sup>2</sup>, medic hematolog categorie superioară, **Sanda Buruiană**<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. univ., **Natalia Sporiș**<sup>1,2</sup>, asist.univ., **Veronica Feghiu**<sup>1,2</sup>, medic rezident hematolog

<sup>1</sup> Disciplina de hematologie, Departament Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup> Centrul Hematologic, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova.

### Rezumat

**Introducere.** Leucemia acută promielocitară reprezintă o leucemie acută mieloidă ce însumează aproximativ 10 % din cazurile de leucemii acute mieloidă. Leucemia acută promielocitară, de obicei, survine de novo. Apariția leucemiilor acute promielocitare secundare, după tratamentul chimioterapic are loc rar, iar dezvoltarea leucemiilor acute promielocitare secundare dezvoltate după un limfom non-Hodgkin este rară. Scopul lucrării este descrierea unui caz de leucemie acută promielocitară secundară unui limfom non-Hodgkin.

**Prezentare de caz.** Bărbat B, 34 ani a fost spitalizat în stare foarte gravă în cadrul Centrului Hematologic al IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova, cu diagnosticul de limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B, stadiu IV B, X (Ann-Arbor). Cu scop de inducere au fost efectuate 15 cure de tratament citostatic (12 cure de inducere a remisiunii, 3 de menținere) cu obținerea remisiunii parțiale. La 25 luni după debutul LNH, pacientul dezvoltă subit: anemie, trombocitopenie și leucocitoză asociată cu blastoză periferică. Pentru restadializare se efectuează aspiratul medular, care relevă 95% de blaști de tip promielocite. S-a confirmat Leucemie acută promielocitară secundară, și a fost inițiate cure de polichimioterapie de inducere a remisiunii, fără eficacitate. Decesul a survenit, precoce, la etapa de inducere, ceea ce corespunde cu datele literaturii.

**Concluzii.** Leucemiile acute promielocitare secundare limfoamelor non-Hodgkin sunt entități nozologice rarissime în practica clinică, ce pot fi asociate efectului negativ al tratamentului cu derivați de tenoposid cu un prognostic nefavorabil și o mortalitate înaltă.

**Cuvinte-cheie:** leucemie acută promielocitară secundară, limfom non-Hodgkin, hemopatii maligne secundare.

### Abstract

**Background.** Acute promyelocytic leukemia is an acute myeloid leukemia that accounts approximately 10% of acute myeloid leukemia cases. Acute promyelocytic leukemias usually appears as a de novo finding. The occurrence of secondary acute promyelocytic leukemias after chemotherapy is rare, and the development of secondary acute promyelocytic leukemias after a non-Hodgkin lymphoma is casuistic. The objective of the study is to describe a case of secondary acute promyelocytic leukemia developed after non-Hodgkin lymphoma therapy.

**Clinical case.** Male B, 34 years old, hospitalized in a critical condition in the Hematological Center of the Institute of Oncology, Chișinău, Republic of Moldova, with diffuse large B cell lymphoma, stage IV B, X (Ann-Arbor). With the purpose of remission induction, 15 cycles of chemotherapy were performed (12 cycles of remission induction, 3 cycles of maintenance therapy) obtaining a partial remission. 25 months after the onset of the non-Hodgkin lymphoma, the patient experienced: anemia, thrombocytopenia and leukocytosis associated with peripheral blastosis. For restadiation a bone marrow aspiration was performed, which reveals 95% of promyelocyte-type blasts. Secondary acute promyelocytic leukemia was confirmed, remission induction chemotherapy was initiated, but, still the result proved no efficacy. The death occurred early in induction, which corresponds with literature data.

**Conclusion.** Secondary acute promyelocytic leukemias developed after non-Hodgkin lymphomas therapies are rare nosological entities in clinical practice, which are associated with the negative effect of treatment with anthracyclines or tenoposide derivatives, resulting in unfavorable prognosis and high mortality.

**Keywords:** secondary acute promyelocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, secondary hematologic malignancies.

