



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN MEDICINA INTERNĂ

CHIȘINĂU, 2023

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

SANDA BURUIANĂ, NATALIA CAPROȘ, OLGA CORLĂTEANU,
NELEA DRAGUȚA, TATIANA DUMITRAȘ, SVETLANA EREMCIUC,
DIANA FETCO-MEREUȚĂ, SERGIU MATCOVSCHI, ION SÎRBU,
CORNELIA TALMACI, EUDOCHIA ȚERNA, LILIA VLASOV

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN MEDICINA INTERNĂ

MANUAL

CHIȘINĂU, 2023

Manualul „Diagnosticul diferențial în medicina Internă” a fost aprobat de Consiliul de Management al Calității al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 04 din 02 martie 2022.

Redactor:

Silvia Donici

Recenzenți:

Livi Grib, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Nicolae Bodrug, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

Diagnosticul diferențial în medicina internă: Manual / Sanda Buruiană, Natalia Caproș, Olga Corlăteanu [et al.]; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. – Chișinău: [S. n.], 2023 (Print-Caro). – 483 p.: fig., tab.

Referințe bibliogr. la sfârșitul compartimentelor. – [150] ex.

ISBN 978-9975-175-13-5.

616.1/.9-079.4(075.8)

D 36

Tiparul executat la tipografia „PrintCaro”

str. Columna, 170, mun. Chișinău

© CEP *Medicina*, 2023

© S. Buruiană, N. Caproș, O. Corlăteanu ș. a., 2023

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN MEDICINA INTERNĂ

MANUAL

Sub redacția

Sergiu Matcovschi,

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Svetlana Eremciuc,

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

AUTORI

Sanda Buruiană, doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Hematologie, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Natalia Caproș, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Olga Corlăteanu, asistent universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Nelea Drăguță, doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Tatiana Dumitras, doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Svetlana Eremciuc, doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Diana Fetco-Mereuță, asistent universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Sergiu Matcovschi, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Ion Sîrbu, asistent universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Cornelia Talmaci, doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Eudochia Țerna, doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Lilia Vlasov, doctor în științe medicale, conferențiar universitar la Disciplina Medicină internă – sinteze clinice, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

CUPRINS

Abrevieri	6
Prefață (<i>Sergiu Matcovschi</i>).....	9
Aspecte generale de diagnostic diferențial (<i>Sergiu Matcovschi</i>)	10
Tusea (<i>Tatiana Dumitras, Diana Fetco-Mereuță</i>)	18
Dispneea (<i>Sergiu Matcovschi, Ion Sîrbu</i>)	34
Hemoptizia (<i>Tatiana Dumitras</i>)	42
Cianoza (<i>Eudochia Țerna</i>).....	55
Sindromul de condensare pulmonară (<i>Sergiu Matcovschi</i>)	64
Sindromul bronhoobstructiv (<i>Sergiu Matcovschi</i>)	83
Revărsatul pleural (<i>Eudochia Țerna</i>)	94
Pneumopatiile interstițiale difuze (<i>Cornelia Talmaci</i>).....	105
Durerea toracică (<i>Natalia Caproș</i>)	121
Afecțiunile necoronarogene ale miocardului (<i>Natalia Caproș</i>)	135
Bolile pericardului (<i>Natalia Caproș</i>)	154
Dereglările de ritm și conducere (<i>Natalia Caproș</i>)	181
Hipertensiunea arterială (<i>Natalia Caproș</i>)	206
Insuficiența cardiacă acută și cronică (<i>Natalia Caproș</i>).....	236
Sindromul de disfagie (<i>Svetlana Eremciuc</i>)	265
Sindromul de malabsorbție (<i>Svetlana Eremciuc</i>).....	280
Hepatomegalia (<i>Svetlana Eremciuc</i>).....	298
Sindromul icteric (<i>Svetlana Eremciuc</i>)	312
Durerea abdominală (<i>Svetlana Eremciuc</i>).....	326
Hipertensiunea portală și complicațiile ei (<i>Svetlana Eremciuc, Olga Corlăteanu</i>)	341
Constipația (<i>Svetlana Eremciuc</i>)	357
Diareea (<i>Svetlana Eremciuc</i>)	368
Sindromul edematos (<i>Cornelia Talmaci</i>).....	383
Sindromul urinar patologic (<i>Lilia Vlasov</i>).....	397
Sindromul articular (<i>Nelea Drăguță</i>).....	415
Sindromul febril (<i>Nelea Drăguță</i>)	436
Sindromul anemic (<i>Sanda Buruiana</i>)	464
Limfadenopatiile (<i>Sanda Buruiana</i>)	474

ABREVIERI

ACC/AHA	– <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
ACTH	– hormon adenocorticotrop
ADH	– hormon antidiuretic
AINS	– antiinflamatoare nesteroidiene
ANP/BNP	– peptida natriuritică atrială/cerebrală
AP	– arteră pulmonară
AS	– atriu stâng
ASV	– aritmiile supraventriculare
AVC	– accident vascular cerebral
BAAR	– bacili acido-alcoolo-rezistenți
BAR	– raport bronhoarterial
BCI	– boală coronariană ischemică
BPOC	– bronhopneumopatie obstructivă cronică
BRC	– boală renală cronică
CAVD	– cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept
CF	– clasă funcțională
CMH	– cardiomiopatie hipertrofică
CMPP	– cardiomiopatie peripartum
CMR	– cardiomiopatia restrictivă
CMV	– citomegalovirus
COX	– ciclooxygenază
CPK-MB	– creatinfosfokinază fracția MB
CPT	– capacitate pulmonară totală
CV	– capacitate vitală
DC	– debit cardiac
DSV	– defect de sept ventricular
DT	– durere toracică
ECG	– electrocardiogramă
ECG-SM	– ECG cu semnale mediate
EcoCG	– ecocardiografie
EIA	– <i>enzyme immunoassay</i>
ELISA	– <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EP	– embolism pulmonar
ESRD	– boală renală în stadiu final
Ex	– extrasistolă
FbA	– fibrilație atrială
FCC	– frecvența contracțiilor cardiace
FE	– fracție de ejeție
FE VS	– fracție de ejeție a ventriculului stâng
FIA	– fluter atrial
HDL	– lipoproteine cu densitate mare

HIV	– <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Virusul Imunodeficienței Umane)
HTA	– hipertensiune arterială
HTP	– hipertensiune arterială pulmonară
HVS	– hipertrofie ventriculară stângă
IC	– insuficiență cardiacă
ICA	– insuficiență cardiacă acută
ICC	– insuficiență cardiacă cronică
ICCA	– insuficiență cardiacă cronică avansată
IC-FEI	– insuficiență cardiacă cu FE a VS intermediară
IC-FEP	– insuficiență cardiacă cu FE a VS păstrată
IC-FER	– insuficiență cardiacă cu FE a VS redusă
IDL	– lipoproteine cu densitate intermediară
IECA	– inhibitorii enzimei de conversiune a aldosteronului
IgM	– Imunoglobulina M
IM	– infarct miocardic
INR	– <i>international normalized ratio</i>
IRA	– insuficiența renală acută
IRM	– imagistică prin rezonanță magnetică
LDH	– lactat dehidrogenază
LDL	– lipoproteine cu densitate mică
LES	– lupus eritematos sistemic
LVNC	– noncompactarea de ventricul stâng
MSC	– moarte subită cardiacă
NSTEMI	– sindrom coronarian acut fără supradenivelare persistentă de segment ST
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>
PaCO₂	– presiunea parțială a bioxidului de carbon în sângele arterial
PAH	– hipertensiune arterială pulmonară
PaO₂	– presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial
CRP	– <i>C reactive protein</i> (proteina C reactivă)
PCR	– <i>Polymerase Chain Reaction</i> (reacție de polimerizare în lanț)
PCWP	– presiunea de inclavare la nivelul capilarului pulmonar
PET	– tomografie cu emisie de pozitroni
P_H	– presiune hidrostatică
P_o	– presiune osmotică
PNA	– peptid natriuretic atrial
QRS	– depolarizare ventriculară
RAA	– renină-angiotensină-aldosteron
RMC	– rezonanță magnetică cardiacă
RMN	– rezonanță magnetică nucleară
RS	– ritm sinus
SaO₂	– saturația cu oxigen a sângelui arterial sistemic
SAS	– sindrom de apnee în somn
SCA	– sindrom coronarian acut
SIDA	– sindromul imunodeficienței dobândite
SOH	– sindromul obezitate-hipoventilație
SPECT	– <i>single photon emission computed tomography</i>

SRAA	– sistemul renină-angiotensină-aldosteron
SRIS	– sindromul de răspuns inflamator sistemic
STEMI	– sindrom coronarian acut cu supradenivelare persistentă de segment ST
TAF	– tahicardie atrială focală
TAM	– tahicardie atrială multifocală
TAV	– tahiaritmie ventriculară
TBC	– tuberculoză
TC	– tomografie computerizată
TEP	– tromboembolism pulmonar
Tn	– troponină
TNF	– <i>tumor necrosis factor</i> (factor de necroză tumorală)
TnTc	– troponina T
TRAV	– tahicardie prin reintrare atrioventriculară
TRNAV	– tahicardie prin reintrare în nodul atrioventricular
TSH	– hormon stimulant tiroidian
TSV	– tahicardie supraventriculară
TV	– tahicardie ventriculară
VCS	– vena cava superioară
VD	– ventricul drept
VEMS	– volumul expirator maxim în 1 s
VLDL	– lipoproteine cu densitate foarte mică
VR	– volum rezidual
VS	– ventricul stâng
VSH	– viteza de sedimentare a hematiilor
WPW	– sindromul Wolff-Parkinson-White

PREFAȚĂ

Pregătirea medicului internist în cadrul departamentului Medicină internă include trei etape.

Prima etapă ține de disciplina Medicină internă – semiologie și se rezumă la studiul simptomelor, semnelor și sindroamelor bolilor interne, precum și a metodelor clinice și paraclinice de examinare a pacientului.

La etapa a doua, în cadrul disciplinelor pneumologie, alergologie, cardiologie, gastroenterologie, reumatologie, nefrologie și hematologie, se studiază aprofundat bolile (unitățile nosologice), metodele de diagnostic, de tratament și de profilaxie.

La etapa a treia, în cadrul disciplinei Medicină internă – sinteze clinice, se recapitulează, se consolidează și se sintetizează cunoștințele și abilitățile însușite la primele două etape, cât și la alte obiecte: oncologie, chirurgie etc.

Sarcina principală la etapa a treia este consolidarea cunoștințelor acumulate la etapele precedente, dezvoltarea raționamentului clinic și a sintezei medicale – elemente definitorii în pregătirea oricărui medic.

Medicina internă – sinteze clinice este o disciplină medicală clinică integrativă, interdisciplinară, corectivă, studierea căreia la etapa universitară va permite formarea abilităților necesare pentru a sugera și a susține un diagnostic corect pe baza anamnezei, examenului clinic și paraclinic, însușirea noțiunilor necesare pentru diagnostic diferențial și crearea deprinderilor necesare pentru a soluționa situațiile de urgență, însușirea elementelor de profilaxie și de tratament a bolilor interne.

În procesul de studiu a disciplinei Medicină internă – sinteze clinice va fi pus accentul pe diagnosticul diferențial, argumentarea diagnosticului, a planului investigațiilor paraclinice (de laborator și instrumentale) și a scopului efectuării lor, precum și a consultațiilor altor specialiști, necesare pentru confirmarea diagnosticului. Se va atrage atenție și la argumentarea planului de tratament.

Prezentul manual abordează una dintre probleme majore ale Medicinii interne – diagnosticului diferențial.

Sergiu Matcovschi,
profesor universitar,
doctor habilitat în științe medicale

ASPECTE GENERALE DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Ce este diagnosticul diferențial?

Este bine știut că stabilirea diagnosticului este sarcina principală a medicului. Diagnosticul reprezintă definirea stării patologice a unui pacient, bazată pe ansamblul de investigații clinice și paraclinice, o concluzie concisă despre esența bolii și starea bolnavului. Doar un diagnostic corect și oportun permite aplicarea tratamentului adecvat și eficient.

O maximă latină spune: „Qui bene diagnoscit, bene curat” (Cine pune un diagnostic bun, vindecă bine). Deseori stabilirea diagnosticului corect este un proces destul de dificil, fapt demonstrat de erorile frecvent întâlnite.

Studentii medicinii acumulează treptat cunoștințe despre anatomia și fiziologia patologică, despre clinica bolilor. Această metodă de însușire consecventă a maladiilor permite obținerea cunoștințelor multilaterale despre ele. La anii de învățământ precedenți, studiind entitățile nosologice, ați însușit metodele de stabilire a diagnosticului prezumtiv, a diagnosticului clinic, dar și elemente de diagnostic diferențial. Dar, în practica cotidiană, bolnavii se adresează la medic prezentând simptome, nu boli. Chiar și cel mai amănunțit examen clinic nu permite, de obicei, să se vadă nici pneumonia, nici tuberculoza, nici hepatita și nici alte boli. În cel mai bun caz, se identifică unul sau mai multe sindroame, adesea aproape identice în mai multe boli.

În cadrul disciplinei Medicină internă – sinteze clinice, accentul va fi pus pe studierea diagnosticului diferențial pornind de la simptom, semn sau sindrom. De exemplu: diagnosticul diferențial în sindromul de condensare pulmonară sau în sindromul edematos; diagnosticul diferențial în febra de etiologie necunoscută sau în durerea toracică etc.

Să recapitulăm principalele tipuri de diagnostic. Ele sunt: diagnosticul prezumtiv, diagnosticul diferențial și diagnosticul definitiv sau de certitudine.

Diagnosticul prezumtiv este prima etapă a oricărui diagnostic și reprezintă suspiciunea existenței unei anumite afecțiuni. Se stabilește în baza tabloului clinic, a simptomelor subiective, a istoricului bolii, antecedentelor personale și heredocolaterale, adică a anamnezei, precum și a examenului obiectiv. Acest diagnostic poate fi confirmat sau infirmat prin investigații paraclinice suplimentare.

Diagnosticul diferențial este etapa de diagnostic în care diagnosticul prezumtiv este comparat cu tablourile clinice și paraclinice ale altor afecțiuni cu simptomatologie asemănătoare. Diagnosticul diferențial precede stabilirea diagnosticului pozitiv.

Efectuarea diagnosticului diferențial, în unele cazuri, poate fi dificilă chiar și pentru doctorii experimentați. Principala dificultate constă în faptul că multe boli nu au simptome și semne constante. Deseori, aceeași boală poate să se manifeste prin simptome și semne diferite. De exemplu, tuberculoza pulmonară poate evalua sub diferite „măști” precum infecție respiratorie virală acută, bronșită, pneumonie etc.

Pe lângă aceasta, cum să te orientezi în multitudinea de simptome și de semne ale bolii sau ale bolilor, în prezența comorbidităților, și să indentifici metodele de examinare paraclinică care vor contribui la o diagnosticare corectă? Cum să eviți investigațiile inutile, care nu sunt informative pentru cazul concret și doar obosesc bolnavul? Pentru a răspunde la aceste întrebări trebuie să cunoaștem bine importanța fiecărei metode de investigație, cu ce scop o aplicăm, ce informație ne va sugera și cu ce ne va ajuta în procesul de diagnosticare.

La acestea și multe alte întrebări urmează să găsiți răspunsul la disciplina Medicină internă – sinteze clinice.

Diagnosticul pozitiv (definitiv, de certitudine), etapa finală a unui diagnostic, reprezintă definirea clară a afecțiunii de care suferă pacientul. Diagnosticul definitiv necesită o confirmare bazată pe metode de examinare obiective, precise și informative, deoarece determină nu numai strategia tratamentului, dar și soarta pacientului.

Să revenim la diagnosticul diferențial – obiectivul prezentului manual.

Diagnosticul diferențial precede stabilirea diagnosticului pozitiv și constă în distingerea unei anumite boli sau stări de altele, cu caracteristici clinice similare, pentru a diagnostica boala specifică la un pacient. Cu acest scop se recurge la compararea simptomelor și semnelor de boală prezentate de bolnav cu simptomele și semnele asemănătoare ale altor boli. De exemplu, durerea toracică poate fi cauzată de un număr mare de boli, care trebuie excluse pentru a stabili diagnosticul corect.

La general, diagnosticul diferențial este o metodă de diagnostic folosită pentru identificarea prezenței unei entități nosologice din multiplele alternative posibile.

Cum se realizează diagnosticul diferențial?

Experiența practică acumulată de sute de ani arată că arta diagnosticului și diagnosticului diferențial poate fi însușită doar la patul pacientului. După cum nu poți învăța să cânti la pian doar învățând notele muzicale, tot așa nu poți deveni un diagnostician bun doar studiind manualele și neaplicând cunoștințele în practică.

Însușind arta de diagnosticare este important de a dezvolta abilitatea de a evalua nu numai simptomele și semnele bolii, ci și pacientul în ansamblu ca persoană. Renumitul chirurg și neurolog american Harvey Williams Cushing, unul dintre fondatorii neurochirurgiei moderne, spunea: „Un medic este obligat să ia în considerare mai mult decât un organ bolnav, mai mult chiar decât omul ca întreg – el trebuie să vadă omul în lumea lui.”

În procesul de examinare a bolnavului este deosebit de utilă o conversație detaliată cu acesta nu numai despre simptome, ci și despre profesie, modul de viață, deprinderi, preferințe alimentare, obiceiuri dăunătoare sănătății etc. Convorbirea sinceră cu pacientul este o artă ce se bazează pe o inimă receptivă, cunoștințe profesionale și cultură generală înaltă, care nu sunt date a priori, ci se acumulează pe tot parcursul vieții.

Procesul de diagnosticare începe în timpul conversației cu pacientul și examenului propriu-zis.

Procesul de diagnostic diferențial începe cu o evaluare critică a simptomelor și a semnelor bolii, revelate în timpul examinării pacientului. Aceasta este etapa cea mai importantă a activității analitice a medicului. Semnele identificate se grupează în

funcție de importanța lor și de legătură între ele. Diagnosticarea se simplifică considerabil dacă simptomele identificate pot fi combinate în unul sau două sindroame sau dacă printre semnele identificate este unul patognomonic pentru boală. De exemplu, bacilul Koch depistat în spută vorbește despre prezența tuberculozei pulmonare. Din păcate, în clinică astfel de cazuri sunt foarte rare, semnele și simptomele găsite în timpul examinării unui pacient fiind caracteristice nu pentru una, ci pentru mai multe boli.

Următoarea etapă a analizei diagnostice este de a identifica sindromul sau sindroamele dominante în evoluția bolii. Pentru aceasta este necesar de a cunoaște care sunt manifestările bolii. Aceste cunoștințe pot fi dobândite la patul bolnavului, în discuțiile cu profesorii, medicii, colegii și studiind manualele și literatura de specialitate.

Deseori, la unii pacienți, pot fi depistate mai multe boli. De aceasta trebuie să se țină cont la depistarea simultană la același pacient a două sau mai multe sindroame, care nu au nici o legătură între ele. În astfel de cazuri, fiecare sindrom trebuie tratat ca punct de pornire pentru o analiză diagnostică separată.

Realizarea diagnosticului diferențial este în esență un proces de eliminare a informațiilor, ce caracterizează stările patologice mai puțin probabile la pacientul examinat, prin recurgerea la diverse probe precum: acuzele, istoricul bolii, examenul fizic și paraclinic etc.

Există două abordări ale actului de diagnostic diferențial.

Prima constă în faptul că în baza acuzelor, anamnezei, examenului fizic va fi formulată ipoteza diagnostică (diagnosticul prezumptiv), iar apoi simptomele și semnele existente, precum și datele examenului paraclinic suplimentar, vor fi comparate cu manifestările altor maladii, ce evaluează cu simptomatologie similară. Aceasta va permite confirmarea diagnosticului prezumptiv sau, în caz contrar, va fi formulată altă ipoteză diagnostică.

O astfel de abordare este justificată în cazul diagnosticului diferențial dintre mai multe boli ce evaluează cu o simptomatologie asemănătoare. De exemplu, bolile ce se manifestă prin durere toracică (angina pectorală, infarctul miocardic acut, pleurita uscată, nevralgia intercostală etc.) sau durere abdominală.

Această abordare este preferată și la diferențierea unui număr mic de boli cu simptomatologie asemănătoare precum bronhopneumopatia obstructivă cronică și astmul bronșic.

Altă abordare este necesară pentru a diferenția bolile ce se manifestă printr-un singur sindrom, iar numărul maladiilor este mare. De exemplu: pneumonia, tuberculoza pulmonară, abcesul pulmonar, cancerul pulmonar etc. ce decurg cu sindrom de condensare pulmonară.

În aceste cazuri sunt necesare investigații suplimentare cu compararea ulterioară a rezultatelor obținute, ținând cont de criteriile de diagnostic a fiecărei maladii.

Diagnosticul diferențial poate fi considerat ca aplicare a unei metode ipotetico-deductive, în sensul că prezența potențială a maladiilor sau a stărilor patologice poate fi privită ca ipoteză pe care medicul urmează să o aprecieze ca fiind adevărată sau falsă.

Medicul, examinând pacientul, va dezvolta ipoteze pentru suferința lui, va întocmi o listă de boli, ce pot fi explicate prin acuzele prezentate de bolnav, evoluția simptomelor și semnelor sau sindromul depistat. Ipoteză sau diagnostic de lucru poate fi numită cea mai reușită explicație pentru problema clinică a pacientului.

Apoi se va recurge la compararea simptomatologiei constatate la pacient cu tablourile clinice și paraclinice ale bolilor din lista întocmită, eliminând diagnosticele necorespunzătoare.

La sfârșitul anilor 1940, Dr. Theodore Woodward, profesor la Școala de Medicină a Universității din Maryland, spunea studenților mediciști: „Când auzi tropăitul copiilor în spatele tău, te aștepti să vezi un cal, nu o zebură” Explicația era că în Maryland (SUA) erau mulți cai, în timp ce zebrele erau o raritate pentru acest stat. Prin anul 1960 acest aforism a devenit foarte cunoscut în cercurile medicale și e folosit pentru a descrie un principiu foarte simplu, dar fundamental în medicină. Esența acestui principiu este că inițial ne gândim la o boală mai des întâlnită și în ultimul rând – la una rară, exotică. Un diagnostician experimentat nu va trece cu vederea și maladiile rar întâlnite.

Alt principiu al diagnosticului diferențial, numit „briul lui Occam” sau „lama lui Occam”, este folosit pentru a justifica anumite afirmații științifice. Lui William de Occam (întâlnit scris și ca Ockham), unul dintre marii filozofi ai științei, i se atribuie principiul conform căruia cea mai simplă explicație pentru un fenomen este de preferat. Acest principiu deseori își găsește formularea în felul următor: „entitățile nu trebuie să fie multiplicare dincolo de necesar”.

Cum folosim principiul „briului lui Occam” pentru a explica un eveniment? De exemplu, ai un câine jucăuș. Când te întorci acasă și vezi coșul cu gunoi răsturnat, iar gunoiul împrăștiat, la ce te gândești? Explicațiile posibile: A) În absența ta, câinele a răsturnat coșul și a împrăștiat gunoiul. B) Un străin a intrat în casa ta, a răsturnat coșul și a împrăștiat gunoiul. Cea mai probabilă explicație este varianta „A”.

Alt exemplu: Afară plouă. Prin perdeaua de la fereastră ai văzut un bliț strălucitor. Care pot fi explicațiile? A) Un fotograf s-a urcat la fereastra ta și face fotografii cu un bliț. B) E un fulger. Cea mai probabilă explicație este varianta „B”.

Este important de a menționa că principiul „briului lui Occam” nu este nici decum o axiomă. El nu pune interdicții asupra versiunilor mai complexe ale explicațiilor, ci recomandă recurgerea la o ordine specială de luare în considerare a ipotezelor, care este cea mai optimă în majoritatea situațiilor.

Albert Einstein a formulat principiul „Briului lui Occam” în felul următor: „Totul ar trebui simplificat cât mai mult posibil, dar nu mai mult”.

Conform acestui principiu, numai dacă se exclude diagnosticul cel mai simplu și frecvent întâlnit se vor lua în considerare diagnosticele mai rare, mai complexe sau exotice. Dacă am decide că toate cauzele cunoscute sunt la fel de probabile și le-am testa pe toate simultan, atunci pacientul ar fi supus la multiple teste inutile. Clinicianul cu experiență va atrage atenția în primul rând la tulburările mai probabile („Te aștepti să vezi un cal, nu o zebură”) sau mai grave. De exemplu, în sindromul de condensare pulmonară, în fruntea listei de boli (ipoteze) vor fi plasate: pneumonia, ca cea mai des întâlnită boală ce se manifestă prin acest sindrom, cancerul bronhopulmonar și tuberculoza pulmonară – boli severe cu prognostic rezervat. Pneumonia eozinofilică simplă (sindromul Löffler), o boală cu evoluție benignă întâlnită rar, va fi plasată la finele listei.

Ipotezele mai puțin probabile la începutul diagnosticării trebuie să rămână în vizorul medicului pentru a putea fi luate în considerare dacă diagnosticul de lucru și alternativele ei sunt mai târziu respinse.

Un medic experimentat, după ce culege anamneza și examinează pacientul, în majoritatea cazurilor elaborează diagnosticul prezumtiv și efectuează diagnosticul diferențial practic momentan, deoarece având o practică bogată și experiență mare, acest proces este adus la el până la autoturism.

Una dintre condițiile de bază pentru a fi un diagnostician bun este și pregătirea teoretică profundă, cunoașterea bolilor care pot cauza simptomele, semnele și sindroamele depistate la pacient. De exemplu, dacă medicul nu știe că hipertensiunea arterială poate fi cauzată de o patologie a vaselor renale, de feocromocitom sau de afecțiunile tiroidiene, atunci el nu va fi în stare să elaboreze un diagnostic corect și să trateze eficient pacientul.

În procesul realizării diagnosticului diferențial este important de a evita efectuarea unui examen clinic superficial și de a-l compensa prin prescrierea unui număr mare de investigații de laborator și instrumentale, în speranța de a găsi vreun element util diagnosticului. O astfel de abordare este nemedicală și neștiințifică.

Investigațiile paraclinice trebuie bine gândite și alese în funcție de diagnosticul la care se orientează medicul.

Lărgirea numărului de explorări paraclinice poate fi făcut doar la diferite etape succesive și doar strict la necesitate. Se va ține cont și de faptul că numărul mare de examinări inutile pentru un diagnostic corect obosește bolnavul, suprasolicită personalul medical și duce la cheltuieli financiare sporite, nejustificate.

Nu e de neglijat și faptul că unele proceduri diagnostice pot fi eventual nocive (de exemplu, radiografiile sau tomografiile computerizate des repetate, nejustificate, îndeosebi la gravide, sau folosirea substanțelor de contrast) și neplăcute pentru pacient (fibrogastroduodenoscopia, fibrobronhoscopia, bronhoscopia cu bronhoscop rigid etc.).

În cazul când au fost eliminate din listă toate diagnosticele sau medicul nu este încrezut în diagnostic, iar toate metodele de investigație cunoscute au fost epuizate, se va recurge la consultarea colegilor sau altor specialiști. Medicul poate să consulte colegii chiar și în cazurile când știe diagnosticul, dar dorește să se asigure.

Recapitulând cele expuse putem afirma că diagnosticul diferențial este determinarea naturii unei boli, comparând simptomele cu cele prezente în afecțiuni asemănătoare și prin deducție eliminatorie.

Celebrul romancier britanic Sir Arthur Conan Doyle, prin intermediul personajului literar Sherlock Holmes, detectiv particular cunoscut pentru raționamentul logic și abilitățile sale de a rezolva cazurile grele, spunea: „Dacă excluzi imposibilul, ce rămâne, oricât ar fi de improbabil, trebuie să fie adevărul!”. Acest principiu poate fi folosit și în diagnosticul diferențial: după ce medicul va exclude din setul ipotezelor diagnosticele improbabile, va rămâne ipoteza (diagnosticul) cu cea mai mare probabilitate.

Pentru a stabili diagnosticul pozitiv, de certitudine, este necesar de a se recurge și la metode de confirmare a diagnosticului (biopsia pentru confirmare histologică a carcinomului, examenul sputei pentru aprecierea prezenței bacilului Koch, cu scopul de a confirma tuberculoza pulmonară etc.).

Pe scurt, etapele diagnosticului sunt următoarele:

- Se efectuează un examen clinic primar al pacientului (acuzele, istoricul bolii, istoricul vieții, datele obiective etc.).

- Se identifică în tabloul clinic al bolii, simptomele și semnele mai importante, legate între ele, care pot fi combinate în unul (de cele mai dese ori) sau mai multe sindroame.
- Se întocmește lista bolilor în care poate apărea acest sindrom (sau sindroame).
- Se efectuează un diagnostic diferențial preliminar, confirmând maladia (sau maladiile) și eliminând numărul maxim posibil de boli, utilizând doar datele obținute în timpul examenului clinic al pacientului.
- Se întocmește un plan de examene paraclinice, care ne permit să confirmăm diagnosticul și să excludem bolile rămase în listă după diagnosticul diferențial preliminar, deci să efectuăm un diagnostic diferențial final.
- Se formulează diagnosticul final.

Care este structura diagnosticului clinic?

Diagnosticul elaborat nu trebuie să se limiteze doar la aspectul clinic, sugerat de simptomele, semnele și sindroamele constatate. Medicul trebuie să se preocupe de evidențierea substratului anatomopatologic, a dereglărilor fiziopatologice, de precizarea etiologiei, de aprecierea activității și stadiului de evoluție a maladii, a dereglărilor funcționale etc. Deci, diagnosticul clinic trebuie să fie complex, integral și să cuprindă mai multe componente.

Importanța formulării corecte a diagnosticului clinic poate fi demonstrată pe baza a două cazuri clinice descrise în continuare.

Cazul clinic nr. 1. O femeie în vârstă de 29 de ani, bolnavă de două zile, s-a adresat la medicul de familie pentru tuse seacă, chinuitoare, dureri retrosternale, ce se accentuează la tuse, răgușeală, febră până la 38,5 °C, frisoane, mialgii, transpirații, indispoziție. Boala a debutat acut cu alterarea stării generale, cu oboseală accentuată, cu simptomele și cu semnele enumerate. Medicul a stabilit diagnosticul de „traheobronșită acută”.

Cazul clinic nr. 2. Un bărbat în vârstă de 34 de ani, bolnav de 5 zile, s-a adresat la medicul de familie pentru tuse cu expectorație mucopulentă, dispnee la efort fizic moderat, dureri retrosternale, ce se accentuează la tuse, răgușeală, febră până la 37,5 °C, indispoziție. Medicul a stabilit diagnosticul de „traheobronșită acută”.

Deci, sunt prezentate două cazuri clinice a doi pacienți cu același diagnostic (formă nosologică) de „traheobronșită acută”. Despre ce ne vorbește acest diagnostic? Care va fi tratamentul corect în ambele cazuri? E greu de răspuns la aceste întrebări, deoarece diagnosticul nu este integral și complet, nu ne indică particularitățile de evoluție a bolii (care este etiologia – virală sau microbială? Bronșita este obstructivă sau neobstructivă, decurge cu sau fără insuficiență respiratorie? Sunt și alte particularități sau nu etc.).

Aceste componente ale diagnosticului sunt importante, deoarece tratamentul poate varia în funcție de forma clinică. Astfel, în traheobronșita acută, catarală, neobstructivă, cu tuse uscată, neproductivă, chinuitoare, ce istovește bolnavul, poate fi justificată administrarea pentru 2-3 zile a unui medicament pentru suprimarea tusei (de exemplu, Codeină sau Dextrometorfan).

Preparatele ce suprimă tusea sunt contraindicate în bronșita acută cu tuse și expectorație.

În caz de bronșită acută obstructivă vor fi indicate bronhodilatatoare.

În bronșita acută purulentă se vor administra preparate cu acțiune antibacteriană.

În bronșita acută de etiologie virală antibioticele sunt ineficiente.

Și cum ar trebui să fie corect formulat un diagnostic clinic? Un diagnostic bine întocmit ne permite să cunoaștem ce organ sau sistem este afectat, care este cauza afecțiunii, cum evoluează boala, gravitatea ei, starea funcțională a sistemului afectat etc.

Componentele diagnosticului clinic sunt:

- Diagnosticul *anatomoclinic* (indică organul afectat și caracterul afecțiunii. De exemplu, termenul „bronșită” demonstrează că bronhiile sunt afectate de un proces inflamator).
- Diagnosticul *etiologic* (indică cauza bolii și va fi inclus în diagnosticul clinic în cazurile când etiologia este cunoscută).
- Diagnosticul *de activitate* (indică stadiul de evoluție al bolii cronice: acutizare, exacerbare, remisiune; după caz – gradul de activitate a procesului inflamator; gradul de severitate a evoluției bolii).
- Diagnosticul *individual* (după caz, se vor indica particularități individuale ale evoluției maladiei, de exemplu, pe fundalul unei anomalii ereditare a organului etc.).
- Diagnosticul *funcțional* (indică gradul de dereglare a funcției organului afectat).

În formularea diagnosticului clinic este rațional de inclus și alte caracteristici ale bolii, prevăzute de clasificarea acesteia. De exemplu, în cazul pneumoniei clasificarea include mediul în care a fost contractată boala (pneumonie comunitară; pneumonie nosocomială), particularitățile de infectare a plămânilor (pneumonie prin aspirație) și reactivitatea imunologică a bolnavului (pneumonie la persoanele cu imunitatea compromisă). Aceste precizări sunt importante deoarece permit, cu o probabilitate înaltă, de a presupune etiologia pneumoniei și de a aplica un tratament optim.

Iată câteva exemple ale structurii diagnosticului clinic:

- Pneumonie comunitară cauzată de *Streptococcus pneumoniae*, localizată în lobul inferior al plămânului drept, evoluție severă. Insuficiență respiratorie de gradul III.
- Pneumonie comunitară de etiologie neidentificată, localizată în segmentul opt al plămânului stâng, evoluție ușoară. Insuficiență respiratorie de gradul 0.
- Hipertensiune arterială de gradul II, risc adițional foarte înalt. Cardiomiopatie hipertensivă (cord hipertensiv decompensat). Insuficiență cardiacă de gradul III (New York Heart Association (NYHA)).

Componente ale diagnosticului clinic în caz de asociere a mai multor boli sunt următoarele:

- Diagnosticul de bază.
- Diagnosticul complicațiilor.
- Diagnosticul asociațiilor morbide.

Formularea diagnosticului în situații diverse:

- Întrucât pe parcursul tratamentului în spital starea pacientului poate varia, diagnosticul final va fi formulat în conformitate cu starea cea mai gravă.

- Când bolnavul suferă de mai mult de o boală, prima va fi indicată maladia ce determină starea actuală a acestuia.
- De regulă, prima pe listă va fi notată afecțiunea acută, apoi cea cronică.
- Dacă pacientul a fost consultat ambulatoriu o singură dată, atunci diagnosticul va reflecta starea acestuia la momentul examenului.
- Dacă bolnavul a fost examinat ambulatoriu de mai multe ori, atunci diagnosticul va reflecta starea cea mai gravă a acestuia.

Încheiere

În acest manual, conceput pentru studenții ultimului an de studiu, datele privind morfopatologia, fiziopatologia și alte descrieri ale bolilor sunt minimizezate sau omise, deoarece au fost studiate la anii precedenți.

Generalizând cele expuse în acest capitol putem afirma că obiectivul major al disciplinei Medicina internă – sinteze clinice este dezvoltarea raționamentului clinic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ambros F., Matcovschi S. Examenul clinic și argumentarea diagnosticului: Ghid pentru studenți și rezidenți. Chișinău: CEP Medicina, 2013. – 144 p.
2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
3. Basis F. Making a Differential Diagnosis in the Emergency Department: Is it just Knowledge and Protocols, or beyond that? SF J Emer Med 2019; 3: 1-6.
4. Decision Making in Medicine. An Algorithmic Approach / Stuart B. Mushlin, Harry L. Greene II. Third Edition, 2010, Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc., 726 pages.
5. Medical decision making / Harold C. Sox, Michael C. Higgins, Douglas K. Owens. -- 2nd ed., 2013, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 364 pages.
6. Wardrop D. Ockham's Razor: sharpen or re-sheathe? J R Soc Med 2008; 101(2): 50-51.
7. Виноградов А. В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: Справочное руководство для врачей – 3 изд., перераб. и доп.. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 606 с.
8. Мадьяр И. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. Том 1. Будапешт: Изд. АН Венгрии, 1987. — 773 с.

TUSEA

Introducere

Pacienții, care se plâng de tuse, reprezintă unul dintre cele mai numeroase grupuri în practica unui internist și medic de familie, în special în perioada toamnă-iarnă. Conform rezultatelor studiilor epidemiologice, până la 18% dintre locuitorii SUA, 16% din populația Regatului Unit și 11% din cea a Suediei și a Italiei prezintă tuse persistentă. La 10-38% dintre pacienți, care s-au adresat la un pneumolog cu tuse, cauza acesteia, în pofida examinărilor efectuate, a rămas necunoscută.

Definiție

Tusea este un reflex fiziologic de apărare, manifestat printr-o manevră expiratorie bruscă, *împotriva unei glotei închise*, și este asociat cu un sunet caracteristic.

Clasificarea tusei

În funcție de durata tusei:

1. Acută (mai puțin de trei săptămâni);
2. Subacută (între trei și opt săptămâni);
3. Cronică (mai mult de opt săptămâni).

În funcție de prezența sputei:

1. Tuse seacă (neproductivă);
2. Tuse umedă (productivă).

În funcție de etiologie:

1. Tuse de origine infecțioasă;
2. Tuse de origine neinfecțioasă.

În funcție de periodicitatea tusei:

1. Frecventă;
2. Periodică;
3. Permanentă;
4. Sub formă de accese.

Etiologie

Cauzele tusei acute:

- infecțiile respiratorii virale acute (IRVA);
- rinită acută;
- sinuzită acută;
- laringită acută;
- traheita acută;
- bronșita acută;
- tusea convulsivă;

- pneumonia;
- pleurezia;
- pneumotoraxul;
- embolismul pulmonar;
- exacerbarea astmului bronșic;
- exacerbarea bronhopneumopatiei obstructive cronice;
- inhalarea accidentală a diferitor substanțe iritante (fum, praf, gaze);
- insuficiența cardiacă acută;
- corp străin în căile respiratorii;
- abces pulmonar;
- aspirația conținutului căilor respiratorii superioare sau a stomacului.

Tusea subacută este cauzată fie de hiperreactivitatea bronșică, secundară unei infecții respiratorii recent suportate (virusul respirator sincițial, virusul gripal, virusul paragripal, coronavirusuri (inclusiv virusul SARS-CoV-2), metapneumovirus, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*), fie de maladii neinfecțioase (vezi etiologia tusei cronice).

Cauzele tusei cronice:

- sindromul tusiv al căilor respiratorii superioare (denumirea veche – sindromul de drenaj postnazal);
- astmul bronșic;
- boala de reflux gastroesofagian;
- bronhopneumopatia obstructivă cronică;
- tusea indusă medicamentos (administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocantelor, citostaticelor, preparatelor antiretrovirale);
- tuberculoza pulmonară;
- insuficiența ventriculară stângă;
- bronșiectaziile;
- cancerul bronhopulmonar;
- hernia hiatală;
- fibroza chistică;
- abcesul pulmonar cronic;
- helmintiaze (*Toxocara canis*, *Ascaris lumbricoides*);
- comprimarea traheii și a bronhiilor de către ganglionii limfatici măriți, tumoarea mediastinului sau anevrism al aortei;
- patologia glandei tiroide (gușa difuză toxică, gușa nodulară)
- carcinoidul;
- sarcoidoza;
- pneumopatii interstițiale idiopatice;
- papilomatoza laringelui;
- boli de colagen;
- pneumoconioze;
- hipertrofie amigdaliană importantă;
- bronșita eozinofilică non-astmatică;
- diskinezia traheobronșică;
- stricturi de căi aeriene inferioare sau superioare;

- corpi străini ai căilor respiratorii;
- sindrom al cililor imobili;
- histiocitoza pulmonară (boala Langerhans);
- fistula traheoesofagiană;
- angeita cu granulomatoză;
- sindromul Sjogren;
- bronholitiaza;
- sindromul apneei de somn obstructiv;
- altitudine mare;
- tusea iatrogenă (după laringoscopie, bronhoscopie, sindrom postintubațional);
- tusea psihogenă;
- sindrom al hipersensibilității tusive.

În ultimii ani, conceptul etiologic de „marea triadă tusivă” (astmul bronșic, boala de reflux gastroesofagian și sindromul tusiv al căilor respiratorii superioare) a fost înlocuit de conceptul de „pentadă tusivă”, conform căruia nouă din zece cazuri de tuse cronică sunt provocate de: tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, sindromul tusiv al căilor respiratorii superioare, astm bronșic, boala de reflux gastroesofagian și bronșita cronică.

Factori de risc

- Aflarea de lungă durată în încăpere cu mult praf habitual sau industrial.
- Noxele profesionale (mineri, lucrători din industria de panificație, din industria chimică, din construcție etc.).
- Tabagismul.
- Anotimpul (primăvara, toamna).
- Prezența în anamneză a afecțiunilor cronice ale căilor respiratorii superioare (adenozii, amigdalita, sinuzita cronică, devierea de sept nazal) și inferioare (bronșiectazii, diskinezia traheobronșică).
- Prezența afecțiunilor cronice extrapulmonare (insuficiența ventriculară stângă, boala de reflux gastroesofagian, afecțiuni psihice).
- Administrarea preparatelor medicamentoase (inhibitorilor ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECO), beta-blocantelor, citostaticelor).

Grupuri de risc

- Fumători.
- Copii din colectivități organizate (grădinițe, școli).
- Persoanele care lucrează în încăperi aglomerate, închise, prost ventilate.
- Persoanele care au fost în contact cu bolnavii cu infecții respiratorii.
- Persoanele cu anamnestic familial de afecțiuni alergice.
- Persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani (crește numărul de comorbidități).
- Genul feminin (femeile suferă de tuse cronică de două ori mai frecvent decât bărbații; tusea indusă de inhibitori ai enzimei de conversie a angio-

tensinei mai frecvent se înregistrează la femei).

- Pacienții cu diabet zaharat.
- Pacienții imunocompromiși (HIV-infecțați, pacienții aflați sub tratament imunosupresiv).

Fiziopatologie

Tusea reprezintă un act reflex complex în desfășurarea căruia sunt implicate cinci componente: receptori, căi aferente, centri nervoși, căi eferente, efectori.

Receptorii tusigeni sunt localizați în mucoasă căilor respiratorii, de la faringe până la nivelul bronhiolilor terminale, în arii tusigene extrapulmonare (pleură, diafragm, pericard, conductul auditiv extern, membrana timpanului, cavitatea nazală, laringe, faringe, esofag, stomac, apendice, peritoneu, ficat, splină). În cadrul sistemului bronhopulmonar există câteva tipuri de receptori tusigeni:

- *receptorii tusigeni A δ* declanșează senzația iritării mecanice și reacționează la modificarea rapidă a nivelului pH-ului tisular. Funcția acestora constă în apărarea imediată a căilor respiratorii de o posibilă aspirație.
- *receptorii B2 ai fibrelor C* reacționează la iritarea chimică și la mediatori endogeni. Activarea fibrelor C, localizate în căile respiratorii superioare, inițiază reflexul de tuse. Fibrele C, aflate în țesutul pulmonar, dimpotrivă, inhibă tusea și induc apneea.
- *receptorul vaniloid de tip 1 (TRPV1)*, unul dintre receptorii nociceptivi care participă la formarea tusei, reacționează la temperaturi înalte, pH scăzut și capsaicină.
- *receptorul anchirinic de tip 1 (TRPA1)* este un receptor tusiv care reacționează nemijlocit la temperaturi joase și la fumul de țigară.
- receptorii din familia TRP (*transient receptor potențial*) sunt stimulați de către mediatori inflamatori și virusuri respiratorii.
- receptorii cu adaptare rapidă (RARs) și lentă, localizați în bronhiole, reacționează la iritanți mecanici.

Principalii iritanți ai receptorilor de tuse sunt modificări ale aerului inhalat (fluctuații de temperatură și de umiditate – aer prea rece sau uscat), poluanți (fum, praf, firimituri în aerul inhalat), sputa, mucusul nazal, alergeni, corpi străini ai căilor respiratorii, tumoare, hiperventilare, hiperoxie, conținut gastric (din refluxul gastroesofagian, hernia hiatală) și medicamente (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocantele etc.).

Căile aferente ale reflexului tusiv sunt reprezentate de fibrele senzitive ale nervilor: *vagus, trigeminus, glossopharingeus, și phrenicus*.

Centrii nervoși ai arcului reflector tusiv sunt localizați în nucleele nervului vag, situate în bulbul rahidian.

Căile eferente ale reflexului tusiv sunt constituite din fibrele motorii ale nervilor: *vagus, phrenicus, intercostalis, lumbalis, trigeminus, facialis, hypoglossus*.

Efactorii actului tusiv sunt: diafragmul, mușchii intercostali, abdominali, ai laringelui, traheii, bronhiilor.

Tusea poate fi nu numai reflectorie, ci și provocată conștient. Cortexul cerebral și fibrele C sunt implicate în controlul conștient al tusei. Spre deosebire de aceste fibre,

stimularea receptorilor de tuse $A\delta$ este independentă de starea cortexului cerebral și poate provoca tuse chiar și la pacienții cu anestezie generală.

În formarea reflexului de tuse un rol important este atribuit bradikininei, histaminei și receptorilor opioizi. Acțiunea protusivă a bradikininei este realizată prin beta-2- adrenoreceptori și prin interacțiunea cu alți mediatori și receptori (prostaglandina E2, histamina, tromboxanul A2, leucotrienele C4 și D4, receptorii TRPV1 și TRPA1, receptorii $A\delta$ și fibrele C). Histamina induce tusea direct (prin iritarea fibrelor C) și indirect (prin bronhoconstricția apărută la excitarea H1-receptorilor histaminici). Receptorii opioizi μ -, κ - și δ (distribuiți pe scară largă în creier, în măduva spinării, în ganglioni simpatici și în bulbul rahidian), dimpotrivă, au capacitatea de a suprima reflexul tusei.

O explicație pentru apariția mai frecventă a tusei cronice la femei poate fi influența reciprocă a receptorilor de estrogen și TRPV1. Una dintre posibilele cauze ale acestui fenomen este protecția împotriva aspirației în timpul sarcinii. O altă teorie leagă prevalența tusei cronice la femei cu diferențele de gen în reacțiile cerebrale și perceptive.

Relația diabetului zaharat cu tusea cronică la vârstnici se explică, pe de o parte, prin prezența neuropatiei diabetice care cauzează refluxul gastroesofagian. Pacienții cu diabet zaharat prezintă, de asemenea, parestezie laringiană, o posibilă cauză independentă de tuse. În plus, pacienții diabetici adesea administrează inhibitorii ai enzimei de conversie (IECO), pentru care tusea este unul dintre efectele secundare comune.

Se distinge tuse fiziologică și patologică.

Tusea fiziologică oferă un mecanism de eliminare a secrețiilor traheobronhiale. Astfel, odată cu excesul de secreție traheobronhială, aparatul mucociliar deplasează stratul de gel cu o viteză de aproximativ 6 mm/min, îndepărtând particule de praf, microgranule și elemente celulare din tractul respirator (clearance-ul mucociliar).

Tusea patologică este severă, inadecvată și nu îndeplinește întotdeauna o funcție de protecție, provocând o serie de complicații (sincopă, hipotensiune arterială, dereglări de ritm cardiac, pneumotorax, incontinență de urină, ruptura venelor subconjunctivale, nazale sau rectale etc.).

În ultimii ani, mecanismele de formare a tusei cronice sunt explicate de teoria hipersensibilității tusive. Conform acestei teorii, principala condiție pentru dezvoltarea și persistența tusei este hipersensibilitatea neuronilor aferenți.

Examenul clinic al pacientului cu tuse

Stabilirea cauzei tusei se bazează, în primul rând, pe acuze, anamnestic și examenul fizic detaliat.

Interogatoriu – punctele diagnostice de reper:

1. Orarul tusei:

- tusea matinală („toaleta bronhiilor” în bronșiectazii, bronșita fumătorului);
- tusea vesperală (tuberculoza pulmonară);
- tusea nocturnă (afecțiuni cardiace, astm bronșic, sindromul tusiv al căilor respiratorii superioare, refluxul gastroesofagian);

- tusea continuă (infecții respiratorii, afecțiuni bronhopulmonare diseminate).
2. Tonalitatea tusei:
 - aspră, răgușită (laringită, în sinuzită, în rinită alergică);
 - metalică (de alarmă – pneumotorax și caverna tuberculoasă);
 - bitonală (paralizia nervului recurent, anevrismul crossei aortei, în tumori mediastinale, în adenopatii).
 3. Circumstanțele de apariție:
 - provocată de efort (insuficiență cardiacă, în astm bronșic, în bronhopneumopatia obstructivă cronică);
 - provocată de aerul rece, de diferite mirosuri (în astm bronșic);
 - emoții (tuse psihogenă);
 - în timpul vorbirii, râsului (diskinezia traheobronșică);
 - intensificată în decubit dorsal (în insuficiență ventriculară stângă, în rinosinuzită, în boala de reflux gastroesofagian);
 - intensificată în decubit lateral sau la schimbarea poziției corpului (în bronșiectazii, în abces pulmonar, sindromul tusiv al căilor respiratorii superioare);
 - atenuată în poziția orizontală (în afecțiuni pleurale);
 - apărută după luarea meselor (hernie hiatală, în diverticuli esofagieni, în fistulă traheoesofagiană).
 4. Intensitatea tusei:
 - stinsă, voalată (în lezarea coardelor vocale în tuberculoză, în neoplasm; prezența unor false membrane în crup difteric și în caz de denutriție);
 - afonă (în paralizia coardelor vocale sau când acestea sunt complet distruse de neoplasm laringian);
 - zgomotoasă, lătrătoare (compresiunile traheobronhice de către adenopatii traheobronhice, de afecțiuni mediastinale).
 5. Periodicitatea:
 - paroxistică, cu debut brutal, în mai multe reprize, urmată de perioada de apnee (tusea convulsivă, în astm bronșic, în corp străin intrabronhic);
 - permanentă (bronșită cronică, în tuberculoză pulmonară).
 6. Productivitatea tusei:
 - tusea seacă, neproductivă (pleurezie; în faza de debut a laringitei, traheitei, bronșitei, pneumoniei; perioada catarală a tusei convulsive; corp străin al căilor respiratorii, criză de astm bronșic, tuberculoza diseminată, compresiunea căilor respiratorii de către ganglionii limfatici sau neoplasm; administrarea inhibitorilor enzimei de conversie);
 - tusea umedă, cu expectorație (bronșite acute și cronice, pneumonii, bronșiectazii, edem pulmonar, perioada spastică a tusei convulsive, astm bronșic la finele crizei, rinite, sinuzite, fibroză chistică, abces pulmonar, tuberculoza pulmonară).
 7. Caracterul și cantitatea sputei:
 - spută purulentă/mucopurulentă (exacerbarea bronșitei cronice, a BPOC, bronșiectazii, abces pulmonar, pneumonie, rinosinuzită bacteriană);
 - spută vâscoasă, transparentă, greu expectorabilă (astm bronșic);

- spută de culoare roză, spumoasă (edem pulmonar);
 - spută ruginie (pneumonie pneumococică);
 - spută de culoarea „jeleului de coacăză” (pneumonia cauzată de *Klebsiella pneumoniae*);
 - spută de culoare galben-deschis (astm bronșic, bronșita eozinofilică non-astmatică);
 - spută cu miros fetid (abces pulmonar);
 - creșterea cantității sputei expectorate (exacerbarea BPOC);
 - bronhoree cu eliminarea mai mult de 1 L de spută în 24 de ore (carcinom bronșioloalveolar).
8. Simptome însoțitoare ale tusei:
- arsură retrosternală (traheită, traheobronșită);
 - durere toracică (pleurezie, tromboembolism pulmonar);
 - rinoree, dificultăți ale respirației nazale, dereglări ale mirosului (afecțiuni rinosinuzale);
 - hemoptizie (neoplasm, bronșiectazii, tuberculoză, insuficiență cardiacă, tromboembolism pulmonar, angeită cu granulomatoză, administrare de anticoagulante);
 - febră (infecții de căi respiratorii superioare și inferioare, neoplasm, angeită cu granulomatoză);
 - dispnee (bronhopneumopatie cronică obstructivă, astm bronșic, pneumopatii interstițiale, insuficiență cardiacă, tromboembolism pulmonar);
 - wheezing (astm bronșic, BPCO);
 - strănut, prurit cutanat, erupții cutanate urticariene (în rinita alergică, astm bronșic)
 - pierdere ponderală (neoplasm, tuberculoză);
 - pirozis și eructații (boala de reflux gastroesofagian, hernie hiatală).

Anamneza bolii, antecedentele personale și cele heredocolaterale determină: durata tusei, consecutivitatea apariției simptomelor asociate; anamneza epidemiologică în caz de suspectie la infecție respiratorie; prezența astmului bronșic în familie (risc crescut pentru descendenți); prezența mucoviscidozei în familie (se transmite autozomal recesiv); rudele de gradul I ale pacienților cu cancer pulmonar au un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta boala; tuberculoza pulmonară în cadrul familiei; formele severe de rujeolă sau tuse convulsivă din copilărie se pot complica cu bronșiectazii; afecțiuni cardiace preexistente; activitatea, funcția, condițiile de la locul de muncă (suspectiv la pneumoconioze); tabagismul; contactul cu animalele cu blană, gândacii-de-bucătărie, polenul și muștele (risc de alergii respiratorii); limitarea activității fizice (insuficiență cardiacă, astm bronșic, BPOC, pneumopatii interstițiale), administrarea medicamentelor.

Examenul clinic minuțios al nasului, al faringelui, al laringelui și al urechilor permite stabilirea cauzei tusei, fără a apela la o serie de investigații paraclinice. Astfel, edemul mucoasei nazale, rinoreea excesivă, polipoza nazală, eliminările mucusului pe peretele posterior al faringelui pledează în favoarea unei afecțiuni rinosinuzale; hiperemia, hipertrofia și depunerile pe suprafața amigdalelor – în favoarea amigdalitei; hiperemia izolată a faringelui, a coardelor vocale – în favoarea infecției virale sau a refluxului gastroesofagian, iar enantema – a infecției virale. La pacienții cu

vegetații adenoide nazale frecvent se constată ștergerea plicii nazolabiale, lărgirea piramidei nazale, gura fiind practic permanent întredeschisă.

Aprecierea gradului de vizibilitate a rădăcinii limbii, pilierilor palatini, uvulei și a faringelui posterior conform scorului Mallampati (gradul trei când se vizualizează palatul moale și baza uvulei sau gradul patru când se vizualizează doar palatul moale), a circumferinței gâtului (mai mare de 43 cm), a indicelui masei corporale (mai mare de 30) este sugestivă pentru sindromul de apnee de somn obstructiv. Supraponderabilitatea și obezitatea este, de asemenea, asociată cu afecțiuni cardiovasculare, cu boala de reflux gastroesofagian, cu astmul bronșic. Deficitul de masă corporală (indicele masei corporale mai mic de 18) este caracteristic pentru neoplasme în stadii avansate, tuberculoză.

Poziția forțată a pacientului pe partea afectată este caracteristică pentru pleurezia acută, pneumonia lobară, tuberculoza pulmonară cavitară, abcesul pulmonar, bronșiectazii. Poziția forțată șezând (ortopnee) se observă în insuficiență acută a ventriculului stâng, în criză de astm bronșic, în embolismul pulmonar.

Toracele de tip emfizematos (diametrul anteroposterior egal sau mai mare decât cel transversal, fosele supra- și subclaviculare șterse, unghiul xifoidian obtuz, spațiile intercostale lărgite, coastele orizontalizate) este întâlnit în fenotipul emfizematos al bronhopneumopatiei obstructive cronice, în criză de astm bronșic.

Ralurile uscate sibilante, depistate la auscultația plămânilor, semnifică obstrucția bronhiilor mici (astm bronșic, exacerbarea BPCO, bronșiectazii, bronșită acută cu component obstructiv); ralurile uscate ronflante bilaterale – obstrucția bronhiilor mijlocii și mari; ralurile uscate unilaterale – obstrucția locală a bronhie de către neoplasm, corp străin, dop mucos; ralurile umede buloase mici localizate – pneumonie; ralurile umede buloase mijlocii difuze – edem pulmonar; crepitații inițial bazale, ulterior pe toată aria pulmonară („plămân de celofan”) – pneumopatii interstițiale, în special, fibroza pulmonară idiopatică, frecătura pleurală – pleurezie uscată. Prezența suflurilor cardiace orientează spre valvulopatii congenitale sau dobândite. Dereglări de ritm cardiac, accese nocturne de dispnee, ortopnoe, hepatomegalie, edeme periferice, turgescența jugularelor direcționează procesul diagnostic spre depistarea cauzei cardiogene a tusei.

Este important de a detecta semnele de gravitate (alterarea severă a stării generale, sindrom de impregnare infecțioasă marcat, dispnee marcată, hemoptizie, apariția sau modificarea caracterului tusei la un fumător, disfonia, disfagia, adenopatia cervicală suspectă, modificări importante la examenul sistemului pulmonar și cardiovascular), care impun examinări paraclinice aprofundate.

Examinările paraclinice

Radiografia toracelui. *Radiografia normală a toracelui este caracteristică pentru infecțiile respiratorii virale acute necomplicate cu pneumonie sau cu: sindromul de detresă respiratorie, laringite de diferită etiologie, traheobronșita acută, inhalarea substanțelor toxice, astmul bronșic, bronșita eozinofilică non-astmatică, refluxul gastroesofagian, sindromul tusiv al căilor respiratorii superioare, tusea indusă de medicamente, disfuncția de corzi vocale. Radiografia toracelui cu modificări se atestă în pneumonii, tuberculoză, tumorile bronhopulmonare, pneumopatii intersti-*

țiale, edem pulmonar, bronșiectazii, fibroză chistică, emfizem pulmonar, corp străin endobronșic complicat cu atelectazie.

Tomografia computerizată a toracelui de rezoluție înaltă permite vizualizarea mai detaliată în fereastra pulmonară și mediastinală a tumorilor bronhopulmonare, mediastinale primare și metastatice, elucidarea cauzei infiltratului pulmonar, a pneumopatiilor interstițiale idiopatice sau secundare altor patologii, diagnosticul bronșiectaziilor etc. Tomografia computerizată cu angiografie este indispensabilă pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar.

Radiografia sinusurilor este indicată pentru a exclude sinuzita, iar *tomografia computerizată a sinusurilor* permite o vizualizare mai bună a sinusurilor, a anomaliilor de dezvoltare.

Spirometria și body-pletismografia permit evaluarea funcției respiratorii, evidențierea patenurilor de tip obstructiv, restrictiv sau mixt, stabilirea reversibilității obstrucției bronșice prin testul bronhodilatator.

Bronhoscoopia rămâne procedeul de elecție pentru vizualizarea unei tumori endobronșice și recoltarea de probe bacteriologice, histologice și citologice în leziunile endobronșice și de vecinătate (biopsia cu forceps, aspiratul bronșic, brosajul/periajul bronșic, lavajul bronho-alveolar, puncția aspirativă ganglionară transbronșică, puncția-biopsia pulmonară transbronșică).

Endoscopia digestivă superioară permite evidențierea esofagitei de reflux. *Monitorizarea pH-ului esofagian* timp de 24 de ore obiectivează refluxul gastroesofagian și este actualmente cel mai exact test pentru a demonstra existența sau neexistența unei legături dintre refluxul gastroesofagian și tusea cronică.

Electrocardiograma la un pacient cu tuse poate pune în evidență dereglări de ritm și de conducere, dereglări de tipul ischemie, leziune, necroză (sindrom coronarian acut complicat cu insuficiența acută a ventriculului stâng, infarct miocardic suportat), suprasolicitarea ventriculului drept sau stâng.

Ecocardiografia la un pacient cu tuse presupus cardiogenă detalizează starea aparatului valvular și a cavităților cordului, prezența zonelor de diskinezie, fracția de ejeție, gradul hipertensiunii pulmonare, prezența epanșamentului pericardic.

Microscopia sputei, examenul bacteriologic al sputei, al lavajului bronșic, precum și *testele de amplificare a acizilor nucleici* permit stabilirea agentului patogen în caz de tuse de origine infecțioasă. Predominarea neutrofilelor la microscopia sputei pledează în favoarea unui proces inflamator infecțios (pneumonie, abces pulmonar, bronșiectazii, exacerbarea BPCO). Creșterea numărului de eritrocite semnifică neoplasm bronhopulmonar, tuberculoză pulmonară, bronșiectazii, supradozarea de anticoagulante. Macrofagele alveolare ce conțin hemosiderină pot fi depistate în valvulopatii mitrale, în hemosideroza pulmonară idiopatică. Prezența celulelor atipice este evocatoare pentru cancer bronhopulmonar, iar eozinofilia, spiralele Curshmann și cristalele Charcot-Leyden în spută sunt sugestive pentru astm bronșic.

Sputa indusă a fost inclusă ca strategie de diagnostic pentru tusea cronică. Depistarea în spută a mai mult de 3% de eozinofile se consideră indicator al bronșitei eozinofilice non-astmatice și al astmului bronșic.

Diagnosticul diferențial al tusei acute și subacute

Infecții respiratorii virale acute (IRVA). Tusea în IRVA este, de regulă, seacă, asociată cu eliminări nazale, strănut, dureri în gât, febră, cefalee, mialgii, artralgii, stare de rău general. Apariția tusei lătrătoare, răgușirea vocii trădează afectarea laringelui. Printre infecțiile tractului respirator inferior, tusea ca primul semn al bolii apare în gripă, paragripă și în infecția cu virusul respirator sincițial. La debutul gripei, tusea este uscată, însoțită de durere retrosternală, apoi devine umedă, iar la supra-punerea infecției bacteriene poate apărea și sputa purulentă. În paragripă tusea este lătrătoare, chinuitoare și apare chiar din primele zile. Tusea cu tonalitate joasă, umedă este caracteristică pentru infecția cu virusul respirator sincițial.

În caz de **traheită**, tusea este adâncă, răsunătoare, inițial seacă, ulterior devine productivă, acompaniată de senzația de arsură retrosternală.

În **bronșita acută** tusea este cel mai timpuriu simptom, fiind uscată la debutul bolii, apoi devine productivă. Temperatura corpului crește ușor sau moderat, poate surveni dispnee ușoară, stare de rău general.

Tusea în **pneumonie** este la început seacă, apoi productivă, caracterul sputei variind în funcție de agentul patogen (vezi *Diagnosticul diferențial al infiltratului pulmonar*).

Tusea în **tromboembolismul pulmonar**, precedată de dispnee acută progresivă, durere toracică, tahiaritmii, scăderea tensiunii arteriale, cianoză, poate fi hemoptoică sau mucopurulentă (în dezvoltarea infarct-pneumoniei). Evidențierea factorilor de risc pentru embolism pulmonar (tromboza venoasă profundă, mixom al atrului drept, imobilizare îndelungată, afecțiuni oncologice, intervenție chirurgicală recentă) ghidează spre diagnosticul corect. Tomografia computerizată a toracelui cu angiografie, care depistează embolii în lumenul arterei pulmonare și a ramurilor sale, reprezintă standardul diagnostic.

În **pleurezie** uscată, tusea este neproductivă, dureroasă, amplificată în inspir adânc, iar dispariția tusei și apariția dispneei semnifică acumularea lichidului în cavitatea pleurală. Frecătura pleurală, depistată la auscultație, confirmă diagnosticul de pleurezie uscată, radiografia toracelui fiind absolut necesară pentru precizarea diagnosticului de bază (pneumonie, tuberculoză, neoplasm).

Prezența de corp străin în căile respiratorii este acompaniată de tuse chinuitoare, în accese, finalizate cu vomă sau cu dispnee severă. Cel mai frecvent este întâlnită la copiii cu vârsta între 2-3 ani și adulți cu tulburări de deglutiție. Dacă corpul străin nu a fost extras, tusea devine cronică, iar accesele tusive sunt asemănătoare cu varianta tusivă a astmului bronșic. Bronhoscopia rigidă are importanță atât diagnostică, cât și curativă.

În cadrul **tusei convulsive** (infecție cauzată de *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*), accesele tusive se succed, epuizând pacientul, și se termină cu reprimile tipice – un fenomen sonor legat de intrarea aerului în timpul inspirului printr-o glotă spasmată. Accesul de tuse se poate finaliza cu vomă sau cu convulsii. La persoanele vaccinate, accesele tipice lipsesc, tusea persistentă poate indica reinfecția, deoarece imunitatea postvaccinală nu durează mai mult de 5-7 ani.

Diagnosticul diferențial al tusei cronice

Sindromul tusiv al căilor respiratorii superioare (STCRS) se explică prin scurgerea secretului mucos din cavitatea nazală și din sinusuri în faringe, iar stimularea mecanică a căilor aferente rezultă în actul tusiv.

STCRS cuprinde următoarele forme nosologice:

- sinuzită bacteriană acută;
- sinuzită fungică;
- rinită alergică;
- rinită nealergică cu eozinofilie;
- rinită ocupațională;
- rinită postinfecțioasă,
- rinită generată de anomalii anatomice (deviere de sept nazal, adenoizi etc.);
- rinită generată de iritanți fizici sau chimici;
- rinită medicamentoasă;
- rinită în timpul sarcinii;
- rinită vasomotorie.

Tusea în cadrul STCRS este, de regulă, productivă, se amplifică noaptea și în poziție orizontală, acompaniată de senzație de „scurgere postnazală” și de necesitatea frecventă de a „curăți gâtul”. Endoscopia nazală confirmă prezența secretului mucos sau mucopurulent, foliculii măriți și hiperemia peretelui posterior al faringelui. Tomografia computerizată a sinusurilor permite vizualizarea acumulării secretului în sinusuri, devierii de sept nazal, chisturilor în proiecția sinusurilor. Examenul microscopic al secreției nazale, ce relevă mai mult de 10% de eozinofile, este util pentru diferențierea rinitei alergice de celelalte forme de rinite. Diagnosticul pozitiv al STCRS se stabilește și prin proba terapeutică (efect pozitiv la tratament cu decongestante și antihistaminice).

Astmul bronșic tusigen reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale tusei cronice. Apariția tusei la un pacient cu diverse afecțiuni alergice (dermatită atopică, rinită alergică, conjunctivită alergică etc.) din start trebuie să trezească suspiciunea de varianta tusivă a astmului. Tusea în acest caz este seacă, frecventă, preponderent nocturnă, provocată de aer rece, mirosuri stridente, hiperventilare, nu este însoțită de wheezing, alterează calitatea vieții pacientului. Examenul fizic poate detecta dermatită atopică, cianoză, edemațierea mucoasei nazale, rinoree excesivă, polipoză nazală, tiraj costal, utilizarea musculaturii respiratorii accesorii, raluri sibilante bilateral, expir prelungit, tahicardie. Spirometria pune în evidență dereglări de caracter obstructiv, proba cu bronhodilatator relevă obstrucție reversibilă. În cazul funcției pulmonare normale la determinări repetate se recomandă testul de provocare cu metacolină. Demonstrarea hiperreactivității bronșice, cuantificată prin PC20 mai mică de 8 mg/ml (concentrația de metacolină care determină o scădere cu 20% a valorilor VEMS față de cele inițiale) este sensibilă în diagnosticul astmului bronșic tusiv. Eozinofilia din spută indusă (mai mult de 3% din leucocite), valori crescute ale oxidului nitric în aerul expirat, ameliorarea tusei sub tratament cu glucocorticosteroizi și beta-agoniști inhalatorii, de asemenea, ghidează spre diagnosticul de astm.

Bronhoneumopatia obstructivă cronică (BPOC). La debutul BPOC se atestă tuse preponderent matinală, seacă sau cu expectorarea unor cantități mici de spută („toaleta matinală a bronhiilor”). Pe măsura progresării bolii, tusea capătă un

caracter permanent, fiind acompaniată de dispnee, se intensifică în perioadele reci și umede ale anului, sputa tot mai frecvent devine mucopurulentă/purulentă. Repele diagnostice importante includ:

- vârsta pacientului mai mare de 35 de ani;
- tabagism sau prezența altor substanțe nocive în aerul inspirat;
- la auscultația plămânilor – raluri uscate sibilante și ronflante sau murmur vezicular diminuat pe toată aria pulmonară (în emfizem pulmonar);
- modificări obstructive detectate cel puțin de trei ori pe parcursul unui an în cadrul spirometriei – diminuarea raportului VEMS/CVx100 sub 70%, diminuarea VEMS-ului sub 80% din valorile prezise, ireversibilitatea parțială sau totală a obstrucției bronșice (creșterea VEMS-ului peste 20 de minute după administrarea unui bronhodilatator inhalator cu $\leq 12\%$);
- progresarea dispneei paralel cu diminuarea VEMS-ului;
- creșterea volumului rezidual și a capacității pulmonare totale la body-ple-tismografie (în caz de emfizem pulmonar);
- emfizem pulmonar și semne de captare a aerului observate în cadrul radiografiei toracelui și tomografiei computerizate a toracelui;
- diminuarea intensității tusei și a cantității de spută după administrarea de bronhodilatatoare anticolinergice, de glucocorticosteroizi și de antibiotice.

Bronșita cronică reprezintă un proces inflamator ireversibil al arborelui bronșic, cu afectarea difuză, asociată cu tuse productivă în cea mai mare parte a zilei, cu raluri umede persistente de diferit calibru (pe parcursul a cel puțin trei luni pe an, cu două – trei acutizări pe an, mai mult de doi ani consecutiv), fără cauze specifice, ca bronșiectaziile, astmul sau tuberculoza. Fumul de țigară, dar și expunerea ocupațională la noxe precum praful de metal, praful organic și neorganic, gazele toxice, bioxidul de sulf, carbonul constituie stimuli iritanți pentru tusea cronică. Schimbarea caracterului tusei și a sputei sunt importante, deoarece pot semnifica dezvoltarea unui cancer bronhopulmonar și impun investigații paraclinice mai aprofundate (tomografie computerizată a toracelui, bronhoscopie).

Tuberculoza pulmonară. În zonele geografice cu incidența crescută a tuberculozei (inclusiv în Republica Moldova), la pacienții imunocompromiși orice tuse cronică trebuie evaluată pentru excluderea infecției micobacteriene. Tusea în tuberculoza pulmonară poate fi seacă (limfadenita tuberculoasă, tuberculoza diseminată) sau cu expectorație mucoasă, mucopurulentă sau cu striații sangvine. Pot fi prezente și dureri toracice, precum și semne generale ca astenia, fatigabilitatea, inapetența, pierderea ponderală, subfebrilitatea de lungă durată, transpirațiile nocturne. Tipic, auscultația plămânilor furnizează puțină informație, în contrast cu metodele radiologice (radiografia toracelui, tomografia computerizată a toracelui). Diagnosticul pozitiv este sprijinit de depistarea infecției cu *Mycobacterium spp.* prin probe BAAR pozitive, reacția de polimerizare în lanț (GenExpertMTB) pozitivă, iar „standardul de aur” rămâne cultura pozitivă cu determinarea sensibilității *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* la tuberculostatice.

Bronșiectaziile (dilațiile permanente și ireversibile ale bronhiilor subsegmentare), de regulă, sunt asociate cu infecții respiratorii repetate, cu tuse și cu eliminarea sputei purulente în cantități importante. În bronșiectaziile „uscate” predomină tusea seacă permanentă. Alte simptome și semne clinice: subfebrilitate de

lungă durată, frisoane, transpirații, hemoptizie, cianoză, hipocratism digital, raluri umede buloase mari și mijlocii localizate în proiecția bronșiectaziilor. Datele paraclinice, necesare pentru stabilirea diagnosticului, sunt: leucocitoza, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, a proteinei C reactive serice, sputa în trei straturi, cu fibre elastice, sputocultura pozitivă. Semnele computer-tomografice: prezența dilatărilor bronșice (diametrul mai mare de 1,5 ori față de diametrul arterei pulmonare adiacente bronhiei respective), vizualizarea bronhiilor la 1 cm de pleura parietală, îngroșarea pereților bronhiilor, impactarea cu mucus a căilor aeriene.

Bronșita eozinofilică non-astmatică (BENA) este definită ca tuse cronică la pacienți cu eozinofilie în spută (> 3% din leucocite), fără semne de hiperreactivitate bronșică și de obstrucție bronșică. Prezența activității eozinofililor în spută permite diferențierea BENA de bronșita cronică clasică. Lipsa hiperreactivității bronșice după testul cu metacolină diferențiază BENA de astmul bronșic, ambele patologii având în comun eozinofilia sputei. Pacienții cu BENA au probele funcționale respiratorii normale, iar tusea se remite după tratament cu corticosteroizi inhalatorii sau sistemici.

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE). Tusea în BRGE apare postprandial, în poziție orizontală. Aceasta este neproductivă, cronică, acompaniată de pirozis, gust acru în cavitatea bucală, răgușirea vocii, senzație de „nod în gât”, wheezing nocturn, episoade de apnee în somn. Cea mai mare acuratețe diagnostică o posedă pH-metria esofagiană efectuată timp de 24 de ore, care permite precizarea duratei, frecvenței episoadelor de reflux și a legăturii acestora cu episoadele tusive. În imposibilitatea de a efectua pH-metria esofagiană pentru diagnosticul BRGE este util testul terapeutic pozitiv (dispariția tusei la administrarea inhibitorilor pompei de proton).

Tusea indusă de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) reprezintă o reacție adversă, independentă de doză, la toate medicamentele. Mecanismul probabil al acestei tuse este creșterea conținutului de bradichinină și de substanță P din cauza blocării enzimei de conversie care, în mod obișnuit, distruge acești mediatori ai tusei. Tusea apare la ore, zile, săptămâni sau chiar luni după inițierea tratamentului cu un IECA, de obicei este seacă și asociată cu o senzație puternică de gât iritat. Actualmente nu există un test clinic sau de laborator care să poată prezice apariția tusei în legătură cu utilizarea IECA. Această cauză a tusei trebuie luată în considerare la fiecare pacient care se plânge de tuse în timpul tratamentului cu un IECA. Confirmarea diagnosticului constă în dispariția tusei în următoarele patru săptămâni de la sistarea medicamentului.

Insuficiența ventriculară stângă (IVS). Tusea în IVS poate fi condiționată de edemul peribronhial, dilatarea cavităților stângi (în special a atriului stâng), administrarea medicamentelor (IECA, beta-blocatori) și suprapunerea unei infecții bronhopulmonare. Aceasta poate fi atât seacă, cât și productivă (hemoptoică, mucopurulentă), însoțită de dispnee de efort și nocturnă, ortopnee, acrocianoză, iar la dezvoltarea insuficienței de ventricul drept – de edeme periferice, turgescența jugularelor, hepatomegalie. Anamnezic de cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, valvulopatie cardiacă, cardiomiopatie orientează în privința originii tusei la acești pacienți. Tabloul clasic auscultativ cuprinde raluri umede buloase mici bilaterale bazale, raluri umede buloase mijlocii difuze (în caz de edem pulmonar). În aproximativ 25% de cazuri pot fi detectate raluri uscate ronflante și sibilante. Auscultația cordului poate releva diminuarea zgomotului I la apex, accent al zgomotului II la aortă (sau artera

pulmonară), apariția zgomotului III patologic, dereglări de ritm, sufluri cardiace. Creșterea în ser a peptidei natriuretice cerebrale (BNP) reprezintă un marker biologic al insuficienței cardiace. Electrocardiograma permite depistarea aritmiilor, elevării segmentului ST, semnelor de hipertrofie a ventriculului drept. Radiografia toracelui demonstrează prezența liniilor Kerley A și B, cardiomegaliei, efuziunii pleurale; opacitățile pulmonare alveolare difuze, consecință a edemului pulmonar cardiogen, se rezolvă în mai puțin de 48 de ore după administrarea de furosemidă. Ecocardiograma poate detecta dilatarea cavităților cordului, modificări ale aparatului valvular, diminuarea fracției de ejeție, gradului de hipertensiune pulmonară.

Tumorile bronhopulmonare benigne sau maligne cauzează obstrucția intrinsecă sau compresiunea extrinsecă a traheii și a bronhiilor, generând dispnee predominant inspiratorie, dispnee paroxistică, tuse rebelă, uscată la debut, apoi însoțită de wheezing localizat, rezistentă la antitusive. Mai târziu poate apărea expectorația purulentă sau hemoptoică (ca urmare a inflamației bronșice sau dezintegrării tumorii). Tomografia computerizată a toracelui, bronhoscopia cu biopsie (endobronșică, transbronșică, prin toracoscopie videoasistată), examenul imunohistochimic al biopsatului sunt pașii spre un diagnostic corect.

Helmintiazele (în special, toxocaroză, ascaridoză) sunt o cauză importantă a tusei cronice. În Republica Moldova, toxocaroză este una dintre cele mai răspândite invazii parazitare. Atingerea pulmonară în infecția cu *Toxocara canis* se atestă în aproximativ 30% din cazuri și se manifestă prin tuse seacă ce durează luni și chiar ani. Asocierea la tusea inexplicabilă a wheezing-ului, cefaleei de lungă durată, tulburărilor de somn, durerilor în hipocondriul drept, hepatosplenomegaliei, urticariei cronice, scăderii ponderale, eozinofiliei, titrului înalt al imunoglobulinelor IgE, opacităților nodulare la radiografia toracelui direcționează procesul diagnostic spre o posibilă infecție cu *Toxocara spp.* Confirmarea acesteia se bazează pe testul serologic ELISA ce detectează titruri înalte ale anticorpilor anti-S2 *Toxocara canis*.

Diskinezia traheobronșică reprezintă colapsul expirator al traheii și al bronhiilor mari din cauza prolabării părții membranoase subțiate și supraextinse. Se caracterizează prin accese de tuse chinuitoare, lătrătoare, bitonală și dispnee expiratorie provocate de efort fizic, râs, schimbarea poziției corpului. Auscultativ pot fi decelate raluri uscate ronflante solitare în proiecția traheii și bronhiilor mari. Bronhoscopia confirmă prolabarea peretelui posterior al traheii și al bronhiilor mari în timpul expirului și tusei.

Disfuncția de corzi vocale (DCV) reprezintă o mișcare paradoxală, episodică a corzilor vocale (CV), caracterizată printr-o adducție anormală a CV în timpul inspirului, ceea ce determină limitarea fluxului de aer. Momentele-cheie în diagnosticul DCV sunt: vârsta de debut 20-40 de ani, sexul feminin, evoluția în crize provocate de iritanți chimici, alergeni, efort fizic cu durata de la câteva secunde până la câteva minute. Crizele decurg cu wheezing, dispnee inspiratorie, tuse, stridor, senzație de corp străin. Terapia cu corticosteroizi și bronhodilatatoare nu este eficientă ceea ce permite diferențierea de astmul bronșic. La moment nu există un test specific pentru diagnosticul DCV, acesta fiind unul de excludere. Este importantă vizualizarea mișcării paradoxale a corzilor vocale prin laringoscopie, fibrobronhoscopie în criză. În timpul testului de provocare la metacolină, pacienții cu DCV nu prezintă hiperreactivitate bronșică, cu excepția cazurilor de DCV asociată cu astm bronșic.

Tusea în **pneumopatii interstițiale** apare, de regulă, în stadii avansate și este neproductivă, asociată cu dispnee progresivă (simptomul principal). Diagnosticul pozitiv este bazat pe: modificări restrictive ale funcției pulmonare, diminuarea capacității de difuziune a oxidului de carbon (DLCO), modificări la tomografia computerizată a toracelui de rezoluție înaltă (prezența opacităților de tip „sticlă mată”, a nodulilor, a semnelor „fagurelui de miere”, a bronșiectaziilor de tracțiune), datele biopsiei pulmonare cu precizarea variantei clinico-morfologice a pneumopatiei interstițiale.

Fibroza chistică debutează în copilărie cu infecții respiratorii recurente, ileus meconial; se observă spută vâscoasă (defect congenital de transportare a clorului), iar căile aeriene sunt frecvent colonizate cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. La radiografia toracelui și la tomografia computerizată se atestă chisturi pulmonare apicale, atelectazie segmentară, opacități mici periferice (impactarea cu mucus a căilor aeriene), bronșiectazii, adenopatie hilară. Afectările extrapulmonare cuprind insuficiență pancreatică exocrină, ciroză biliară, sinuzite. Prezența tusei în cadrul fibrozei chistice este explicată prin acumulare de spută vâscoasă, inclusiv la nivelul bronșiectaziilor și prin afectarea căilor respiratorii superioare (sinuzite recurente). Diagnosticul este confirmat prin testul sudorii pozitiv, testele genetice pozitive pentru mutațiile genei CFTR.

Angeita cu granulomatoză afectează mai frecvent bărbații de vârstă medie, cu implicarea plămânilor (noduli pulmonari ce frecvent excavează), căilor respiratorii superioare (rinosinuzită, stenoză subglotică), rinichilor, pielii, articulațiilor, cordului, sistemului nervos central. Tusea poate fi seacă, productivă, inclusiv cu hemoptizii (în caz de excavare a nodulilor pulmonari). Diagnosticul este sprijinit de anticorpi antineutrofiliți citoplasmatici (c-ANCA) serici pozitivi.

Sindromul cililor imobili este o afecțiune pulmonară cronică rară (1:30000), autozomal recesivă, caracterizată prin lipsa/diminuarea de motilitate a aparatului ciliar. În funcție de tipul anomaliei și de patologia asociată sunt descrise: sindromul cililor imobili propriu-zis, diskinezia ciliară primară (cilii prezintă motilitate, dar mișcările sunt dezordonate) și sindromul Kartagener (imotilitatea cililor este asociată cu situs inversus). Imobilitatea ciliară determină imposibilitatea eliminării mucusului, suprainfectarea acestuia și, în consecință, apariția bronșitelor, pneumoniilor recurente, atelectaziilor, bronșiectaziilor, crizelor de bronhospasm, rinosinuzitelor cronice, otitelor cronice. Alte manifestări asociate importante sunt: reflux gastroesofagian, infertilitate masculină și uneori sarcină extrauterină la femei, dextrocardia și *situs inversus* (apare în timpul dezvoltării fetale doar la 50% din feți), defecte cardiace congenitale în poziția atrilor și ventriculilor și a locului de implantare a arterelor mari, malformații ale splinei, atrezie biliară, hidrocefalie.

Tusea psihogenă este pusă în discuție după eliminarea tuturor cauzelor organice. Personalitatea acestor pacienți este de tip obsesiv, fobic, instabil, anxios și depresiv. Această nu survine noaptea, nu este însoțită de treziri nocturne din cauza tusei și nu apare dacă pacientul se află într-o ambianță confortabilă.

Sindromul hipersensibilității tusive este o afecțiune neuropatică senzorială apărută din cauza pragului jos de iritare tusivă a terminațiilor nervoase. Se înregistrează preponderent la femei cu vârstele cuprinse între 60 și 70 de ani. Sindromul hipersensibilității tusive cuprinde:

1. Tuse cronică fără o cauză evidentă, asociată cu senzație de prurit în gât și retrosternal, disfonie, disfuncție a corzilor vocale;

2. Tuse cu cauza stabilită, refractară la terapia standard, dar responsabilă la tratament cu gabapentină în 68% din cazuri.

Au fost descrise următoarele particularități clinice ale acestui sindrom:

1. Parestezia laringelui și faringelui;
2. Allotussia (tusea este cauzată de vorbire, râs);
3. Hipertussia (sensibilitatea tusivă elevată la stimuli inhalatori și creșterea numărului de triggeri ai tusei);
4. Tuse paroxizmală necontrolată.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bartziokas K., Papadopoulos A., Kostikas K. The never-ending challenge of chronic cough in adults. A Review for the Clinician. *Pneumon* 2012, 25 (2):164-175.
2. Benich J.J., Carek P.J. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician*. 2011; 84 (8): 887-892.
3. Cașcaval V., Fetco-Mereuță D., Caproș N., Grib L., Matcovschi S., Dumitraș T. The Influence of Pre-Existing Heart Failure on Community-Acquired Pneumonia Outcomes. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2020, 4 (8), p. 66-70. <https://actascientific.com/ASMS/ASMS-04-0694.php>
4. Dumitraș T., Matcovschi S., Cotov T. Tusea cronică. Chișinău, 2015, 55 p.
5. Fernández-de-las-Peñas C., Guijarro C., Plaza-Canteli, S. et al. Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Lung* 2021; 199: 249–253. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00450-w>
6. Fetco-Mereuță D., Cașcaval V., Matcovschi S., Grib L., Talmaci C., Țerna E., Chihai V., Dumitraș T. Severe Community-acquired Pneumonia in Obese Patients and Need for Mechanical Ventilation. *Acta Scientific Medical Sciences*, 2021; 5 (3), pp. 8-12. <https://actascientific.com/ASMS/ASMS-05-0843.pdf>
7. Irwin R. S., French C. L., Chang A. B., et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms. *Chest* 2018; 153 (1):196-209.
8. Kardos P. Management of cough in adults. *Breathe*, 2010. 2: 123-133.
9. Morice A., McGarvey L., Pavord I., et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61: 1-24.
10. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014; 44 (5): 1132-1148.
11. Ojoo J., Everett C., Mulrennan S., et al. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. *Cough* 2013; 9 (1): 2.
12. Plăcintă Gh. Caz clinic de toxocaroză larvarică cu evoluție îndelungată (9 ani), cu manifestări de afectare sistemică, inclusiv pulmonară (suspectat TBC – multiple focare mici în pulmoni). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2013, nr. 1(46), p.75-78.
13. Polverino M., Polverino F., Fasolino M., et al. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012; 7: 5. www.mrmjournal.com/content/7/1/5 (accesat pe 12.03.2019)
14. Talmaci C., Matcovschi S. Afectarea pulmonară în diabetul zaharat. Chișinău, 2013, 48 p.
15. Țerna E., Matcovschi S. Bronhopneumopatia cronică obstructivă. Chișinău, 2013, 34 p.
16. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив* 2014, № 12, с.85-91.
17. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Кашель: новая концепция и новые возможности терапии. *Практическая пульмонология* 2016, № 2, с.64-70.

DISPNEEA

Definiție

Dispneea reprezintă dificultate în respirație însoțită de presiune și jenă, senzație subiectivă de respirație dificilă, de sufocare, de „sete de aer” ce se poate obiectiviza prin modificarea ritmului, frecvenței sau amplitudinii respirației. Dispneea, un simptom întâlnit foarte des în practica medicală, poate prezenta un simptom izolat, dominant sau de însoțire.

În normă, frecvența mișcărilor respiratorii este de 16-20 pe minut la adulți și de 20-50 pe minut (în funcție de vârstă) la copii.