### Introducere

Leucemia acută mieloidă secundară terapiilor antitumorale anterioare (LAMs) este o entitate nozologică ce se dezvoltă secundar tratamentului chimioterapic sau radioterapic al

unei tumori anterioare. Leucemia acută promielocitară (LAP) reprezintă un subtip al leucemiilor acute mieloidă (LAM) și constituie 10% din toate leucemiile acute mieloidă nou diagnosticate [1]. Leucemia acută promielocitară secundară

(LAPs) este diagnosticată mult mai rar prin coraport cu cazurile de novo și constituie 2,7 % din totalul LAMs [2]. Cel mai des LAPs se asociază cu un istoric de cancer al glandei mamare și neoplasmele limfoproliferative cronice. Actualmente la nivel global mai puțin de 300 de cazuri de LAPs sunt descrise în literatură [3]. Având în vedere în raportările excepționale ale cazurilor în cadrul centrelor hematologice, LAPs rămâne o provocare atât în diagnosticarea cazurilor cât și în stabilirea unei conduite optime.

### Pacienți și metode

Prezentăm, cu obținerea consimțământului informat al pacientului, cazul unui bărbat B, de 34 ani ce a fost spitalizat în decembrie 2017 în cadrul Centrului Hematologic al IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova, în stare foarte gravă prezentând: astenie generală marcată, pierdere ponderală - 7 kg în ultimele 6 luni, transpirații abundente, dispnee de repaos, ortopnee, clasă mMRC-4 (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale), tuse seacă, adenopatii periferice cervicale și axilare bilateral. La examenul obiectiv al pacientului s-a determinat: poliadenopatie cervicală bilaterală cu dimensiuni 2,0-2,5 cm în diametru precum și adenopatie axilară bilaterală-2,5 cm în diametru. În regiunea anterioară a cutiei toracice s-a depistat o formațiune tumorală fixă dur-elastică cu efect de plus țesut cu dimensiuni de 3,0x4,5 cm (ulterior stabilită prin examen imagistic ca fiind concreșterea ganglionilor limfatici mediastinali în osul sternal și țesuturile moi ale cutiei toracice, parasternal de dreapta).

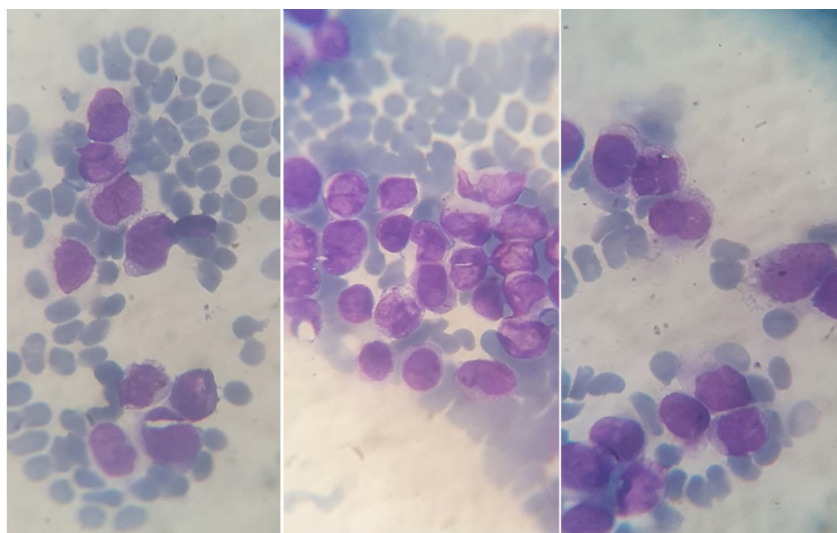
A fost efectuată biopsia ganglionului limfatic axilar pe dreapta obținând următoarea descriere microscopică: în parenchimul nodulului limfatic se observă proliferare tumorală limfoidă malignă constituită din celule de talie mare cu atipii cito-nucleare moderate - nuclei mari, veziculoși, clivați, cu nucleoli frecvenți centrali sau excentrici. Sunt prezente și celule mari cu nuclei ovali și un singur nucleol eozinofil. Central sunt limfocite mici reactive. Imunohistochimic celulele tumorale exprimă: CD45-reacție pozitivă membranară, de intensitate înaltă, difuză; CD20-reacție pozitivă membranară, de intensitate moderată, difuză; CD30-reacție pozitivă membranară; ALK-reacție negativă; PCK- reacție negativă; HBM-45-reacție negativă. În baza cercetărilor morfologice si imunohistochimice a fost stabilit diagnosticul de Limfom difuz cu celula mare B,

imunofenotip: CD20+, CD45+, CD30+, ALK-.

Pentru determinarea gradului de extindere a procesului tumoral au fost efectuate: radiografia organelor cutiei toracice, ultrasonografia organelor abdominale, hemograma, testele biochimice. Astfel, a fost stabilit diagnosticul clinic: limfom non-Hodgkin (LNH) difuz cu celulă mare B cu afectarea ganglionilor limfatici periferici cervicali, axilari bilateral, ai mediastinului, osului sternal, țesuturilor moi ale cutiei toracice parasternal pe dreapta. Stadiu IV B, X (Ann-Arbor). Sindrom de compresie a venei cave superioare. Pleurezie exudativă bilaterală.

În plan de tratament, inițial, după indicații vitale a fost administrat 1 g de Ciclofosamidă asociat cu 3 puncții pleurale succesive cu evacuarea totală a 2 litri de transsudat cu aspect chilos. Ulterior, după ameliorarea clinică a pacientului a fost efectuată polichimioterapia (PChT) de inducere, în total - 12 cure de PChT de tip: 6 cure tip - R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristin, prednisolon); și 6 cure tip - CHOEP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, etoposide, prednisolon). Însă remisiunea completă nu a fost obținută, rămânând o formațiune restantă 7x2 cm în mediastinul anterior. Astfel s-a constatat doar remisiune parțială conform criteriilor Cheson 2008 [4]. Apoi, s-au administrat încă 3 cure de polichimioterapie: CHOEP; CEP (ciclofosamidă, etoposide, prednisolon); COP(ciclofosamidă, vincristin, prednisolon), după care a fost preconizată efectuarea radioterapiei la focarele tumorale reziduale, însă pacientul nu s-a prezentat la tratamentul planificat.

Pacientul revine în ianuarie 2020 (după 6 luni), cu un sindrom astenic pronunțat, sindrom hemoragic cutaneo-mucos extins, manifestat prin peteșii și echimoze pe piele și mucoase, hemoragii gingivale periodice, hiperplazie gingivală. Din analiza generală de sânge: Hemoglobina-99 g/l; Eritrocite- $3,0 \times 10^{12}/l$ ; Leucocite- $63,6 \times 10^9/l$ ; Trombocite- $15 \times 10^9/l$ ; Celule blastice-93%; Mielocite-1%; Limfocite-1%; Monocite-5%; VSH-21 mm/h. A fost suspectată avansarea procesului limfoproliferativ, însă la efectuarea puncției sternale în medulogramă, neașteptat, s-au constatat 95% de celule blastice de tip promielocite (Figura 1). Astfel, a fost stabilit diagnosticul de LAP conform clasificării franco-americo-britanice (F.A.B.) cu caracter secundar, dezvoltată la 25 luni după tratamentul chimioterapic efectuat în legătura cu LNH. Cu scop de inducere a remisiunii a fost administrată terapia cu utilizare de Acid All-Trans-retinoic



**Figura 1.** Aspiratul medular al pacientului. Se vizualizează multiple celule blastice de tip promielocite(x100).

(ATRA) în asociere cu Citarabină și Antracicline, paralel a fost administrat tratament transfuzional, hemostatic și antibacterian complex. Totuși, starea clinică a pacientului a fost în continuă agravare și în februarie 2020, pe fundalul refractar la tratamentul administrat, la a 10-a zi după stabilirea diagnosticului de LAPs, a survenit decesul pacientului prin dezvoltarea edemului pulmonar.