Etiologia dispneei

Dispneea poate fi de cauză:

- respiratorie, pulmonară (afecțiuni ale căilor respiratorii, ale plămânilor sau ale pleurei; deteriorări obstructive, restrictive sau mixte);
- extrapulmonară:
 - afecțiuni ale cutiei toracice (afecțiuni musculare, neurologice, traumatice, deformări ale cutiei toracice etc.);
 - afecțiuni cardiovasculare;
 - afecțiuni cerebrale;
 - anemii;
 - intoxicații;
 - acidoză metabolică etc.

FORMELE DISPNEEI

Se descriu mai multe forme de dispnee.

DISPNEE CU RITM REGULAT

Tahipnee (polipnee)

Reprezintă accelerarea necompensată a frecvenței respiratorii. Este o respirație rapidă, superficială, ineficientă, ritmul respirator depășește 20 respirații/min și poate să ajungă la 30-60 respirații/min.

Apare fiziologic la efort, emoții, în care este de scurtă durată și nu se însoțește de manifestări patologice.

La subiecții sănătoși, dispneea poate să apară în condiții de scădere a conținutului de oxigen al atmosferei: la altitudine ridicată, în situații speciale pentru piloți etc.

Patologic apare în afecțiuni care micșorează suprafața respiratorie a plămânilor, în boli care scad amplitudinea mișcărilor respiratorii sau măresc nevoile organismului în oxigen:

- patologii pleuropulmonare (pneumonii, pleurezii, pneumotorax, infarct pulmonar);
- afecțiuni ale peretelui toracic (nevralgie intercostală, fracturi sau boli ale coastelor, sternului);
- boli cardiovasculare cu insuficiență ventriculară stângă și stază în circuitul mic (infarct miocardic, hipertensiune arterială, valvulopatii);
- boli abdominale ce ridică diafragma și scad amplitudinea mișcărilor respiratorii (meteorism, ascită);
- stări febrile (cresc nevoile metabolice ale organismului);
- anemii;
- intoxicație cu CO.

Bradipnee

Reprezintă scăderea frecvenței mișcărilor respiratorii sub 10 respirații/min, însoțită de creșterea amplitudinii lor (fig 3.1).

Apare în obstrucția căilor respiratorii, ce poate afecta inspirul, expirul sau ambii timpi ai respirației.

Bradipnee inspiratorie

Se caracterizează prin inspir profund, prelungit și rar.

Apare în obstrucția căilor respiratorii superioare – laringe, trahee, bronhii de calibru mare – în caz de:

- corpi străini;
- stenoze laringiene și traheale;
- tumori mediastinale ce produc compresie a laringelui sau a traheii;
- gușă retrosternală.

Bradipnee expiratorie

Se caracterizează prin expir prelungit și forțat, adesea însoțit de un șuierat numit „wheezing”.

Apare în obstrucția căilor respiratorii inferioare (bronhii mici și bronhiole) în:

- astm bronșic;
- bronhopneumopatie obstructivă cronică;
- bronșiolită.

Hiperpnee

Se caracterizează prin ritm respirator regulat, amplitudine crescută și frecvență normală a respirațiilor (fig 3.1).

Hiperpneea poate avea cauze fiziologice precum:

- efortul fizic;
- stresul emoțional.

Următoarele boli și stări patologice pot fi asociate cu hiperpneea:

- acidoza metabolică;
- insuficiența cardiacă;
- sepsisul;
- sinuzita;
- abuzul de alcool.

Apnee

Se caracterizează prin pauze periodice cu absența mișcărilor respiratorii (de exemplu, în timpul somnului). Restul parametrilor respiratorii rămân neschimbați (fig.3.1).

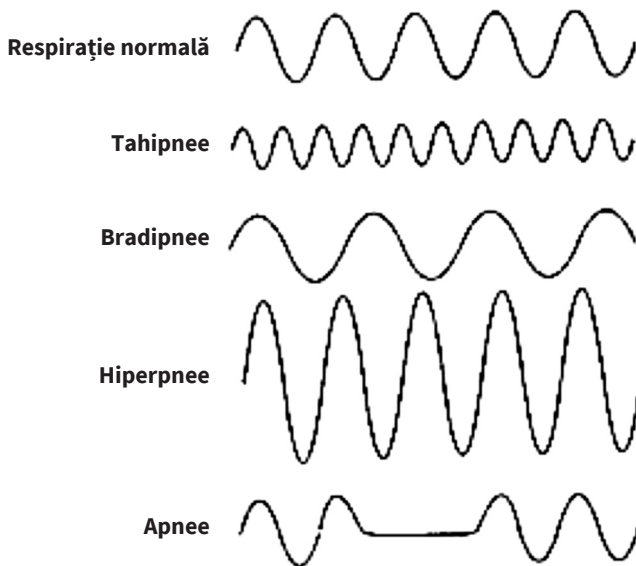


Figura 3.1. **Reprezentare grafică a tipului de respirație**

Dispnee mixtă

Se manifestă asupra ambilor timpi respiratori și apare atât în afecțiuni respiratorii grave (bronhopneumonii masive), cât și în boli cardiovasculare.

Dispnee de efort

Pentru aprecierea acestei forme de dispnee se va determina gradul efortului.

Ortopnee

Dificultate de a respira în poziție culcată, bolnavul fiind obligat să stea în șezut sau să se ridice în picioare.

Apare în insuficiență cardiacă stângă, revărsat pleural masiv, ascensiune diafragmatică (tumori abdominale, organomegalii, ascită).

Platipnee

Formă rară de dispnee caracterizată prin apariția sau accentuarea acesteia la trecerea pacientului din clinostatism în ortostatism. Consecința acestui fenomen o reprezintă apariția sau accentuarea dispneei și a hipoxiei de fiecare dată când pacientul se ridică în picioare.

Se explică prin prezența unui șunt dreapta-stânga, a cărui debit se accentuează la trecerea din decubit dorsal în ortostatism.

Platipneea este consecința ortodeoxiei (ortodeoxigenării), care reprezintă desaturarea în oxigen a sângelui arterial. Hipoxemia este rezultatul șunturilor dreapta-stânga intrapulmonare sau a defectelor morfologice ale aparatului cardiovascular (defect septal atrial, foramen oval patent, pericardită acută sau pericardită cronică constrictivă). La apariția hipoxemiei poate să contribuie și vasodilatația arteriolelor intrapulmonare, alterarea mecanismului fiziologic al vasoconstricției pulmonare în caz de hipoxie, în deteriorarea mecanismului de reglare a raportului ventilație – perfuzie, în disfuncția diafragmatică și în apariția revărsatelor pleurale.

Apare la pacienții cu sindrom hepatopulmonar, cu defect septal atrial, foramen oval patent, pericardită acută sau pericardită cronică constrictivă și alte patologii.

Trepopnee

Dispneea apare în decubit lateral, de exemplu, în lichid pleural pacientul stă culcat pe partea afectată (cu pleurezie).

DISPNEE CU RITM NEREGULAT

Dispneea sau respirația Cheyne-Stokes

(John Cheyne, medic din Dublin, 1777-1836; William Stokes, clinician irlandez din Dublin, 1804-1879)

Se caracterizează prin perioade de apnee de 15-20 s, separate de perioade de hiperventilație de aproximativ 2 min., în timpul cărora volumul curent crește, iar apoi scade treptat. Indică o insuficiență a oxigenului la nivelul centrului respirator (fig. 3.2).

Respirația Cheyne-Stokes poate fi observată în insuficiență cardiacă (îndeosebi pe fundal de hipertensiune arterială) sau renală, la obezi și în afecțiunile vasculare cerebrale (ateroscleroză cerebrală, hipertensiune intracraniană).

Dispneea sau respirația Biot

(*Camille Biot*, clinician francez, născut în 1878)

Se caracterizează prin perioade de respirație uniformă ritmică, urmată de perioade de apnee (până la 30 s sau mai mult) (fig. 3.2).

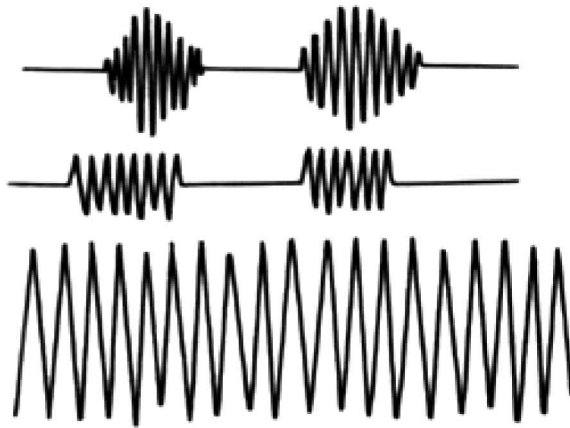
Respirația Biot se înregistrează în leziuni cerebrale organice, în deteriorări hemodinamice, în intoxicații, în șoc și în alte afecțiuni grave însoțite de hipoxie a bulbului rahidian, în stări agonale.

Dispneea sau respirația Kussmaul

(Adolf Kussmaul, medic german din Heidelberg, 1822-1902)

Se desfășoară în patru timpi: o inspirație profundă, dar destul de bruscă, urmată de o pauză, o expirație subită, cu geamăt, căreia îi succede o nouă pauză. Este o hiperventilație alveolară care tinde să compenseze acidoza metabolică (fig. 3.2)

Respirația Kussmaul poate fi observată în acidoză metabolică (diabetică, uremică, după intoxicații cu alcool metilic etc.).



a - respirație Cheyne-Stokes
b - respirație Biot
c - respirație Kussmaul

Figura 3.2. Reprezentare grafică a respirației Cheyne-Stokes, Biot și Kussmaul

ORIENTĂRI CLINICE ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DISPNEEI

Pe lângă cele expuse anterior, se va ține cont și de modul de instalare (acută, subacută și lentă) și caracteristicile dispneei (tabelele 3.1, 3.2 și 3.3), care pot ajuta la diagnosticul diferențial.

Tabelul 3.1

Cauzele dispneei în funcție de modul de instalare

Acută (brusc)	Subacută (zile, săptămâni)	Lentă (progresiva, luni, ani)
Corp străin în căile aeriene	Astm bronșic	Bronhopneumopatie obstructivă cronică
Pneumotorax	Afecțiuni pulmonare interstițiale (de exemplu, alveolită)	Fibroză pulmonară
Embolism pulmonar	Efuziune pleurală	Pneumoconioză
Edem pulmonar acut	Pneumonii	Cord pulmonar cronic
Astm bronșic	Ascită	Obezitate
	Sarcină	Anemie
	Anemie	

Tabelul 3.2

Cauzele dispneei acute în funcție de caracteristica ei

Dispnee acută			
Dispnee inspiratorie	Dispnee expiratorie	Polipnee superficială	
		Cu modificări radiologice	Fără modificări radiologice
Laringită spasmodică Laringită infecțioasă Corp străin Edem Quincke Tumora laringiană Tumora a traheii	Criză de astm bronșic Astm cardiac Exacerbare a BPOC	Patologie pleurală Revărsat pleural Pneumotorax Opacitate sau opacități pulmonare Pneumonie Edem pulmonar Atelectazie Hemoragie intrapulmonară Modificări cardiace Pericardită acută	Embolie pulmonară Stare de rău astmatic Anemie

Tabelul 3.3

Cauzele dispneei cronice în funcție de caracteristica ei

Dispnee cronică		
Raluri sibilante, ronflante, wheezing	Raluri crepitante	Lipsa ralurilor
Bronhopneumopatie obstructivă cronică Astm bronșic Insuficiență cardiacă stângă	Pneumopatie interstițială difuză Insuficiență cardiacă stângă	Maladii vasculare pulmonare (embolie pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară) Maladii neuromusculare Maladii ale cutiei toracice (scolioză) Obezitate Anemie

După durată, dispneea de cauză pulmonară poate fi:

- paroxistică – în astmul bronșic;
- permanentă – în bronhopneumopatie obstructivă cronică, scleroză pulmonară;
- permanentă, dar cu paroxisme – în astmul bronșic avansat.

Dispneea mai frecvent este expresia unor boli pulmonare sau cardiace, mai rar – a unor maladii hematologice (anemie) sau metabolice (diabet zaharat, insuficiență renală) etc.

CUANTIFICAREA DISPNEEI

Dispneea poate fi cuantificată cu ajutorul mai multor scale.

Scala Borg – aprecierea expresivității dispneei

Scala Borg determină semicantitativ (în puncte) intensitatea dispneei. Se apreciază pre- și postfort fizic:

0 puncte – fără efort

- 1 punct – efort extrem de slab
- 2 puncte – efort slab
- 3 puncte – efort mediu
- 4 puncte – efort mai intens
- 5 puncte – efort intens (puternic)
- 6-7 puncte – efort foarte intens
- 8-9 puncte – efort de mare intensitate
- 10 puncte – efort maximal

Scala severității dispneei MRC

(Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale)

- 0 – absența dispneei: fără dispnee, cu excepția eforturilor fizice intense
- 1 – dispnee ușoară: la mers rapid sau la urcarea unei pante line
- 2 – dispnee moderată: mers mai lent decât la persoanele de aceeași vârstă, din cauza dispneei, sau necesitatea de a se opri la urcarea unui etaj în ritm propriu.
- 3 – dispnee severă: oprirea după 100 m de mers în ritm propriu sau după câteva minute la urcatul unui etaj
- 4 – dispnee foarte severă: prea dispneic pentru a părăsi casa sau pentru a se îmbrăca sau dezbrăca.

În patologia cardiacă, dispneea va fi cuantificată după clasificarea NYHA

Clasificarea NYHA

- clasa I NYHA – dispneea apare la eforturi foarte mari, fără limitarea activității fizice;
- clasa II NYHA – dispneea apare la eforturi medii, cu limitarea minimă a activității fizice;
- clasa III NYHA – dispneea apare la eforturi mici, cu o importantă limitare a activității fizice;
- Clasa IV NYHA – dispneea apare în repaus, cu incapacitate de a efectua orice activitate fizică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Decision Making in Medicine. An Algorithmic Approach / Stuart B. Mushlin, Harry L. Greene II. Third Edition, 2010, Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc., 726 p.
2. Differential diagnosis in internal medicine. From Symptom to Diagnosis / Edited by Walter Siegenthaler. Stuttgart, New York, 2007. 1104 p.
3. Dogot M., Caproș N., Matcovschi S., Dumitraș T., Țerna E., Corlăteanu O., Șveț S., Popa A. Dispneea asociată masei mediastinale la adult. Materialele celui de al III-lea Congres al medicilor interniști din Republica Moldova cu participare internațională. 24-25 octombrie 2017. În: Sănătate publică, economie și management în medicină 2017, nr. 3 (73), p. 194-196.
4. Dumitraș T. Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans. În: Mazur-Nicorici L., Diaconu C. C., et al. Compendiu de boli rare/ Compendium of Rare Diseases. Tipografia „Impressum”, Chișinău, 2020, p. 431-440.

5. Fetco-Mereuță D., Cașcaval V., Matcovschi S., Grib L., Talmaci C., Țerna E., Chihai V., Dumitraș T. Severe Community-acquired Pneumonia in Obese Patients and Need for Mechanical Ventilation. *Acta Scientific Medical Sciences*, 2021; 5 (3), pp. 8-12.
6. Filimon S., Grib L., Grejdieru A., Samohvalov E., Dumitraș T., Filimon V., Cardaniuc I., Sanduța C. Tromboembolism pulmonar acut după infecție cu SARS-CoV-2. În: *Revista Română de Cardiologie. Culegere de rezumate științifice ale celui de al 60-lea Congres Național de Cardiologie*, 22-25 septembrie, București, 2021, supliment, p. 132-133.
7. *Harrison's Manual of Medicine*. 18th Edition. McGraw-Hill Education / Medical Publisher, 2013. – 1551 p.
8. Mihălțan F. Algoritm de diagnostic în pneumologie. – București: Curtea Veche, 2007. – 216 p.
9. *Oxford Dicționar de Medicină* / Elizabeth A. Martin; trad.: Gheorghe Vasilescu – Ed. A 6-a, rev. – București: ALL2005, 2007, 880 p.
10. *Pneumologie* / Victor Botnaru. – Chișinău, 2009. 732 p.
11. Popescu A., Bolun E., Dumitraș T., Ignatiuc E., Matcovschi S., Draguța N., Cravcenco D., Prisacaru E. Pneumonie comunitară cauzată de coronavirus (caz clinic). Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 2017, p. 246-249.
12. *Semiologie medicală și diagnostic diferențial* / sub red. Ion I. Bruckner; Dinu M. Antonescu, Ioana Bruckner, Adriana Gurghean. – București: Editura Medicală, 2018. – 618 p.

HEMOPTIZIA

Definiție

Hemoptizia reprezintă eliminare de sânge din căile aeriene subglotice prin cavitata bucală.

Clasificarea hemoptiziei (în funcție de volumul sângelui expectorat):

1. Hemoptizie în volum mic (mai puțin de 100 ml de sânge eliminat în 24 de ore).
2. Hemoptizie în volum moderat (100-200 ml în 24 de ore).
3. Hemoptizie severă (200-500 ml în 24 de ore).
4. Hemoptizie masivă (mai mult de 500 ml de sânge eliminat în 24 de ore).

Etiologie

I. Cauze infecțioase:

1. Tuberculoza pulmonară, micobacterioze netuberculoase.
2. Infecții bacteriene și virale ale căilor respiratorii (inclusiv pneumonii) cauzate de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella pertussis* și *parapertussis*, virusul gripal, paragripal, virusul SARS-CoV-2.
3. Pneumonii (prin *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, virusul gripal).
4. Bronșiectaziile.
5. Abcesul pulmonar.
6. Gangrena pulmonară.
7. Micozele pulmonare.
8. Afecțiuni parazitare pulmonare.
9. Bronșita atrofică.
10. Chistul pulmonar supurat.
11. Leptospiroza.

II. Cauze neoplazice:

1. Tumori endobronșice (carcinomul bronhogen, carcinoidul bronșic, adenomul bronșic).
2. Tumori pulmonare maligne.
3. Sarcomul Kaposi.
4. Metastaze pulmonare.

III. Cauze cardiovasculare:

1. Embolia arterei pulmonare.
2. Aneurismul aortei.
3. Hipertensiunea pulmonară arterială primară și secundară.
4. Stenoza mitrală.
5. Insuficiența acută ventriculară stângă.
6. Endocardita inimii drepte.
7. Mixomul atrial.

8. Anevrism al arterei pulmonare.
 9. Angiomatoza Rendu-Osler.
 10. Secvestrare pulmonară.
 11. Fistula bronhovasculară.
 12. Boala venoocluzivă.
- IV. *Coagulopatii:*
1. Sindrom al coagulării intravasculare diseminate.
 2. Trombocitopenie.
 3. Trombocitopatii.
 4. Boala Willebrand.
 5. Hemofilie.
 6. Leucemie.
- V. *Cauze iatrogene:*
1. Administrarea anticoagulantelor și tromboliticilor.
 2. Bronhoscopie.
 3. Cateterizarea venei subclave.
 4. Puncția cavității pleurale.
 5. Cateterizarea arterei pulmonare.
 6. Biopsiile pulmonare transbronșice.
 7. Intervenții chirurgicale pe organele cutiei toracice.
 8. Hemodializa.
- VI. *Cauze autoimune și vasculite:*
1. Angeita cu granulomatoză.
 2. Poliartereita microscopică.
 3. Sindromul antifosfolipidic.
 4. Lupusul eritematos sistemic.
 5. Crioglobulinemia mixtă.
 6. Sindromul Goodpasture.
 7. Purpura Schonlein-Henoch.
 8. Boala Behcet.
 9. Poliartereita nodoasă.
 10. Reject acut al transplantului pulmonar.
- VII. *Cauze traumatice:*
1. Aspirare de corp străin.
 2. Traumatism toracic deschis.
 3. Contuzie pulmonară.
 4. Ruptura bronhiei.
- VIII. *Alte cauze:*
1. Endometrioza.
 2. Sarcoidoza.
 3. Pneumoconioze.
 4. Amiloidoza.
 5. Hemosideroza pulmonară.
 6. Bronholitiaza.
 7. Narcomania (cocaină, heroină, metadonă).
 8. Scleroza tuberoasă.
 9. Limfangioleiomiomatoza.

10. Boala Dieulafoy a bronhiei (anomalie congenitală cu artere dilatate ce proemină în submucoasa bronșică).

Principalele cauze ale hemoptiziei masive sunt tuberculoza, bronșiectaziile, carcinomul bronhogen și aspergilomul (micetomul).

Fiziopatologie

Două sisteme vasculare arteriale furnizează sânge plămânilor: arterele pulmonare și arterele bronșice. Arterele pulmonare dreaptă și stângă furnizează plămânilor 99% din sângele arterial și sunt implicate în schimb de gaze. Arterele bronșice alimentează căile aeriene extra- și intrapulmonare, peretele vascular al arterelor pulmonare (vasa vasorum), ganglionii și nervii limfatici mediastinali, pleura viscerală, esofagul, vasa vasorum a aortei și a venelor pulmonare.

Între arterele pulmonare și bronșice există anastomoze capilare complexe. Atunci când circulația în sistemul arterelor pulmonare este compromisă (de exemplu, în tromboembolism pulmonar, vasculite sau în vasoconstricția hipoxică), aportul sanguin în sistemul arterelor bronșice crește, provocând un hiperflux în vasele anastomotice care, având pereții subțiri, tind să se spargă la nivelul alveolelor și bronhiilor, dând naștere la hemoptizii.

De asemenea, în procesele inflamatorii cronice (bronșiectazii, bronșita cronică, tuberculoza, micoze pulmonare, abces pulmonar), precum și în tumorile bronhopulmonare, eliberarea factorilor de creștere angiogenici promovează neovascularizarea și remodelarea vaselor pulmonare, cu angajarea capilarelor sistemice colaterale. Aceste vase noi sunt fragile și predispușe la rupere în interiorul căilor respiratorii.

În cazurile de hemoptizie severă, sursa de sângerare provine din arterele bronșice, în 90% din cazuri, și din arterele pulmonare în 5% din cazuri. În restul de 5% din cazuri, hemoptiza poate rezulta din arterele sistemice sau din vene și din capilare pulmonare și bronșice.

Principali factori în patogeneza hemoptiziei sunt:

1. Factorii morfologici (vasculari);
2. Factorii hemodinamici;
3. Factorii legați de sistemul de coagulare.

Esența *factorilor morfologici* constă în faptul că în zonele de inflamație cronică și pneumofibroză se formează plexuri vasculare cu pereți subțiri, asemănătoare cu hemangioame, ale căror pereți nu conțin fibre elastice. Aceste plexuri se pot rupe ușor în cazul creșterii tensiunii arteriale și la oscilații importante ale presiunii intratoracice. Leziunea directă prin proces inflamator sau tumoral a pereților vasului contribuie, de asemenea, la erodarea vaselor și, ca urmare, la dezvoltarea sângerării.

Factorii hemodinamici se implică la creșterea de 3-5 ori a presiunii în circulația mică sau a tensiunii arteriale sistemice, ceea ce duce la ruperea peretelui vasului modificat. Hipertensiunea pulmonară este un factor negativ de importanță majoră pentru un pacient cu hemoptizie sau cu hemoragie pulmonară.

Tulburările sistemului de coagulare a sângelui se manifestă în hipercoagularea inițială, urmată de o creștere prelungită a activității factorilor fibrinolitici. Acest fapt împiedică formarea trombului într-un defect al vasului și devine unul dintre factorii suplimentari care determină recidiva sângerării.

Tabelul 4.1

Mecanisme particulare ale hemoptiziei masive

Nosologia manifestată prin hemoptizie	Mecanismele implicate
Tuberculoză pulmonară	<ul style="list-style-type: none"> • Ruperea anevrismelor între circulația bronșică și cea pulmonară • Distrucția parenchimului pulmonar • Ruperea anevrismelor Rasmussen (anevrisme localizate la nivelul vaselor ce traversează caverna tuberculoasă) • Bronșiectazii • Aspergilom • Bronholitiază
Bronșiectazii	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferarea arteriolelor bronșice și anastomozelor bronhopulmonare precapilare • Erodarea acestor vase
Carcinom bronșic	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferarea arteriolelor bronșice • Invazia directă a arterelor pulmonare de către celulele tumorale
Aspergilom (colonii de <i>Aspergillus fumigatus</i> dezvoltate într-o cavitate pulmonară preexistentă)	<ul style="list-style-type: none"> • Atingerea aspergilomului (micetomului) proliferat al pereților hipervascularizați ai cavității restante • Toxinele și enzimele cu acțiune fibrinolitice ce contribuie la erodarea vaselor • Reacții antigen-anticorp desfășurate pe suprafața internă a cavității
Abces pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Distrucția țesutului pulmonar • Procesul de necroză erodează capilarele din interiorul țesutului de granulație a cavității abscesului

Evaluarea pacientului cu hemoptizie

Apariția hemoptiziei este precedată de senzația de caldură, de cefalee, de vertij, de disconfort retrosternal, de senzație de iritație în regiunea laringiană cu declanșarea reflexului de tuse și la gust metalic în cavitatea bucală. Hemoptizia este acompaniată de transpirații reci, dispnee, tahipnee, tahicardie, hipotensiune arterială, paloare, anxietate, uneori sincopă.

Interogatoriul pacientului cu hemoptizie trebuie să includă următoarele precizări:

- durata eliminării sângelui cu spută, volumul, caracterul sputei (striuri de sânge, cheaguri, sânge fără spută);
- circumstanțele de apariție (în repaus, la efort fizic, în timpul tusei, după traumatism al cutiei toracice);
- prezența durerilor în cutia toracică, localizarea durerii și caracterul acesteia (de exemplu, durerea de tip pleural se intensifică la inspir adânc sau tuse);
- prezența semnelor de ordin general (febră, transpirații, astenie marcată) sugestive pentru infecție bronhopulmonară sau neoplasm;
- timpul, circumstanțele de apariție și modul de rezolvare (în episoadele anterioare de hemoptizie);

- afecțiunile diagnosticate până la actuala adresare a pacientului (neoplasm, tuberculoză, afecțiuni cardiovasculare, anomalii de coagulare, afecțiuni autoimune etc.);
- intervenții chirurgicale, procedee diagnostice recente ale organelor cutiei toracice;
- durata și intensitatea fumatului (la un fumător cu hemoptizie este necesar de exclus cancerul pulmonar, bronșiectaziile, tromboembolismul pulmonar, tuberculoza pulmonară);
- tratamentul cu heparine, warfarină, acid acetilsalicilic, clopidogrel, ticlopidin, estrogeni;
- călătoriile recente;
- imobilizarea îndelungată.

Examenul fizic

La un pacient cu hemoptizie de prima intenție sunt următoarele gesturi diagnostice menite să evalueze gravitatea stării:

- aprecierea volumului sângelui expectorat;
- aprecierea semnelor de șoc hipovolemic (hipotensiunea arterială, puls filiform, tahicardie, oligurie);
- aprecierea semnelor de insuficiență respiratorie acută (dispnee, tahipnee, scăderea saturației sângelui cu oxigen sub 90%);
- aprecierea semnelor clinice de anemie acută (paloare, tahicardie).

Examenul obiectiv:

Hipocratismul digital la un pacient cu hemoptizie poate orienta spre carcinom bronșic, bronșiectazii, tuberculoză, cardiopatii congenitale;

- Acrocianoza, ortopneea – insuficiența ventriculară stângă;
- Cașexia, limfadenopatia, hepatomegalia – tuberculoză, stare de imunodeficiență, hemoblastoză, cancer;
- Edemul unilateral și durerea în membrul inferior – tromboembolism pulmonar;
- Erupecții cutanate, purpura hemoragică, limfadenopatie, splenomegalie – afecțiuni caracterizate prin trombocitopenie, trombocitopatie, vasculite.
- Cruste nazale posthemoragice, ulcere orofaringiene, gingivită cu elemente de sângerare – originea nazală sau orofaringiană a hemoragiei;
- Prezența ralurilor umede localizate unilaterale – pneumonie, infarct pulmonar, bronșiectazii;
- Raluri umede bilaterale în regiunile bazale, ritmul de galop – insuficiența ventriculară stângă;
- Raluri uscate unilaterale – spre obstrucția locală a bronhiei de drenaj (în cazul aspirației de corp străin, neoplasm endobronșic);
- Diminuarea zgomotului I la apex, suflu sistolic la apex – insuficiența de valvă mitrală;
- Suflu diastolic la apex, clacment de deschidere a valvei mitrale – stenoza mitrală.

Tabelul 4.2

Punctele de reper în stabilirea cauzei hemoptiziei

Datele clinico-anamnestice	Diagnostic probabil
Debut acut, febră, drenaj postnazal, tuse cu expectorație mucopurulentă/ purulentă	Sinuzită acută, bronșita acută, pneumonie, abces pulmonar
Debut acut, febră, rinoree, cefalee marcată, mialgii, artralгии	Infecție respiratorie virală acută
Dispneea apărută în timpul efortului fizic, fatigabilitatea, ortopnee, paroxisme de dispnee nocturnă, spută spumoasă de culoarea roză	Insuficiența cardiacă ventriculară stângă, stenoza mitrală
Tuse cu expectorarea copioasă de spută purulentă, istoric de infecții respiratorii recurente	Bronșiectazii, abces pulmonar
Pierdere ponderală	Cancer pulmonar, tuberculoză pulmonară, abces pulmonar, bronșiectazii, HIV-infecție
Istoric de cancer de sân, de colon, renal	Metastazele endobronșice
Istoric de HIV-infecție, alte stări de imunosupresie	Tuberculoză, bronșiectazii, sarcomul Kaposi, cancer, micoză pulmonară
Tabacism	Bronșita cronică, BPCO, cancer pulmonar
Hemoptizii repetate, concomitente cu menstruații	Endometrioză extrauterină
Istoric de călătorie recentă peste hotarele țării	Tuberculoză, afecțiuni parazitare pulmonare (amibiază, șistosomiază, paragonimoză, leptospiroză)
Cașexie, hipocratism digital, răgușirea vocii, hiperpigmentarea pielii, sindromul Horner (ptoză, mioză, enoftalm unilateral)	Carcinomul bronhogen, cancer pulmonar cu celule mici
Teleangiectazii ale feței și mucoaselor, episoade repetate de epistaxis	Boala Rendu-Osler
Îngroșarea și hipertrofia gingiilor, deformarea bazei nasului, perforarea septului nazal, erupții cutanate	Angeită cu granulomatoză
Febră, dureri pleurale, submatitate localizată la percuție, raluri umede unilaterale	Pneumonie
Durere pleurală, tahipnee, dispnee, hipoxie, tahicardie, accent sau dedublarea zgomotului II în focarul arterei pulmonare, frotăție pleurală, edem unilateral al membrului inferior, imobilizare prelungită, călătorie îndelungată, tratament cu estrogeni	Infarct pulmonar secundar tromboembolismului pulmonar

Investigațiile paraclinice în caz de hemoptizie:

- Hemoleucograma (pentru evidențierea anemiei, trombocitopeniei, leucopeniei, leucocitozei, vitezei de sedimentare a hematiilor crescute)

- Grupa sangvină, Rhesus factor (necesare pentru o eventuală hemotransfuzie)
- Indicele protrombinei, timpul trombolastinei parțial activate, INR (în cazul tratamentului cu heparină, anticoagulante perorale)
- Factorul de coagulare Xa (la pacienții tratați cu heparină cu masă moleculară joasă)
- Factorul Von Willebrand (în hemoptizia asociată cu purpura trombocitopenică)
- Timpul de sângerare, timpul de coagulare
- Gazele sângelui arterial și echilibrul acido-bazic (evidențiază hipoxemia, hipercapnia, scăderea indicelui de oxigenare și dezvoltarea detresei respiratorii, acidoza respiratorie etc.)
- D-dimerii serici (valori crescute – în tromboembolismul pulmonar)
- BNP și proBNP (creșterea valorilor – în insuficiența cardiacă);
- Nitrogenului ureei serice și creatinina serică (semnifică insuficiența renală acută cauzată de șoc hemoragic, afectarea funcției renale în vasculite și alte boli autoimune)
- Proteina serică totală, albumina serică (diminuarea concentrațiilor sugerează insuficiența hepatocelulară, consumul excesiv al acestora în caz de sepsis sau pierderea pe cale renală în caz de vasculite sau boli autoimune)
- Anticorpi antinucleari ANA (titru înalt caracteristic pentru procese autoimune)
- Anticorpi antinucleari citoplasmatici ANCA (titru crescut se atestă în angeita cu granulomatoză, poliangeita microscopică)
- Anticorpi antimembrană bazală glomerulară (titru crescut este caracteristic pentru sindromul Goodpasture)
- Crioglobulinele serice (titruri înalte în vasculita crioglobulinemică)
- Analiza generală a sputei (macrofage cu conținut de hemosiderină observate în hemosideroza pulmonară, sindromul Goodpasture; leucocitoza – în infecția bronhopulmonară)
- Analiza sputei/lavajului bronșic la bacilii acido-alcoolorezistenți
- Testul biomolecular rapid la tuberculoză (GenExpert MTB) al sputei/ lavajului bronșic
- Analiza sputei/lavajului bronșic la celule atipice
- Sputocultura sau cultura din lavajul bronșic pe medii obișnuite, prin metoda Levenstein-Jensen
- Analiza generală a urinei (poate releva hematuria, proteinuria caracteristică pentru vasculite)

Metodele imagistice

Radiografia toracelui este investigația de prima linie și poate detecta cauza hemoptiziei în 40-50% din cazuri. Dacă tabloul clinic este compatibil cu infecția, se recomandă tratarea acesteia, iar avansarea în metodele diagnostice – în cazul în care hemoptizia persistă.

Tomografia computerizată a toracelui este utilă în diagnosticul formațiunii pulmonare periferice și facilitează biopsia pulmonară transbronșică/ transtoracică. Hemoptizia la pacienții cu factori de risc pentru cancer pulmonar (vârsta mai mare

de 40 de ani, indicele fumătorului > 30 de pachete/ani), volumul hemoptiziei mai mare de 30 ml în 24 de ore, hemoptizia persistentă sau recurentă sunt printre principalele indicații.

Tomografia computerizată a toracelui de rezoluție înaltă este indicată în cazul suspiciunii pentru cancer periferic și bronșiectazii. Prezentarea computer-tomografică a hemoragiei pulmonare este diferită:

- opacitate în focar sau difuză;
- opacitate de tip „sticlă mată”;
- îngroșarea septurilor interlobare;
- paternul „pietrei de pavaj”.

Tomografia computerizată cu angiografie permite localizarea sursei hemoragiei (inclusiv opacitatea în lumenul bronhiei), evaluarea oportunității embolizării vasculare, diagnosticul tromboembolismului arterei pulmonare.

Bronhoscopia este indicată în special pentru localizarea locului sângerării, aspirarea sângelui și a cheagurilor din arborele traheobronșic și pentru vizualizarea leziunilor endobronșice. Metoda permite identificarea sursei de sângerare în hemoptizia masivă în 73-93% din cazuri. Bronhoscopia flexibilă relevă cancerul endobronșic la 3-6% dintre pacienții cu hemoptizie care au o radiografie toracică normală. Când sângerarea este masivă, bronhoscopia rigidă este preferabilă bronhoscopiei flexibile întrucât asigură un control mai bun al căilor respiratorii și o capacitate de aspirație mai mare.

Scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie este indicată în tromboembolism pulmonar recurent.

Arteriografia arterelor bronșice este rezervată cazurilor în care se planifică embolizarea arterelor.

Ecocardiografia se va indica pentru a evalua funcția de pompă a ventriculului stâng, prezența defectelor valvulare, septale, dilatarea cavităților, prezența tumorilor (mixomului), trombusurilor intracavitare, hipertensiunii pulmonare.

Diagnosticul diferențial

Hemoptizia trebuie diferențiată de sângerarea provenită din cavitatea bucală, nazală, faringă și de hematemeză (tabelul 4.3).

Hemoragia de origine bucală (gingivoragia, stomatoragia) sau **rinofaringiană** (epistaxis) poate fi luată în discuție în prezența sputei hemoptoice. În aceste cazuri, sputa este striată cu sânge, se elimină în cantități mici, de regulă dimineața la trezire și fără eforturi tusive, are tendința spre recidivare. Examenul obiectiv al cavității orofaringiene și al nasului pot releva prezența gingivitei, teleangiectaziilor, ulcerărilor, dilatărilor varicoase ale venelor limbii.

Hematemeza are unele particularități:

- apare în timpul vomei;
- sângele este mai abundent, neaerat, mai închis la culoare, amestecat cu cheaguri și cu alimente;
- debutează și se termină brusc;
- în orele următoare pacientul prezintă dureri epigastrale, iar a doua zi apare melena.

Tabelul 4.3

Diagnosticul diferențial al hemoptiziei și hematemezei

Criterii de diferențiere	Hemoptizie	Hematemeză
Greață, vomă	Absente	Prezente
Tuse	Prezentă	Absentă
Antecedente patologice	Afecțiune bronhopulmonară	Istoric de hemoragii digestive, ulcer gastric sau duodenal, hepatopatii, alcoolism
Spută spumoasă	Prezentă	De regulă, absentă
Culoarea maselor eliminate	Roșie-aprinsă, lichidă sau cu cheaguri	Aspect de „zaț de cafea”
pH	Alcalin	Acid
Microscopic	Conține macrofage și neutrofile	Conține resturi alimentare
Melena	Absentă	Prezentă

Sângele, provenit din arborele bronșic, poate fi înghițit de către pacient și exteriorizat prin hematemeză. În acest caz, hemoptizia este confirmată retrospectiv prin prezența sputei cu sânge încă câteva zile.

Infecția bronhopulmonară cu *Serratia marcescens* (bacteria gram negativă ce produce un pigment roșu asemănător la culoare cu sângele) poate mima hemoptizia (*pseudohemoptizia*). Spitalizarea recentă, folosirea antibioticelor de spectru larg, ventilația mecanică, lipsa eritrocitelor în spută, sputocultura pozitivă pentru *Serratia marcescens*, lipsa modificărilor patologice la examenul fizic al pacientului orientează spre diagnosticul corect.

Particularitățile hemoptiziei în funcție de nosologie

În **bronșita acută** sau **acutizarea bronșitei cronice**, hemoptizia este episodică, apare în 10-15% din cazuri, este provocată de efort tusiv puternic și reprezentată de striuri de sânge pe suprafața sputei mucopurulente. Este recomandabil ca stabilirea diagnosticului de bronșită să fie precedată de excluderea tuberculozei și a cancerului pulmonar.

Hemoptizia în caz de **bronșiectazii** poate apărea atât împreună cu spută purulentă abundentă în infecții respiratorii repetate (bronșiectazii „umedă”), cât și sub formă de eliminări, pe parcursul a câtorva luni, de sânge prin tuse fără spută (bronșiectazii „uscate” cu localizare preponderentă în lobi superiori). Pacienții cu bronșiectazii non-fibroze chistică, colonizați cu *Pseudomonas aeruginosa*, prezintă un risc mai mare de hemoptizie masivă.

Hemoptizia în **tuberculoza pulmonară** poate apărea la oricare stadiu al bolii, în aproximativ 10% din procesele active, în volum mic (striuri de sânge în sputa purulentă), moderat, dar și masiv (în special în forma fibrocavitară). Majoritatea pacienților cu forma fibrocavitară prezintă diferite comorbidități (alcoolism, diabet zaharat, ulcer gastroduodenal cronic, afecțiuni psihice etc.) și sunt diagnosticați tardiv cu tuberculoză. Clinic se atestă dispnee, tuse, hemoptizii repetate, deficit ponderal, sindrom fizic cavităar, insuficiență renală cronică progresivă (amiloidoză); radiologic – caverne, focare de pneumofibroze, pneumotorace cu empiem pleural, micetom.

Probele de spută, colorate după Ziehl-Neelson, atestă bacili acido-alcoolo-rezistenți, cultura sputei pe medii speciale este pozitivă pentru micobacterii multidrog-rezistente. Hemoptizia este posibilă și în lipsa cavernelor pe radiografia toracelui (formele nodulară, infiltrativă și complexul tuberculos primar). Apariția hemoptiziei pe fundal de sechele posttuberculoase sugerează reactivarea procesului.

Raportate mult mai rar ca și frecvență, infecțiile micobacteriene netuberculoase (*Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus complex*) pot cauza atât hemoptizii minore, cât și hemoragie masivă, în special la pacienții imunocompromiși cu numărul de T-limfocite CD4 mai mic de 200 celule/mm³.

Culoarea sângelui expectorat în **pneumonie** este diferită, în funcție de agentul patogen. Sputa de culoare ruginie este caracteristică pneumoniei pneumococice. Sputa de culoarea „jелеului de coacăză” se întâlnește în pneumonia cauzată de *Klebsiella pneumoniae*. Sângele poate fi eliminat cu sputa purulentă în pneumoniile cauzate de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*. Atât spute hemoptoice, cât și sânge curat eliminat prin tuse, pot însoți pneumonia cauzată de virusul gripal.

În cazul **pneumoniei necrotizante cauzate de *Staphylococcus aureus* producător de leucocidina Panton-Valentine** (<5% din sușe ale stafilococului), dezvoltată la adulții tineri, fără comorbidități importante, apare febră înaltă, cefalee marcată, hemoptizii, sindrom al insuficienței multiple de organe (inclusiv detresa respiratorie acută), epanșament pleural, leucopenie. Evoluția este fulminantă, cu mortalitate înaltă. La necropsie se detectează semne de hemoragie alveolară difuză cu necroza septurilor interalveolare, necroza mucoasei bronșice și focare relativ mici de infiltrație pneumonică.

În **abcesul pulmonar** acut sau cronic, efortul tusiv contribuie la eliminarea sputei purulente cu miros fetid, iar în 20-40% din cazuri – cu striuri de sânge. Hemoragia pulmonară masivă poate complica evoluția abcesului pulmonar în 5% din cazuri.

Dintre toate **micozele pulmonare**, infecția cu *Aspergillus spp.* este cea mai frecventă cauză a hemoptiziei. Aspergilomul și aspergiloza invazivă sunt principalele forme clinice în care se atestă spute hemoptoice. În urma multiplicării coloniilor de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* într-o veche cavernă tuberculoasă sau altă cavitate preexistentă, apare micetomul (aspergilomul) manifestat radiologic printr-o cavitate cu opacifiere rotundă în interior și prezența aerului sub formă de semi-lună. Hemoptizia survenită în aspergilom poate fi masivă în 50% din cazuri.

Aspergiloza invazivă se dezvoltă la pacienți cu neutropenie (hemoblastoze, terapia cu imunosupresoare, corticosteroizi), după transplant de organe (în special transplant de măduvă osoasă), la HIV-infecțai. Proliferând în interiorul arteriolelor și cauzând microtromboze, infecția cu *Aspergillus* rezultă în pneumonie necrotizantă manifestată prin febră, tuse, hemoptizii. Tomografia computerizată de rezoluție înaltă pune în evidență noduli pulmonari (zona de necroză), înconjurați de halou (zona de hemoragie) sau cavități. Diagnosticul aspergilozei este sprijinit de vizualizarea miceliilor septate la colorația argintinică cu metenamină după Gomori sau cu alb-calcofluor, cultura pozitivă pentru *Aspergillus* din spută sau din lavaj bronhoalveolar, testul pozitiv la galactomannan.

Cancerul pulmonar periferic, mai ales cel central, se pot manifesta prin hemoptizii. Astfel, **carcinomul bronhogen** se poate complica cu hemoptizii în aproximativ

50% din cazuri. Eliminarea de spută mucoasă cu striuri de sânge, uneori având aspectul „jелеului de coacăză”, poartă un caracter repetitiv, cu tendință de creștere a volumului de sânge expectorat, fiind acompaniată de pierdere ponderală și subfebrilitate. Metastazele pulmonare rar se manifestă prin hemoptizii, deoarece creșterea acestora începe prin microembolizarea vaselor pulmonare cu celulele neoplazice. Excepție constituie metastazele din sarcomul osteogen și coriocarcinomul, în care se pot dezvolta hemoragii pulmonare severe.

Adenomul bronșic se prezintă cu tuse și hemoptizii recidivante la femei cu vârste cuprinse între 35 și 45 de ani, nefumătoare, anterior sănătoase. Bronhoscopia detectează această tumoare benignă la nivel de bronhii de calibru mare, iar rezultatele examenului histopatologic confirmă diagnosticul de adenom.

În **infarctul pulmonar** (aproximativ 10% din emboliile pulmonare), hemoptizia se întâlnește în 25-40% din cazuri, durează ore sau zile și se prezintă sub formă de cheaguri de sânge neamestecate cu spută, însoțită de dureri pleurale, dispnee, tahicardie, febră – toate apărute peste 3-7 zile de la episodul de embolism. Clinic se atestă sindrom de condensare pulmonară, sindrom de revărsat pleural, raluri ronflante sau sibilante localizate. Prezentarea radiologică poate fi atât clasică (opacitatea triunghiulară cu baza la pleură și vârful spre hil), cât și atipică (opacitate rotundă, opacitate masivă neregulată). Este caracteristică creșterea importantă a D-dimerilor serici. Ecocardiografia demonstrează creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară (de regulă, peste 50 mmHg), dilatarea cavităților inimii drepte, prezența vegetațiilor pe valva tricuspida, trombusului în cordul drept, mișcarea paradoxală a septului interventricular. Duplex-dopplerografia venelor permite depistarea trombului endovascular, iar angiografia prin computer-tomografie vizualizează trombul într-o artera pulmonară, opacități pulmonare, epanșament pleural.

Dispneea, tusea și hemoptizia apărute la efort fizic sunt caracteristice pentru **stenoza mitrală**, mai rar – pentru insuficiența mitrală. Insuficiența mitrală cu grad înalt de regurgitare se poate complica cu hemoragie alveolară difuză. Din viciile cardiace congenitale, cel mai frecvent sunt vizate defectul septului interatrial și coarctarea aortei.

Hemoptizie masivă, de regulă fatală, apare în **anevrismul disecant al aortei**. Printre cauzele anevrismului se enumără: hipertensiune arterială de lungă durată pe fundal de ateroscleroză, coarctarea aortei, displazia congenitală a țesutului conjunctiv (sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos).

În **edemul pulmonar**, hemoptizia îmbracă aspectul de spută roză, spumoasă, însoțită de dispnee în repaus, ortopnee

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată este o complicație cu mortalitate ridicată în diferite stări clinice (sepsis, traumatisme, patologia obstetricală etc.). Semnele de laborator cuprind următoarele: INR și timpul tromboplastinei parțial activate crescute, indicele protrombinei scăzut, trombocitopenie profundă, fibrinogenul seric sub 1,0 g/l. Hemoptizia rareori este manifestarea solitară, fiind însoțită de hemoragii din catetere, de hemoragii nazale, subcutanate, de insuficiența multiplă de organe.

Contuzia plămânului în **traumatismul toracic** închis (de exemplu, în accidentul rutier) se poate manifesta prin hemoptizii. Hemoragia pulmonară în traumatismul penetrant al toracelui se asociază cu fracturi costale și pneumotorace.

Hemoptizia poate fi întâlnită într-o serie de **helmintiaze** precum ascaridoză, echinococoză, paragonimiază, strongiloidoză. În cazul infestării masive cu ouă de *Ascaris lumbricoides*, în faza de migrare, se poate dezvolta pneumonia severă, însoțită de febră înaltă, frisoane, tuse cu spută și uneori hemoptizie. Cei mai mulți pacienți cu echinococoză prezintă doar striuri de sânge în spută, iar unii (în ruperea chistului echinococic) – sângerare destul de severă. *Paragonimiază* se caracterizează printr-o leziune predominantă a plămânilor, țesutului subcutanat și a mușchilor scheletici, mai puțin frecvent a creierului, cu formarea de granuloame pulmonare, după excavarea cărora se formează chisturi cu pereți subțiri, cu diametrul de la 0,5 până la 5 cm. Se observă dispneea, subfebrilitatea, anorexia, pierderea ponderală, lipsa leucocitozei și a eozinofiliei. Diagnosticul se face prin prezența ouălor de *Paragonimus westermani* în spută și în masele fecale. Formele grave ale *strongiloidozei* se pot dezvolta la pacienții imunocompromiși, decurg cu sindromul bronhoobstructiv și eliminarea de spută cu sânge. Diagnosticul se confirmă prin prezența larvelor de *Strongiloides stercoralis* în spută și în masele fecale.

Sindromul hemoragiei alveolare difuze este o cauză importantă de spitalizare în secțiile de terapie intensivă, având ca și substrat acumulare masivă de eritrocite în lumenul alveolelor. Manifestările clinice comune sunt dispnee progresivă, hemoptizie importantă, anemie, opacități alveolare difuze la radiografia toracelui, prognostic rezervat.

Asocierea sindromului de hemoragie alveolară difuză cu glomerulonefrită rapid progresivă este definită ca **sindrom pulmorenal**. Etiologia sindromului pulmorenal include:

1. Cauze frecvente (75%):

- Vasculitele ANCA-asociate (angeită cu granulomatoză, poliangeită microscopică, angeită eozinofilică cu granulomatoză), caracterizate prin atingere poliorganică, inclusiv afectarea plămânilor, căilor respiratorii superioare și rinichilor;
- Vasculite cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture).

2. Cauze mai puțin frecvente (25%):

- Lupusul eritematos sistemic
- Sindromul antifosfolipidic fulminant
- Vasculita crioglobulinemică
- Vasculita Schonlein-Henoch
- Purpura trombocitopenică
- Infecții (inclusiv HIV)
- Neoplasme (leucemii, limfoame)
- Reacții medicamentoase (la alopurinol, D-penicilamină, sulfasalazină etc.).

Dintre afectările pulmonare în **lupusul eritematos sistemic**, vasculita pulmonară și sindromul antifosfolipidic (complicat cu tromboembolismul pulmonar recurent) se pot manifesta prin hemoptizie. Hemoragia alveolară difuză este rară (<4%), fiind acompaniată de manifestări extrapulmonare, nivelul scăzut al fracției C3 a complementului, trombocitopenie, hipoxie și necesitatea ventilației asistate.

Pacienții cu insuficiență renală cronică tratați prin **hemodializă** pot dezvolta hemoptizie din mai multe cauze. Intoxicația uremică cronică, anemia, deficitul de

proteine și microelemente creează premise reale pentru sindromul imunodeficienței dobândite, prezentând teren pentru tuberculoza pulmonară și pneumoniile distructive. Cateterizarea repetată a venelor, tromboza fistulelor arteriovenoase, aflarea de lungă durată a cateterelor în venele centrale – toate fiind parte a procesului de hemodializă – contribuie la formarea trombusurilor endovasculare și migrarea acestora spre plămâni. Printre alte cauze ale hemoptiziei la acești pacienți se numără supradozarea de anticoagulante și insuficiența cardiacă ventriculară stângă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Botnaru V., Chesov D., Munteanu O., et al. Tuberculoza în cazuri clinice comentate. Chișinău, 2018, 320 p.
2. Casey K., Iteen A., Nicolini R., Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(7): 1544.e1-1544.e3. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.011
3. Cordovilla R., Bollo de Miguel E., Nunez Ares A., et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol* 2016; 52 (7):368–377.
4. Davoodi M., Kordi M., Gharibvand M.M., Shoushtari M.H., Borsi H., Bahadoram M. Hemoptysis: comparison of diagnostic accuracy of multi detector CT scan and bronchoscopy. *Global Journal of Health Science* 2015; 7 (3): 373-7.
5. Dumitraș T., Cașcaval V., Fetco-Mereuță D., Chihai V., Dumitraș G. Coagulopathy Associated with COVID-19 Pneumonia. *Acta Scientific Medical Sciences*, 2021; 5 (5), pp. 157-161. <https://acatscientific.com/ASMS/pdf/ASMS-05-0906.pdf>
6. Filimon S., Grib L., Grejdieru A., Samohvalov E., Dumitraș T., Filimon V., Cardaniuc I., Sanduța C. Tromboembolism pulmonar acut după infecție cu SARS-CoV-2. În: *Revista Română de Cardiologie. Culegere de rezumate științifice ale celui de al 60-lea Congres Național de Cardiologie, 22-25 septembrie, București, 2021, supliment, p. 132-133.*
7. Earwood J. S., Thompson T.D. Hemoptysis: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2015; 91 (4):243-249.
8. Gladun N., Ali Lutf Al Shawesh, Cepoia E. Managementul în tratamentul hemoragiilor pulmonare. *Materialele conferinței a VIII-a anuale a medicilor imagiști din Republica Moldova. Chișinău, 2002, p. 21-22.*
9. Kathuria H., Hollingsworth H.M., Vilvendhan R., et al. Management of life-threatening hemoptysis. *J intensive Care* 2020; 8: 23. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00441-8>
10. Larici A.R., Franchi P., Occhipinti M., et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol* 2014; 20: 299-309.
11. Lee S., Lee J., Chang J. et al. Hemoptysis requiring bronchial artery embolization in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 117. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0881-z>
12. Mazur-Nicorici L. Afectarea pulmonară în lupusul eritematos sistemic. În: *Mazur M. Lupusul eritematos sistemic. Chișinău, 2011, p.67-72.*
13. Mondoni M., Sferrazza Papa G.F., Sotgiu G., et al. Haemoptysis: a frequent diagnostic challenge. *Eur Respir J* 2016; 47: 348-350.
14. Smith B., Hart D., Alam N. Dieulafoy's disease of the bronchus: a rare cause of massive hemoptysis. *Respirol Case Rep* 2014; 2 (2): 55–56.
15. Краева В.В., Бекетова Т.В. Легочное кровотечение в практике ревматолога. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 76–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000234

CIANOZA

Cianoza este un semn ce poate fi observat fie în repaus, fie în timpul exercițiului fizic, atât de pacienți, cât și de membrii familiei lor. Cianoza, mai frecvent detectată de un membru al familiei, afectează mai multe sisteme de organe (tulburare multi-sistemică). Istoricul medical și examenul clinic sistemic meticulos sunt foarte importante pentru a evalua și a diferenția spectrul larg de cianoză. Inspekția degetelor și a membranelor mucoase oferă indicii pentru diferențierea cianozei centrale, de cea periferică.

Diagnosticarea cianozei este îngreunată de mulți factori, printre care: pigmentarea naturală sau patologică (icter) a pielii, starea capilarelor cutanate, grosimea pielii (epidermă) sau iluminarea încăperii. În consecință, cianoza poate fi ratată la persoanele cu piele întunecată și poate fi diagnosticată numai dacă saturația cu oxigen este mai mică de 80%. Cianoza este mai accentuată la nivelul buzelor, al unghiilor degetelor, limbii și mucoaselor gurii. Mai bine poate fi mai bine observată și evaluată la nivelul mucoaselor și conjunctivei, decât a pielii.

Definiții

Cianoza adevărată prezintă decolorare albastruie a pielii sau a mucoaselor, rezultată din creșterea hemoglobinei reduse (neoxigenată) sau a derivaților de hemoglobină, în vasele mici din zonele respective.

Pseudocianoza, spre deosebire de cianoza adevărată, este determinată nu de eliberarea insuficientă de oxigen în țesuturi, ci de pigmentarea pielii de către substanțe exogene, de exemplu, metale grele (nitrat de argint, iodură de argint, argint, plumb) sau medicamente (amiodaronă, clorochină, fenotiazine).

Cianoza centrală apare ca o decolorare albastruie atât a pielii (degetelor), cât și a mucoaselor. Poate fi o complicație a bolilor cardiace sau pulmonare.

Cianoza periferică este cauzată de vasoconstricția periferică, care are ca rezultat un flux de sânge cutanat redus în mod critic, o extracție crescută a oxigenului periferic și o creștere a cantității de hemoglobină neoxigenată în capilare și în vasele venoase.

Gradul de cianoză depinde de tipul de pigmentație cutanată și de grosimea pielii, precum și de nivelul de capilarizare a pielii. Studiile oximetrice au arătat că evaluarea clinică exactă a prezenței și a gradului de cianoză este dificilă. În unele cazuri, cianoza centrală poate fi observată atunci când saturația arterială scade la 85%, iar, la persoanele cu pielea închisă la culoare, atunci când saturația scade la 75%.

Creșterea cantității de hemoglobină redusă în vasele cutanate, care produce cianoză, poate fi determinată de creșterea cantității de sânge venos în piele, ca rezultat al dilatării venulelor și capătului venos al capilarelor, dar și a reducerii saturației cu oxigen a sângelui capilar. În general, cianoza devine evidentă când concentrația medie de hemoglobină redusă în capilare depășește 5 g/dL. Importantă în producerea cianozei este cantitatea absolută de hemoglobină mai redusă, decât cea relativă. Astfel, la un pacient cu anemie severă, cantitatea relativă de hemoglo-

bină redusă în sângele venos poate fi foarte mare în raport cu cantitatea totală de hemoglobină. Întrucât concentrația hemoglobinei totale este semnificativ redusă, cantitatea absolută de hemoglobină redusă de asemenea poate fi mică. Prin urmare, pacienții cu anemie severă, chiar și cu desaturare arterială marcată, nu dezvoltă cianoză. În schimb, cu cât conținutul total de hemoglobină este mai mare, cu atât este mai mare tendința spre cianoză. Astfel, pacienții cu policitemie marcată tind să fie cianotici la niveluri mari de saturație a oxigenului arterial, spre deosebire de pacienții cu valori normale ale hemoglobinei. Congestia locală, care determină o creștere a cantității totale de hemoglobină redusă în vasele dintr-o anumită zonă, de asemenea poate provoca cianoză. Aceasta mai poate fi observată la prezența în sânge a hemoglobinei nefuncționale, așa ca methemoglobina și sulfhemoglobina.

Cianoză hemoglobinică poate fi de două tipuri (fig. 5.1):

- centrală,
- periferică.

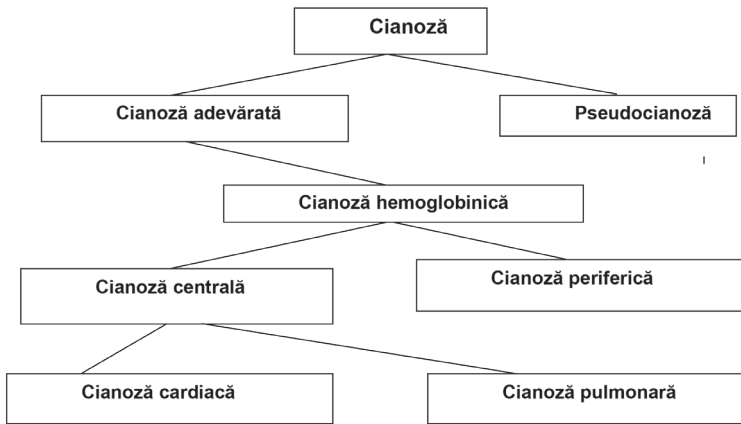


Figura 5.1. Clasificarea cianozei

În tipul **central** de cianoză are loc desaturarea sângelui arterial sau acesta conține un derivat anormal al hemoglobinei, fiind modificate culoarea mucoasei și pielii.

Cianoză **periferică** apare la încetinirea fluxului de sânge într-o zonă și o extracție anormal de mare a oxigenului din sângele arterial normal saturat. Încetinirea este rezultatul vasoconstricției și diminuării fluxului sangvin periferic în cazul expunerii la frig, în șoc, în insuficiența congestivă și în bolile vasculare periferice. Adesea, în aceste condiții, culoarea mucoasei cavității bucale nu este modificată.

Diferențierea clinică între cianoză centrală și cea periferică nu este întotdeauna simplă, iar în șoc cardiogen cu edem pulmonar pot coexista ambele tipuri.

Diagnosticul diferențial

Cianoză centrală este o tulburare multisistemică (vezi clasificarea mai jos), de aceea toate manifestările clinice trebuie luate în considerare la stabilirea diagnosticului.

Eritrocitoza secundară, indusă de creșterea nivelului de eritropoietină, este un răspuns fiziologic la hipoxemia cronică și afectează numai linia globulelor roșii.

Acest răspuns duce la o creștere izolată a numărului de globule roșii, a hemoglobinei și a hematocritului, și este un mecanism compensator la eliberarea redusă de oxigen în țesuturi. Astfel, eritrocitoza secundară este complet diferită de policitemia vera.

Cianoza centrală se caracterizează prin scăderea saturației de oxigen, cu dezvoltarea cianozei atât a pielii, cât și a mucoaselor. Un instrument și un criteriu util de diagnostic diferențial este compararea culorii pielii și a limbii: o decolorare albăstruie a pielii și a limbii este prezentă în cianoza centrală, în timp ce limba sau cavitatea orală sublinguală rămân roz în cianoza periferică.

Metoda **Lewis** este utilă în diferențierea clinică între cianoza centrală și cea periferică: în cianoza centrală lobul urechii rămâne cianotic după masaj până la apariția pulsului capilar.

Poate fi combinată caracteristica clinică a cianozei centrale, și a celei periferice. Mâinile calde este un semn al cianozei centrale.

Scăderea saturației cu oxigen a sângelui arterial rezultă dintr-o reducere marcată a presiunii oxigenului din sângele arterial. Aceasta poate fi determinată de scăderea presiunii oxigenului în aerul inspirat, fără o compensare suficientă prin hiperventilație alveolară, care să mențină presiunea oxigenului alveolar.

Cianoza nu este semnificativă la o ascensiune până la 2500 m, dar devine marcată la ascensiunea spre 5000 m. Motivul devine clar studiind forma S a curbei de disociere a oxigenului. La 2500 m, presiunea oxigenului în aerul inspirat este de circa 120 mmHg, presiunea alveolară 80 mmHg, hemoglobina fiind aproape complet saturată. Pe când la 5000 m, presiunea oxigenului în aerul atmosferic și în cel alveolar este de circa 85 și respectiv 50 mmHg, iar curba de disociere a oxigenului arată că sângele arterial este saturat doar în proporție de 75%. Așadar, 25% din hemoglobină rămâne sub formă redusă, o cantitate care poate fi asociată cu cianoza în absența anemiei. În mod similar, o hemoglobină anormală, cu afinitate scăzută pentru oxigen (de exemplu, Hb Kansas), cauzează o saturație arterială în oxigen mai scăzută, soldată cu cianoză centrală.

Cauzele cianozei:

I. Cianoza centrală:

1. Saturația arterială cu oxigen scăzută.
2. Presiune atmosferică scăzută – altitudine mare.
3. Disfuncție pulmonară:
 - Hipoventilație alveolară
 - Discordanță între ventilația și perfuzia pulmonară (perfuzia alveolelor hipoventilate)
 - Tulburarea difuziunii oxigenului
4. Șunturi anatomice:
 - Anumite tipuri de malformații cardiace congenitale
 - Fistule pulmonare arterio-venoase
 - Multiple șunturi intrapulmonare mici
 - Hemoglobină cu afinitate scăzută pentru oxigen
5. Hemoglobine anormale:
 - Methemoglobinemia – ereditară sau dobândită
 - Sulfhemoglobinemia – dobândită
 - Carboxihemoglobinemia (nu este o cianoză adevărată)

II. Cianoza periferică:

1. Debit cardiac scăzut.
2. Expunere la frig.
3. Redistribuirea fluxului sanguin din extremități.
4. Obstrucția arterială.
5. Obstrucția venoasă.

Cianoza centrală este cauzată mai frecvent de boli cardiace și pulmonare, congenitale sau dobândite. Conținutul scăzut de oxigen în aerul ambiant poate provoca ocazional cianoză. Istoricul medical și examenul clinic sunt cruciale pentru a face diferența între boala cardiacă și cea pulmonară. Pot apărea și forme combinate (boli cardiace și pulmonare).

Funcția pulmonară grav afectată, prin hipoventilație alveolară sau perfuzia zonelor pulmonare neventilate sau slab ventilate, este o cauză comună a cianozei centrale. Aceasta poate apărea acut, ca în pneumonia extinsă sau în edemul pulmonar, sau în bolile pulmonare cronice (de exemplu, emfizem). Cu toate acestea, în multe tipuri de boli pulmonare cronice însoțite de fibroză și de obliterarea patului vascular capilar, cianoza nu poate fi evidentă, deoarece există o perfuzie relativ mică a zonelor neventilate.

O altă cauză a scăderii saturației oxigenului în sângele arterial sunt **șunturile**, care permit trecerea sângelui venos în circuitul arterial. Ca exemplu pot servi unele boli cardiace congenitale asociate cu cianoză. Întrucât sângele curge dintr-o regiune cu presiune mai mare spre una cu presiune mai mică, pentru ca un defect cardiac să determine un șunt dreapta – stânga, trebuie să fie combinat cu o leziune obstructivă, distal de defect, sau cu rezistență pulmonară vasculară crescută. Cea mai frecventă leziune cardiacă congenitală asociată cu cianoza la adult este combinația dintre defectul de sept ventricular și stenoza de arteră pulmonară (**tetralogia lui Fallot**). Cu cât este mai severă stenoza, cu atât este mai mare gradientul șuntului dreapta-stânga și cianoza rezultată.

Creșterea rezistenței vasculare pulmonare, care poate produce cianoză în prezența comunicațiilor intra- sau extracardiace fără stenoză pulmonară, se întâlnește în **sindromul Eisenmenger**. La pacienții cu persistență de canal arterial, hipertensiune pulmonară și șunt dreapta-stânga, se atestă cianoza diferențială – cianoza apare la extremitățile inferioare, dar nu la cele superioare.

Fistulele pulmonare arteriovenoase pot fi congenitale sau dobândite, solitare sau multiple, microscopice sau masive. Gradul cianozei produse de aceste fistule depinde de mărimea și de numărul lor. Ele apar cu o oarecare frecvență în telangiectazia hemoragică ereditară. Desaturarea arterială în oxigen se întâlnește și la pacienți cu ciroză, probabil ca o consecință a fistulelor arteriovenoase pulmonare sau a anastomozelor venovenozose portopulmonare.

La pacienții cu șunturi cardiace sau pulmonare dreapta-stânga, prezența și severitatea cianozei depinde de mărimea șuntului în raport cu fluxul sistemic, precum și de saturația cu oxihemoglobină a sângelui venos. La pacienții cu cianoză centrală, din cauza desaturării arteriale în oxigen, severitatea cianozei crește proporțional cu efortul fizic. Extragerea crescută a oxigenului din sânge de către mușchii în activitate face ca sângele venos, care se întoarce în partea dreaptă a inimii, să fie mai nesaturat decât în repaus, iar șuntarea acestui sânge sau trecerea lui prin plămânii incapa-

bili de oxigenare normală intensifică cianoza. Din moment ce rezistența vasculară sistemică scade în mod normal în timpul efortului fizic, șuntul dreapta-stânga este crescut de efort la pacienții cu boli cardiace congenitale și comunicații între cele două părți ale inimii. Policitemia secundară se dezvoltă frecvent la pacienții cu desaturare arterială și contribuie la cianoză.

Un simplu „test de oxigen” poate diferenția cianoza pulmonară de cea cardiacă. Saturația de oxigen se îmbunătățește în cianoza pulmonare la aplicarea de oxigen nazal, spre deosebire de cianoza cardiacă.

Cianoza poate fi cauzată de prezența unei hemoglobine anormale. Hemoglobina, purtătorul principal de oxigen în sânge, este formată din patru subunități. Fiecare, la rândul său, este formată din lanțuri polipeptidice, două alfa și două beta. În centru se află grupul hem care conține fier. Prezența hemoglobinei anormale afectează semnificativ capacitatea de transport a oxigenului din sânge, ceea ce poate provoca hipoxie tisulară manifestată clinic ca cianoză.

Methemoglobinemia este o afecțiune care poate produce cianoză congenitală sau dobândită. Boala apare atunci când fierul din hemoglobină trece din starea bivalentă (Fe^{2+}) în cea trivalentă (Fe^{3+}). În mod normal, numai aproximativ 2% din hemoglobină se află sub această formă. Prezența methemoglobinei poate da pielii o tentă albastruie. Methemoglobinemia poate fi declanșată prin expunerea la anestezice topice, nitroglicerina sau alte substanțe oxidante puternice. *Methemoglobinemia congenitală tip I și II* este o afecțiune autozomală recesivă cauzată de o mutație a genei pentru enzima citocrom b5 reductaza. Boala este extrem de rară. Lipsa activității enzimatice a citocromului b5 reductaza determină reducerea methemoglobinei.

Sulfhemoglobina este o altă cauză rară de cianoză rezultată din legarea sulfurii la hemoglobină. Acest lucru face ca decuplarea oxigenului din hemoglobină să fie foarte dificilă. Fierul din hemoglobină în sulfhemoglobinemie rămâne neschimbat în starea sa feroasă.

Cianoza poate fi produsă de cantități mici de methemoglobină circulantă și de cantități și mai mici de sulfhemoglobină. Deși sunt cauze frecvente de cianoză, acești pigmenți anormali ai hemoglobinei ar trebui căutați prin spectroscopie atunci când cianoza nu poate fi explicată prin disfuncția sistemului circulator sau respirator. În general, hipocratismul digital nu este prezent. Diagnosticul de methemoglobinemie poate fi suspectat dacă, amestecând sângele pacientului într-o eprubetă și expunându-l la aer, acesta rămâne ciocolatiu.

Pseudocianoza este o altă afecțiune neobișnuită care apare ca urmare a contactului cu medicamente precum amiodarona. Expunerea la săruri de aur sau de argint poate provoca, de asemenea, pseudocianoză. Diagnosticul poate fi ușor stabilit prin revizuirea atentă a medicamentelor.

Cianoză periferică. Probabil, cea mai frecventă cauză de cianoză periferică este vasoconstricția generalizată, ce apare prin expunerea la aer sau apă rece. Acesta și este un răspuns fiziologic al organismului. Atunci când debitul cardiac este scăzut, ca în insuficiența cardiacă congestivă severă sau șoc, vasoconstricția cutanată apare ca un mecanism compensator, astfel încât sângele este deviat de la piele către zone mai vitale, cum sunt sistemul nervos central și inima, rezultând cianoză intensă cu extremități reci. Chiar dacă sângele arterial e normal saturat în oxigen, volumul

redus al fluxului prin piele și presiunea mică a oxigenului la capătul venos al capilarelor determină cianoza. Obstrucția arterială, de exemplu embolică, a unei extremități, la fel ca și constricția arteriolară, ca în vasospasmul indus la rece (fenomenul Raynaud), determină, în general, paloare și răceală, asociate uneori cu cianoză. Dacă există obstrucție venoasă și extremitatea este congestionată, ca la stagnarea fluxului sangvin, cianoza este, de asemenea, prezentă. Hipertensiunea venoasă, care poate fi locală (în tromboflebite) sau generalizată (în boala valvulară tricuspidiană sau pericardita constrictivă), dilată plexurile venoase subpapilare și, prin aceasta, intensifică cianoza.

Evaluarea pacientului cu cianoză

Istoricul medical, examinarea fizică cu trăsături caracteristice, ECG, radiografia toracică și ecocardiografia Doppler color sunt instrumentele cheie în evaluarea diagnosticării pacienților cu boli cardiace congenitale cianotice.

Istoricul, în special durată (cianoza prezentă de la naștere este determinată, de obicei, de malformații cardiace congenitale) și posibile expuneri la medicamente sau substanțe chimice care pot produce tipuri anormale de hemoglobină.

Diferența dintre cianoza pulmonară și cea cardiacă pe baza istoricului medical nu este dificilă. Istoricul medical trebuie să înceapă cu perioada fetală, cu sarcina mamei și cu perioada perinatală: boli cardiace congenitale pot fi suspectate și diagnosticate la prezența unui suflu cardiac sau a cianozelor în perioada postnatală. Cianoza poate să apară în copilărie, în adolescență sau poate fi observată ocazional la vârsta adultă, de exemplu, la pacienții cu sindromul Eisenmenger sau la pacienții cu defect de sept ventricular (DSV). Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă congenitală au fost limitați în toleranța lor la efort încă din copilărie și / sau au semne de cianoză în timpul exercițiului fizic. Un istoric medical amplu este esențial pentru a face diferență între cianoza pulmonară și cea cardiacă (de exemplu, pacienții cu fibroză chistică au atât plângeri pulmonare, cât și gastrointestinale). Istoricul ocupațional (de exemplu, expunerea la praf sau la agenți toxici) este util în diferențierea dintre cianoza pulmonară și cea cardiacă. Istoricul familial este important pentru a evalua apariția unor boli cardiace congenitale sau a fibrozei chistice.

Inspecția. Peretele toracelui reflectă prezența cardiomegaliei, în caz de bombare sternală. Proeminența precordială, mai pronunțată dacă cardiomegalia se dezvoltă înainte de pubertate, este cauzată de un ventricul hipertrofic, suprasolicitat de volum și / sau de presiune, localizat retrosternal sau în stânga de stern, respectiv (ventriculul morfologic modificat, drept sau stâng, în funcție de defectul congenital). Deformările toracice (de exemplu, torace în formă de butoi, diafragma coborâtă, cifoza) sunt în concordanță cu cianoza pulmonară sau cu cianoza combinată (pulmonară și cardiacă). Cifoscolioza este frecvent asociată cu boli cardiace congenitale cianotice.

Prezența sau absența hipocratismului digital. Hipocratismul digital fără cianoză apare frecvent la pacienții cu endocardită infecțioasă și în asociere cu colita ulceroasă; acesta poate apărea ocazional la persoane sănătoase și, în unele cazuri, poate fi de natură ocupațională, de exemplu, la fierari.

Cianoza ușoară a buzelor și a obrazilor, fără hipocratism digital, este frecventă la pacienții cu stenoza mitrală și este cauzată, probabil, de hipoxia arterială minimă

rezultată din modificările fibrotice ale plămânilor, secundare congestiei de lungă durată, combinată cu reducerea debitului cardiac.

Combi-na-ția cianoză – hipocratism digital, frecventă la pacienții cu anumite tipuri de malformații cardiace congenitale, este observată ocazional la persoanele cu boli pulmonare precum abcesul pulmonar sau șunturi arteriovenoase pulmonare. Pe de altă parte, cianoza periferică sau dezvoltarea acută a cianozei centrale nu este asociată cu hipocratism digital.

Auscultatia este crucială pentru diferențierea dintre cianoza pulmonară și cea cardiacă. Auscultarea pacienților cu boli cardiace congenitale este dificilă și necesită sinteză clinică din cauza coexistenței frecvente a anomaliiilor cardiace complexe și a suflurilor. Prezența defectelor cardiace congenitale izolate este rară. Suflurile sistolice, la începutul sau la sfârșitul primului zgomot cardiac, sunt cauzate de stenoze subvalvulare, valvulare sau supra-valvulare, aortală sau pulmonară, cel mai frecvent în prezența stenozei valvelor semilunare. Suflul de ejecție al ventriculului drept poate crește în timpul inspirației, ceea ce duce la o revenire crescută a sângelui venos sistemic în atriumul drept și în ventriculul drept. Suflurile sistolice la începutul primului zgomot cardiac (cu excepția sindromului de prolaps) sunt moi și, de obicei, holosistolice. Acestea sunt cauzate de regurgitația valvelor atrioventriculare (tricuspidă, mitrală). Cu cât este mai mare DSV, cu atât este mai moale suflul. Acesta este absent în prezența unui DSV mare, cu presiuni egale în ambele ventricule. Suflurile continue sunt cauzate de un flux rapid de sânge printr-un vas (șunt, artere colaterale, vas stenozat) sau de un flux de sânge de la o presiune ridicată la un sistem de presiune scăzută. Suflurile continue nu se opresc niciodată și sunt cu adevărat continue pe tot parcursul sistolei și diastolei sau suflul depășește al doilea zgomot cardiac, dar se oprește înainte de următorul prim zgomot cardiac.

O atenție specială trebuie acordată celui de-al doilea zgomot cardiac. Primele întrebări la care trebuie să se răspundă sunt: dacă este modificată componenta aortică sau pulmonară, accentuarea, dedublarea zgomotului II, combinarea cu sufluri (de exemplu, atrezie pulmonară, trunchi arterial comun sau stenoză valvulară pulmonară severă). Evaluarea meticuloasă a componentelor aortice și pulmonare ale celui de-al doilea zgomot cardiac poate da sfaturi importante fiziopatologiei defectului cardiac congenital. Dedublarea zgomotului II cardiac poate fi prezentă în următoarele situații: întârzierea activării ventriculului drept (de exemplu, bloc de ram drept); sistolă prelungită a ventriculului drept (de exemplu, DSA sau stenoză pulmonară infundibulară); sistola ventriculului stâng scurtată (de exemplu, DSV, regurgitare mitrală). Hipertensiunea arterială pulmonară severă, în absența unei leziuni de șunt, este asociată cu accentuarea și dedublarea zgomotului II în focarul pulmonar. În prezența hipertensiunii pulmonare secundare, caracteristicile celui de-al doilea zgomot cardiac sunt determinate de fiziopatologia leziunii de șunt subiacente – DSA, DSV.

Investigații de diagnostic

În suspectarea hipoxemiei ca cauză de cianoză, evaluarea principală ar trebui să includă *pulsoximetria* și *gazimetria arterială*. Gazimetria sângelui arterial arată presiunea parțială a oxigenului dizolvat în sânge, precum și saturația hemoglobinei. Pulsoximetrul măsoară absorbția luminii la doar două lungimi de undă care cores-

pund cu cea a oxihemoglobinei și a deoxihemoglobinei. Dezavantajul măsurării doar a două lungimi de undă constă în crearea unei imagini înșelătoare atunci când evaluează un pacient cu cianoză secundară methemoglobinemiei. Cauza rezidă în faptul că hemoglobina anormală nu este preluată de pulsoximetru; prin urmare, în methemoglobinemie, SaO_2 este fals crescută. *Cooximetria* oferă o evaluare mai precisă a saturației de oxigen, deoarece măsoară absorbția luminii la patru lungimi de undă diferite, corespunzând oxihemoglobinei, deoxihemoglobinei, carboxihemoglobinei și methemoglobinei. Pentru un pacient cu cianoză la care este suspectată hemoglobină anormală, cooximetria este un instrument de diagnostic util.

Electrocardiografia (ECG) nu este utilă pentru diferențierea cianozei pulmonare de cea cardiacă, deoarece modificările ECG nu sunt specifice în ambele tipuri. Evidența electrocardiografică a supraîncărcării atriale drepte și ventriculare poate fi prezentă atât în cianoza pulmonară, cât și în cea cardiacă, ca urmare a hipertensiunii arteriale pulmonare (P pulmonar, devierea axei electrice la dreapta). Devierea axei electrice la stângă este o caracteristică a supraîncărcării atriale și ventriculare stângi. Anomalia Ebstein este frecvent asociată cu sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW).

Radiografia toracică. Interpretarea radiografiei toracice trebuie să se refere nu numai la silueta inimii și a plămânilor, inclusiv structurile vasculare și nonvasculare, ci și la structurile extracardiace incluzând forma toracelui, deformările coloanei vertebrale, bula stomacală pentru identificarea situsului gastric și hepatic (*abdominal situs solitus* sau *situs inversus*) și poziția arcului aortic (arcul aortic drept). Un arc aortic drept (aorta toracică descendentă se încrucișează cu bronhul principal drept) este frecvent asociat cu anomalia conotruncală, de exemplu, tetralogia Fallot la 25% dintre pacienți, atrezie de arteră pulmonară sau trunchi arterial comun la 50% dintre pacienți. Evaluarea vascularizării pulmonare trebuie să abordeze următoarele puncte: • Vascularitate pulmonară normală. • Vascularitate pulmonară proeminentă (leziuni de șunt acianotice și cianotice): diametrul arterei pulmonare drepte care depășește 17 mm sau diametrul unei ramuri de arteră pulmonară este mai mare decât al bronhului ce îl însoțește.

Anemia, sarcina, hipertiroidismul și malformațiile arteriovenoase pulmonare pot simula o vascularitate pulmonară proeminentă (o leziune de șunt).

Vascularitate pulmonară difuză sau scăzută asimetric poate fi observată, de exemplu, în tetralogia Fallot, în stenoză pulmonară severă asociată cu defect septal ventricular sau în emfizem pulmonar. La pacienții cianotici, cu boli cardiace congenitale, diferențierea dintre cei cu sau fără DSV este importantă (anomalia Ebstein, stenoză pulmonară severă). Caracteristicile lor aduc contribuții importante la diagnostic, fiind complementare ecocardiografiei Doppler, și sunt utilizate la evaluarea cordului, vizualizarea și descrierea patologiilor pulmonare extracardiace.

Ecocardiografia Doppler color este aleasă pentru a descrie anatomia cardiacă: vene și artere sisteme mari, artere pulmonare, valve AV și semilunare, funcția miocardică, defecte septale atriale și ventriculare, anomalii etc. Un ecocardiografist experimentat în boli cardiace congenitale poate evalua majoritatea problemelor hemodinamice prin utilizarea ecocardiografiei Doppler color. În prezent, cateterizarea cardiacă de diagnostic este mai puțin utilizată.

CT și RMN. Aceste modalități imagistice oferă acces fără restricții la structurile intra – și extracardiace, aducând contribuții importante la diagnostic. Fiind comple-

mentare ecocardiografiei Doppler, sunt utilizate, în principal, pentru evaluarea inimii, pentru vizualizarea și descrierea patologiilor pulmonare extracardiace.

Managementul cianozei poate fi foarte dificil, necesitând o abordare multidisciplinară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adebayo Adeyinka; Harideep Samanapally; Noah P. Kondamudi. Cyanosis. Author Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482247/> Last Update: March 5, 2020.
2. Cordina RL, Celermajer DS. Chronic cyanosis and vascular function: implications for patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2010 Jun; 20(3): 242-53. [PubMed]
3. Hiremath G, Kamat D. Diagnostic considerations in infants and children with cyanosis. *Pediatr Ann*. 2015 Feb;44(2):76-80.
4. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care*. 2015 Jul 16;19:272.
5. Parul Pahal, Amandeep Goyal. Central and Peripheral Cyanosis. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan.
6. Taleb M, Ashraf Z, Valavoor S, Tinkel J. Evaluation and management of acquired methemoglobinemia associated with topical benzocaine use. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Oct;13(5):325-30.

SINDROMUL DE CONDENSARE PULMONARĂ

Definiție

Sindromul de condensare pulmonară reprezintă totalitatea simptomelor și semnelor clinice secundare reducerii sau suprimării conținutului de aer din alveolele unei arii (lob, segment sau segmente etc.) a parenchimului pulmonar.

Fiziopatologie

Sindromul de condensare pulmonară apare când aerul din alveole este înlocuit de:

1. Exsudat fibrinocelular (în pneumonie).
2. Transsudat (în insuficiența cardiacă).
3. Sânge (în infarctul pulmonar).
4. Țesut tumoral (în tumori maligne sau benigne).
5. Țesut parazitar (chist hidatic).
6. Țesut conjunctiv (pneumoscleroză).
7. Cauzat de atelectazie.

Clasificare

Clinic și radiologic, sindromul de condensare pulmonară se împarte în:

1. Neretractil (în primele șase cauze enumerate mai sus).
2. Retractil (în atelectazie).

Manifestări clinice

- dispnee de tip polipneic, intensitatea căreia poate varia de la absență până la manifestare foarte pronunțată
- diminuarea amplitudinii mișcărilor respiratorii ale hemitoracelui din partea afectată (în cazurile cu arii extinse de afecțiune pulmonară)
- accentuarea transmiterii vibrațiilor vocale în zona afectată (accentuarea freazătului pectoral)
- submatitate sau matitate în zona afectată
- suflu tubar, bronhofonie accentuată
- raluri crepitante

Manifestări radiologice

Opacitate sau opacități de intensitate, de formă și de dimensiuni diverse, în funcție de boala în cauză, de stadiul maladii și de alți factori.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în prezența sindromului de condensare pulmonară

Întâlnite mai des:

- Pneumoniile
- Abcesul pulmonar
- Tuberculoza pulmonară
- Cancerul bronhopulmonar
- Tumorile bronhopulmonare benigne
- Infarctul pulmonar și infarctpneumonia
- Edemul pulmonar

Întâlnite mai rar:

- Infiltratul pulmonar eozinofil
- Atelectazia pulmonară

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE CONDENSARE PULMONARĂ

PNEUMONIILE

Pneumoniile sunt cele mai frecvent întâlnite boli manifestate prin sindrom de condensare pulmonară. Se caracterizează prin alveolită acută exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial de etiologie infecțioasă (determinate de bacterii, viruși, fungi, clamidii, rickettsii, micoplasme, protozoare).

Manifestările clinice și paraclinice variază în funcție de etiologie, de starea imună a organismului gazdă (de exemplu, pneumoniile la imunocompromiși), de circumstanțele în care au fost contractate (dobândite în comunitate sau în spital) sau dacă se dezvoltă ca rezultat al aspirației.

Clinico-morfologic, pneumoniile se clasifică în: pneumonie lobară (sau francă lobară), bronhopneumonie și pneumonie interstițială.

Pneumonia francă lobară are un debut brusc în plină sănătate, cu frison solemn, febră până la de 40 °C sau mai înaltă, tuse seacă, ulterior expectorație, des spută ruginie, durere pleuretică. Se manifestă prin semne clinice de condensare pulmonară cu matitate, cu crepitație și cu suflu tubar.

Radiologic: opacitate omogenă, de intensitate subcostală, bine delimitată, cu topografie lobară sau segmentară.

De cele mai dese ori, bacilul responsabil este *Streptococcus pneumoniae*. Sunt prezente și manifestări de impregnare infecțioasă (febră, astenie, scăderea poftei de mâncare, posibil grețuri, vomă).

Bronhopneumonia are un debut ceva mai lent decât pneumonia francă lobară, dar progresiv. Sunt prezente semne clinice variabile, dependente de factorul etiologic, de mărimea infiltratului, de reactivitatea organismului. Maladia se manifestă prin tuse cu expectorație mucopurulentă, semne de impregnare infecțioasă. Spectrul manifestărilor fizice variază larg, de la semne clasice de condensare pulmonară până la schimbări puțin perceptibile, în funcție de extinderea procesului inflamator. În procese extinse sunt posibile: dispneea, cianoza, fenomenele generale toxice.

Radiografic: opacitate sau opacități de dimensiuni diverse, rău delimitate, în unul sau ambii câmpi pulmonari. Factorul etiologic este variabil: frecvent este o asociere polimicrobiană. Evoluția este mai îndelungată decât în pneumonia francă lobară.

Pneumonia interstițială se caracterizează prin afectarea interstițiului pulmonar (infiltrate celulare) cu interesarea slabă a alveolelor. Mai des este cauzată de micoplasme, clamidii, rikettsii, virusuri. În majoritatea cazurilor, afectarea pulmonară este bilaterală. Mai des se îmbolnăvesc tinerii. Pneumonia atipică are, de regulă, un debut subacut, cu tuse seacă sau cu expectorații în cantități mici, febră, dureri în piept și abdominale, pierderea apetitului. Radiografia toracică va pune în evidență accentuarea uni- sau bilaterală a desenului pulmonar (infiltrație peribronho-vasculară), predominant de la hil spre periferie la nivelul lobilor bazali, asociată uneori cu opacități micronodulare.