### Rezultate și discuții

LAMs sunt tumori maligne ale sistemului hematopoietic ce se dezvoltă secundar din progresia unor sindroame mielodisplazice sau drept consecință a utilizării chimioterapiei sau radioterapiei pentru tratamentul unei tumori primare [5]. Multiple cazuri de LAMs sunt descrise atât de autori internaționali cât și autohtoni [6, 7, 8]. LAPs reprezintă aproximativ 2% din totalul cazurilor de LAMs. Se presupune că expunerea la agenți toxici ce dereglează integritatea acidului dezoxiribonucleic, anumite preparate citotoxice sau expunerea la iradierea ionizantă predispune la dezvoltarea ulterioară a neoplasmelor mieloidelor inclusiv sindroame mielodisplazice, sindroame mieloproliferative și leucemii acute [9]. LAPs a fost raportată dezvoltându-se drept urmare a unei varietăți de tratamente citostatice pentru diferite neoplasme cu localizare diversă. Tipic, LAPs se dezvoltă rapid cu o perioadă latentă medie ce variază între 25-32 luni. În același timp sunt descrise cazuri cu apariție timpurie între prima și cea de a 2-a tumoră - 4 luni, precum și viceversa - 276 luni [9, 10, 11, 14]. Spre deosebire de celelalte forme de leucemii acute mieloidelor secundare în cazul LAPs nu se atestă apariția fazei preleucemice sub forma de sindrom mielodisplazic, boala debutând brusc, în fază leucemică [8]. Majoritatea LAPs se dezvoltă ca urmare a tratamentelor tumorilor solide. În două serii de cazuri cele mai frecvente tumori care s-au asociat cu LAPs au fost: cancerul mamar (44-60%), urmat de LNH (15-17%), limfomul Hodgkin (2-10%); cancerul pulmonar (4-5%), și alte neoplasme maligne (19-27%) [1].

Printre factorii de risc pentru transformarea leucemică secundară se enumeră utilizarea în special a preparatelor inhibitorii de topoizomerază II, precum și iradierea ionizantă în

urma curelor de radioterapie. Pentru LAP și LAPs este specifică dezvoltarea translocăției echilibrate t(15;17) cu apariția transcriptului PML-RAR $\alpha$  (promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha) [13]. Etoposidul, medicament ce a fost utilizat și în cazul pacientului descris, are drept mecanism de acțiune inhibiția topoizomerazei II, iar prin aceasta favorizează inhibarea reunirii lanțului dublu catenar de ADN. Această întârziere poate favoriza totodată și dezvoltarea rupturilor patologice de ADN. Riscul de dezvoltare a LAPs corelează în dependență de doza administrată. Pentru etoposide, doze sumare mai mari de 2000 mg/m<sup>2</sup> s-au asociat cu un risc sporit de apariție a LAPs, însă datorită numărului redus de pacienți sensibilitatea acestei corelații este fragilă [14]. Pacientul descris în cadrul cazului clinic a acumulat o doză sumară de etoposide utilizată în tratamentul LNH de 2100 mg.

Tabloul clinic al cazurilor de LAPs nu diferă de tabloul clinic al LAP, predominând sindromul hemoragic cutaneo-mucos avansat [9, 10, 16]. Conduita cazurilor de LAP și LAPs nu ar trebui să difere. În plan de inducere se recomandă utilizarea protocoalelor ce conțin ATRA în asociere cu regimul 7+3 sau protocolul AIDA [2]. Eficacitatea tratamentului cazurilor de LAPs este dramatic influențată de rata de mortalitate precoce (53%) în perioada de inducere [16]. În cazul pacienților la care se reușește obținerea remisiunii complete ratele de supraviețuire globală sunt comparabile cu cazurile de novo de leucemie acută promielocitară [10].