Pneumonia pneumococică, cunoscută și sub numele de pneumonie francă lobară, este provocată de *Streptococcus pneumoniae*. Poate evolua ca pneumonie francă lobară sau bronhopneumonie, în funcție de reactivitatea organismului pacientului. Pneumonia francă lobară se instalează pe fundalul reacției normale sau hiperergice a organismului, iar bronhopneumonia – pe fundalul de reactivitate scăzută.

Pneumonia streptococică reprezintă circa 5% din totalul pneumoniilor bacteriene. Aceasta poate fi primară sau secundară, complicație a rujelei, a tusei convulsive, a gripei, precum și a altor boli acute sau cronice bronhopulmonare. Aspectul morfopatologic, clinic și radiologic este de bronhopneumonie.

Pneumonia stafilococică se întâlnește rar (1-3% din toate pneumoniile și 10-15% din pneumoniile nosocomiale), de obicei în perioada epidemiilor de gripă, și are caracter secundar. La pacienții cu imunitatea scăzută, la copii și vârstnici are o evoluție rapidă (fulgerătoare). Se caracterizează prin debut acut, febră, stare confuzională, tuse, dispnee, dureri toracice, infiltrație pulmonară polisegmentară imensă cu evoluție necrozantă, cu formare de cavități care se pot drena în pleură, contribuind la instalarea piopneumotoraxului. Un aspect radiologic relativ caracteristic îl constituie micile clarificări din mijlocul opacităților pulmonare. Pneumonia stafilococică este o complicație frecventă a septicemiei. Mortalitatea rămâne înaltă.

Pneumoniile cu *Klebsiella pneumoniae* și cu alți bacili gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter*) evoluează deosebit de grav. Se instalează mai des la alcoolici și la vârstnicii astenizați. Debutul este asemănător celui din pneumonia francă lobară, în perioada de stare se distinge de aceasta prin starea generală foarte alterată, tendință la colaps vascular, dispnee cu cianoză marcată, spută mai bogată, hemoptoică, gelatinoasă, infiltrate confluențe ce se necrotizează din prima zi. Aspectul radiologic constă din opacități multilobulare confluențe cu microclarități (abcese) în interior și localizare frecventă în lobul superior drept. Boala are o evoluție de durată mai mare decât bronhopneumonia uzuală, cu tendință la supurație, necroză și cronicizare (abcese, bronșiectazii). Bacilii gram-negativi sunt cea mai frecventă cauză a pneumoniilor nosocomiale. Complicațiile sunt frecvente, iar letalitatea este de 20 – 50%.

Pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa*. Alt agent gram-negativ, important pentru diagnosticul diferențial, este *Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic),

care provoacă infecții severe nosocomiale, în special la gazdele imunocompromise, și este adesea rezistent la antibioterapie. Pneumonia cu acest bacil este întâlnită des la pacienții astenizați, după intervenții chirurgicale la plămâni și inimă, pe fondul tratamentului nerațional și de durată cu antibiotice. Se caracterizează prin evoluție gravă, tendință spre diseminare și abcedare, complicație cu piopneumotorax.

Pneumonia cu *Haemophilus influenzae* (bacilul influenței, agent gram-negativ) are un debut acut, evoluează cu febră pronunțată și sfârșit favorabil. Evoluează sub formă de pneumonie francă lobară sau bronhopneumonie. Îmbolnăvirile apar în condiții de scădere a rezistenței organismului, după gripă ori alte viroze.

Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* este cea mai frecventă pneumonie atipică întâlnită la bolnavii tineri și de vârstă medie (până la 20-30%), mai rar vârstnici (1-3% din cazuri). Are un debut acut, frecvent cu tuse uscată. Evoluează cu febră continuă de 38,5° – 40°C (cu o durată de 5–10 zile), frisoane, transpirație. Alte simptome de intoxicație (cefalee, adinamie, slăbiciuni, pierderea apetitului) sunt puțin pronunțate, starea bolnavului fiind satisfăcătoare. Aproximativ 50% dintre pacienți au probleme gastrointestinale (diaree, vărsături). În majoritatea cazurilor, maladia are o evoluție ușoară. Radiologic: opacități difuze interstițiale, unilaterale sau bilaterale, localizate la nivelul lobilor bazali sau striații orientate de la hil către baze. Simptomatologia clinică dispăre peste 2-3 săptămâni, iar manifestările radiologice – mai târziu. Testele serologice sunt cele mai sugestive pentru confirmarea diagnosticului.

Pneumonia cu *Chlamydia pneumoniae* se întâlnește la fel de des ca și cea cu *Mycoplasma pneumoniae*: la 20-30% dintre bolnavii cu pneumonie tineri și de vârstă medie și la 1-3% dintre bolnavii vârstnici. *Chlamydia pneumoniae* se transmite direct, de la om la om, și provoacă infecții respiratorii: sinuzită, laringită, bronșită, pneumonie. Tabloul clinic se aseamănă cu cel al pneumoniei cu *Mycoplasma pneumoniae*. Starea generală a pacientului este de gravitate medie, cu febră ușoară, tuse fără expectorație, este posibilă dispneea. Tabloul radiologic este cel din bronhopneumonie. Deseori pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* poate fi precedată de o faringită cu răgușeală accentuată.

Pneumonia cu *Legionella pneumophila* se întâlnește rar (0,5-3% din totalul pneumoniilor), dar evoluează grav, cu mortalitate sporită. Este de trei ori mai frecventă la bărbați. *Legionella pneumophila* se transmite pe cale aeriană, predominant prin aerul condiționat. Perioada de incubație este de 2-10 zile. Această pneumonie atipică este favorizată de terenul imunodeprimat. Evoluează, pe lângă simptomele respiratorii, cu intoxicație, cefalee, poliartalgii, mialgii, semne digestive și neurotoxice. Semnele clinice și radiologice: condensare pulmonară. Sunt posibile: șocul toxico-infecțios, edemul pulmonar, abcedarea. Fără tratament, letalitatea este de 15-20% sau mai mare la pacienții imunodeprimați. Diagnosticul se confirmă prin investigații serologice și de imunofluorescență. Detectarea antigenului specific al *Legionella pneumophila* în urină este o metodă ieftină, rapidă și înalt specifică.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* se instalează mai des la pacienții cu imunosupresie profundă (de exemplu, cu SIDA). Se manifestă clinic prin dispnee de tip polipneic și tuse neproductivă, care durează mai multe săptămâni, febră, adenopatii generalizate. Are o evoluție gravă și prognostic rezervat. Examenul fizic al sistemului respirator nu prezintă particularități. Radiologic – anomalii variabile: infiltrate interstițiale difuze bilaterale (cel mai frecvent), noduli pulmonari, formațiuni chistice,

caverne, pneumotorax etc. Rar – adenopatii mediastinale, pleurezie. Hipoxemia este prezentă aproape în toate cazurile. Diagnosticul de certitudine se face prin izolarea microorganismului în proba de spută indusă, în lichidul de lavaj bronho-alveolar sau prin biopsia pulmonară. Metode mai noi de identificare a acestui fung sunt PCR-ul din lichidele biologice recoltate și dozarea serică a β -1,3 glucanului (o componentă a peretelui celular al agentului patogen).

Pneumonia cu *Chlamydia psittaci* este contractată de la papagali (psitacoza) sau de la curcani, sau de la porumbei (ornitoza). Perioada de incubație este de 4-14 zile. Aspectul clinic este de pneumonie atipică (în unele cazuri ușoară) sau boală sistemică cu hepatosplenomegalie. Radiologic: opacități diseminate. Diagnostic: serologic.

Pneumoniile cu germeni anaerobi sunt relativ rare. Mecanismul principal de producere este aspirația, care survine în condiții variabile: alterări ale stării de conștiință (alcoolism, accidente cerebrovasculare, intoxicații cu medicamente, intubație endotraheală etc.), disfagie în afecțiuni ale cavității bucale, faringelui, esofagului sau neurologice, intubație endotraheală etc. La debut, pneumonia cu anaerobi este greu de diferențiat de pneumoniile cauzate de microbi aerobi doar în baza tabloului clinic și radiologic. Mai târziu, apariția mirosului fetid al sputei și a necrozei (abces sau abcese) parenchimului pulmonar facilitează diagnosticul.

Pneumoniile micotice apar pe fundal de avitaminoză, de tratament antibacterian de durată, de terapie cu citostatice. Pot evolua progresiv cu destrucție pulmonară, septicemie. Se pot complica cu astm bronșic.

Pneumonia rickettsiană este cauzată de *Coxiella burnetii* (*Rickettsia burnetii*), un agent patogen intermediar între bacterii și virusuri, și reprezintă o zoonoză întâlnită la zootehniști, veterinari, lucrătorii abatoarelor, la cei ce manipulează praful cu excreții de la bovine, ovine, rozătoare sau ingeră lapte crud, nepasteurizat. Perioada de incubație variază de la nouă până la 28 de zile (în medie 18-21 de zile). Clinic se manifestă prin febra $> 40^{\circ}\text{C}$ timp de 1-3 săptămâni sau mai mult, cefalee, fotofobie, dureri oculare, conjunctivită, oboseală, mialgii, dureri în cutia toracică; tuse seacă, neproductivă, sau cu expectorație în cantități mici; semne fizice de condensare pulmonară puțin pronunțate. Frecvența contracțiilor cardiace nu se mărește în corelație cu febra. Radiologic: opacitate pulmonară (de obicei, unică), pleurezie. În hemoleucogramă: leucopenie. Prognosticul este bun.

Pneumoniile cu infecții virale. Virusurile pot fi implicate în trei tipuri de pneumonii: 1) pneumonia virală primară; 2) pneumonia bacteriană secundară; 3) pneumonia mixtă viro-bacteriană.

În capul listei mari de virusuri, ce pot cauza pneumonii, se află virusurile gripale. Dar și virusurile paragripale, virusul sincițial respirator, enterovirusurile, adenovirusurile ș.a. pot fi cauza pneumoniilor. Gripa este cea mai frecventă maladie respiratorie pe întregul glob care poate surveni sporadic, endemic sau sub formă de epidemii sau chiar pandemii, cauzând pneumonii severe sau mortale.

Pneumonia gripală primară se instalează mai des la vârstnici, la subiecți cu maladii cronice pulmonare sau cardiace (cu stază pulmonară). Debutul este tipic gripal. Apoi, peste 1-2 zile, se dezvoltă dispnee progresivă, cu tahipnee, respirație superficială, tuse cu expectorație spumoasă cu striuri de sânge (rar – hemoptizii), urmate de detresă respiratorie, tahicardie, hipoxemie severă necorectabilă prin

oxigenoterapie, cianoză. La examenul fizic, semnele de condensare pulmonară pot fi absente, auscultativ – mai frecvent raluri inspiratorii la baze.

Radiologic: opacități infiltrative extensive, interstițiale și alveolare, bilaterale, cu iradiere de la hil spre periferie în câmpurile pulmonare medii și bazale (tablou radiologic asemănător cu cel din edemul pulmonar de origine cardiacă). Schimbările radiologice evoluează rapid spre opacifierea ambilor câmpi pulmonari („Imagine de plămân alb”). Sunt posibile revărsate pleurale mici, inclusiv interlobare.

Pneumonia gripală primară, fiind o varietate de sindrom de detresă respiratorie acută, are un prognostic sever și mortalitate mare. În cazurile cu evoluție favorabilă, ulterior se poate dezvolta fibroză pulmonară.

Pneumonia bacteriană secundară infecției gripale este cea mai frecventă complicație a gripei. Instalarea infecției bacteriene este favorizată de virusul gripal, care produce depresia mecanismelor de apărare locală a căilor respiratorii prin lezarea aparatului ciliar, încetinirea mobilizării leucocitelor și fagocitării bacteriilor („Infecția virală deschide larg porțile infecției bacteriene”).

Diagnosticul pneumoniei bacteriene secundare este relativ ușor în cazurile tipice. După o gripă suportată recent, aparent vindecată, cu afebrilitate, peste o perioadă de 3-7 zile se instalează pneumonia, manifestată prin sindrom de condensare pulmonară și impregnare infecțioasă.

Pneumonia mixtă gripală și bacteriană este tot o complicație a gripei și reprezintă o pneumonie cauzată de infecția gripală și bacteriană, manifestată prin simptome și semne de pneumonie.

Diagnosticul etiologic al pneumoniilor, important pentru prescrierea tratamentului corect, nu poate fi stabilit în baza anamnezei, simptomelor, semnelor clinice și radiologice. Totuși, cunoașterea condițiilor instalării pneumoniei poate facilita identificarea agentului etiologic (tabelul 6.1).

Tabelul 6.1

Agenții potențiali ai pneumoniei în funcție de condițiile apariției bolii

Condițiile apariției bolii	Agenți cauzali mai frecvenți
Alcoolism	<i>S. pneumoniae</i> , anaerobi, bacili gram-negativi (mai frecvent <i>Klebsiella pneumoniae</i>), <i>Staphylococcus aureus</i>
BPOC/tabagism	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
Bronșiectazii, fibroză chistică	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus Aureus</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>
Cavitate bucală nesanată/ aspirație masivă (deregări de conștientă)	Anaerobi, bacili gram-negativi
Contact cu iepuri	<i>Francisella tularensis</i>
Contact cu păsări	<i>Chlamydia psittaci</i>
Contact cu pisici, cu ovine	<i>Coxiella burnetii</i> (febra Q)
Contact cu sisteme de condiționare a aerului, piscine	<i>Legionella spp.</i>
Diabet zaharat/insuficiență renală cronică	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>

Continuare

Condițiile apariției bolii	Agenți cauzali mai frecvenți
Epidemii de gripă	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenza</i> , virusul gripei
Epidemii de pneumonii în colective (elevi, militari)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Infecția HIV	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Narcomani intravenoși	<i>Staphylococcus aureus</i> , anaerobi, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Obstrucție bronșică	Anaerobi, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>

Pentru confirmarea diagnosticului și aprecierea particularităților de evoluție a pneumoniilor se va recurge la investigații paraclinice, din care mai importante sunt: hemoleucograma, examenul radiologic al cutiei toracice în două incidențe în afecțiuni unilaterale sau în trei incidențe – în afecțiunile bilaterale, pulsoximetria.

După caz sunt recomandate:

- bacterioscopia sputei, precedată de evaluarea citologică
- examenul bacteriologic al sputei cu antibiogramă (în pneumonie comunitară cu evoluție de gravitate medie sau severă, precum și în pneumonia nosocomială)
- examenul microbiologic (cu antibiogramă) al culturii izolate, aspiratului endotraheal, lavajului bronhoalveolar la pacienții ventilați mecanic înainte de inițierea tratamentului cu antibiotice sau modificarea acestuia la toți pacienții cu suspjecție de pneumonie comunitară
- aprecierea anticorpilor IgM prin metode EIA/ELISA către agenții atipici (în pneumonie comunitară cu evoluție de gravitate medie sau cu evoluție severă)
- aprecierea antigenilor specifici urinari (ELISA, testul imunocromatografic) ai legionelei și pneumococului (în pneumonie comunitară cu evoluție severă și în pneumonia nosocomială)
- hemoculturi (în pneumonie comunitară cu evoluție severă)
- toracenteza și examenul general și microbiologic al lichidului pleural (în pneumoniile complicate cu pleurezii)
- gazometria sângelui arterial (în pneumonia comunitară cu evoluție severă și/ sau cu SaO₂ sub 90%)
- fibrobronhoscopia (în caz de necesitate de diferențiere cu alte boli bronhopulmonare sau de a exclude carcinomul bronșic, aspirația de corpi străini, în pneumoniile cu evoluție trenantă)
- tomografia computerizată/tomografie computerizată spiralată (tomografie computerizată de înaltă rezoluție) a cutiei toracice (în pneumoniile complicate cu distrucție pulmonară, la pacienții ce prezintă dificultăți de diferențiere cu alte boli pulmonare)
- toracosopia videoasistată și biopsia pulmonară deschisă (la pacienții ce prezintă dificultăți de diferențiere cu alte boli pulmonare)
- hemoculturi
- prelevarea invazivă a secretului bronșic (la pacienții în stare severă, critică)

- situații în care determinarea agentului cauzal și a antibiogramelor sunt vitale necesare) – aspirat bronșic, bronșocentroză protejată prin fibrobronhoscopie, puncție transtoracică;
- toracoscopia videoasistată și biopsia pulmonară deschisă (la pacienții care prezintă dificultăți de diferențiere cu alte boli pulmonare)
- electrocardiografia
- examenul ecografic al organelor interne, al cordului, al cutiei toracice (în pneumoniile severe, la pacienții cu comorbidități, cu dificultăți de diagnostic diferențial)

Diagnosticul diferențial al pneumoniei se face cu bolile manifestate prin sindrom de condensare pulmonară și opacitate sau opacități la examenul radiologic, în primul rând cu tuberculoza pulmonară și cancerul bronhopulmonar, boli severe cu prognostic des rezervat. Momente-cheie în diagnosticul diferențial al pneumoniei cu tuberculoza pulmonară și cu cancerul bronhopulmonar sunt expuse în subcapitolele respective.

ABCESUL PULMONAR

Abcesul pulmonar se caracterizează prin inflamație supurativă a parenchimului pulmonar, cu delimitare reactivă a zonei de necroză, și are un aspect de supurație circumscrișă.

Cel mai des (~90%) este cauzat de floră microbiană anaerobă și doar în aproximativ 10% din cazuri – de floră aerobă (stafilococ, bacilii gram-negativi) sau mixtă.

Factorii, ce favorizează instalarea abcesului pulmonar, sunt: perturbarea mecanismelor de deglutiție și de respirație (narcoza, etilismul, patologia neurologică); scăderea mecanismelor de apărare locală; preexistența unor leziuni traheobronșice; scăderea mecanismelor de apărare generală.

Debutul bolii se aseamănă cu cel din pneumonia francă lobară. Evoluează cu febră, dureri toracice și alterarea stării generale, sindrom de intoxicație generală. Când abcesul se deschide în bronhii, apare expectorație purulentă abundentă (vomică), ameliorare a stării generale. În cazul drenării în cavitatea pleurală – agravare a stării generale, accentuarea semnelor de intoxicație, instalarea piotoraxului sau piopneumotoraxului.

Radiologic: la debut – infiltrat pulmonar; după drenarea abcesului – cavitate cu conținut hidroaeric și nivel de lichid. Hemograma: leucocitoză cu devierea formulei spre stânga, VSH mărită, anemie.

TUBERCULOZA PULMONARĂ

Tuberculoza pulmonară nu are simptome patognomice exclusive și este caracterizată printr-un polimorfism clinic, radiologic și morfopatologic. Ea poate evalua asimptomatic (o perioadă de timp) sau cu simptome nespecifice: indispoziție, tuse seacă sau cu expectorații mici (cel puțin 2-3 săptămâni), dispnee progresivă, hemoptizie, inapetență, transpirații nocturne, febră sau subfebrilitate în orele serii (diferența între seară și dimineață este > de 1°C), scădere ponderală. Debutul bolii este lent, spre deosebire de cel acut în pneumonie.

Diagnosticul se bazează pe:

- radiografia pulmonară. Imaginea radiologică va depinde de forma tuberculozei: infiltrat sau infiltrate pulmonare (în tuberculoza infiltrativă), infiltrat rotund (în tuberculom), opacități nodulare mai mult sau mai puțin confluențe (în tuberculoza nodulară), imagini miliare (în tuberculoza diseminată, miliară), cavități (în tuberculoza cavitară), caverne (în tuberculoza fibrocavitară). Localizare predominantă a procesului – părțile apicale și posterioare ale plămânului;
- prezența bacilului Koch (BAAR) în spută sau în lavajul bronșic;
- reacția pozitivă la tuberculină (intradermoreacția Mantoux pozitivă) sugerează o infecție tuberculoasă (sau o vaccinare BCG anterioară);
- metodă automatizată de depistare a *Mycobacterium tuberculosis* și a rezistenței la rifampicină – GeneXpert MTB/RIF.

Dovada originii tuberculoase a infiltratului pulmonar este identificarea *Mycobacterium tuberculosis* în spută, în secrețiile bronșice sau în lavajul bronșic (frotiu și cultură). Examinarea sputei trebuie efectuată de cel puțin trei ori.

Momente-cheie în diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare cu pneumonia

Este important contactul pacientului cu bolnavi de tuberculoză.

Cel mai rapid test diagnostic al tuberculozei pulmonare este bacterioscopia sputei, indicată tuturor pacienților cu manifestări de infecție respiratorie. Sunt necesare trei bacterioscopii succesive.

În probele de spută și de sânge se poate identifica rapid ADN-ul *Mycobacterium tuberculosis* prin reacția de polimerizare în lanț (PCR).

Lipsa răspunsului la antibioterapia pneumoniei timp de 10-14 zile (absența dinamicii pozitive a manifestărilor radiologice la examenul repetat) trebuie să ne orienteze spre necesitatea evaluării suplimentare a pacientului (suplimentar, în ceea ce privește tuberculoza pulmonară).

În prezența revărsatului pleural trebuie suspectată pleurezia tuberculoasă și este necesar examenul complex al lichidului (diagnosticul diferențial în revărsatul pleural este expus în capitolul 8).

Momentele-cheie în diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare cu pneumonia sunt expuse în tabelul 6.2.

Tabelul 6.2

Diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare cu pneumonia

Criterii	Tuberculoză	Pneumonie
Debutul	Lent	Acut
Temperatura	Subfebrilă sau febrilă în orele serii. Diferența între seară și dimineață > de 1°C	Febrilă
Tusea	Neînsemnată, cu expectorații mici	Pronunțată, cu expectorații mucopurulente, în pneumonia francă lobară – cu spută ruginie
Contact cu bolnav de tuberculoză	Da	Nu

Continuare

Criteria	Tuberculoză	Pneumonie
Starea generală a pacientului	Frecvent este satisfăcătoare	Nesatisfăcătoare
Date auscultative	Scunde	Raluri umede, crepitante
Localizare predominantă a procesului	Părțile apicale și posterioare ale plămânului	Părțile bazale ale plămânului
Hemoleucograma	Leucocitoză moderată cu devierea formulei spre stânga. Limfopenie. VSH puțin mărită	Leucocitoză mai pronunțată cu devierea formulei spre stânga. VSH mărită
BAAR în spută	Pozitiv	Negativ
GeneXpert MBT/RIF	Pozitiv	Negativ
Tratament antibacterian nespecific	Ineficient	Eficient

CANCERUL BRONHOPULMONAR

Cancerul bronhopulmonar reprezintă aproximativ 20% din totalitatea cancerelor, fiind una dintre cele mai importante neoplazii umane în termenii incidenței și mortalității. Cancerul bronhopulmonar, este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer din lume, cu incidența maximă la bărbați și pe locul doi la femei, după cancerul mamar.

Diagnosticul se bazează pe:

- anamneză (evidențierea factorilor incriminanți): tabagism de durată (în peste 90 % din cazuri), expunere la carcinogeni industriali la locul de muncă sau poluanți în mediul de trai (azbest, radon, arsenic, beriliu, nichel, crom, produse petroliere, gaze de eșapament, fibre sintetice, radiațiile ionizante etc.), afecțiuni pulmonare preexistente (cicatrici granulomatoase, sclerodermie etc.), existența unui alt cancer în antecedentele personale, predispoziție genetică;
- manifestările clinice (în paranteze este prezentată frecvența cu care se întâlnesc): tuse (80%), hemoptizie (70%), dispnee (60%), durere toracică, de regulă moderată (40%), raluri sibilante (15%);
 - **Tusea** ce nu dispăre în timp trebuie să fie un semn de alarmă. De regulă, fumătorii nu dau atenție la tusea cronică. În caz de instalare a cancerului bronhopulmonar, tusea își modifică principalele caracteristici. Ea devine mai violentă, mai chinătoare, mai frecventă, își modifică tonalitatea.
 - **Hemoptizia** poate fi chiar primul simptom sau cel care, prin spectaculozitatea lui, trimite pacientul la medic. Cantitatea de sânge expectorat de regulă este mică. Chiar și striurile sangvinolente sunt un simptom alarmant.
 - **Dispneea** poate fi cauzată de obstrucția unei bronhii de calibru mare de către tumoră cu creșterea intrabronșică, de tumoră care prin dimensiunile ei ajunge să realizeze o compresiune pe structurile arborelui bronșic, de revărsatul pleural sau de extinderea și de invadarea parenchimului pulmonar, compromițând funcționalitatea acestuia.

- **Durerea toracică**, de regulă moderată, adesea cronică, surdă, difuză, este rezultatul afectării, prin invazie tumorală, a structurilor din jurul plămânilor.
 - Un semnal de alarmă sugestiv pentru cancerul bronhopulmonar reprezintă infecțiile respiratorii repetate – pneumoniile și bronșitele.
 - radiografie: opacități de diverse forme;
 - bronhoscopie: vizualizarea și biopsia cancerului proximal;
 - celule atipice în spută sau în lavajul bronșic obținut prin bronhoscopie.
- Cancerul bronhopulmonar poate evolua cu complicații:

- intratoracice:
 - pleurezie,
 - paralizia nervului recurent laringian (se manifestă prin modificarea vocii, răgușeală),
 - paralizia nervului frenic (determină paralizia diafragmei),
 - obstrucția venei cave superioare,
 - eroziuni costale,
 - pericardită,
 - sindrom Horner*,
 - disfagie ca urmare a extinderii tumorii și comprimării esofagiene pe care aceasta o exercită,
 - compresiunea căilor respiratorii superioare.
- extratoracice:
 - metastaze în creier, în oase, în ficat, în suprarenale.

Cancerul bronhopulmonar (mai frecvent cel cu celule mici) poate fi însoțit de sindroame paraneoplazice manifestate adesea prin:

- astenie;
- scădere ponderală;
- anemie;
- sindrom de hipercoagulabilitate;
- hipercalcemie, dacă sunt secretați hormoni paratiroidieni;
- hiponatremie;
- osteoartropatie hipertrofică pulmonară;
- sindrom Cushing în cazul tumorilor secretante de hormon adrenocorticotrop (ACTH).

Momente-cheie în diagnosticul diferențial al cancerului bronhopulmonar cu pneumonia

Cancerul bronhopulmonar este depistat la peste 10% dintre bolnavii cu pneumonii trenante.

Hemoptizia este simptomul care, de regulă, ridică suspiciunea de tumoră bronhopulmonară centrală. Pacienții cu hemoptizii trebuie să fie examinați prin bronho-

* Sindromul Horner se caracterizează prin asocierea următoarelor simptome: pleoapa căzută, pupilă micșorată (mioză), enoftalmie (ochi adânciți în orbite) și absența secreției lacrimale pe partea afectată. Cauza sindromului Horner în carcinomul bronșic este compresiunea ganglionului simpatic cervical inferior (stelat) de către tumora de vârf pulmonar (Pancoast).

scopie, îndeosebi cei care au și alți factori de risc pentru cancer precum: fumătorii, subiecții de vârstă înaintată, cei cu fibroză pulmonară marcată etc.

Pneumoniile recurente, dar și cele cu evoluție trenantă, sunt suspecte de tumoare centrală, cu creștere endobronșică, care poate obtura parțial sau complet lumenul bronhiei și cauza proces inflamator retrostenotic. Și în caz de dinamică incompletă a infiltratului pneumonic, în urma tratamentului antibacterian al pneumoniei, trebuie să suspectăm cancerul bronhopulmonar.

Unele forme de cancer, în special carcinomul bronșioloalveolar, se pot manifesta ca infiltrate pulmonare.

Pentru diagnosticarea tumorii periferice, care nu poate fi vizualizată prin bronhoscopie, se recomandă tomografia computerizată, inclusiv cea de rezoluție înaltă, și biopsia pulmonară.

TUMORILE BRONHOPULMONARE BENIGNE

Numai 5-10% din ansamblul tumorilor pulmonare sunt benigne. Simptomatologia lor este determinată de localizare. Când tumora este endobronșică și centrală ea provoacă tuse, hemoptizie, dispnee, wheezing. În aceste cazuri, diagnosticul se stabilește prin recurgerea la fibrobronhoscopie cu biopsie. Sediul parenchimos periferic, al tumorii benigne este cel mai adesea asimptomatic.

Tumorile pulmonare benigne sunt prezentate de hamartom, adenomul bronșic, fibrom, miom, lipom, neurinom.

Hamartomul reprezintă 50-70% din totalul tumorilor pulmonare benigne. Se întâlnește de două ori mai frecvent la bărbați. În 90% din cazuri tumora este localizată periferic și asimptomatică, manifestându-se radiologic ca o masă tumorală bine conturată, circumscrisă, cu mărimea de 1-2 cm. Poate avea și dimensiuni mai mari. De cele mai multe ori este o descoperire radiologică.

Mai rar se întâlnește creșterea endobronșică a hamartomului, ce poate duce la modificări ale parenchimului pulmonar distal de leziune: atelectazie, pneumonie sau abces ca rezultat al obstrucției bronșice. Ținând cont de aceasta, examenul bronhoscopic este indicat la pacienții cu simptome pulmonare: tuse, hemoptizii, infecții pulmonare repetate.

Diagnosticul de hamartom poate fi confirmat prin biopsia intraoperatorie sau bronhoscopică.

Adenoamele bronșice reprezintă până la jumătate din toate tumorile pulmonare benigne. Fiind foarte vascularizate, sângerează ușor și produc hemoptizie. Se dezvoltă intrabronșic și nu produc o imagine proprie vizibilă radiosopic. Diagnosticul se stabilește bronhoscopic. Biopsia este periculoasă (pericol de hemoragie).

Fibroamele, mioamele, lipoamele, neurinoamele, osteoamele, condroamele sunt întâlnite rar și cresc din țesutul pulmonar. Fiind asimptomatice, de cele mai multe ori sunt depistate ocazional, în timpul examenului radiologic profilactic sau efectuat pentru diagnosticarea altor boli. Radiologic se prezintă ca opacități clar delimitate.

Tumorile pulmonare benigne ce evoluează cu infiltrat de formă rotunjită sau rotundă (hamartomul, fibromul, lipomul) trebuie diferențiate de infiltratele tuberculoase rotunde și de tuberculom (tabelul 6.3).

Tabelul 6.3

**Diagnosticul diferențial al tumorilor pulmonare benigne (hamartom, fibrom, lipom)
cu infiltratul rotund tuberculoși cu tuberculomul pulmonar**

Semnul	Hamartom, fibrom, lipom	Infiltrat tuberculos rotund	Tuberculom pulmonar
Vârsta și genul	Preponderent bărbați după 40 de ani	Preponderent < 40 ani; femei = bărbați	Preponderent < 40 ani; femei = bărbați
Debutul bolii	Lent, insidios	Acut, subacut sau lent	Lent
Acuze	Hamartomul intrapulmonar evaluează fără acuze. Hamartomul intrabronșic: tuse; hemoptizie	Simptome de intoxicație (în debutul acut sau subacut)	Sunt posibile simptome de intoxicație
Sputa	Absență sau în cantități mici	Cantități mici. În faza distructivă poate fi BAAR pozitivă	Cantități mici. În faza distructivă poate fi BAAR pozitivă
Hemoleucograma	Normală în hamartomul intrapulmonar. Posibil VSH mărită în hamartomul intrabronșic	În faza acută: leucocitoză moderată; devierea formulei spre stânga; VSH mărită	În acutizare: leucocitoză moderată; devierea formulei spre stânga; VSH mărită
Proteinele serice	Valori normale	Micșorare moderată a nivelului albuminelor; creșterea nivelului α -2 globulinelor	Micșorare moderată a nivelului albuminelor; creșterea nivelului α -2 și γ - globulinelor
Testul cu tuberculină	Pozitiv sau negativ	Pozitiv	Pozitiv, adesea reacții hiperergice
Examen citologic al punctatului pulmonar	Elemente de hamartom	Elemente de granulom tuberculos cazeos	Elemente de granulom tuberculos cazeos
Imagina radiologică	Opacitate rotundă neomogenă cu contur net și incluziuni de calciu în ariile periferice (hamartom intrapulmonar) și mediale (hamartom intrabronșic)	Opacitate rotundă cu contur delimitat neclar, de obicei în aria subclaviculară, uneori cu o bandă opacă spre hilul pulmonar	Opacitate rotundă cu contur bine delimitat, de obicei cu incluziuni de calcinate
Variante de evoluție a bolii	Fără dinamică sau creștere lentă	Resorbție lentă; indurație; procese	Micșorare lentă a dimensiunilor sau fără dinamică sau distrucție

Datele examenului fizic sunt nerelevante în toate trei cazuri descrise în tabel.

Absența creșterii, lipsa simptomelor și starea generală bună a pacientului sugerează o tumoare benignă. Cu toate acestea, trebuie să fim precauți în privința unei tumori maligne.

Unele tumori pulmonare benigne pot avea o creștere endobronșică, asociată cu tuse, atelectazie pulmonară și pneumonie.

Diagnosticul diferențial se face prin biopsie.

INFARCTUL PULMONAR ȘI INFARCTPNEUMONIA

Infarctul pulmonar reprezintă instalarea unei zone de necroză la nivelul parenchimului pulmonar, ca consecință a întreruperii spontane a circulației sangvine prin obturarea totală sau parțială a uneia dintre ramurile arterei pulmonare (tromboembolism pulmonar).

Infarctul pulmonar este întâlnit mai frecvent la vârstnici, la bărbați de două ori mai des decât la femei.

Asocierea unei infecții în zona în care s-a produs infarctul pulmonar produce infarctpneumonia.

Tromboembolismul și infarctul pulmonar vor fi suspectate la pacienții cu tromboză venoasă pelviană sau tromboză venoasă a membrilor inferioare, cu vene varicoase.

Factorii, ce pot precipita tromboembolismul și infarctul pulmonar, sunt: intervențiile chirurgicale, în general, și cele ale bazinului mic, în special, imobilizarea la pat > 3 zile (pacienți în perioada după intervenții chirurgicale, bolnavii din secțiile de terapie intensivă, cu accidente vasculare etc.), traumatismele (fracturi de membre inferioare, șold), contraceptivele orale, sarcina, perioada postpartum, obezitatea, cancerul sau chimioterapia în cancer, cateter venos central, călătoria aeriană de lungă durată.

Simptomatologie

Se manifestă prin prezența, pe lângă semnele de tromboembolism pulmonar, a tusei, hemoptiziei, durerii pleuretice, febrei, semnelor de condensare pulmonară și de revărsat pleural.

Examenul paraclinic

Troponinele cardiace în sânge vor fi mărite. Determinarea gazelor sangvine (în sângele arterial): hipoxemie, normo- sau hipocapnie.

Examenul radiologic evidențiază o opacitate triunghiulară cu vârful spre hil și baza spre periferie, semne de revărsat pleural. În tromboemboliile masive se va observa dilatarea arterei pulmonare cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilare, dilatarea cavităților drepte ale cordului, dilatarea venei azigos și a venei cave superioare, ascensiunea unui hemidiafragm (de partea afectată), posibil – atelectazii subsegmentare.

Electrocardiograma: axa QRS deviată spre dreapta; bloc de ramură dreaptă tranzitoriu complet sau incomplet; unde T negative în V1-V3; aspect de P pulmonar; aspect S1,Q3,T3; Qr în V1; R/S>1 în V1; supradenivelare ST în DIII; modificare ST în derivațiile precordiale drepte; tahicardie sinusală.

Ecocardiografia transtoracică: dilatarea ventriculului drept; sept interventricular cu mișcare paradoxală sau aplatizat; diskinezia sau akinezia peretelui mediu liber și

bazal al ventriculului drept în prezența normo- sau hiperkineziei porțiunii apicale a acestuia; prezența hipertensiunii pulmonare; vizualizarea materialului trombotic în cavitățile drepte sau în arterele pulmonare.

Diagnosticul de infarct pulmonar se bazează pe prezența semnelor clinice și paraclinice de tromboembolism pulmonar, precum și a semnelor clinice și radiologice de condensare pulmonară.

În caz de asociere la infarctul pulmonar a infecției respiratorii (agravarea infarctului pulmonar cu infarctpneumonie) se va instala și sindromul de impregnare infecțioasă.

Pentru confirmarea diagnosticului de tromboembolism pulmonar se va recurge la tomografia computerizată cu substanță de contrast sau la scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie.

La tomografia computerizată cu aplicarea substanței de contrast se va aprecia un defect de umplere parțial sau total în lumenul arterial; prezența opacității de aspect triunghiular cu baza la pleură și vârful spre hil (infarct pulmonar).

Scintigrafia pulmonară de perfuzie evidențiază prezența zonei sau zonelor „reci”.

Angiografia pulmonară permite evidențierea directă a trombului ca defect de umplere sau de amputare a unui ram arterial pulmonar. Ea este o procedură diagnostică ce utilizează razele X și o substanță de contrast în vederea vizualizării anatomiei vaselor sangvine ale plămânilor.

Angiografia pulmonară a fost și rămâne „standardul de aur” pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar. Întrucât este o metodă invazivă, actualmente este rar efectuată cu atât mai mult că angiografia prin tomografie computerizată, fiind o metodă mai puțin invazivă, oferă o acuratețe diagnostică similară.

EDEMUL PULMONAR

Edemul pulmonar prezintă acumulare de lichid în interstițiul pulmonar și în spațiul alveolar. Cel mai frecvent este de origine hemodinamică, legat de creșterea presiunii capilare în circuitul mic, ca consecință a insuficienței cardiace (edem pulmonar cardiogen), sau de creșterea presiunii capilare în condiții de presiune venoasă normală. Mult mai rar, edemul pulmonar poate fi consecința unei alterări a permeabilității capilarelor pulmonare de către agenții infecțioși (virusul gripei, unele bacterii) sau toxici – edem pulmonar nonhemodinamic (numit și sindrom de detresă respiratorie acută a adultului).

EDEMUL PULMONAR DE ORIGINE HEMODINAMICĂ (EDEM PULMONAR CARDIOGEN)

Cauzele edemului pulmonar cardiogen este insuficiența ventriculară stângă cauzată de infarct miocardic acut și de complicațiile lui precum ruptură de sept; boli valvulare severe (stenoze aortice sau mitrale severe); miocardită acută fulminantă; disecție de aortă cu insuficiență aortică; tamponadă cardiacă; cardiomiopatii toxice sau metabolice; tromboză venoasă pulmonară; supradozaj de β -blocante, blocante ale canalelor de Ca; acidoză severă; hipoxemie severă; tahiaritmii sau bradiaritmii severe; hipertensiune arterială cu criză hipertensivă.

Simptomatologie

Se instalează mai frecvent noaptea, în somn, relativ brusc, la o persoană cu cardiopatie cunoscută, simptomatică sau asimptomatică, sau la una fără istoric cardiac.

Pacientul este anxios, agitat, cu transpirații intense, cu tegumente palide și reci, cianoză a extremităților și a buzelor. Poate să acuze dureri toracice atroce, foarte acute.

Simptomul dominant este dispneea severă, cu tahipnee și ortopnee, respirație zgomotoasă, instalată brusc.

La debut poate fi tuse uscată, apoi cu spută aerată, spumoasă, rozată. Este posibilă hemoptizia.

La auscultația plămânilor se aud raluri umede, crepitante, de diverse tonalități, inițial la baze, iar apoi, în caz de agravare a edemului, ralurile urcă progresiv până spre vârfuri.

Tensiunea arterială poate fi crescută, scăzută sau normală. Tahicardie.

Examenul paraclinic

Radiografia cutiei toracice va releva: cardiomegalie, dilatarea venelor pulmonare în lobii superiori, linii Kerley A sau B, pierderea conturului vascular, voalare mai accentuată în hiluri, modificări infiltrative, cu margini imprecise, situate perihilar (aspect de „aripi de fluture”) sau în câmpurile inferioare, eventual colecții pleurale. Uneori opacitățile sunt doar unilaterale (dacă pacientul a stat culcat mai mult pe o parte).

Electrocardiografia poate evidenția cauza edemului pulmonar și este utilă pentru diferențierea bolilor cardiace focale de cele difuze, de valvulopații și de afecțiunile pericardului.

EDEMUL PULMONAR DE ORIGINE NONHEMODINAMICĂ (SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ A ADULTULUI)

Spre deosebire de edemul pulmonar cardiogen, în edemul pulmonar noncardiogen, presiunea capilară pulmonară este normală, iar acumularea excesivă de lichid în interstițiu și alveole se produce în urmă dereglării permeabilității capilarelor.

Edemul pulmonar nonhemodinamic poate fi provocat de cauze respiratorii și nerespiratorii.

Cauze respiratorii: inhalare de gaze toxice (gaze sufocante, clor, benzene, fosgen, concentrații toxice de oxigen, de bioxid de carbon, de ozon, de amoniac etc.), infecții (îndeosebi virale), diverse toxine; aspirație de lichide precum conținut gastric (sindromul Mendelson), apă (înec), hidrocarburi.

Cauze nerespiratorii: supradozarea unor medicamente (barbiturate, tiazide) sau narcotice (heroină); șoc septic, hemoragic sau hipovolemic; afecțiuni neurologice (leziuni ale sistemului nervos central, traumatisme, accidente vasculare cerebrale, tumori cerebrale); arsuri masive; traumatisme majore; preeclampsie; cauze iatrogene (perfuzii, transfuzii), uremie, acidoză severă, altitudine înaltă ș.a.

Diferențierea edemului pulmonar nonhemodinamic de cel hemodinamic se bazează pe: 1) circumstanțele în care apare edemul pulmonar (stare septică, inhalare de gaze toxice, supradozare de medicamente sau narcotice, transfuzii multiple

etc.); 2) tabloul clinic (debut progresiv cu tahipnee inexplicabilă, tuse relativ rară, absența unei boli cardiace evidente); 3) examenul radiologic pulmonar relevă infiltrate difuze bilaterale asemănătoare cu cele din edemul pulmonar cardiogen, dar cord de mărime normală, colecțiile pleurale se întâlnesc rar; 4) saturația cu oxigen și presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial scăzute considerabil.

INFILTRATUL PULMONAR EOZINOFIL

Infiltratul pulmonar eozinofil (sau eozinofilia pulmonară simplă) reprezintă o grupă de boli de etiologie cunoscută sau necunoscută caracterizate prin infiltrat (sau infiltrate) pulmonar și eozinofilie sangvină. Mai este numit și sindromul Löffler, în cinstea medicului elvețian Wilhelm Löffler care primul a descris această patologie în anul 1932.

Pot fi evidențiate patru grupe de cauze ale infiltratului pulmonar eozinofil:

1. invazii parazitare;
2. acțiunea unor medicamente sau substanțe chimice;
3. astmul bronșic;
4. afecțiuni sistemice ale țesutului conjunctiv.

Sindromul Löffler poate evolua asimptomatic, fiind descoperit radiologic, sau se manifestă prin febră, indispoziție, cefalee, transpirații nocturne, tuse cu expectorație de spută gălbuie, dispnee, semne fizice de condensare pulmonară.

Radiologic se manifestă prin opacități pulmonare rău delimitate, de intensitate moderată, migratoare. În sângele periferic se depistează eozinofilie.

În cazurile când se suspectează sindromul Löffler indus de o infecție parazitară se va face examen coproparazitologic. Ouăle de paraziți pot fi evidențiate și în spută, în lichidul de lavaj bronhoalveolar sau în aspiratul gastric.

Diagnosticul etiologic este foarte dificil în cazul eozinofiliei pulmonare induse medicamentos. În favoarea acesteia pledează regresivitatea spontană a simptomatologiei după oprirea administrării medicamentului cauzator și reapariția ei în caz de readministrare a acestuia.

ATELECTAZIA PULMONARĂ

Atelectazia pulmonară reprezintă resorbție parțială sau totală a aerului din alveole, cauzată de obstrucția bronșică (cel mai frecvent) sau de compresiunea țesutului pulmonar.

Clinic și radiologic, atelectazia se manifestă prin sindrom de condensare pulmonară cu tracțiunea organelor vecine spre partea bolnavă.

Cauzele:

- obstrucție bronșică produsă de tumoare bronșică, aspirație de corp străin, adenopatie hilară, dopuri de secreție vâscoasă, sânge, stenoză bronșică tuberculoasă;
- compresiune pulmonară produsă de revărsatul pleural masiv, tumori pulmonare etc.;

- intervenții chirurgicale pe torace;
- pneumotorax;
- traumă a cutiei toracice ș.a.

Atelectazia se instalează rapid, brusc în aspirația de corp străin, în complicații în urma unei intervenții chirurgicale sau după un traumatism.

Instalarea progresivă poate fi cauzată de o tumoare cu creștere intrabronșică, de adenopatie hilară, de stenoză bronșică tuberculoasă etc.

Simptomatologie

Atelectaziile mici evaluează de obicei asimptomatic și sunt descoperite ocazional la examenul radiologic, efectuat cu alt scop.

Atelectaziile mari (segmentare, lobare sau întregului plămân) determină simptome manifeste: dispnee, tuse seacă, durere toracică.

La examenul obiectiv, în atelectaziile mari inspecția va releva scăderea amplitudinii mișcărilor respiratorii, retracția hemitoracelui afectat cu îngustarea spațiilor intercostale. La palpare – vibrațiile vocale vor fi abolite. La percuție se va auzi un sunet mat, iar la auscultație – abolirea murmurului vezicular.

Examenul paraclinic

Radiografia cutiei toracice va releva:

- semne de condensare pulmonară: opacitate omogenă, de formă triunghiulară, cu vârful la hil și baza la periferie, ce corespunde unui segment, unui lob sau plămânului întreg;
- semne de retracție: traheea, silueta cordului și diafragma vor fi deplasate spre partea afectată, spațiile intercostale vor fi îngustate și mai oblice;
- mediastinul se deplasează în timpul inspirului forțat spre plămânul parțial atelectaziat, iar la expir – în direcția opusă (semnul Holzkecht-Jacobson).

Bronhoscopia se efectuează cu scop diagnostic, iar în unele cazuri și terapeutic (de exemplu, la îndepărtarea corpului străin aspirat).

La necesitate, se recurge la tomografia computerizată.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Differential diagnosis in internal medicine. From Symptom to Diagnosis / Edited by Walter Siegenthaler. Stuttgart, New York, 2007. 1104 p.
2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
3. Cașcaval V., Fetco-Mereuță D., Caproș N., Grib L., Matcovschi S., Dumitraș T. The Influence of Pre-Existing Heart Failure on Community-Acquired Pneumonia Outcomes. In: Acta Scientific Medical Sciences. 2020, 4 (8), p. 66-70. ISSN 2582-0931. <https://actascientific.com/ASMS/ASMS-04-0694.php>
4. Dumitraș T., Guțu-Bahov C., Matcovschi S., Țerna E., Dumitraș G. Aspecte clinice și histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie acută în cadrul infecției cu virusul gripal A (H1N1). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2016, nr. 1 (50), p. 99-101.

5. Fetco-Mereuță D., Cașcaval V., Matcovschi S., Grib L., Talmaci C., Țerna E., Chihai V., Dumitraș T. Severe Community-acquired Pneumonia in Obese Patients and Need for Mechanical Ventilation. *Acta Scientific Medical Sciences*, 2021; 5 (3), pp. 8-12. ISSN: 2582-0931. <https://actascientific.com/ASMS/ASMS-05-0843.pdf>
6. Ghidul european de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute (versiunea 2014). *Romanian Journal of Cardiology*, 2015; Vol. 25 (No. 1): 75-133.
7. Matcovschi S., Dumitraș T., Caproș N., Guțu-Bahov C., Cotov T., Surugiu O. Pneumoniile comunitare: impactul asupra sistemului cardiovascular. În: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2016, 51 (1), p. 176-180.
8. *Pneumologie / Victor Botnaru*. – Chișinău, 2009. 732.
9. *Pneumonia comunitară la adult. Protocol clinic național*. Chișinău, 2020. – 39 p.
10. *Pneumonia nosocomială la adult. Protocol clinic național*. Chișinău, 2020. – 39 p.
11. Talmaci C., Matcovschi S., Țerna E., Dumitraș T. Clinical and evolutional peculiarities of pneumonia in patients with diabetes mellitus. // În: *Materialele celei de a XIX-ea Sesiuni a Zilelor Medicale Balcanice și a celui de al II-lea Congres al Medicinii Urgente din Republica Moldova*. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2013, vol. 48, suppl. 3, p. 67.
12. *Tromboembolismul pulmonar. Protocol clinic național*. PCN-148. Chișinău, 2017. – 30 p.
13. *Tuberculoza la adult. Protocol clinic național*, Chișinău 2015. – 132 p.

SINDROMUL BRONHOOBSTRUCTIV

Definiție

Sindromul bronhoobstructiv reprezintă un complex de simptome și de semne clinice cauzate de dereglarea permeabilității bronhiilor în urma îngustării lumenului lor, cu o creștere ulterioară a rezistenței căilor respiratorii la fluxul de aer.

Fiziopatologie

Cauzele dereglării permeabilității bronșice:

- spasm al musculaturii bronhiilor;
- edem și congestie în peretele bronhiilor;
- hipersecreție de mucus vâscos;
- hipertrofia musculaturii netede a bronhiilor;
- fibrozarea pereților bronhiilor;
- dischinezie a bronhiilor sau a traheii și a bronhiilor (prolaps al părții membranoase a bronhiilor sau a traheei și a bronhiilor, în urma displaziei țesutului conjunctiv);
- compresiunea bronhiilor de către țesutul pulmonar emfizematos.

Cauze ale stenozei bronșice locale pot fi:

- cancerul bronhopulmonar;
- aspirația de corpi străini;
- schimbări cicatriceale posttuberculoase sau de altă genă;
- compresiune din afară a bronhiilor (de exemplu, cu ganglioni limfatici măriți, tumori pulmonare sau mediastinale etc.).

Manifestări clinice

- Dispnee, predominant expiratorie.
- Raluri uscate ronflante și sibilante, în unele cazuri – respirație zgomotoasă, șuierătoare („wheezing”).
- În obstrucția bronșică moderată, inspecția, palparea și percuția pot fi normale.
- În obstrucția severă:
 - torace destins de hiperinflație,
 - amplitudine redusă a mișcărilor respiratorii,
 - diminuare (până la abolire) a transmiterii vibrațiilor vocale,
 - hipersonoritate pulmonară la percuție,
 - bazele pulmonare coborâte considerabil.

Teste funcționale:

- VEMS (Volumul expirator maxim pe secundă) < 80%;
- Indicele Tiffeneau (VEMS/CV) < 0,70 sau (VEMS/CV x 100) < 70% (Notă: CV – capacitatea vitală);

- Volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală – crescute sau normale;
- Capacitatea vitală – normală sau micșorată.

Lista bolilor și stărilor patologice ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindromului bronhoobstructiv

Întâlnite mai des:

- Bronhopneumopatia obstructivă cronică
- Astmul bronșic
- Bronșita acută
- Insuficiența cardiacă stângă și edemul pulmonar

Întâlnite mai rar:

- Bronșiectaziile
- Carcinomul bronșic și tumorile bronhopulmonare benigne
- Fibroza chistică
- Aspirația de corpi străini

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR ȘI AL STĂRILOR PATOLOGICE CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROM BRONHOOBSTRUCTIV

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Definiție

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune frecventă, care poate fi prevenită și tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer ca urmare a anormalităților căilor respiratorii și/sau alveolare, cauzate, de obicei, de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive.

Generalități

Majoritatea pacienților cu BPOC prezintă caracteristici atât de bronșită cronică obstructivă, cât și de emfizem pulmonar. Bronșita cronică reprezintă o inflamație cronică a bronhiilor ce se manifestă prin tuse și expectorație cel puțin 3 luni/an, minimum 2 ani consecutiv. Emfizemul pulmonar este definit anatomic ca o lărgire permanentă anormală a spațiilor aeriene distale de bronhiiolele terminale, cu distrugerea pereților alveolari și fără fibroză evidentă.

Deși bronșita cronică și emfizemul pulmonar nu mai sunt incluse în definiția BPOC prezentată de GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), ele sunt trecute în revistă în acest capitol pentru o prezentare mai clară a patologiilor ce constituie BPOC.

BRONȘITA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Tabloul clinic

Bronșita cronică obstructivă se manifestă clinic prin:

- debut insidios, ce se caracterizează prin tuse periodică cu expectorație mucoasă sau mucopurulentă (în acutizare), care cu timpul se manifestă tot mai frecvent și devine permanentă;
- dispnee expiratorie;
- evoluție cu remisiuni și acutizări (îndeosebi în anotimpurile reci) caracterizate prin accentuarea dispneei, schimbarea caracterului sputei, din mucoasă albicioasă în gălbuie-verzuie purulentă, și creșterea cantității sale;
- cianoză difuză (în stadiile avansate);
- expir prelungit;
- hipersonoritate pulmonară (în stadiile avansate, în asociere cu emfizem pulmonar);
- raluri uscate, sibilante și ronflante;

Paraclinic

Radiografia plămânilor poate fi normală sau cu accentuarea desenului pulmonar.

Examenul hematologic poate evidenția: leucocitoză cu devierea formulei spre stânga, mărirea VSH.

Examenul sputei indică caracterul ei și prezența florei microbiene.

Bronhoscopia (se efectuează la necesitate, cu scop de diagnostic diferențial) permite constatarea prezenței și caracterului inflamației mucoasei bronhiilor.

Examenul ventilației pulmonare (spirografia):

- micșorarea VEMS;
- CV – normală sau micșorată;
- indicele Tiffeneau (VEMS/CV x 100) micșorat;

Examenul gazelor sangvine: la etapele avansate se poate instala hipoxemia (PaO_2 mai mică de 85 mm Hg), ulterior – hipercapnia (PaCO_2 mai mare de 45 mm Hg).

EMFIZEMUL PULMONAR

Emfizemul pulmonar reprezintă dilatarea permanentă și distrucția țesutului pulmonar distal de bronșiolele terminale. Poate fi primar (esențial) sau secundar.

Emfizemul pulmonar esențial (primar) se caracterizează prin distrugerea septelor interalveolare la nivelul celei mai mari părți a lobului și, în final, a întregului lob (emfizem pulmonar panlobular sau panacinar).

Tabloul clinic

Debut insidios, evoluție fără acutizări și remisiuni evidente, cu dispnee predominant expiratorie (cu buzele protruzionate) ce progresează lent, dar ireversibil.

Tuse periodică cu expectorație mucoasă sau mucopurulentă în cantitate mică.

Mărirea tuturor diametrelor toracice, coborârea bazelor pulmonare, limitarea mișcărilor toracelui în inspir profund, hipertrofia musculaturii respiratorii accesorii, trahee coborâtă (micșorarea distanței dintre cartilajul tiroid și furculița sternală), sunet timpanic la percuție, diminuarea murmurului vezicular, expir prelungit, raluri uscate.

Absența cianozei în contrast cu dispnee pronunțată: bolnavi „pink puffers” (dispneici roz).

Adesea, bolnavii cu emfizem sever, scad progresiv în greutate.

Semne de cord pulmonar cronic – la etapele avansate, terminale.

Paraclinic

Deficit de alfa-1-antitripsină în sânge și lavajul bronșic.

Hemoleucograma, de regulă, este normală.

Radiografia pulmonară: hipertransparență pulmonară cu siluetă cardiacă mică, coborârea și aplatizarea hemidiafragmelor cu mișcări extrem de reduse, lărgirea spațiului retrosternal > 3 cm, diminuarea desenului pulmonar la periferia plămânilor, leziuni buloase predominant la baze.

Spirografia: sindrom obstructiv (VEMS < 80% și indicele Tiffeneau < 70%), CV scăzută, CPT normală sau crescută, VR mărit.

Gazometria: difuziunea alveolocapilară a gazelor foarte scăzută, hipoxemie absentă sau moderată, normocapnie.

Emfizemul pulmonar secundar apare în zona pulmonară aflată în contact cu bronșiola terminală, deci în centrul lobului (acinului) pulmonar (emfizem pulmonar centrolobular sau centroacinar). Parenchimul pulmonar și vasele sunt distruse în porțiunea centrală a lobului, lăsând neafectate alveolele și vasele din restul lobului.

Este o complicație a bolilor cronice bronhoobstructive: bronșita cronică obstructivă, astmul bronșic etc.

Tabloul clinic

Debut insidios pe fond de o maladie cronică bronhoobstructivă (bronșită cronică obstructivă, astm bronșic etc.), cu dispnee expiratorie ce progresează lent, dar ireversibil, se accentuează în acutizare și scade în remisiune.

Tuse cu expectorație (caracterul sputei depinde de procesul inflamator din bronhii).

Mărirea tuturor diametrelor toracice, coborârea bazelor pulmonare, limitarea mișcărilor toracelui în inspir profund, sunet timpanic la percuție, diminuarea murmurului vezicular, expir prelungit, raluri uscate.

Este posibil hipocratismul digital.

Cianoză difuză pronunțată: bolnavi „blue bloaters” (cianotici, buhăiți).

Semne de cord pulmonar cronic.

Paraclinic

Hemograma: este posibilă o poliglobulie.

Radiografia pulmonară: hipertransparență pulmonară, coborârea diafragmului cu mișcări reduse, diminuarea desenului pulmonar la periferia plămânilor.

Spirografia: sindrom obstructiv (VEMS < 80% și indicele Tiffeneau < 70%), CV scăzută, CPT normală sau crescută, VR mărit.

Gazometria: hipoxemie, hipercapnie.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Pacienții cu BPOC prezintă, de obicei, o combinație de semne și de simptome de bronșită cronică și de emfizem pulmonar. De regulă, bolnavii se adresează la medic în a cincea sau a șasea decadă de viață, mai rar în vârstă mai tânără, deși manifestările bolii, precum tusea cu expectorație și dispneea, îi deranjează timp de 10 sau mai mulți ani.

Pe măsură ce boala progresează, tabloul clinic se manifestă în funcție de predominanța bronșitei obstructive cronice sau a emfizemului pulmonar. Se descriu două tipuri (forme) de BPOC, denumite istoric „pink puffers” („dispneici roz” sau tip A, în cazul prevalenței emfizemului pulmonar) și „blue bloaters” („cianotici buhăiți” sau tip B, când prevalează bronșita obstructivă cronică) (tab. 7.1).

Tabelul 7.1

Manifestările BPOC în funcție de tipul maladiei

BPOC de tip emfizematos (A)	BPOC de tip bronșitic (B)
Istoric de dispnee, evoluție fără acutizări și remisiuni evidente, progrese lente, ireversibilă	Istoric de bronșită, evoluție cu acutizări și remisiuni
Scădere ponderală	Aparent bine nutrit
Torace dilatat, hipersonor la percuție	Torace dilatat mai puțin sau normal, sonoritate puțin crescută sau normală
Murmur vezicular diminuat	Raluri bronșice frecvente
Radiologic: siluetă cardiacă normală sau mică și semne de emfizem panacinar	Radiologic: siluetă cardiacă mărită spre dreapta, hiluri mărite prin hipertensiunea pulmonară; eventual desen pulmonar accentuat
Absența cianozei	Cianoză de tip central cu extremități calde
De obicei, lipsesc semnele de insuficiență cardiacă dreaptă; apar în ultimul an de viață	Episoade frecvente de insuficiență cardiacă
Hematocrit < 55%	Hematocrit > 60%
PaO ₂ puțin scăzut	PaO ₂ < 50-60 mm Hg
Normo- sau hipocapnie	Hiperapnie PaCO ₂ > 45 mm Hg

BPOC de tipul A (emfizematos) se întâlnește rar, iar cel de tipul B (bronșitic) mai des. Majoritatea pacienților cu BPOC au dovezi patologice ale ambelor afecțiuni.

ASTMUL BRONȘIC

Definiție

Astmul bronșic este definit ca inflamație cronică a căilor aeriene cu implicarea a numeroase celule (eozinofile, limfocite T, macrofage, mastocite, epitelocite, fibre musculare netede etc.) și mediatori. Apare la indivizii cu susceptibilitate genetică și se manifestă prin obstrucție bronșică parțial sau complet reversibilă, spontan sau prin tratament, și în care se manifestă sindromul de hiperreactivitate bronșică la

stimuli variați. Din punct de vedere clinic, astmul bronșic se manifestă prin accese de dispnee, de tuse, de wheezing.

Generalități

Sunt cunoscute mai multe forme de astm bronșic:

- astm bronșic extrinsec (alergic, atopic) – forma de astm ce apare după sensibilizarea la diferiți alergeni (de origine vegetală, animală, mai rar produși chimici). Pacienții cu această formă de astm frecvent au antecedente personale sau familiale de boli alergice precum rinită, urticarie, eczemă.
- astm bronșic intrinsec (nonalergic) apare, de obicei, la persoanele adulte, fără antecedente de boli alergice.
- astm bronșic profesional – cauzat de contactul la serviciu cu agenții sensibilizanți cunoscuți sau presupuși
- astm bronșic provocat de efort fizic – criza de astm apare, de obicei, peste 5-10 minute după întreruperea efortului (foarte rar în timpul efortului)
- astm bronșic tusiv – o formă clinică particulară mai rară a astmului în care simptomul dominant (uneori unicul) este tusea neproductivă, chinuitoare („spastică”), cu evoluție recurentă și dominantă nocturnă
- astmul bronșic aspirinic (astmul cu intoleranță la aspirină și antiinflamatoare nesteroidiene) – formă particulară de astm caracterizată prin exacerbarea bolii după administrarea de aspirină sau de alte antiinflamatoare nesteroidiene

Tabloul clinic

Astmul bronșic evoluează cu acutizări și remisiuni. În acutizare distingem criza de astm bronșic și intervalele libere dintre crize. În unele cazuri, acutizarea se poate complica cu stare de rău astmatic (*status asthmaticus*), care reprezintă o complicație severă a astmului.

Criza de astm bronșic poate apărea după un contact cu alergenii, cu factori iritanți nespecifici sau fără o cauză aparentă („din senin”). Ea poate fi anunțată de prodrome: strănut, gâdilătură în gât, senzație de arsură pe trahee etc. Ulterior se instalează dispnee expiratorie, tuse seacă spasmodică și respirație zgomotoasă, șuierătoare (wheezing). Pacientul ia o poziție șezândă, fixând mâinile de marginea patului sau scaunului pentru a antrena musculatura respiratorie accesorie. Aceasta este bradipneic, cu torace cu toate diametrele mărite, cu fosele supraclaviculare bombate. La percuție poate fi prezentă o hipersonoritate pulmonară, bazele plămânilor coborâte, se observă hipomobilitatea lor. Auscultativ respirația este aspră, cu expir prelungit, cu raluri sibilante și ronflante diseminate. Criza se termină prin tuse cu expectorație „eliberatoare”, cu eliminare de spută gelatinoasă, albă.

În intervalul dintre crizele de astm bronșic ventilația pulmonară poate fi normală, iar astmul bronșic nu poate fi dovedit decât prin teste farmacologice de provocare (testul cu acetilcolină, cu alergeni).

În starea de rău astmatic, criza de astm bronșic este severă și se prelungeste pe parcurs de ore sau de zile întregi, fiind însoțită de insuficiență respiratorie gravă. Se caracterizează prin dispnee foarte pronunțată cu tahipnee, scurtarea ambelor faze

respiratorii (expirul lung al astmului bronșic este mai puțin probabil), cianoză difuză, transpirație. Pacientul devine confuz și epuizat. Se observă o discordanță dintre respirația puțin zgomotoasă și puțin șuierătoare, și severitatea tabloului clinic. Auscultativ – teritorii cu respirație atenuată sau lipsa ei și a ralurilor (se explică prin obliterare bronșiolară severă și completă), tahicardie și aritmii cardiace posibile. Se constată hipotensiune arterială, până la colaps, și semne de cord pulmonar acut.

BRONȘITA ACUTĂ

Bronșita acută poate evolua fără obstrucție bronșică sau cu sindrom bronhoobstructiv. În evoluție cu dereglarea permeabilității bronhiilor apare necesitatea de diferențiere de alte maladii ce decurg cu sindrom bronhoobstructiv.

Tabloul clinic

Boala are un debut acut, de obicei precedat de o infecție a căilor respiratorii superioare (rinită, faringită, laringită), cu indispoziție, dureri sau arsuri retrosternale (în traheobronșite), răgușeală, febră până la 38 °C, uneori frisoane, mialgii, transpirații. Din primele zile se instalează tuse seacă, chinuitoare, ulterior – cu expectorație, de regulă mucopurulentă, dispnee expiratorie, expir prelungit, la auscultație – raluri uscate, sibilante și ronflante, ulterior umede (după scăderea viscozității sputei).

Paraclinic

Radiograma plămânilor poate fi normală sau poate indica accentuarea desenului pulmonar (se efectuează pentru excluderea altor patologii pulmonare, în primul rând a pneumoniei). Examenul hematologic: mărirea VSH, leucocitoză cu devierea formulei spre stânga sau leucopenie în infecțiile virale.

TUBERCULOZA BRONHIILOR

Obstrucția bronșică poate fi cauzată de acumularea de mase cazoase în lumenul bronhiilor. Tabloul clinic și diagnosticul tuberculozei este descris în capitolul despre diagnosticul diferențial în sindromul de condensare pulmonară.

FIBROZA CHISTICĂ

Definiție

Fibroza chistică (mucoviscidoza) este o afecțiune monogenică cu transmitere autozomal recesivă, cu evoluție cronică progresivă, provocată de mutații în gena CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).

Generalități

Fibroza chistică este potențial letală. În această maladie se produce alterarea transportului clorurilor la nivelul glandelor mucoase și seroase. Fibroza chistică

afectează celulele care produc mucus, transpirație, sucuri și enzime digestive, astfel că principalele organe ce se afectează sunt pancreasul și plămâni. Manifestările maladiei se instalează în copilărie, în primul an de viață, progresând ulterior.

Suspiciunea de fibroză chistică apare în prezența unui tablou clinic bronhopulmonar cronic și a semnelor digestive cronice.

Tabloul clinic

Sindromul bronhoobstructiv în fibroza chistică se realizează în bronhiile mici și este condiționat de secreții vâscoase, aderente și component infecțios bacterian, de inflamație bronșică cu bronhospasm.

Manifestări respiratorii sunt: tuse cu expectorații abundente, purulente, uneori spută fetidă; hemoptizii; insuficiență respiratorie progresivă; dispnee la efort, respirație șuierătoare (wheezing) recurentă cu expir prelungit; pneumonii recurente; dureri toracice; diametrul toracic anteroposterior crescut; cianoză; sunet timpanic la percuția cutiei toracice; hipocratism digital posibil.

Manifestările gastrointestinale sunt cauzate preponderent de insuficiența pancreatică exocrină produsă prin acumularea de dopuri de mucus în canalele pancreatice cu obstrucția lor. Se manifestă prin tulburări de motricitate digestivă: ileus meconial, distensiune abdominală, flatulență, obstrucție intestinală, diaree cronică de tip steatoree sau constipație cronică și prolaps rectal, dureri abdominale recurente, piele uscată, icter, sângerare gastrointestinală, hepatosplenomegalie.

Alte manifestări posibile: diabet zaharat insulinonecitant cauzat de fibroza pancreatică, polipoză nazală, artropatii inflamatorii, deteriorări neurologice (ataxie, poliradiculonevrită), dezvoltare sexuală secundară întârziată și amenoree, sterilitate masculină etc.

Paraclinic

Investigații paraclinice care pot fi utile pentru diagnosticul fibrozei chistice: radiografia pulmonară (opacități alveolare nesistematizate, imagini areolare de dilatații bronșice); analize uzuale precum hemoleucograma (anemie, leucocitoză), probe hepatice etc.; probe funcționale ventilatorii (sindrom obstructiv sever, hiperreactivitate bronșică); analiza gazelor sangvine ($\text{PaO}_2 \downarrow$, $\text{SaO}_2 \downarrow$); examen citobacteriologic (colonizare a sputei cu: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*); examenul enzimelor pancreatice și grăsimilor în scaun (steatoree); ecografie abdominală; examenul tranzitului baritat și endoscopia digestivă pentru evidențierea refluxului gastroesofagian ș.a.

Pentru **confirmarea diagnosticului** se va recurge la:

- testul sudorii care constă în determinarea concentrației de clor în secreția sudorală, la nivelul antebrațului, obținută prin stimulare cu pilocarpină. Testul se consideră pozitiv la valori mai mari de 60 mmol/l (valoarea normală < 40mmol/l). Testul trebuie repetat: mai multe rezultate pozitive cresc certitudinea diagnostică;
- ancheta genetică a pacientului, a părinților etc.;
- teste genetice – evidențierea mutației F508 de pe genele ce codifică proteina CFTR.

BRONȘIECTAZIILE

Definiție

Bronșiectaziile reprezintă o dilatație permanentă și ireversibilă a calibrului bronhiilor, cu distribuție limitată sau difuză. Bronșiectaziile pot fi asociate cu o hipersecreție bronșică și alterarea mecanismelor de clearance mucociliar.

Generalități

Din punct de vedere anatomic, bronșiectaziile se clasifică în: cilindrice (bronhii dilatate uniform), varicoase (sau moniliforme) și saciforme (sau chistice).

Tabloul clinic

Caracteristicile clinice sugestive sunt următoarele: evoluție cronică cu dispnee expiratorie, tuse cu spută mucopulentă sau purulentă abundentă, hemoptizii ocazionale, trei sau mai multe infecții pulmonare recurente (*Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus spp.*).

Paraclinic

Tomografia computerizată de rezoluție înaltă a organelor cutiei toracice evidențiază prezența căilor respiratorii dilatate, îngroșarea pereților bronhiilor, absența reducerii progresive a calibrului bronhiilor și semnul inelar (diametrul bronhiilor este mai mare decât diametrul arterei adiacente). În genere, aspectele imaginii tomografice sunt multiple și variază în funcție de tipul morfologic.

Bronhoscopia este utilă pentru detectarea bronșiectaziei, obținerea secrețiilor pentru cultură și pentru tratament.

CARCINOMUL BRONȘIC ȘI TUMORILE BRONHOPULMONARE BENIGNE

Carcinomul și adenomul bronșic pot cauza obstrucție în cazurile dezvoltării lor intrabronșice. Tumorile pulmonare benigne, crescând în volum, duc la compresiunea bronhiilor și prin aceasta provoacă obstrucția lor. Informație mai amplă a diagnosticului diferențial cu tumorile bronhopulmonare este prezentată în capitolul cu privire la diagnosticul diferențial în sindromului de condensare pulmonară.

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ STÂNGĂ ȘI EDEMUL PULMONAR

Aproximativ fiecare al patrulea pacient cu insuficiență cardiacă stângă prezintă semne de obstrucție bronșică: dispnee expiratorie sau mixtă, posibil respirație șuierătoare, raluri sibilante la auscultație.

Pentru diagnostic și diagnosticul diferențial se va lua în considerare anamnezicul bolii (cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, valvulopatii etc.). Obiectiv – semne caracteristice patologiilor sistemului cardiovascular: acrocianoză, dispnee

cu ortopnee, edem pulmonar, tensiune arterială ridicată, diverse dereglări de ritm cardiac (de exemplu, fibrilație atrială) etc.

Un marker biologic important al insuficienței cardiace este creșterea nivelului BNP (peptidul natriuretic de tip B) în ser. La ECG: dereglări de ritm cardiac, semne de hipertrofie a ventriculului stâng, semne de infarct miocardic etc.

Radiografia toracică poate evidenția: congestia venoasă pulmonară, linii Kerley A și B, efuziunea pleurală, edeme interstițiale și alveolare.

La EcoCG poate fi evidențiată fracția de ejeție redusă a ventriculului stâng, dilatarea cavităților cardiace (în special a celor stângi), prezența zonelor de hipokinezie, a defectelor cardiace valvulare etc.

Tratamentul bolii de bază, în special cu diuretice, duce la o dinamică pozitivă a tabloului clinic și paraclinic, și la ameliorarea permeabilității bronhiilor.

OBSTRUȚIA BRONȘICĂ LOCALĂ

În obstrucția locală prin aspirație de corp străin sau tumoare, principalele caracteristici includ: respirație șuierătoare, respirație scurtă și stridor ocazional. Dacă corpul străin se află pe calea aeriană periferică, apare respirație diminuată localizată sau colapsul țesutului pulmonar distal. Radiografia și tomografia computerizată a toracelui demonstrează semne de atelectazie. Tomografia computerizată a toracelui și bronhoscopia permit constatarea aspirației de corp străin sau a tumorii endobronșiale.

Punctele-cheie de orientare în diagnosticul diferențial al unor maladii manifestate prin sindromul bronhoobstructiv sunt prezentate în tabelul 7.2.

Tabelul 7.2

Puncte-cheie de orientare în diagnosticul diferențial în sindromul bronhoobstructiv

Diagnostic	Caracteristici clinice sugestive	Caracteristici paraclinice sugestive
BPOC	Debut la maturitate. Progresare lentă a simptomelor (dispnee, tuse cu expectorație). Istoric lung de fumat	VEMS/CVF < 0,7. Limitare ireversibilă a permeabilității bronhiilor (mărirea VEMS < 12-15% după administrarea inhalatorie a unui bronhodilatator). Difuziunea alveolocapilară frecvent este scăzută
Astmul bronșic	Debut la vârstă tânără, frecvent în copilărie. Simptome cu variații zilnice, frecvent în cursul nopții sau dimineața devreme. Istoric familial de astm	Limitare reversibilă a permeabilității bronhiilor (mărirea VEMS > 12-15% după administrarea inhalatorie a unui bronhodilatator). Difuziunea alveolocapilară este normală sau mărită. În perioada dintre crize și în remisiune, permeabilitatea bronhiilor poate fi normală. Test pozitiv cu acetilcolină sau cu alergeni
Bronșiectaziile	Tuse cronică cu expectorație de spută purulentă în cantități mari. Asociere frecventă cu infecții bacteriene. Raluri ronflante, buloase, de calibru diferit. Hipocratism digital	Dilatare a bronhiilor și îngrosare a pereților bronșici la radiografia și tomografia computerizată a toracelui

Continuare

Diagnostic	Caracteristici clinice sugestive	Caracteristici paraclinice sugestive
Tuberculoza	Debutul bolii la orice vârstă, contact cu bolnavi de tuberculoză pulmonară, prevalența locală înaltă a tuberculozei	Radiografia toracică: infiltrat (infiltrate) sau leziuni nodulare pulmonare. Confirmare bacteriologică
Tumorile bronhopulmonare	Tabagism de durată, inhalare de pulberi în mediul profesional (de exemplu, pulberea de azbest), tuse, hemoptizii, dispnee, durere toracică, raluri sibilante	Radiografie: opacități de diverse forme. Celule atipice în spută sau în lavajul bronșic. Bronhoscopie: vizualizarea și biopsia cancerului proximal
Fibroza chistică	Boala debutează în copilărie. Se manifestă prin tuse cu expectorații abundente, purulente, uneori spută fetidă; hemoptizii; insuficiență respiratorie progresivă; pneumonii recurente; malabsorbție; ileus meconial; sinuzite etc.	Anchetă genetică sugestivă a pacientului, a părinților. Testul sudorii și teste genetice pozitive
Insuficiență cardiacă congestivă	Istoric de maladie cardiovasculară. Semne caracteristice patologiilor sistemului cardiovascular: acrocianoză, dispnee cu ortopnee, edem pulmonar, tensiune arterială ridicată, diverse dereglări de ritm cardiac (de exemplu, fibrilație atrială) etc. Raluri bazale buloase de calibrul mic	Examen radiologic: cord dilatat. EcoCG: reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng, valvulopatii, cord dilatat etc. Testele funcționale ale ventilației pulmonare demonstrează prevalența restricției de volum asupra limitării permeabilității bronhiilor

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Astmul bronșic la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2013, 55 p.
2. Bronhopneumopatia cronică obstructivă Protocol clinic național. Chișinău, 2020, 47 p.
3. Bronșiectaziile la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2017. 49 p.
4. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
5. Current Medical Diagnosis & Treatment. Fifty-eight edition. Edited by Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee and Michael W. Rabow. McGraw-Hill Education, 2019, 1904 p.
6. Differential diagnosis in internal medicine. From Symptom to Diagnosis / Edited by Walter Siegenthaler. Stuttgart, New York, 2007. 1104 p.
7. Țerna E., Matcovschi S. Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Chișinău, 2013, 34 p.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). 215 p. [Citat 18.02.2022]. Disponibil pe Internet la adresa: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022 Report), 165 p. [Citat 18.02.2022]. Disponibil pe Internet la adresa: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf
10. Matcovschi S., Țernă E. Explorările funcționale ale sistemului respirator. Chișinău, 2003, 30 p.
11. Pneumologie / Victor Botnaru. – Chișinău, 2009. 732.

REVĂRSATUL PLEURAL

Generalități

Revărsatul pleural reprezintă o acumulare intrapleurală de lichid, liber (în marea cavitate) sau închisat, secundar unor dezechilibre între producerea și reabsorbția de lichid la nivel pleural. Aceste dezechilibre sunt expresia afectării pleurale și a numeroase afecțiuni pulmonare și extrapulmonare. Acumularea rapidă sau în cantitate mare a lichidului constituie o urgență deoarece poate produce insuficiență respiratorie acută cu caracter restrictiv prin compresiunea pe care o exercită asupra plămânului subiacent și prin deplasarea mediastinului.

Incidența bolii este subestimată, deoarece sunt numeroase situațiile când se diagnostichează doar boala de bază, fără a se identifica și afectarea pleurală secundară. Cele mai frecvente cauze fiind: insuficiența cardiacă decompensată, pneumoniile și embolia pulmonară.

Ce este pleura și care este funcția acesteia în organismul nostru?

Pleura este o **membrană seroasă** alcătuită din două foițe: **pleura parietală** (aderentă de pereții cavității toracice) și **pleura viscerală** (acoperă suprafața plămânilor și căptușește fisurile interlobulare). Între cele două foițe se creează un spațiu virtual numit **cavitatea pleurală**. În mod normal, la nivelul cavității pleurale există doar o cantitate foarte mică de lichid (0,1-0,2 ml/kg) care îndeplinește două funcții importante:

- asigură alunecarea ușoară a foițelor pleurale în cursul mișcărilor respiratorii, scăzând semnificativ forța de frecare
- permite păstrarea plămânilor „lipiți” de peretele toracic, realizând o expansiune optimă a țesutului pulmonar

Pleura viscerală este vascularizată din arterele bronșice, iar pleura parietală – din arterele intercostale și mamare interne.

Rolul pleurei: participă la răspunsul organismului la agresiunile locale (infecție, inflamație, tumori, particule inhalate – azbest); participă la denajul lichidului pleural și a produselor de degradare.

În mod normal, lichidul pleural provine din următoarele surse: capilarele pleurei parietale, spațiul interstițial pulmonar prin pleura viscerală sau din cavitatea peritoneală prin micile orificii ale diafragmului. Drenajul lichidului pleural are loc în întregime în pleura parietală și este inițiat în spațiile limfatice submezoteliale. Acest turnover al lichidului pleural depinde nu numai de balanța dintre presiunile hidrostatică și coloidosmotică, ci și de permeabilitatea capilarelor și a membranei mezoteliale. Absorbția conținutului cavității pleurale în sistemul limfatic al pleurei parietale este întotdeauna mai mare decât filtrarea, limfaticele având o capacitate de absorbție de 20 de ori mai mult lichid decât se formează. Astfel, în condiții fiziologice, cavitatea pleurală este un spațiu potențial ocupat de o cantitate minimă de lichid. Drept urmare, revărsatul pleural se formează fie când există un exces de

formare a sa (din spațiile interstițiale pulmonare, din pleura parietală sau din cavitatea peritoneală), fie când scade capacitatea de absorbție a limfaticelor. Pentru a determina originea revărsatelor pleurale, se utilizează și diferențierea clasică între transsudate și exsudate.

Transsudatele (sărace în proteine) se formează prin scurgerea lichidului de-a lungul unor bariere intacte ca urmare a dezechilibrului dintre presiunea hidrostatică și presiunea oncotică la nivelul acestor bariere:

1. Creșterea presiunii hidrostatice în capilarele pulmonare (insuficiența cardiacă congestivă globală, sindrom de venă cavă superioară, încărcare hidrică);
2. Scăderea presiunii oncotice (hipoalbuminemii severe);
3. Scăderea presiunii pleurale (atelectazii importante);
4. Trecerea lichidului din cavitatea peritoneală (ascită);

Exsudatele (bogate în proteine) se formează prin scurgerea lichidelor și proteinelor la nivelul unor bariere anormale cu creșterea permeabilității acestora:

1. Creșterea permeabilității capilare sau apariția de microleziuni capilare (traumatisme, neoplazii, inflamații, infecții, hipersensibilitate la medicamente, uremie, pancreatită);
2. Alterarea permeabilității pleurale (inflamație, neoplazie, embolie pulmonară);
3. Scăderea capacității de reabsorbție (pahipleurită);
4. Blocaj limfatic la nivel pleural (sechele post-radioterapie) sau mediastinal

Clasificarea pleureziilor

1) În funcție de compoziția lichidului pleural:

- exsudat;
- transsudat.

2) În funcție de procesul patologic de bază:

- secundar unei afecțiuni pulmonare;
- secundar unei afecțiuni extrapulmonare.

3) În funcție de evoluție:

- acute;
- cronice.

4) În funcție de localizare:

- pleurezia mării cavități;
- pleurezii închistate: apicală, costomarginală, diafragmatică, mediastinală, interlobară.

Cauzele transsudatului:

- insuficiență cardiacă congestivă;
- ciroză hepatică decompensată vascular;
- sindrom nefrotic;
- dializă peritoneală;
- hipalbuminemie (malnutriție);
- glomerulonefrită;
- sindrom de venă cavă superioară.

Cauzele exsudatului:

- boli neoplazice (neoplasm primitiv sau secundar);
- boli infecțioase (infecții bacteriene, fungice, parazitare, micobacteriene);
- embolie pulmonară;
- boli gastrointestinale: pancreatite acute sau cronice, abces subfrenic, abces hepatic, perforație de esofag, hernie diafragmatică;
- după chirurgie de by-pass coronarian;
- sindrom Dressler (pericardită postinfarct miocardic acut);
- afecțiuni în sfera genitală: sindrom de hiperstimulare ovariană, sindrom Meigs (asociază trei elemente: tumoră ovariană benignă, revărsat pleural și ascită), endometrioză;
- colagenoze: artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren, sindrom Churg – Strauss, granulomatoza Wegener;
- toxicitate medicamentoasă (Nitrofurantoin, Amiodaronă, Metotrexat, Metro-nidazol).

Simptome clinice

Durerea toracică – de obicei acută, intensă, foarte bine localizată și corespunde zonei afectate, deoarece pleura parietală este inervată de nervii intercostali. Durerea poate iradia la nivelul abdomenului superior, în hipocondrul drept sau stâng, cu excepția afectării pleurei diafragmatice, este inervată de nervul frenic și în aceste cazuri durerea iradiază la nivelul umărului. Durerea este accentuată de inspirul profund și tuse, fiind calmată de apnee sau de imobilizarea hemitoracelui respectiv. De asemenea, durerea se atenuează odată cu acumularea intrapleurală de lichid și poate fi calmată de decubitul lateral ipsilateral, lichidul pleural interpunându-se între cele două foițe inflamate ale pleurei.

Dispneea – intensitatea ei este dependentă mai ales de gradul de afectare anterioară a parenchimului pulmonar și mai puțin de volumul eșapamentului pleural. Astfel, lichidele pleurale ce nu produc iritația pleurei sau nu se formează în contextul unei afecțiuni parenchimoase pulmonare, sunt bine tolerate, dispneea fiind minimă sau moderată. O dispnee intensă, severă, cu semne de insuficiență respiratorie acută, trebuie să fie explicată printr-o atingere parenchimoasă.

Tusea – de obicei uscată, neproductivă, persistentă. Mecanismul de producere a tusei este secundar, atât iritării receptorilor pleurali, cât și compresiunii bronhiilor.

Examenul clinic

Palparea toracelui: aprecierea vibrațiilor vocale este utilă, deoarece odată cu acumularea lichidului pleural, transmisia acestor vibrații este abolită. Este un semn util pentru diferențierea de sindroamele de condensare parenchimoasă.

Percuția toracelui: apreciem matitate lemnoasă. Limita superioară a matității, determinată de volumul lichidului pleural, este utilă pentru alegerea locului de puncție sau de toracenteză.

Auscultația: abolirea murmurului vezicular în zonele corespunzătoare epanșamentului pleural. Uneori se poate auzi frecătura pleurală care apare când lichidul

este în cantitate mică, fie la început (în faza de acumulare), fie când lichidul este pe cale de resorbție sau după o toracotomie evacuatorie.

Semnele obiective pot lipsi sau sunt discrete în pleurezii mici sau pleurezii închistate.

Investigarea imagistică în revărsatele pleurale lichidiene

Deși clinica este foarte evocatoare, diagnosticul de revărsat pleural lichidian trebuie confirmat prin una sau mai multe investigații imagistice. Acestea permit o evaluare mai precisă a cantității de lichid, orientează punția pleurală și permit diagnosticul diferențial cu tumorile masive, atelectaziile complete, plăgile pleurale extinse etc. Când lichidul este în cantitate mare, diagnosticul radiologic este ușor, pe radiografia standard evidențiindu-se opacitatea bazală determinată de lichid, limitată superior de o linie cu concavitatea superior și intern (*linia Damoiseau*). Uneori se remarcă și deplasarea mediastinului de partea opusă. **Prezența de epansamente pleurale lichidiene în cantitate mică sau medie, acumulate intrapulmonar, este sugerată de** o ridicare a hemidiafragmului respectiv; vârful cupolei diafragmatice situat mai lateral decât ar trebui (în treimea laterală a hemidiafragmului și nu în centrul lui). Pe măsură ce cantitatea de lichid acumulată intrapleural crește, apare o opacitate a sinusurilor costodiafragmatice, inițial vizibilă pe o radiografie de profil la nivelul sinusului costodiafragmatic posterior.

Ecografia pleurală este utilă pentru precizarea caracterului lichidian al opacității detectate pe radiografia standard, precum și a zonelor de contact cu peretele toracic unde se poate realiza punția. Este *indicată* mai ales pacienților cu pleurezii în cantitate mică sau pleurezii închistate și în epansamentele lichidiene subpulmonare.

Tomografia computerizată nu trebuie utilizată de rutină. Poate fi indicată uneori pentru diagnosticul bolii de bază, deoarece permite un bilanț mai precis decât pe radiografia toracică a leziunilor parenchimotoase pulmonare (atelectazii, metastaze) și mediastinale.

Dacă examenul imagistic este obligatoriu pentru a confirma prezența unei pleurezii suspectate clinic, numai **examinarea lichidului pleural** obținut printr-o toracotomie poate preciza diagnosticul etiologic. Este de preferat ca punția pleurală să se efectueze sub ghidaj ultrasonografic, fapt ce reduce riscul complicațiilor (pneumotorax, punția pulmonară) și are avantajul detectării septurilor pleurale cu o mai mare acuratețe decât tomografia computerizată.