### Concluzii

LAPs reprezintă patologii aparent rare în practica medicului hematolog. Recunoașterea precoce a patomorfozei tumorale este esențială în diagnosticarea și tratamentul cazului. Se presupune că un anumit rol în transformarea leucemică secundară îl joacă inhibitorii de topoizomerază II precum și utilizarea tratamentului radioterapeutic în tratamentul primului neoplasm. Fenotipul LAPs nu diferă de cel al LAP de novo, iar gestionarea unui caz de LAPs trebuie să includă aceleași strategii terapeutice ca și în cazul LAP.

### Bibliografie

1. Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: A systematic review. *Med Oncol*. 2013;30(3):1-10. doi:10.1007/s12032-013-0625-5
2. Godley LA, Larson RA. Therapy-Related Myeloid Leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35(4):418-429. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.04.012
3. Larson R; Richard PK. Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. In: *Acute Promyelocytic Leukemia*. Springer. 2018; Cham, 2018:231-242. doi:10.32388/l8sstw
4. Cheson BD. New Staging and Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma. *Radiol Clin North Am*. 2008. doi:10.1016/j.rcl.2008.03.003
5. Corcimaru I. Hematologie. CEP Medicina; 2007.
6. Oleinicova, E., Corcimaru, I., Iacovleva, I. et al. Dezvoltarea tumorilor maligne secundare la pacienții cu Limfom Hodgkin. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale*, 2007;13(4):276-278.
7. Oleinicova E, Corcimaru I, Iacovleva I, et al. Tumori maligne secundare metacrone și sincrone la pacienții cu limfomul Hodgkin. *Analele Științifice ale USMF „N Testemițanu”*. 2013;14(3):464-470.
8. Bertoli S, Sterin A, Tavitian S, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget*. 2016;7(52):85937-85947. doi:10.18632/oncotarget.13262
9. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2123-2137. doi:10.1200/JCO.2003.09.072
10. Andersen MK, Larson RA, Mauritzson N, Schnittger S, Jhanwar SC, Pedersen-Bjergaard J. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: Report from an international workshop. *Genes Chromosom Cancer*. 2002;33(4):395-400. doi:10.1002/gcc.10043
11. Ammatuna E, Montesinos P, Hasan SK, et al. Presenting features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia arising after multiple sclerosis. *Haematologica*. 2011;96(4):621-625. doi:10.3324/haematol.2010.036657
12. Rowley JD, Olney HJ. International Workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: Overview report. *Genes Chromosom Cancer*. 2002;33(4):331-345. doi:10.1002/gcc.10040
13. Joannides M, Mays AN, Mistry AR, et al. Molecular pathogenesis of secondary acute promyelocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1). doi:10.4084/



MJHID.2011.045

14. Haupt R, Fears TR, Heise A, et al. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Australian-German populations. *Int J Cancer*. 1997;71(1):9-13. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19970328)71:1<9::AID-IJC3>3.0.CO;2-Y
15. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: The GIMEMA experience. *Blood*. 2002;100(6):1972-1976. doi:10.1182/blood-2001-12-0312
16. Larson RA, Le Beau MM. Prognosis and therapy when acute promyelocytic leukemia and other "Good Risk" Acute myeloid leukemias occur as a therapy-related myeloid neoplasm. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1). doi:10.4084/MJHID.2011.032

---

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 05.10.2020

**Autor corespondent:** Victor Tomacinschii, e-mail: victortom26@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Tomacinschii V., Robu M., Musteață V., Mocanu I., Buruiană S., Sporiș N., Feghiu V. Leucemie acută promielocitară secundară, dezvoltată după tratamentul limfomului non-Hodgkin. Caz clinic și review al literaturii. [Secondary acute promyelocytic leukemia developed after treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Clinical case and review of literature.] *Arta Medica*. 2020;76(3):115-118.

## RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. În prezent, **Arta Medica** publică articole originale, articole de meta-analiză, articole de reviu, tehnică chirurgicală, caz clinic, scrisoare către editori, precum și, numai prin invitație – protocoale, rapoarte, dezbateri, editoriale și comentarii editoriale, în domeniile medicinei și sănătății, în limbile Engleză, Română și Rusă.