În principiu, nu există **contraindicații absolute** în realizarea unei punții pleurale, dacă aceasta este necesară pentru diagnostic, dar trebuie făcute câteva precizări:

- când pacientul prezintă tulburări grave de coagulare sangvină sau importante leziuni ale pielii în zona respectivă (dermatite buloase sau infecții cutanate cu posibilitate de însămânțare secundară a lichidului pleural), necesitatea punției pleurale se va evalua cu mare grijă;
- pacienții cu insuficiență renală severă (creatinemia > 6mg%) au un risc crescut de sângerare;
- trombocitopeniile severe (sub 30000/mm³) sunt o contraindicație pentru punție;

- riscul de pneumotorax crește în pleureziile minime, la care grosimea epanșamentului pleural în zona puncționată este de 1 cm sau mai mică.

Aspectul macroscopic al lichidului pleural, obținut în urma puncției pleurale, este util orientării diagnosticului etiologic (tab. 8.1).

Tabelul 8.1

Orientări în diagnosticul etiologic în funcție de aspectul macroscopic al lichidului pleural.

Aspect	Patologie
Serocitrin sau serohemoragic	<ul style="list-style-type: none"> • tuberculoză • infecție virală • infecție bacteriană la debut sau decapitată • colagenoze • transsudat
Purulent	<ul style="list-style-type: none"> • infecție bacteriană • artrită juvenilă
Hemoragic	<ul style="list-style-type: none"> • hemotorax • traumatisme • tumori • infecții: tuberculoza (rar) • boli de colagen • fistulă pancreaticopleurală
Lactescent	<ul style="list-style-type: none"> • pleurezie chiliformă

Din lichidul pleural se vor evalua inițial proteinele totale, lactat-dehidrogenaza (LDH), se vor face **colorații Gram și Ziehl-Nielsen**, determinări **citologice** și culturi **microbiologice**.

Examenul **citologic** poate fi esențial pentru diagnosticul etiologic al revărsatelor pleurale.

Eritrocitele în lichidul pleural, cu valori mai mari de 10000/mm³, se întâlnesc, de obicei, în exsudate, dar aspect rozat se poate întâlni în peste 15% din transsudate. Revărsatele pleurale cu un număr de eritrocite peste 100000/mm³ sugerează pleurezie neoplazică, postembolică sau traumatism. Cu aceste excepții, numărul de eritrocite în lichidul pleural nu are valoare semnificativă pentru diagnosticul etiologic.

Leucocitele în valori sub 1000/mm³ se observă în transsudate, iar valori peste 10000/mm³ în pleureziile parapneumonice, postembolice, neoplazice, tuberculoase și în bolile de colagen.

După centrifugarea lichidului pleural, la examinarea frotiului colorat, se pot găsi mai multe tipuri de celule, fiecare având semnificație diferită: celule mezoteliale și macrofage, limfocite, plasmocite, eozinofile, polinicele și celule maligne.

Celulele mezoteliale sunt celule normale, care provin din stuctura pleurei, iar macrofagele atât din celulele mezoteliale, cât și din monocitele circulante. Celule mezoteliale se întâlnesc, în special, în transsudatele vechi și pot fi confundate cu celule maligne, fiind absente în revărsatele parapneumonice complicate și în cele de origine tuberculoasă.

Limfocitele în proporție mai mare de 50% în lichidul pleural sugerează etiologia tuberculoasă sau malignă. Limfocitoza se poate întâlni și în pleurezii virale, uneori și în cele cardiace.

Plasmocitele se găsesc rar în exsudatul pleural. Prezența lor numeroasă apare în mielomul multiplu. O plasmocitoză pleurală de peste 50% se atestă în pleureziile neoplazice, tuberculoase și postembolice.

Eozinofilele, într-o proporție mai mare de 10%, definesc o pleurezie cu eozinofile și poate fi însoțită sau nu de o eozinofilie sangvină. Eozinofile în lichidul pleural se întâlnesc în boli parazitare, boli fungice, pleurezii hemoragice (infarct pulmonar, neoplasm), pleurezii virale sau parapneumonice pe cale de vindecare.

Celule maligne se întâlnesc în peste 60 % din pleureziile neoplazice și trebuie corect diferențiate de celulele mezoteliale modificate de inflamație prin centrifugarea lichidului pleural anticoagulat și eventual refrigerat.

Cele mai utilizate pentru a separa exsudatele de transsudate sunt criteriile lui **Light** ce se bazează pe măsurarea nivelurilor serice și pleurale ale LDH și ale proteinelor. După Light, lichidul pleural este un exsudat dacă sunt îndeplinite unul sau mai multe din criteriile prezentate în tabelul 8.2.

Tabelul 8.2

Caracteristica lichidului transsudat și exsudat

Parametrii	Transsudat	Exsudat
Proteine totale	< 30 g/l	> 30 g/l
Raport proteine pleurale/ proteine serice	< 0,5	> 0,5
LDH pleural	< 200 Un	> 200 Un
Raportul LDH pleural/ LDH seric	< 0,6	> 0,6

Există și alți indici utilizați pentru **diferențierea pleureziilor exsudative**:

- ✓ colesterolul pleural peste 60 mg/dl;
- ✓ bilirubina pleurală/bilirubina serică > 0,6;
- ✓ celularitate > 1000/mm³;
- ✓ viscozitatea > 1,6;
- ✓ densitatea > 1015;
- ✓ reacția Rivalta pozitivă.

Diferențierea exsudatelor de transsudate este necesară pentru prognozarea pașilor următori. Dacă lichidul este un transsudat, poate fi începută terapia bolii de bază, incluzând în mod obligatoriu și diuretice. Dacă lichidul este un exsudat, investigațiile necesare pentru elucidarea etiologiei sunt uneori extrem de laborioase.

Alte elemente, prezente în lichidul pleural, pot indica la:

- ✓ **ADA** (adenozin deaminaza) > 45 UI/ml – TBC, neoplazii, artrită reumatoidă;
- ✓ **Glucosa** scăzută (< 60 mg/dL) – TBC, boli maligne, hemotorax, revărsat pleural parapneumonic;
- ✓ **Amilaza** crescută – pancreatita acută și cronică, cancer pancreatic, tumorile glandelor salivare.

Analiza bacteriologică a lichidului pleural. Pneumoniile sunt asociate cu exsudat pleural în peste 57% din cazuri, fiind cea mai frecventă cauză de revărsat pleural la tineri. Bacteriologia infecției pleurale variază în funcție de pneumoniile comunitare sau nozocomiale. Toracocenteza este esențială pentru diagnosticul infecției pleurale. Aspirația poate fi dificilă în empiem și în pleureziile închistate. În

astfel de cazuri ultrasonografia toracică este utilă pentru aprecierea localizării lichidului pleural.

Diagnosticul este confirmat cu un lichid pleural purulent și/sau prezența microbilor în frotiu sau în cultură. Când aceste criterii nu sunt îndeplinite, atunci prezența clinică a pacientului asociată cu un pH < 7,20 este sugestivă pentru infecția pleurală. Exsudatele închistate și / sau o infecție cu *Proteus mirabilis*, precum și posibilitatea de a aspira un lichid cu un pH >7,20 nu ar trebui să excludă un exsudat parapneumonic complicat, care poate fi susținut și de creșterea LDH pleural (>1000UI/L) și glucoză scăzută (<35mg/dL).

Cauze comune ale pneumoniilor comunitare sunt: *Streptococcus milleri*, *Streptococcus pneumoniae*, stafilococii, uneori asocieri cu anaerobi. Alte organisme responsabile, dar mai puțin comune, sunt: alte tipuri de streptococi, enterobacterii, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeroginoza*, Nocardia și tuberculoza. Infecțiile nozocomiale, în special din cauza pneumoniei, intervențiilor chirurgicale, traumatismelor sau procedurilor pleurale, au cauze frecvente: *Staphylococcus aureus* meticilin-rezistent sau enterobacteriile.

În exsudatele tuberculoase, frotiurile și cultura au un randament redus (10 -20% și respectiv 25-50%). Cultura lichidului pleural și biopsia îmbunătățesc randamentul de diagnostic până la 90%. ADA (adenozin deaminaza) poate fi crescută, dar este nespecifică sau negativă în infecția cu HIV dar are valoare în zonele înalt endemice. În asociere cu limfocitele crescute, ADA are 95% sensibilitate și 89% specificitate în pleureziile tuberculoase. Tratamentul antituberculos este rezonabil de luat în considerare în cazul revărsatelor pleurale recurente nediate diagnosticate, cu un test pozitiv la tuberculină (pozitiv în 70% din exsudatele tuberculoase) și cu un exsudat limfocitar.

Revărsatele din insuficiența cardiacă. Insuficiența cardiacă stângă este cea mai frecventă cauză de transsudat și, probabil, una dintre cele mai frecvente cauze de pleurezie în general. Ea se produce prin creșterea presiunii hidrostatice, ceea ce face lichidul, acumulat în exces în spațiile interstițiale pulmonare, să se scurgă de-a lungul pleurei viscerale. Localizează preferențial în dreapta, uneori bilateral, se asociază cu cardiomegalia. Scopurile tratamentului sunt scăderea hipertensiunii pulmonare venoase și îmbunătățirea performanțelor pompei cardiace, deziderate care se realizează cel mai bine prin utilizarea diureticelor.

Toracocenteza diagnostică se impune în următoarele cazuri: revărsatul nu este bilateral și comparabil ca dimensiuni; bolnavul este febril sau prezintă junghi toracic; revărsatul persistă în pofida unui tratament diuretic bine condus, pentru a verifica dacă este vorba în mod real de un transsudat.

NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) este un marker sensibil atât pentru insuficiența cardiacă sistolică, cât și pentru cea diastolică. Nivelurile acestuia în sânge și în lichidul pleural corelează strâns și ambele sunt recomandate pentru a diferenția transsudatul din insuficiența cardiacă de alte transsudate, precum și de exsudate, atunci când criteriile lui Light sunt neclare.

Hidrotoraxul hepatic. Revărsatul pleural se întâlnește cu o incidență de 5% printre bolnavii cu ciroză și cu ascită. Acesta se produce prin pătrunderea directă a lichidului de ascită, prin micile orificii ale diafragmului, în spațiul pleural (ascita precede pleurezia!). Localizarea sa predilectă este în dreapta, dar poate fi și bilaterală, frecvent suficient de mare pentru a produce dispnee.

Pleureziile infecțioase. Pleurezia parapneumonică este consecința unei infecții pulmonare concomitente, atât cu germeni aerobi, cât și anaerobi: pneumonie bacteriană (*pneumococ*, *stafilococ auriu*, gram-negativi); abces pulmonar; abces bronșiectatic; fibroză chistică. Empiemul este o colecție pleurală purulentă având la bază atât infecțiile pulmonare, cât și cele extrapulmonare (mediastinită, traumatism penetrant toracic, abces intraabdominal). Infecțiile pleurale sunt frecvente și importante prin mortalitatea pe care o determină și costul îngrijirilor necesare. Aproximativ 20% dintre bolnavii cu empiem decedează, iar 20% necesită îngrijiri chirurgicale.

Prezența neutrofilelor în lichidul pleural indică un proces acut. Ele apar nu numai în pleurezia parapneumonică, dar și în embolismul pulmonar, TB acută și azbestoza pleurală benignă. În revărsatele pleurale nepurulente, când se suspectează totuși o infecție, o valoare a pH < 7,3 susține această ipoteză, iar un pH < 7,2 indică necesitatea drenajului. Acidoza pleurală este prezentă în pleureziile maligne, bolile de colagen (în special poliartrita reumatoidă), TB pleurală și ruptura de esofag, dar, ca valoare izolată, nu poate distinge între aceste entități, de aceea valoarea ei se judecă în contextul general.

Tuturor bolnavilor cu pleurezii infecțioase li se vor recolta **hemoculturi** pentru germeni aerobi și anaerobi.

Pleureziile maligne secundare. Descoperirea de celule maligne în lichidul pleural și/sau în pleura parietală semnifică diseminarea bolii și reducerea speranței de viață a pacienților cu cancer. Cancerul pulmonar pentru bărbați și cel de sân pentru femei metastazează cel mai frecvent în pleură, reprezentând 50-65% din totalul pleureziilor maligne. Limfoamelor, tumorilor tractului genitourinar și gastrointestinal le revin încă 25% dintre pleureziile maligne, iar pentru 15% din cazuri localizarea primară rămâne necunoscută. Diagnosticul este suspectat la bolnavii de peste 40 de ani când lichidul este în cantitate mare, frecvent hemoragic, cu refacere rapidă după evacuare, uneori cu sediu bilateral. Dispneea este cel mai frecvent semn, de regulă, important. Junghiul toracic este mai puțin comun și este rezultatul extensiunii tumorii la pleura parietală, la coaste și la alte structuri intercostale. Confirmarea se face numai la prezența celulelor neoplazice în lichidul pleural.

Diagnosticul se precizează pe baza citologiei în aproximativ 60% din cazuri. *Imunohistochimia* crește performanțele citologiei, diferențiind între ele tipurile de celule maligne, în special mezoteliomul pleural de metastazele din adenocarcinom. Dacă citologia este negativă, toracosopia este următoarea manevră diagnostică recomandată. **Toracosopia** este manevra de elecție la pacienții cu suspiciune înaltă de malignitate, putând fi urmată de **biopsie pleurală** și de pleurodeză, dacă se consideră necesar. Biopsia pleurală prin toracoscopie este net superioară biopsiei pleurale cu acul – tip „orb”. **Bronhosopia** poate fi luată în considerare ca manevră diagnostică, dacă bolnavul este hemoptoic sau există suspiciunea că pleurezia este secundară unei tumori pulmonare.

Mezoteliomul. Mezoteliomul malign este o tumoră primitivă pleurală a cărei asociere cu expunerea la azbest a fost bine documentată. Atât pleura parietală, cât și cea viscerală pot fi afectate și tumora tinde să invadeze țesuturile din vecinătate prin continuitate. Metastazele la distanță sunt rare. Identificarea celulei neoplazice mezoteliale se face prin toracoscopie sau biopsie pleurală pe torace deschis. Citologia lichidului pleural are un randament diagnostic redus, existând în plus riscul

diseminării neoplazice de-a lungul traseului acului. Pacienții cu mezoteliom prezintă junghi toracic și dispnee. Radiografia pulmonară confirmă prezența revărsatului pleural, îngroșarea generalizată a pleurei, retractoră hemitoracelui. Toracosopia sau biopsia pleurală este, de regulă, necesară pentru a confirma diagnosticul. *Mezotelina* este un marker tumoral glicoproteic prezent în sângele și în lichidul pleural al pacienților cu mezoteliom în cantitate mai mare decât la pacienții cu alt tip de exsudate. Determinarea sa are o sensibilitate de 48-84% și o specificitate de 70-100% după diferiți autori pentru diagnosticul de mezoteliom. În aceste condiții, o valoare pozitivă este înalt sugestivă pentru diagnostic, dar una negativă nu îl infirmă. Deși acuratețea este mai mare decât pentru alți markeri tumorali, nu a fost inclus încă în practica clinică curentă.

Pleureziile secundare embolismului pulmonar. Reprezintă diagnosticul cel mai subevaluat la pacienții cu o pleurezie de etiologie neprecizată. Pleurezia este, de obicei, mică sau medie, ocupând mai puțin de 1/3 din hemitorace. Emboliile pulmonare voluminoase, de obicei, nu se însoțesc de revărsat pleural. Ea poate fi de aceeași parte, contralateral sau bilaterală față de embolia detectată imagistic. Frecvent, semnele radiologice ale embolismului pulmonar mediu sunt nespecifice sau sunt mascate de prezența sindromului lichidian pleural. Aplicând criteriile lui Light, pleurezia este întotdeauna un exsudat, chiar dacă nimic din caracteristicile lichidului nu este specific și de ajutor pentru precizarea diagnosticului. În cazurile în care etiologia presupusă a epanșamentului pleural este o embolie pulmonară, este utilă realizarea unei **scintigrafii de perfuzie** pentru confirmarea sau pentru excluderea diagnosticului.

Tuberculoza pleurală. Pleurezia tuberculoasă este un exsudat limfocitar. Orice exsudat mai vechi tinde să se populeze cu limfocite, astfel încât, pe acest criteriu, pleurezia TB trebuie diferențiată în primul rând de pleureziile maligne, dar și de alte pleurezii limfocitare: pleureziile din limfoame, poliartrita reumatoidă, sarcoidoză, insuficiența cardiacă ș.a. Atunci când nu se pot obține culturi micobacteriene prin biopsii pleurale toracoscopice, determinarea ADA și a IFN γ din lichidul pleural reprezintă „markeri surogat” care facilitează diagnosticul diferențial și permit începerea tratamentului anti-TB. ADA are o sensibilitate de 92% și o specificitate de 90% pentru TB, determinarea izoenzimei ADA-2 reducând și mai mult rezultatele fals pozitive și crescând acuratețea diagnosticului. Alte avantaje ale determinării ADA sunt: cost redus, ușor de efectuat, utilă și la pacienții infectați HIV sau cu alte imunopresii (de exemplu, după transplant de organe). Cu valoare diagnostică similară cu ADA, IFN γ nu a intrat în practica clinică, fiind o investigație cu mult mai scumpă.

Chilotoraxul, se produce prin ruperea canalului toracic și acumularea conținutului chilos în spațiul pleural. Traumatismele, în special cele care urmează chirurgiei toracice (de exemplu, esofagectomia), sunt cauza a 50% dintre chilotoraxuri, cealaltă jumătate împărțindu-se între cauze medicale: boli maligne, mai ales limfoame, TB, malformații limfatice ș.a. Bolnavul prezintă dispnee, iar radiologic se evidențiază un revărsat pleural important. La puncția pleurală, lichidul are aspect lăptos și un conținut de trigliceride > 110 mg/dl. Spre deosebire de alte exsudate, diagnosticul etiologic nu poate fi precizat printr-o toracosopie. Pentru cazurile nonchirurgicale, o CT toracică va depista dacă există o patologie mediastinală, în timp ce sediul scurgerii lichidului chilos va fi precizat prin limfangiografie.

Colagenozele. Bolnavii cu boli de colagen pot să prezinte revărsate pleurale al căror diagnostic este uneori extrem de dificil. Pentru a stabili diagnosticul de pleurezie în cadrul bolii de fond, alte cauze de pleurezie, frecvente la acești pacienți, trebuie excluse: sindromul nefrotic, insuficiența cardiacă, embolismul pulmonar, infecțiile, pleurezia indusă de medicamente. Pleurezia este cea mai frecventă manifestare intratoracică a *artritei reumatoide*, apărând la aproximativ 5% dintre bolnavi. Majoritatea sunt bărbați vârstnici, cu o lungă evoluție a bolii de fond și care prezintă un revărsat mic sau moderat, unilateral. Lichidul este un exsudat cu un pH acid și un nivel scăzut al glucozei (sub 29 mg/dl, fiind recunoscută ca una dintre afecțiunile în care glicopleuria este foarte scăzută, alături de empieme), LDH crescut, complement scăzut (sub 0,04 g/l) și un nivel al factorului reumatoid pleural egal sau mai mare decât cel din sânge. Biopsia pleurală evidențiază noduli reumatoizi sau, mai frecvent, fibroză pleurală. La acești pacienți există un risc sporit de infecții pleurale iatrogene, din care motiv cavitatea pleurală trebuie abordată cu mare grijă. *Lupusul eritematos diseminat* este boala de colagen asociată cel mai frecvent cu un exsudat pleural. Pleurezia lupică este mai frecventă la femei și în 5-10% din cazuri poate fi prima manifestare de boală. Pleurezia este, de obicei, mică sau medie și în 1/2 din cazuri bilaterală, deși s-au raportat și cazuri cu pleurezie masivă unilaterală. Determinarea anticorpilor antinucleari este utilă pentru susținerea diagnosticului, dar aceștia pot să crească uneori și în pleureziile maligne.

Alte cauze de revărsate pleurale. Ruptura de esofag, bolile pancreatice (pancreatite acute, pseudochisturi pancreatice) se diagnostichează prin creșteri ale amilazelor în lichidul pleural. Nivelul amilazelor în lichidul pleural se consideră crescut dacă depășește cel mai înalt nivel întâlnit în ser. Enzimele ajung în pleură direct prin hiatusul esofagian sau pe cale limfatică transdiafragmatică și produc vasodilatație, edem, creșterea permeabilității capilare și formarea consecutivă de exsudat bogat în enzime, cu un pH 7,32-7,5 și cu o concentrație a glucozei egală cu cea din serul sanguin. Contactul direct al enzimelor pancreatice cu diafragma explică faptul că majoritatea revărsatelor pleurale secundare pancreatitei acute se localizează de partea stângă. Pleurezia din pancreatite este de volum mediu, rareori voluminoasă. Resorbția lichidului are loc în câteva săptămâni, odată cu rezolvarea pancreatitei.

Pleurezia benignă, consecință a expunerii la azbest, apare în primele două decenii după expunerea la azbest. De regulă, este mică și asimptomatică, iar lichidul este hemoragic. Deoarece nu există teste diagnostice specifice, diagnosticul se bazează pe urmărirea bolnavului pentru o perioadă mai lungă de timp și pe istoricul expunerii la azbest.

Sindromul Meigs este reprezentat de o tumoră ovariană benignă cu posibil sindrom ovarian de hiperstimulare. Uneori pleurezia poate fi prezentă de una singură, de regulă pe dreapta. Cel mai des însă sindromul este prezent în complex cu ascită masivă, insuficiență hepatică și renală, tromboembolism și ARDS.

În pleurezia indusă de droguri lichidul este, de regulă, eozinofilic. Pleurezia cu eozinofile ($\geq 10\%$ eozinofile în lichidul pleural) este descrisă în pneumologie ca entitate aparte și are și alte cauze decât cele induse de droguri: prezența aerului sau a sângelui în spațiul pleural, azbestoză pleurală benignă, sindromul Churg-Strauss, limfoame, infarctul pulmonar, bolile parazitare. Aproximativ 1/3 dintre pleureziile cu eozinofile sunt maligne.

În pleurezia după bypass-ul coronarian revărsatul, ce apare precoce, este, de regulă, situat în stânga și hemoragic, cu un număr mare de eozinofile și răspunde la una sau două toracenteze terapeutice. Revărsatul este galben clar. În el predomină limfocitele mici și are tendință de refacere.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Botnaru V. Pneumologie. Chișinău, 2009 – 732p.
2. Botnaru V. Semiologia Radiologică a toracelui. Chișinău, 2005 – 399p.
3. Harrison's principles of internal medicine/Light RW: Disorders of the pleura, mediastinum, diaphragm, and chest wall. McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008, 17th edition, Chapter 257.
4. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65 (Suppl 2): iii32-iii40 F.
5. Mihaescu T. „Pneumologie”, editura Dan, 2010.
6. Mihăescu T., Radu Crișan-Dabija, Sanziana Lovin „Pneumologie clinică”, 2016-160 p.
7. Nicolaescu O., Popescu L., Zlatev-Ionescu M.: Manual de medicină respiratorie. Versiune electronică, INVEL-Multimedia, 2009.

PNEUMOPATIILE INTERȘTIȚIALE DIFUZE

Generalități

Pneumopatiile interștițiale difuze (PID) reprezintă un grup din circa 200 de afecțiuni respiratorii cu caracteristici clinice și modificări ale funcției pulmonare similare. Prevalența în populație este redusă, dar potențialul invalidizant este înalt, fiind adesea cauza de deces prin insuficiență respiratorie. Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare investigații complexe, cu participarea mai multor specialiști (pneumolog, radiolog, morfopatolog, reumatolog, medicina muncii, chirurgul toracic).

Terminologie

Pentru a evita confuzia terminologiei din limba română și cea engleză, explicăm câteva noțiuni utilizate în cadrul acestui grup de afecțiuni.

- ✓ *Pneumopatie* (nu pneumonie). În engleză termenul utilizat este „pneumonia”, dar nu „pneumopathy” sau „pneumonitis”. În română termenul de pneumonie este atribuit unei patologii pulmonare acute de origine infecțioasă.
- ✓ *Pneumopatie idiopatică* (PII) face parte din categoria pneumopatiilor interștițiale difuze de cauză necunoscută.
- ✓ (PIDN) *pneumopatia interștițială difuză nedefinită* – pneumopatie pentru care nu a fost precizată o entitate specifică.
- ✓ *Fibroza pulmonară idiopatică* (FPI) – criteriile sunt definite de *American Thoracic Society/European Respiratory Society statement (IPF – idiopathic pulmonary fibrosis)*.
- ✓ **UIP** (*usual interstitial pneumonia*): model histopatologic și radiologic al bolii pulmonare interștițiale, distinctiv pentru FPI. **UIP nu este numele bolii și nu este sinonim cu FPI.** La imagistică, UIP se prezintă ca o pierdere a volumului pulmonar și un gradient craniocaudal de îngroșare septală periferică, bronșectazii în fagure.
- ✓ *NSIP non-specific interstitial pneumonia* – una din PII care, spre deosebire de FPI, este mai ales inflamatorie și răspunde la tratamentul corticoid, iar la HRTC domină aspectul de sticlă mată.
- ✓ *Pneumonita de hipersensibilitate* (se mai numește *alveolita alergică extrinsecă*) – o PID determinată de alergenii pulmonari.

Clasificare

În prezent, cea mai utilizată clasificare a PID este cea conform Consensului Internațional adoptat de către *American Thoracic Society/European Respiratory Society* în 2013. Această clasificare asociază datele histologice cu cele clinice și imagistice în vederea formulării diagnosticului final.

Clasificarea ATS/ERS a pneumopatiilor interstițiale difuze (după Travis et al, 2013):

1. PID de cauză cunoscută:
 - 1.1. Cronice fibrozante: Fibroza pulmonară idiopatică (IPF), Pneumopatia interstițială nespecifică idiopatică (NSIP);
 - 1.2. Acute/Subacute: Pneumopatia criptogenică în organizare (COP), Pneumopatia interstițială acută (AIP);
 - 1.3. Asociate cu fumatul: Bronșiolita respiratorie – boală pulmonară interstițială (RBILD), Pneumopatia interstițială descuamativă (DIP).
2. Pneumopatiile interstițiale idiopatice.
3. Granulomatoze.
4. Alte forme de PID (LAM, HX, pneumonia eozinofilică, etc.).

Epidemiologie

Incidența și prevalența PID sunt greu de estimat, deoarece prevalența, în general, este scăzută, existând multiple dificultăți în stabilirea diagnosticului confuzia cu alte maladii. Din punct de vedere al datelor epidemiologice, registrele europene oferă date incomplete, deoarece au fost întocmite pe baza chestionării medicilor specialiști în pneumologie. Conform datelor din registrele PID, în diferite țări prevalența bolii este diferită. De exemplu, în Japonia ea este de 4,1 la 100 000 populație, în Cehia 7-12 la 100 000 populație, în Spania 7,6 la 100 000 populație, iar în Grecia – 17,3 la 100 000 populație, 16-18 la 100 000 populație în Finlanda. Procentul de cazuri la care diagnosticul a fost stabilit prin biopsie chirurgicală este foarte diferit în diverse registre. Astfel, în registrul belgian doar 18 % aveau biopsii, în cel italian – 20%, în cel ceh – 38%, în cel finlandez – 31%.

În România, datele de incidență, prevalență și costuri ale PID lipsesc. Situația este identică și în Republica Moldova.

Mecanismele fibrogenzei

UIP demonstrează, de obicei, o aparență eterogenă între sectoare de plămân normal care alternează cu zone de fibroză periferică, de inflamație interstițială și de modificări în fagure. Așa-numita „eterogenitate temporară” este un semn distinctiv al bolii. La granița dintre țesutul pulmonar normal și cel fibrotic se află colecții de fibroblaști/miofibroblaști, denumite focare fibroblastice care se crede că reprezintă leziunea activă a UIP. Leziunile epiteliale alveolare cu pneumocite hiperplastice de tip II sunt adesea observate în zonele fibrozei active. Celulele inflamatorii, cum ar fi neutrofilele și eozinofilele, pot fi prezente, dar nu din abundență

Celulele epiteliale alveolare: ținta injuriei timpurii! Membrana bazală alveolară este căptușită cu două tipuri de celule epiteliale alveolare: pneumocite de tip I și de tip II. Pneumocitele de tip I constituie 95% și sunt metabolic active și poartă receptori de suprafață pentru o varietate de substanțe, care includ proteinele matrix extracelulare, factori de creștere, citokine. Tipul II de pneumocite constituie restul de 5% și secretă surfactant, facilitează transportarea transepitelială a apei,

funcționează ca celule prezentatoare de antigen și reprezintă rezervorul celulelor progenitoare care regenerează epitelul alveolar în urma leziunilor pulmonare.

A fost postulat că pneumopatiile interstițiale sunt rezultatul unei „vindecări anormale” a plăgilor epitelului alveolar după acțiunile repetate ale factorilor lezionali. Probele de biopsie prelevate de la pacienții cu UIP demonstrează adesea zone ale membranei bazale alveolare denudate. Aceasta implică fie o creștere a morții celulelor epiteliale alveolare (necroză sau apoptoză), lipsa capacității de proliferare a lor, fie o combinație a ambelor procese.

În alveolele normale, o căptușeală cu celule epiteliale alveolare intactă poate exercita un efect homeostatic asupra fibroblaștilor/celulelor mezenchimale locale. Un strat discontinuu și/sau deteriorat de celule epiteliale alveolare (ca în cazul pacienților cu UIP), poate induce secreția de molecule stimulative sau poate duce la diminuarea sintezei factorilor inhibitori. Prostaglandina E2 (PGE2) este un puternic inhibitor al sintezei și proliferării colagenului fibroblastic.

În afară de prostaglandine, celulele epiteliale alveolare sintetizează, de asemenea, numeroși factori de creștere și citokine care activează fibroblaștii/celulele mezenchimale: factorul de creștere transformator beta (*transforming growth factor beta* – TGF- β), factorul de creștere derivat plachetar (*platelet-derived growth factor* – PDGF), factorul de necroză tumorală alfa (*tumour necrosis factor alfa* – TNF- α) și endotelina-1.

Un alt rol important al celulelor epiteliale alveolare în patogenia UIP este reglarea sistemului de activare al plasminogenului. Acest sistem este esențial pentru vindecarea normală a plăgilor. Plasminogenul, activat de activator plasminogen de tip țesut (*tissue-type plasminogen activator* – tPA) sau activator plasminogen de tip urokinază (uPA) în plasmină, este enzima fibrinolitice primară responsabilă de degradarea cheagurilor de fibrină și care permite reepitelizarea plăgii. Plasminogenul și, deci, activitatea plasminelor, este reglată negativ de către inhibitorii activatorilor de plasminogen (*plasminogen activator inhibitors* – PAI). Excesul de exprimare al PAI promovează fibroza, în timp ce lipsa lor împiedică formarea fibrozei semnificative.

Fibroblaștii/miofibroblaștii: celule efectoare-cheie în fibrogeneză. Fibroblaștii sunt cele mai versatile din familia celulelor țesutului conjunctiv și au o capacitate remarcabilă de a suporta diverse conversii fenotipice între tipurile de celule distincte, dar înrudite. Această plasticitate fenotipică este o caracteristică importantă a răspunsurilor la multe tipuri de leziuni tisulare. Fibroblaștii participă la procesele de reparație și de regenerare în aproape toate țesuturile și organele umane. Funcția lor principală este de a secreta proteinele matricei extracelulare (*extracellular matrix* – ECM) care furnizează o schelet de țesut pentru procese de reparație normală, cum ar fi migrația celulelor epiteliale.

Neutrofilele și alte celule inflamatorii: celule efectoare sau bystander. Rolul neutrofilelor și al altor celule inflamatorii, cum ar fi eozinofilele, mastocitele și limfocitele în patogenia IPF, este în mare măsură necunoscut, iar relația cauză-efect nu este clară. Neutrofilele circulă în sânge ca celule tranșante și exprimă cantități mici de proteine de suprafață care servesc ca molecule de adeziune. Odată recrutate în locurile de accidentare, neutrofilele suferă o varietate de modificări funcționale care afectează adeziunea celulară, migrația și eliberarea de produse toxice. Neutrofilele

conțin un număr mare de enzime hidrolitice și alte molecule toxice în granulele lor, incluzând elastaze, mieloperoxidaze, membri ai familiei de metaloproteinaze (MMP). Aceste celule pot genera și diferiți oxidanți, așa ca anionul superoxid (O^{2-}), peroxidul de hidrogen (H_2O_2) și acidul hipocloros (HOCl). Eliberarea extracelulară a acestor substanțe toxice poate duce la vătămarea parenchimului pulmonar și a celulelor stromale, precum și la degradarea componentelor-cheie ale matricei extracelulare a țesutului pulmonar.

Pe lângă enzimele proteolitice, neutrofilul este o sursă importantă de specii reactive de oxigen. NADPH (nicotinamid-adenin-foșfat-dinucleotid)-oxidaza este enzima principală responsabilă pentru producerea oxidanților. Mai mult, oxidanții produși de neutrofile și miofibroblaști pot media legătura încrucișată a proteinelor matricei extracelulare care contribuie la procesul de remodelare. În final, speciile reactive de oxigen pot amplifica și mai mult inflamația neutrofilă și vătămarea prin activarea factorilor-cheie de transcripție celulară, critice pentru activarea genelor proinflamatorii și profibrotice.

Rolul angiogenezei în dezvoltarea UIP/FPI rămâne controversat. Angiogeneza este necesară pentru inițierea vindecării rănilor și pentru formarea țesutului de granulare. Cu toate acestea, pe măsură ce țesutul cicatricial se maturizează, există o regresie ordonată a vaselor cu depunerea de colagen și contracția patului plăgii de către miofibroblaști.

Rolul eozinofilelor în fibrogeneză rămâne obscur. A fost depistată asocierea dintre nivelurile crescute ale eozinofilelor în lichidul din LBA și eșecul terapiei cu corticosteroizi, precum și probabilitatea mare de progresiunea a bolii.

Celule mastocite s-au găsit în număr mare în probele bioptice ale pacienților cu FPI. În lichidul din LBA au fost depistate produse de degranulare a mastocitelor, așa ca triptaza și histamina. Această degranulare cronică are loc după tipul „piecemeal”, adică „bucată cu bucată” și duce la o vătămare continuă a țesuturilor care promovează fibroza.

Principii generale de diagnostic

Virtual, diagnosticul poate fi împărțit în două etape:

1. Prezența „sindromului interstițial”, bazat pe date clinice și paraclinice comune.
2. Diagnosticul etiologic.

Nici unul dintre elementele clinice și paraclinice nu este patognomonic pentru una dintre PID, diagnosticul trebuie stabilit prin concordanța datelor clinice, paraclinice și evolutive.

Manifestările pulmonare:

- Dispnee de efort care se accentuează progresiv timp de câteva luni (în mediu șase luni).
- Tusea seacă este un simptom relativ frecvent întâlnit, dar inconstant.
- Weezing-ul este foarte rar întâlnit (pneumonită eozinofilică cronică, sindromul Chiarg-Strauss, bronșiolita).

- Hemoptizia la fel este foarte rară în PID (LAM, vasculite granulomatoase, scleroza tuberoasă).
- Datele obiective: sonoritatea pulmonară este cel mai des normală, auscultativ – **raluri crepitante bazale bilateral** („velcro”).

Manifestări extrapulmonare:

- Febra/subfebrilitatea sunt inconstante.
- Afectări articulare: poliartralgii (în FPI, colagenoze, sarcoidoză), inflamație și deformări articulare (în artrita reumatoidă).
- Degete hipocratice (sugestive în FPI, dar și în alte patologii însoțite de insuficiență respiratorie cronică).
- Eritem nodos: papule nedureroase nepruriginoase roșii-violacee pe gambe sau în apropierea articulațiilor mari, cu rezoluție spontană în circa șase săptămâni (parte componentă a sindromului Löfgren din cadrul sarcoidozei).
- Alte modificări cutanate (inconstant): eritem în fluturi (LES, vasculite), sindrom Raynaud (sclerodermie, vasculite), sclerodactilie, necroze cutanate, sarcoide cutanate, peteșii.
- Adenopatii (acces pentru biopsii și stabilirea diagnosticului).
- Manifestări musculare: scăderea forței musculare în centuri (dermatopolimiozită, boala mixtă a țesutului conjunctiv).
- Manifestări oculare: iridociclită, uveită (sindromul Heerfordt-Waldenström din sarcoidoză).
- Manifestări cardiace: tulburări de ritm (nodul sarcoid cu localizare intracardiacă).
- Manifestări neurologice: parestezii periferice, tulburări de echilibru (sarcoidoză).

Investigații

1. Radiologic. Radiografia are valoare de semnal pentru afectarea pulmonară interstițială. „Sindromul interstițial” radiologic este caracterizat prin distribuție difuză bilaterală a modificărilor, dar și coexistența mai multor elemente: opacități reticulare fine, opacități reticulo-nodulare, opacități micronodulare (aspect miliar), opacități exsudative alveolare, opacități retractile. Dar pot și unele aspecte particulare: adenopatii hilare bilaterale și mediastinale (sarcoidoză), procese de condensare (CPO), pneumotorax (LAM, HX), noduli > 1 cm, eventual excavații (AR, granulomatoza Wegener), pleurezii (LES, AR).

2. Explorarea funcțională respiratorie:

- Sindromul restrictiv „adevărat”
 - ↓ CPT (capacitatea pulmonară totală)
 - ↓ CRF (capacitatea reziduală funcțională)
 - ↓ VR (volumul rezidual)
 - ↓ CV (capacitatea vitală)
 - ↓ CVF (capacitatea vitală forțată) utilă pentru monitorizare

- ↓ DLCO (capacitatea de difuziune a gazelor)
- Raport DLCO/CVF ↓
- Raportul VEMS/CVF (indicele Tiffeneau) normal sau crescut

3. Gazometria arterială:

- Hipoxemie – inițial la efort, apoi și în repaus.
- Hipercapnie – în stadiile terminale.

4. Testul de mers de 6 minute (evaluarea în timp).

5. Bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar.

De regulă, aspecte macroscopice normale. Scopul major este diagnosticul diferențial (compresiuni extrinseci, granulații, formațiuni de volum etc.). Lavajul bronhoalveolar permite recoltarea și analiza componentelor celulare din profunzimea parenchimului pulmonar. *Celularitatea normală* a lichidului LBA constituie: Nr total de celule < 13×10^6 , Macrofage > 84%, Limfocite < 15%, Neutrofile < 3%, Eozinofile < 0.5%, Mastocite < 0.5%, Plasmocite 0%. Imunocitologia este prezentată de: Limfocit T CD3 – 63-83%, Limfocit T CD4 40-70%, Limfocit T CD8 – 20-40%, Raport CD4/CD8 – 1,1-3,5, Limfocit B CD20 < 4%, Celule NK CD57 – 2-14%, Celule Langerhans CD1 < 3% din nr. total de celule. Creșterea procentuală a unui tip celular poate defini un tip anumit de alveolită: limfocitară (sarcoidoză, alveolită alergică extrinsecă, alveolită medicamentoasă, proteinoză, colagenoze etc.), neutrofilică (FPI, SDRA, colagenoze, granulomatoza Wegener, infecții, sarcoidoză tip IV etc.), eozinofilică (pneumonie eozinofilică, sdr. Churg-Strauss, astm bronșic, FPI, alveolită medicamentoasă etc.), mixtă – creșterea simultană a mai multor tipuri celulare (FPI, colagenoze). Utilitatea acestei investigații este de diagnostic diferențial de alte entități, cum ar fi diverse infecții (tuberculoză, pneumocistoză, aspergiloză), neoplazii (carcinomatoză pulmonară).

6. Examenul de laborator:

- Hemoleucograma: pancitopenie ușoară în sarcoidoză, anemie în LES, vasculite, majorarea VSH.
- Creatinina serică: afectarea renală într-o boală de sistem.
- Calcemia și calciuria: posibil crescute în sarcoidoză.

Tomografia computerizată cu înaltă rezoluție (HRCT)

HRCT este indispensabilă în explorarea sindroamelor interstițiale asigurând decelarea structurilor anatomice ale parenchimului pulmonar, în mod particular, elemente ale lobulului pulmonar secundar. Aspectul HRCT poate, pe de o parte, diferenția o PID de alte maladii cu aspect radiologic similar, iar pe de altă parte prezintă date utile pentru diagnosticul etiologic al PID. Sugestia de o anumită pneumopatie interstițială poate fi oferită atât de tipul leziunii, cât și de localizarea ei. Sunt patru tipuri lezionale (paternale): linear, nodular, alveolar și chistic.

1. **Paternal linear** – opacități lineare date de îngroșări ale septurilor interlobare (fluid în interstițiu, infiltrație celulară sau fibroză).
2. **Paternal nodular** – multiple opacități rotunde, mici, discrete cu diametru sub 1 cm (substratul morfologic – infiltrat celular și/sau țesut fibros în interstițiu).
3. **Paternal alveolar:**
 - a) aspect de *sticlă mată* care reprezintă opacități difuze care nu obstruează

vascularizarea subiacentă (auza – umplerea parțială a alveolelor sau îngroșarea interstițiului, dată de fluide, celule sau fibroză);

b) condensări – creșterea densității parenchimului pulmonar care nu permite vizualizarea vaselor de sânge.

4. Paternul chistic – spații pline cu aer, relativ rotunde cu pereți subțiri. Leziunile pot fi de tip: „fagure de miere” și bronșiectazii de tracțiune.

BIOPSIA PULMONARĂ

1. Biopsia pulmonară chirurgicală este standardul de aur în diagnosticul histologic al PID. Procedura operatorie se aplică pacienților la care diagnosticul nu a putut fi precizat prin metode mai puțin invazive.
2. Biopsia pulmonară transbronșică este utilă în stabilirea patologiilor care afectează structurile centrale ale lobului pulmonar (boli granulomatoase, tumori maligne, proteinoza alveolară, pneumonia eozinofilică). Această investigație are o valoare limitată în stabilirea diagnosticului cert de PID, în special din cauza dimensiunilor mici ale probelor prelevate.
3. Criobiopsia transbronșică este o tehnică nouă, evaluată în studii clinice prospective.

Aspecte histopatologice în PID

1. Pneumonita interstițială uzuală (UIP) se caracterizează histologic prin eterogenitate temporară a leziunilor, combină fibroză, focare fibroblastice și modificări în „fagure de miere”. În cadrul aceleiași biopsii, zonele afectate alternează cu sectoare relativ intacte ale parenchimului pulmonar. Această eterogenitate reflectă stadii diferite de fibroză, leziuni active și altele mai vechi. Cele mai afectate sunt sectoarele periferice subpleurale și bazale. Fibroza predomină asupra inflamației. Are loc proliferarea celulelor musculare netede în zonele de fibroză, hiperplazia alveolocitelor de tip II. Membranele hialine nu sunt niciodată prezente în UIP, cu excepția cazului în care există un eveniment acut suprapus.

Identificarea aspectului histopatologic de UIP este fundamental pentru diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice

2. Pneumonita interstițială nespecifică (NSIP). Spre deosebire de aspectul histologic din UIP, în NSIP leziunile au aproximativ aceeași vechime. Leziunile morfologice au distribuție difuză alveolar-septală, focarele fibroblastice lipsesc, arhitectonica țesutului pulmonar este păstrată. Membranele hialine și formarea granuloamelor nu sunt caracteristice.

3. Pneumonita organizantă criptogenică (COP). Histologic se caracterizează prin prezența unui țesut de granulație în ductele alveolare și în alveole, asociată cu un infiltrat inflamator mononuclear și macrofage cu citoplasma spumoasă. Focarele de fibroză au aspect de polipi, formați din țesut conjunctiv lax, ca consecință a organizării exsudatului fibrinos și poartă numele de corpusculi Masson. Leziunile au un caracter temporar omogen. Arhitectura pulmonară este păstrată.