2. **Manuscrisul** trebuie trimis electronic, prin înregistrare pe pagina web oficială a revistei Arta Medica (<https://artamedica.md/>) de către autorul corespondent, completând Formularul pentru Declarația de autor (Authorship Statement Form) și Acordul de licență (License Agreement). Autorii sunt rugați să viziteze site-ul nostru web <https://artamedica.md/> și să respecte cu strictețe instrucțiunile Etica de publicație și declarația de malpraxis (Publication Ethics and Malpractice Statement).

**Toate lucrările trebuie executate după cum urmează:**

3. **Manuscrisele** ar trebui să fie tipate în format A4, cu 1,5 distanță între rânduri, cu marginile paginii de 2,0 cm, formatul caracterelor 12 Times New Roman, în format OpenOffice, Microsoft Word sau fișier în format RTF.

4. **Manuscrisele** ar trebui să fie organizate după cum urmează:

- a) Pagina de titlu;
- b) Rezumat și cuvinte cheie (fiecare tip de articol trebuie să includă 3-6 cuvinte cheie);
- c) Text cu următoarele secțiuni: Introducere; Materiale și Metode (sau Pacienți și Metode); Rezultate; Discuții; Figuri (dacă sunt prezente figuri, acestea trebuie completate cu legende); Tabele (dacă sunt prezente tabele, acestea trebuie completate cu legende); Concluzii;
- d) Referințe;
- e) Recunoștințe (opțional);
- f) Declarația de contribuție a autorului;
- g) Declarația de finanțare;
- h) Declarația de conflict de interese.

5. **Articolul original** (prezintă descoperiri științifice noi și originale, explică metodologia de cercetare și furnizează date) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 40 de referințe.

6. **Articolul de meta-analiză** (studiu cantitativ, formal, epidemiologic, utilizat pentru a evalua sistematic studiile anterioare de cercetare, pentru a trage concluzii despre acel grup de cercetare) trebuie să aibă până la 16 pagini (6500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 80 de referințe.

7. **Articolul privind tehnica chirurgicală** (articole care raportează noi abordări chirurgicale sau modificări substanțiale ale tehnicilor raportate anterior) trebuie să aibă până la 10 pagini (3750 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe.

8. **Articolul de reviu literar** (oferă o imagine de ansamblu a unui domeniu sau subiect, sintetizează cercetările anterioare) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 100 de referințe.

9. **Cazurile clinice sau Raportul de caz** (descrie, în scopuri medicale, științifice sau educaționale, o problemă medicală cu unul sau mai mulți pacienți) trebuie să aibă până la 5 pagini (1500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe. **Notă:** Tipul de articol Raport de caz și reviu literar se include în această secțiune.

10. **Pagina de titlu** ar trebui să includă:

Titlul (scurt și descriptiv, maximum 100 de caractere, fără abrevieri, chiar dacă sunt cunoscute). Titlul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză);

Autori (se enumeră toți autorii conform prenumelui complet, inițiala sau numele intermediar complet și numele de familie. Calificările și titlurile academice sunt opționale).

Instituția(-țiile) (se includeți numele tuturor instituțiilor cu locația (departamentul, instituția, orașul, țara) căreia ar trebui să fie atribuită lucrarea. Se utilizează numerele superscript pentru a conecta autorii și departamentul sau instituția lor)

Autorul corespondent (se include numele complet, numărul de telefon și adresa de e-mail).

11. **Rezumatul** – trebui să fie un rezumat concis al manuscrisului, cu evitarea referințelor (în afara cazului când sunt strict necesare) și fără prescurtări, cu excepția unităților de măsură SI. Rezumatul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză). Rezumatul structurat include următoarele secțiuni: Obiective (descrie problema abordată

și scopul acesteia), Material și metode (explică modul în care a fost realizat studiul), Rezultate (descrie principalele rezultate cu date specifice și semnificația lor statistică, dacă este posibil), Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului), Cuvinte cheie (3-6 cuvinte cheie pentru indexarea subiectelor studiului).

## 12. Textul principal:

Introducere (face o scurtă trecere în revistă a literaturii pertinente și menționează scopul investigației);

Materiale și metode (sau pacienți și metode) (descrie în detaliu, cu informații adecvate despre pacienți sau animale experimentale; Pentru toate articolele care raportează subiecte umane și animale, primul paragraf trebuie să conțină o declarație scurtă care să confirme aprobarea studiului de către Comitetul de revizuire instituțională (IRB) sau Comitetul de etică (CE) al instituției(-ților) unde s-au desfășurat lucrările; Numele generice de medicamente și echipamente ar trebui utilizate în întregul manuscris, cu numele de marcă (numele proprietar) și numele și locația (orașul, statul, țara) al producătorului între paranteze, atunci când sunt menționate pentru prima dată în text);

Rezultate (raportate în mod concis, pot fi prezentate în tabele și figuri, și comentate, pe scurt, în text);

Discuții (o interpretare a rezultatelor și a semnificației lor, cu referire la lucrările pertinente ale altor autori. Ar trebui să fie clare și concise. Importanța studiului și limitările acestuia ar trebui discutate);

Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului).

**13. Tabelele și figurile** trebuie să fie tapate, numerotate consecutiv și urmate de un text explicativ (legendă). De asemenea, acestea necesită a fi menționate în text. Figurile care trebuie să evidențieze o comparație sau detalii sunt publicate în culori. Rezoluțiile figurilor trebuie să fie minim 300dpi pentru imagini color, și minim 1000 dpi pentru desene liniare sau cu predominarea unei singure nuanțe.

**14. Referințele** trebuie să fie listate în ordinea apariției lor în text (cu numere arabe între paranteze) și trebuie să fie listate numeric în bibliografie. Vă rugăm să utilizați stilul de citări AMA pentru articolele dumneavoastră. Lista de referințe trebuie să conțină mai mult de 50% articole în Scopus sau WoS, mai mult de 80% - cu DOI și nu mai mult de 10% din monografii sau rezumate ale conferințelor. Referințele trebuie să respecte formatul general prezentat în Cerințele uniforme pentru manuscrisele depuse la Jurnalele Biomedicale, elaborate de Comitetul Internațional al Editorilor de Reviste Medicale ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), capitolul IV.A.3.g. Referințele în grafie chirilică trebuie traduse în limba latină folosind American Library Association și Tabelele de Romanizare ale Bibliotecii Congresului, după cum urmează: A = A, Б = B, В = V, Г = G, Д = D, Е = E, Ё = E, Ж = ZH, З = Z, И = I, Й = I, К = K, Л = L, М = M, Н = N, О = O, П = P, Р = R, С = S, Т = T, У = U, Ф = F, Х = KH, Ц = TS, Ч = CH, Ш = SH, Щ = SHCH, Ъ = „, Ы = Y, Ь = ' , Э = E, Ю = IU, Я = IA. Imediat după transliterare, ar trebui să urmeze traducerea titlului în engleză în paranteze pătrate. De exemplu: Давыдов М.И., Акчури Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми забоя. Хирургия. 2012; 7: 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (În Russ.)]

**15. Recunoștințe** (această secțiune poate fi folosită pentru a recunoaște contribuțiile altor persoane care nu îndeplinesc criteriile ICMJE pentru dreptul de autor (de exemplu, cei care au oferit sprijin administrativ, asistență de scriere, editare a limbii)).

**16. Declarația contribuțiilor autorului, Declarația de finanțare, Declarația de conflict de interese** trebuie incluse la sfârșitul articolului, formulate corespunzător, conform cerințelor Ghidului pentru autori.

**17.** Pentru mai multe detalii cu privire la formarea articolului, încurajăm autorul să acceseze varianta desfășurată a Ghidului pentru autori, pe pagina web a revistei: [https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid\\_pentru\\_autori](https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid_pentru_autori)

**18.** Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

**19.** Pentru informații suplimentare accesați site-ul revistei <https://artamedica.md/> sau contactați redacția revistei la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 și prin e-mail: [info@artamedica.md](mailto:info@artamedica.md)