4. Pneumonita interstițială descuamativă (DIP) este tipică pentru fumători cu vârsta de 40-50 de ani. Sunt caracteristice acumulări de macrofage pigmentate (cu aspect granular) pulmonare în alveole cu formarea de clustere compacte, hiperplazia pneumocitelor de tip II cu discretă fibroză interstițială. Caracterul leziunilor

este difuz, uniform, cu omogenitate temporară. DIP diferă de UIP prin acumulările macrofagale în spațiile alveolare și prin răspândirea difuză, omogenă a leziunilor (în UIP tabloul morfologic are un aspect peștit).

5. Pneumonita interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD) este o altă afecțiune asociată fumatului. Modificările distinctive sunt acumulările de macrofage pigmentate în bronhiiolele respiratorii de ordinul I și II. Bronșiolita se asociază cu leziuni interstițiale difuze. Arhitectura pereților alveolari se păstrează, aspectul de fagure este minim sau absent. Criteriul principal de diferențiere între RB-ILD și DIP este faptul că în RB-ILD leziunile au un caracter maculos peribronhiolar, iar în DIP au o extindere difuză.

6. Pneumonita interstițială acută (AIP) numită și boală alveolară difuză (DAD – *diffuse alveolar damage*), este o afecțiune interstițială rapid progresivă care evoluează în trei faze histologice: 1) faza acută exsudativă – primele 6 zile, apare edem, se formează membrane hialine și infiltrat inflamator acut; 2) faza subacută proliferativă (ziua a 4-a – a 10-a) – proliferare fibroblastică interstițială și la nivelul căilor aeriene, asociată cu hiperplazia pneumocitelor de tip II; 3) faza finală – fibroză cronică cu depozite de colagen, după circa 8 zile de boală, arteriolele de calibru mic pot conține trombi intraluminali.

7. Pneumonita interstițială limfocitară (LIP) este o variantă a hiperplaziei limfoide pulmonare difuze care afectează predominant interstițiul pulmonar. Infiltratul limfoid masiv difuz al septurilor interalveolare este format din limfocite, plasmocite, histiocite, în regiunile peribronșolare inflamate apar foliculi limfoizi reactivi. În stadiile avansate poate apărea fibroza interstițială și aspect de tip fagure de miere, iar infiltratul inflamator poate afecta și spațiile aeriene. Este foarte important să diferențiem LIP de limfomul malign, alte procese infecțioase, precum și alte pneumonite (NSIP, COP, UIP).

Afectarea pulmonară în bolile țesutului conjunctiv este prezentată în tabelul 9.2.

Tabelul 9.2

Afectarea interstițială asociată bolilor de țesut conjunctiv

Entități histopatologice	Sclerodermia sistemică	Poliartrita reumatoidă	Sjögren	BMTC	PM/DM	LES
UIP	+	+++	+	+	+	+
NSIP	+++	++	++	++	+++	++
COP	+	++	-	+	+++	+
LIP	-	+	++	-	-	+
AIP (DAD)	+	+	+	-	++	++
DIP	+	+	-	-	-	-

(Sursa: Irina Strâmbu. Ghid de diagnostic și tratament al pneumopatiilor interstițiale difuze. București, 2015)

Aspecte histopatologice în **sarcoidoză**: leziunea caracteristică este *granulomul epitelioid necazeificat* format din celule epitelioid, celule gigante și limfocite dispuse într-o rețea de reticulină. În aproximativ 20% din cazuri, granulomele prezintă necroză centrală fibrinoidă. Sunt localizate în țesutul conjunctiv peribronhiolar, în spațiile perilobulare și subpleurale, de-a lungul traseelor limfatice și vasculare. Uneori granulomele pot conflua formând noduli de dimensiuni mari.

Aspectele histopatologice în **proteinoza alveolară** se caracterizează prin acumularea în exces de surfactant (material fosfolipoproteic) în spațiile alveolare. În citologia diferențială, se observă o creștere a numărului de limfocite, cu o ușoară creștere a raportului limfocitelor T CD4/CD8; frecvent apar și plasmocite. Este o afecțiune intraalveolară, structurile interstițiale fiind normale, fără infiltrație inflamatorie.

Pneumonita de hipersensibilitate are trei forme de manifestare: 1) faza acută – infiltrat alveolar și interstițial format din limfocite (predomină CD8+), mastocite, neutrofile, macrofage; cu afectarea inițială a bronșioloanelor respiratorii, apoi difuză; pot fi prezente granuloame fără necroză centrală; 2) faza subacută – granuloame necazeificate, puțin organizate; 3) faza cronică – afectare interstițială de diferit grad, cu patternuri sugestive pentru COP, NSIP, UIP.

Limfangioleiomiomatoza (LAM) se caracterizează prin invazia parenchimului pulmonar de către un tip anormal de celule musculare netede. Organizarea și progresul acestora sub formă de noduli, de-a lungul căilor respiratorii și a vaselor pulmonare, duc la dezvoltarea chisturilor (prin eliberare de enzime proteolitice) și la congestie venoasă, hemoragie pulmonară și hemosideroză (prin ocluzie vasculară). Leziunile caracteristice sunt chisturile și proliferarea multifocală nodulară a mușchiului neted imatur. Diagnosticul morfofpatologic se bazează pe morfologia celulară caracteristică LAM și pe imunoreactivitatea pozitivă pentru actina din mușchii netezi și anticorpi HMB-45.

Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans activate organizate granulomatos. Nodulii bronhiolocentriци sunt formați din celule Langerhans, eozinofile, neutrofile, limfocite, fibroblaști și macrofage ce pot conține pigment antracotic. Nodulii pot prezenta necroză și excavare. Progresarea histologică este asociată cu proliferare fibroblastică centrală cu depunere de colagen. Cicatricile stelate, observate bronhiolocentric, nu conțin celule Langerhans și sunt considerate etapa finală fibroasă. Celulele Langerhans trebuie confirmate imunohistochimic (pozitiv pentru CD1a) sau prin identificarea granulelor Birbeck la microscopie electronică.

PID post-medicamentoase. Spectrul modificărilor care apar la acțiunea toxică a medicamentelor la nivel pulmonar cuprinde diferite aspecte: edem, hemoragie, hiperplazie limfoidă, leziune alveolară difuză, UIP, NSIP, LIP, COP, pneumonită eozinofilică, emfizem, bronșiolită etc.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Stabilirea diagnosticului de PID se face prin excludere. În primul rând se exclud patologile caracterizate prin dispnee cronică sau prin modificări radiologice pulmonare bilaterale.

1. BPOC (bronhopneumopatia obstructivă cronică). Factori de confuzie: dispneea cronică accentuată progresiv; modificările pe radiografia standard PID pot fi discrete și nespecifice, evoluție favorabilă sub tratament cu glucocorticoizi. Diagnosticul diferențial include istoric de tabagism. BPOC se caracterizează prin disfuncție ventilatorie obstructivă, cu raport VEMS/CV scăzut, o situație atipică pentru PID.

2. Insuficiența cardiacă. Factor de confuzie: dispneea de efort, frecvența mare în populație a maladiilor cardiace ce induc dispnee. Diagnostic diferențial: radiologic – cardiomegalie, fără modificări interstițiale; funcțional – spirometrie normală; asociere de dispnee de decubit, hipertensiune, modificări ECG, edeme periferice etc. ProBNP crescut; modificări ecocardiografice.

3. Tuberculoza pulmonară. Factori de confuzie: modificări radiologice, posibil bilaterale, cu noduli confluenți, infiltrate, asociere de fibroză localizată, tuse cronică. Diferențiere: examinarea sputei la BK (microscopie și cultură), evidențierea BK în LBA. Tratamentul antituberculos „de probă” nu este recomandabil, deoarece poate induce întâzieri de luni de zile a diagnosticului unei PID sau a altei boli grave (ex: cancer).

4. Pneumocistoză. Factori de confuzie: dispnee severă, modificări radiologice infiltrative difuz bilaterale. Diferențiere: serologie HIV pozitivă, depistarea Pn. Jirovecii în LBA.

5. Carcinomatoza pulmonară. Factori de confuzie: evoluție progresivă, dispnee, modificări radiologice difuze bilaterale, de obicei de tip micronodular difuz sau reticulomiconodular difuz. Diferențiere: evidențierea celulelor carcinomatoase în LBA, identificarea tumorii primare.

6. Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Factori de confuzie: dispnee severă, opacități exsudative bilaterale, hipoxemie severă. Confuzia principală se poate face cu o exacerbare acută a FPI. Diferențiere: absența unui istoric sugestiv de PID, identificarea unui factor declanșator al SDRA (sepsis, șoc, înec), LBA (alveolită neutrofilică).

7. Silicoza. Factori de confuzie: modificări radiologice de tip reticular sau reticulonodular difuz bilateral, disfuncție ventilatorie restrictivă. Diferențiere: istoric de expunere la pulberi anorganice, stabilitate în timp a modificărilor radiologice, DLCO scăzut prin mecanism restrictiv.

ASPECTE PARTICULARE ALE DIFERITOR TIPURI DE PID

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este o boală de cauză necunoscută cu afectare exclusiv pulmonară, cu evoluție lentă către fibroză invalidantă a parenchimului pulmonar și modificare ireversibilă a arhitecturii pulmonare. FPI afectează pacienții peste 45 de ani, dar marea majoritate a cazurilor se întâlnesc după vârsta de 65 de ani, fiind adesea considerată un proces anormal de îmbătrânire. Manifestările clinice sunt dispneea progresivă de efort, fără dispnee de repaus, tusea seacă accentuată la inspir, uneori degete hipocratice, cianoză. Foarte rar, nespecific, pot apărea poliartralgiile tranzitorii. Manifestări extrapulmonare nu se înregistrează. Examenul clinic obiectiv relevă raluri crepitante uscate (în „velcro”) bazal bilateral, prezente la majoritatea pacienților. Hipersonoritate pulmonară și diminuarea murmurului vezicular la pacienții la care se asociază emfizemul. Radiografia pulmonară poate fi normală în stadiile incipiente, poate prezenta opacități reticulare fine, mai ales bazale; posibil microchiste aeriene bazal bilateral (3-10 mm). Datele de laborator nu sunt modificate. Afectarea renală nu este caracteristică. HRCT este considerată investigația cardinală pentru diagnosticul FPI, include mai multe caracteristici ale FPI, opacități de tip reticular, retractile, cu distribuție predominantă în lobii inferiori și subpleural; dezvoltarea de bronșiolectazii de tracțiune și de microchisturi („fagure de miere”) subpleurale. Nu sunt caracteristice prezența zonelor în „sticlă mată”, procesele de condensare, opacitățile nodulare, afectarea lobilor superiori. Aspectul imagistic tipic este cel al **patern-ului UIP** (descriș în „Aspecte histopatologice”). LBA poate evidenția celularitate mixtă ușor crescută sau creșterea proporției neutrofililor (suprapunerea infecției). Biopsia pulmonară chirurgicală este recomandată la

pacienții cu funcție pulmonară satisfăcătoare și la care datele de anamneză, examen clinic, HRCT și LBA sugerează FPI, fără a putea să o precizeze cu certitudine. Diferențierea esențială este de alte entități corticosensibile, cum ar fi NSIP sau DIP.

FPI are o evoluție progresivă, cu reducerea treptată a capacității vitale și instalarea hipoxemiei de repaus și cu agravare progresivă. Se consideră că pacienții decesează din cauza FPI în medie la 2-3 ani după stabilirea diagnosticului ca urmare a insuficienței respiratorii. Evoluția poate fi diferită de la caz la caz. Unii pacienți au o deteriorare rapidă a funcției pulmonare, la alții se deteriorează mai lent. Evoluția poate fi marcată de apariția exacerbărilor FPI, ceea ce agravează sever prognosticul, fiind adesea cauza decesului. Criterii de exacerbare sunt considerate: prezența anterioară a diagnosticului de FPI, agravarea dispneei în ultimele 30 de zile, la HRCT zone noi de sticlă mată sau procese de condensare suprapuse peste modificările de tip UIP, lipsa infecției, excluderea altor cauze de agravare (insuficiența cardiacă stângă, tromboembolism pulmonar, injurie pulmonară acută de altă cauză), scăderea importantă a PaO₂.

Pneumopatia interstițială nespecifică (NSIP) este o afecțiune asemănătoare în multe privințe cu FPI, dar se deosebește la capitolul prognostic, care este mult mai bun, dar și răspunsul la tratament. Astfel, NSIP este o afecțiune interstițială pulmonară idiopatică, dar care se poate întâlni și secundar colagenozelor, pneumonitei de hipersensibilitate sau toxicității medicamentoase, ce afectează mai ales femeile nefumătoare după vârsta de 60 de ani, cu evoluție lentă și prognostic favorabil pe termen lung. NSIP se manifestă, ca și FPI, prin dispnee de efort, accentuată progresiv pe parcursul a 6-8 luni, și tuse seacă. Bolnavii mai pot prezenta: febră, artralгии, fenomene Raynaud, degete hipocratice, mialгии sau rash-uri cutanate.

Se descriu două tipuri histologice de NSIP: celular și fibrozant. Tipul celular se caracterizează prin infiltrate inflamatorii cronice ușoare și moderate cu foarte puțină fibroză. Tipul fibrozant al NSIP reprezintă îngroșare interstițială prin fibroză uniformă, de aceeași vârstă, respectând arhitectura alveolară cu grad diferit de inflamație celulară. De obicei, nu se întâlnesc modificări de tip fagure de miere, dar pot apărea bronșiectazii de tracțiune.

Datele imagistice prezintă o distribuție difuză a leziunilor, predominant în lobii inferiori cu reducerea volumului acestora. Un moment-cheie pentru diferențiere este lipsa afectării subpleurale. Cea mai importantă diferențiere între NSIP și FPI este perspectivă de tratament.

Pneumonita organizată criptogenică (COP) este o pneumonită interstițială difuză cu afectarea bronhiolilor distale și respiratorii, ducturilor alveolare și pereților alveolari printr-un proces proliferativ și inflamator. Inițial COP se numea bronșiolită obliterantă cu pneumonie în organizare (BOOP – *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*). Această formă de pneumonită reprezintă 2-10% din toate patologiile interstițiale. Afectează atât femeile, cât și bărbații trecuți de 60 de ani. Etiologia bolii nu este cunoscută. Clinic sunt prezente simptome nespecifice așa ca febra, tusea seacă, uneori dispneea. Imagistic se depistează multiple condensări pulmonare, de obicei bilaterale, cu localizare subpleurală și în câmpurile pulmonare inferioare. Există și condensate solitare. Uneori opacitățile pot avea caracter migrator, pot asocia frecvent leziuni în sticlă mată, mai rar opacități inelare, forme difuz-infiltrative, revărsat pleural minim. Lavajul bronhoalveolar decelează tipic o

alveolită mixtă cu limfocitoză 20-40%, macrofage vacuolizate 20%, neutrofilie 10%, eozinofilie 5% și mastocite 2%.

Pneumonita interstițială acută (AIP) sau *sindromul Hamman-Rich* este o afecțiune rară, dar rapid progresivă, uneori fulminantă, cu debut acut la o persoană anterior sănătoasă. Etiologia rămâne necunoscută. Boala evoluează în 3 faze, descrise în „Aspecte histopatologice”. Vârsta afectată este în jur de 50 de ani. Boala poate debuta cu simptome asemănătoare cu o infecție virală: febră, frisoane, mialgii, artralгии. Peste câteva zile apare dispneea de efort destul de severă. Clinic sunt prezente raluri umede difuze bilateral, spirometric se depistează sindromul restrictiv cu reducerea capacității de difuziune a CO. Hipoxemia se dezvoltă rapid până la insuficiență respiratorie cu necesitatea uneori de ventilație mecanică. Majoritatea pacienților întrunesc criteriile SDRA: debut acut, imagistic opacități difuze bilateral, dar cu o presiune pulmonară sub 18 mm/Hg. Radiologic sunt prezente opacități infiltrative bilateral cu bronhogramă aerică. La HRCT se depistează arii de consolidare alveolară sau opacități în „sticlă mată”, iar întinderea zonei corelează cu durata bolii. În stadiile inițiale opacitățile în „sticlă mată” sunt bilaterale, în focar, care alterează cu arii de lobuli neafecțați. Aceste modificări nu se localizează niciodată subpleural sau central. Pentru diagnosticul pozitiv este necesară biopsia pulmonară chirurgicală. Este foarte importantă diferențierea de alte patologii, așa ca COP, pneumonita eozinofilică acută, pneumopatiile rapid progresive în cadrul colagenozelor, SDRA din cadrul sepsisului sau șocului, pneumonitele induse medicamentos. La fel este importantă diferențierea de alte PID: UIP și DIP. Cel mai evident criteriu de diferențiere este evoluția acută cu debut brusc în cazul AIP, pe când în DIP evoluția este subacută săptămâni-luni, iar în UIP cronică. Din păcate, tratamentul nu este eficient, mortalitatea rămânând înaltă (60%), iar decesul survenind în 1-2 luni. Rareori sunt posibile recurențe ale bolii.

Pneumonita interstițială descumativă (DIP) este una dintre cele mai rare pneumopatii caracterizată prin acumulare masivă de macrofage în alveole și inflamație interstițială. Poate afecta toate vârstele, dar cel mai des sunt vizați bărbații de vârstă medie, majoritatea *fumători*. DIP și RB-ILD fac parte din grupul PID idiopatice asociate fumatului. Manifestările clinice sunt similare cu cele întâlnite în toate formele de pneumopatii interstițiale idiopatice: dispnee progresivă de efort, tuse seacă, raluri crepitante, hipocratism digital (25%). Funcțional este prezentă disfuncția de tip restrictiv. Tabloul HRCT constă în opacități de tip sticlă mată bilaterale, predominant la nivelul câmpurilor pulmonare inferioare, periferic, dar care se pot localiza și în zonele superioare și medii ale plămânilor. În 60-80% din cazuri pot fi observate îngroșări ale septurilor intralobulare, în special subpleural și bazal. Bronșiectaziile de tracțiune sau aspectul de „fagure de miere” sunt mai rare (25-30% din cazuri). Diagnosticul este stabilit prin biopsia pulmonară chirurgicală.

Bronșiolita respiratorie asociată pneumopatiei interstițiale difuze (RB-ILD), la fel ca și DIP, este asociată *fumatului*. Este diagnosticată după vârsta de 40 de ani, cu o incidență de 9-10 % din toate PID și cu un prognostic mai bun decât alte tipuri de PID. Tabloul clinic este nespecific, cu debut insidios și evoluție cronică, cu tuse seacă, dispnee progresivă de efort, uneori wheezing, raluri crepitante bazale. Spirometria combină două tipuri de dereglări: obstructive (inflamația bronșică specifică fumătorilor) și restrictive (afectarea interstițială). Radiografia toracelui poate prezenta

modificări micronodulare sau reticulo-micronodulare, dar poate fi și normală. La CT sunt prezente îngroșări septale (90%), micronoduli centrolobulari (70%), zone de „sticlă mată” (65%) de diferite dimensiuni, emfizem centrilobular (57%) și zone de „air trapping” la nivelul lobilor superiori. LBA este nespecific. Examenul histopatologic relevă acumulări de macrofage cu pigmenți maronii incluși („smoker’s macrophages”), atât în bronhiiolele respiratorii de ordinul I și II, cât și în spațiul peribronhiolar și perialveolar, în asociere cu inflamație cronică minimală bronhiolară, infiltrate limfocitare și histiocitare în submucoasă, fibroză perialveolară și peribronhiolară, care determină schimbarea arhitecturii locale și emfizem centrolobular. Absența aspectului de „figure” diferențiază RB-ILD de FPI.

Pneumonita interstițială limfocitară (LIP) este o boală rară determinată de infiltrarea interstițiului pulmonar și alveolar cu limfocite și alte elemente ale sistemului limforeticular. Afectează predominant femeile cu vârsta medie de 55 de ani. Trebuie de menționat din start că LIP este o proliferare *benignă* policlonală. Debutul este insidios cu tuse (71%), dispnee progresivă (61%), febră (10%), scădere ponderală (16%), toracalii (6%), artralgi. În 10% din cazuri se asociază unghiile hipocratice, iar la examenul pulmonar se depistează crepitanțe fine.

Afectarea funcțională pulmonară este de tip restrictiv. Radiologia este nespecifică. La HRCT se depistează multiple opacități bazale bilaterale de tip reticular și nodular. Progresarea bolii poate genera și leziuni în „sticlă mată”. În 60-80% din cazuri pot fi prezente chisturi cu pereți subțiri de 1-3 cm în diametru.

Diagnosticul pozitiv necesită efectuarea LAB cu depistarea alveolitei limfocitare, CD4 pozitivă și efectuarea biopsiei pulmonare. Momentul de importanță majoră este diferențierea cu o afecțiune malignă (limfom pulmonar primar, granulomatoză limfoidă, pseudolinfom, NSIP, PH).

Sarcoidoza este o patologie de cauză necunoscută. Caracteristica principală sunt *granuloamele necazeificate și inflamația limfocitară Th1 CD4+*. Sarcoidoza poate afecta orice organ sau sistem, dar preponderent – plămâni și ganglionii limfatici. În sarcoidoză se dezvoltă un răspuns imunologic anormal declanșat de diverși factori în prezența unui teren genetic susceptibil, care determină un răspuns inflamator de tip sarcoid. Acesta se poate remite spontan, poate recidiva sau se poate perpetua cu evoluție spre fibroză și insuficiență de organ afectat.

Manifestările clinice depind de debutul bolii. Forma asimptomatică se întâlnește în circa 30% din cazuri, depistarea acesteia fiind ocazională. Totuși, majoritatea pacienților sunt simptomatici cu debut acut sau insidios, cu tuse, dispnee de efort, constricție toracică, febră, astenie, scădere ponderală. Orice organ sau sistem poate fi afectat în sarcoidoză. Plămâni și ganglionii mediastinali sunt afectați în peste 90% din cazuri. La 1/3 dintre pacienți pot fi afectați și ganglionii extratoracici: cervicali, axilari, epitrochleari, inghinali. Palpator aceștea sunt duri, elastici, nedureroși și neaderenți, niciodată nu ulcerază.

Leziunile cutanate sunt prezentate de papule și de plăci eritematoase. Eritemul nodos este localizat pe gambe sub formă de noduli eritematoși subcutanați. Uveita în sarcoidoză are o frecvență de 20-50%, poate fi acută sau cronică, la fel poate evolua spre cataractă, glaucom și chiar orbire. Sarcoidoza cardiacă, depistată în 25% din cazuri la necropsie, clinic se manifestă doar în 5% din cazuri prin tulburări de ritm sau de conducere. Sarcoidoza neurologică, întâlnită în 3-10% dintre cazuri, se înso-

tește de afectarea nervilor cranieni sau periferici. Afectarea hepatică se depistează la mai mult de jumătate dintre pacienți. Splenomegalia este însoțită de pancitopenie. Afectarea renală este prezentă la 1/3 din bolnavi și se manifestă prin nefrită granulomatoasă, nefrocalcinoză sau nefrolitiază (din cauza calciuriei).

Debutul acut al bolii se poate manifesta prin unul din cele două sindroame: 1) sindromul Löfgren – adenopatie hilară+eritem nodos+artralgii; 2) sindromul Heerfordt-Waldenström – uveită+parotidită+pareza nervului facial. Forma cu debut acut remite spontan timp de 1-3 luni.

Prezența simptomelor mai mult de 2 ani de la debut indica la forma cronică a bolii.

Radiologic se indică patru stadii: stadiul I – adenopatii hilare bilaterale și mediastinale – cel mai bun prognostic, în 85% din cazuri remisiune spontană în 2 ani; stadiul II – adenopatii hilare bilaterale și mediastinale + afectare interstițială pulmonară – în 50% din cazuri remisiune spontană în 2 ani; stadiul III – afectare interstițială pulmonară – șanse mici de remisiune spontană, în 30% din cazuri ameliorare semnificativă sub corticoterapie; stadiul IV – modificări fibrotice la nivelul interstițiului pulmonar. Există și tipul 0 – fără modificări radiologice pulmonare sau mediastinale (sarcoidoză extrapulmonară).

HRCT cu substanță de contrast i.v. evidențiază adenopatiile mediastinale, hilare și/sau afectarea interstițială difuză; aspectul tipic este de micronoduli peribronho-vascular, eventual cu predominantă în zonele pulmonare superioare. Prezența leziunilor de tip „sticlă mată” este asociată cu răspunsul mai bun la tratament. Uneori pot fi și leziuni fibrotice ireversibile, cu distorsiuni bronșice, bronșiectazii de tracțiune, eventual micetoame.

LBA depistează alveolită limfocitară, iar raportul CD4/CD8 >3,5 este în favoarea sarcoidozei.

Spirometria poate fi normală, uneori cu modificări restrictive, obstructive sau mixte.

Datele de laborator relatează modificări ale metabolismului fosfo-calcic (ca urmare a creșterii absorbției intestinale de calciu de către vitamina D, activată de celulele granuloamelor): hipercalcemie (10%) și hipercalciurie (30%). La fel crește angiotensin-convertaza serică, secretată de celulele granuloamelor sarcoidice. Această creștere nu are o valoare specifică sarcoidozei, deoarece este determinată de factorii genetici sau de administrarea inhibitorilor enzimei de conversie.

Biopsia este obligatorie, singura formă de sarcoidoză în care se acceptă diagnosticul de sarcoidoză fără biopsie fiind sindromul Löfgren. Totuși, stabilirea diagnosticului de sarcoidoză este dificil și laborios. Diagnosticul diferențial se face cu limfoame nepulmonare, tuberculoza, infecții micotice și parazitare, PH, pneumonita postmedicamentoasă, vasculitele sistemice ș.a.

Pneumopatia de hipersensibilitate (PH), numită și alveolita alergică extrinsecă, este un sindrom inflamator pulmonar cauzat de expunerea repetată la o mare varietate de particule organice mici (sub 5 microni), capabile să ajungă în alveole, la indivizii susceptibili. Factorii etiologici pot fi fungii, bacteriile, proteinele animale sau compușii chimici cu moleculă mică.

Sunt trei forme clinice: acută, subacută și cronică. PH acută prezintă sindrom pseudogripal cu febră, frisoane, tuse, dispnee, cefalee, crepitații fine difuz, care se dezvoltă în câteva ore după expunere și dispar timp de 12 ore sau câteva zile. PH

subacută are debut insidios timp de săptămâni sau luni, cu tuse productivă, dispnee, fatigabilitate, progresând către tuse și dispnee persistente. PH cronică cu debut insidios, fără fenomene acute dar cu progresarea dispneei, tusei, fatigabilității, cu degete hipocratice în 50% din cazuri, crepitanțe bazale în inspir.

Imagistic, în 10% din cazuri, radiografia este normală, în forma acută sunt micronoduli cu distribuție difuză, predominant în sectoarele pulmonare medii și inferioare, în forma subacută – aspect reticulo-nodular, iar în cea cronică – modificări fibrotice progresive cu reducerea volumului pulmonar și opacități lineare. Este important diagnosticul diferențial al PH cu FPI și cu NSIP. În favoarea PH la HRCT sunt următoarele: repartizarea mozaică, afectarea sectoarelor medii și superioare ale plămânilor, prezența nodulilor și zonelor de air-trapping. La fel sunt prezente și zone de „sticlă mată”.

LBA tipic arată o alveolită limfocitară, cu o proporție adesea de peste 50% de limfocite, asociată cu prezența de mastocite și plasmocite. Identificarea în ser a anticorpilor specifici unui antigen sunt o dovadă a expunerii la anumiți alergeni și nu a prezenței bolii.

PID indusă medicamentos. Mecanismul de producere a leziunilor pulmonare poate fi toxicitatea directă a medicamentului sau o reacție imunologică. Reacția pulmonară la medicamente poate fi foarte diferită, corespunzător substratului histologic al reacției pulmonare la medicamente. Nu există o corelație clară între un anumit medicament și un anumit tip de răspuns pulmonar. HRCT poate evidenția modificări foarte variate și nespecifice. Astfel, pot apărea infiltrate pulmonare, zone de sticlă mată, noduli, opacități reticulare, fibroză care necesită diagnostic diferențial anevoios cu alte PID. Prima măsură terapeutică este întreruperea imediată a administrării medicamentului cauzal. Fenomenele acute dispar în 24-48 de ore, iar manifestările cronice involuează în timp mai lung; uneori pot rezulta modificări ireversibile fibrozante.

Proteinoza alveolară este o boală pulmonară difuză caracterizată prin acumularea în spațiile aeriene distale a unui material lipoproteic amorf. Disfuncția macrofagică duce la alterarea procesării surfactantului, determinând acumularea de material lipoproteic în alveole ce nu poate fi fagocitat și eliminat de macrofage. Această afecțiune apare, de obicei, la vârsta de 30-50 de ani, mai frecvent la bărbați. Frecvent pacienții au dispnee progresivă de efort, tuse seacă sau cu expectorație „gelatinoasă”, dar în circa 33% din cazuri pacienții sunt asimptomatici în pofida unor infiltrate alveolare, uneori extinse radiologic. Examenul fizic poate pune în evidență hipocratism digital și cianoză în 25% din cazuri. Ralurile crepitante se pot ausculța la circa jumătate dintre pacienți. Pe HRCT se observă opacități de tip „sticlă mată”, distribuite omogen, și o îngroșare a septurilor intralobulare și interlobulare cu aspect poligonal, de pavaj („crazy paving”). Aspectul tipic al lichidului de LBA este opac sau lăptos.

Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o boală pulmonară rară, caracterizată prin proliferarea nonmalignă de fibre musculare netede anormale în pereții vaselor limfatice, vaselor sangvine și căilor aeriene mici, și prin proliferarea celulelor epitelioide în jurul structurilor bronhovasculare. Simptomele cele mai frecvente sunt dispneea progresivă de efort, pneumotoraxul recurent și apariția de colecții chiloase (chilotorax, chiloperitoneu). Vârsta medie la diagnostic este de 40 de ani. Biopsia pulmo-

nară cu evidențierea proliferării de fibre musculare netede și teste IHC pozitive pentru HMB45 sau actină, confirmă diagnosticul de LAM. În cazul pacienților, care prezintă multiple chisturi pulmonare cu perete subțire la HRCT (>10), asociate cu angioliomiome renale și chilotorax sau chiloperitoneu, biopsia nu este necesară.

Histiocitoza cu celule Langerhans (HCL) este o boală histiocitară caracterizată cel mai frecvent printr-o leziune litică osoasă unică sau multiplă, determinată de infiltrarea cu histiocite. Manifestările clinice depind de localizarea bolii: în circa 55% din cazuri este localizată la un singur organ, iar în restul cazurilor boala este multisistemică. Afectarea pulmonară este prezentă în 10% din cazuri, manifestându-se prin tuse seacă, durere toracică și dispnee. Uneori pot apărea febra, scăderea ponderală sau hemoptizia, 15-25% din pacienți au pneumotorax recurent. Circa 15% dintre pacienți au diabet insipid prin afectare hipotalamică, iar 4-20% afectare osoasă. Radiografia toracică și tomografia computerizată toracică cu rezoluție înaltă (HRCT) pot evidenția micronoduli stelați (2-10mm), opacități reticulare și chisturi, leziuni cu predominanță la nivelul zonelor superioare și medii. HRCT seriate sugerează o evoluție a nodulilor spre formare de chisturi cu pereți subțiri și forme atipice. Pacienții minim simptomatici au un prognostic bun. Frecvent pacienții dezvoltă insuficiență respiratorie sau hipertensiune pulmonară secundară. HCL crește riscul de neoplazii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:573-581.
2. Botnaru V. *Pneumologie.* Chișinău, 2009, pp. 579-587.
3. Botnaru V. *Pneumonitele interstițiale idiopatice.* Chișinău, 2007, pp. 63-89.
4. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlățeanu O. *Differential Diagnosis in Internal Medicine.* Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
5. Charles H. Brown et al. *A Review of Pulmonary Fibrosis.* US Pharmacist, 2015.
6. Eric S White, Michael H Lazar, Victor J Thannickal. Pathogenetic mechanisms in usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol.* 2003 Nov; 201(3):343-354.
7. Heekyung Kim, Soon Ho Yoon, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a possible Usual Interstitial Pneumonia pattern: a meta-analysis. *Scientific Reports:* 2018; 8:15886
8. Mary Ann E. Zagaria et al. *Diffuse Interstitial Lung Disease.* US Pharmacist, 2013.
9. Roland de Bois, Talmadge E King Jr. Challenges in pulmonary fibrosis 5: the NSIP/UIP debate. www.thorax.bmj.com/ on October 31, 2019.
10. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134:136-151.
11. Shigeki Misumi, David A. Lynch. Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Usual Interstitial Pneumonia. *Imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression.* *Proc Am Thorac Soc,* 2006 March, vol. 3: pp 307-314.
12. Strâmbu I., Tudorache V., Belaconi I., et al. *Ghid de diagnostic și tratament al pneumopatiilor interstițiale difuze.* București, 2015.

DUREREA TORACICĂ

Definiție

Durerea toracică (DT) este un sindrom de etiologie variată cu mare variabilitate în ceea ce privește localizarea, debutul, caracterul, cauzele și circumstanțele de apariție. Este tipic pentru afecțiunile cardiace, dar poate apare și în boli care interesează organele și peretele cutiei toracice, coloana vertebrală și aparatul digestiv.

Clasificare

- I. Durere toracică cardiacă:
 - durere toracică ischemică
 - durere toracică nonischemică
- II. Durere toracică noncardiacă.

I. Durerea toracică cardiacă (ischemică, nonischemică)

Cauze cardiovasculare

- boala arterială coronariană
- anevrism disecant de aortă
- pericardită și tamponadă cardiacă
- miocardită
- stenoză aortică
- prolaps de valvă mitrală
- cardiomiopatie hipertrofică
- consum de droguri

II. Durere toracică noncardiacă

Cauze pulmonare

- embolie pulmonară
- pneumonie cu pleurezie
- pneumotorax
- tumori bronhopulmonare
- formațiuni mediastinale (lipom, timom)
- pneumomediastinum
- hipertensiune pulmonară

Cauze gastrointestinale

- reflux gastroesofagian
- tulburări de motilitate esofagiană hipercontractilă, acalazie

- esofagită și leziune esofagiană (sindromul Mallory-Weiss)
- ruptură esofagiană (sindromul Boerhaave)
- ulcer peptic
- colecistită, pancreatită, colică biliară
- infarct splenic
- hernie hiatală
- abces mediastinal, hepatic, subdiafragmal
- neoplasm digestiv

Cauze musculoscheletale

- costocondrită
- fractură costală
- spondiloză cervicală toracică (C4-Th6)
- fibromialgie
- radiculopatie
- herpes zoster
- tuberculoză
- miozită
- tumori costale

Patologia peretelui toracic

- fibroadenom
- mastită

Cauze psihologice

- atac de panică
- anxietate

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR AMENINȚĂTOARE DE VIAȚĂ CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE DURERE TORACICĂ ACUTĂ

Întâlnite mai des:

1. Sindrom coronarian acut
2. Disecție aortică
3. Pericardită cu tamponadă
4. Tromboembolism pulmonar
5. Pneumotorax spontan
6. Boli acute ale esofagului, ale stomacului sau ale colecistului

Întâlnite mai rar:

7. Cord neurogen și sindrom Tako-Tsubo
8. Sindrom de hiperventilație (atac de panică)

SINDROMUL CORONARIAN ACUT (SCA)

Simptomul-cheie al SCA este durerea anginoasă toracică care sugerează o ischemie a miocardului și se poate defini prin senzația de presiune retrosternală, asociată în mod special cu efortul.

Fiziopatologie

Ischemia miocardică se produce printr-un dezechilibru între oferta și consumul miocardic de oxigen. Oferta miocardică de oxigen este determinată de saturația cu oxigen a sângelui arterial, de extracția miocardică de oxigen și de fluxul sangvin coronarian, care depind de aria secțiunii arterei coronare și de tonusul arteriolar. Atât zona de secțiune a vasului, cât și tonusul arteriolar, pot fi afectate sever în prezența plăcilor de aterom. Drept urmare se dezvoltă un dezechilibru între ofertă și cerere în condițiile în care este crescut necesarul miocardic de oxigen. O asemenea situație se atestă în timpul unui efort, determinat de creșterea frecvenței cardiace, a contractilității miocardice, și de stresul parietal. Activarea simpatică adrenergică poate accentua ischemia miocardică prin: creșterea consumului miocardic de oxigen și vasoconstricția coronariană.

Deși la examenul fizic se poate constata o stare normală, prezentarea clinică a pacienților denotă prezența hipertensiunii arteriale (HTA) și a altor factori de risc cardiovascular diabetul zaharat, obezitatea, sindromul metabolic, semnele de boală vasculară periferică, instabilitate hemodinamică sau insuficiență cardiacă – care întregesc tabloul de patologie coronariană.

Anumite caracteristici ale simptomelor pot susține diagnosticul de SCA. Exacerbarea simptomelor prin exercițiu fizic și ameliorarea acestora în repaus sau după administrarea de nitrați susțin diagnosticul de ischemie coronariană. Durerea toracică începe cel mai frecvent în zona retrosternală și poate radia în ambele brațe, în gât sau în maxilar. În aceste zone durerea poate apărea și independent de durerea toracică. Simptomele asociate durerii toracice sunt: diaforeza, dispneea, greața, durerea abdominală sau sincopa. Dispneea de efort este cel mai frecvent echivalent al anginei pectorale. Prezentările mai puțin frecvente includ greață și vomă, diaforeză, oboseală inexplicabilă și sincopă.

Factorii, care cresc probabilitatea sindromului coronarian acut, sunt vârsta înaintată, genul masculin, istoricul familial pozitiv al bolii coronariene și prezența bolii arteriale periferice, diabetul zaharat, insuficiența renală, infarctul miocardic anterior și revascularizarea coronariană anterioară. Frecvența prezentărilor atipice este crescută la pacienții în vârstă (≥ 75 ani) și la femei, precum și la pacienții cu diabet zaharat, cu afectarea funcției renale și/sau demență. Simptomele atipice, incluzând durerea epigastrică, indigestia, durerea în junghi sau pleuritică și dispneea crescută în absența durerii toracice, ar trebui să provoace îngrijorare de SCA. Orice pacient cu simptome de ischemie miocardică acută trebuie suspectat ca având un infarct miocardic. Durerea toracică sugestivă pentru accidentul coronarian poate lipsi la pacienții diabetici sau la cei cu encefalopatie anoxică postresuscitare. Din aceste motive, la orice pacient cu simptome aparent minore (durere toracică moderată, astenie fizică, transpirații reci, grețuri, vomă) trebuie suspectat SCA.

Diagnosticul SCA

Diagnosticul SCA este unul de excludere, bazat pe ECG cu prezența sau absența unei supradenivelări persistente de segment ST, a schimbării undei T. În funcție de aceasta, se diferențiază pacienți cu supradenivelare persistentă de segment ST (STEMI) și fără supradenivelare persistentă de segment ST (NSTEMI).

ECG de repaus. Elevarea segmentului ST (măsurat la punctul J) este considerată sugestivă pentru ocluzia coronariană acută în următoarele cazuri: cel puțin două derivații contigente cu supradenivelarea persistentă a segmentului $ST \geq 2,5$ mm la bărbați < 40 de ani, supradenivelarea persistentă a segmentului $ST \geq 2$ mm la bărbați ≥ 40 de ani și/sau supradenivelarea persistentă a segmentului $S \geq 1,5$ mm la femei în derivațiile V2-V3 și/sau ≥ 1 mm în celelalte derivații, în absența hipertrofiei ventriculului stâng (VS) sau a blocului de ram stâng. Depresia segmentului $ST \geq 0,5$ mm din derivațiile V1-V3 este sugestivă pentru ischemia miocardică, mai ales atunci când unda T terminală este pozitivă (echivalentul supradenivelării segmentului ST). Confirmarea prin supradenivelarea concomitentă a segmentului $ST \geq 0,5$ mm, înregistrată în derivațiile V7-V9, ar trebui considerată ca mijloc de identificare a IMA posterior.

ECG nondiagnostică. Unii pacienți cu ocluzie coronariană acută pot avea o ECG inițială fără supradenivelare de segment ST, uneori pentru că sunt văzuți foarte devreme după apariția simptomului (în acest caz undele T înalte pot precede elevarea segmentului ST). În astfel de situații este important de a repeta ECG sau de a monitoriza pacienții pentru modificări dinamice din segmentul ST. Este important de reținut că unii pacienți cu ocluzie acută a arterei coronare și IM aflat în curs de desfășurare, precum și cei cu artera coronariană circumflexă ocluzionată, ocluzia acută a unei grefe de venă sau trunchiului principal stâng se pot prezenta fără supradenivelarea segmentului ST.

Diagnosticul diferențial al aspectelor ECG cu supradenivelare de segment ST include:

Aspecte ECG normale cu supradenivelare de segment ST

- „Patern”-ul masculin
- Sindrom de depolarizare precoce
- Variantă normală a ECG

Supradenivelări de segment ST în cardiopatii noncoronariene

- Hipertrofie ventriculară stângă
- Bloc complet de ramură stângă
- Hiperkaliemie
- Sindrom Brugada
- Cardioversie

Aspecte ECG normale cu supradenivelare de segment ST

- „Pattern”-ul masculin se caracterizează prin supradenivelarea de segment ST de 1-3 mm în derivațiile toracice drepte și poate fi identificat la aproximativ

90% dintre adulții tineri („patern”-ul masculin). De obicei, supradenivelarea este maximă în derivația V2, iar segmentul ST are un aspect concav.

- *Sindromul de depolarizare precoce* apare mai frecvent la bărbați și se caracterizează prin ascensionarea punctului J în derivațiile toracice drepte, în special în V3, în V4. Segmentul ST apare supradenivelat, concav, iar unda T este înaltă. Aspectul ECG poate fi identic cu cel înregistrat în depolarizarea precoce.
- *Varianta normală a ECG* se caracterizează prin negativarea porțiunii terminale a undei T în derivațiile toracice. Segmentul ST apare scurtat și ușor supradenivelat. Acest aspect ECG este, de obicei, întâlnit la populația masculină, de culoare, de vârstă tânără.

Supradenivelări de segment ST în cardiopatii noncoronariene

Hipertrofia ventriculară stângă poate mima un aspect de IM anteroseptal. Acest aspect este consecința devierii vectorului QRS spre posterior, fapt care poate duce la un aspect de tip QS în derivațiile precordiale drepte. În aceleași derivații, segmentul ST poate apare supradenivelat cu mai mult de 1 mm. Totuși, supradenivelarea de segment ST din hipertrofia ventriculară stângă are aspect concav și nu convex, așa cum apare în IM.

Blocul complet de ramură stângă poate mima, dar și masca un IM. În blocul complet de ramură stângă, segmentul ST și unda T se orientează în sens opus orientării complexului QRS (aspect discordant). Complexul QRS poate căpăta un aspect de QS în derivațiile toracice drepte, iar segmentul ST poate apărea supradenivelat cu mai mult de 1 mm, fapt care poate crea confuzia cu un IM anteroseptal. Mai sugestivă pentru IM este orientarea concordantă a segmentului ST și a undei T în raport cu complexul QRS. Orice bloc de ramură stângă, apărut în contextul unei simptomatologii sugestive pentru ischemie miocardică, trebuie suspectat ca fiind rezultatul unui IM.

Hiperkaliemia poate să se exprime electrocardiografic printr-o supradenivelare de segment ST care cu greu poate fi diferențiată de cea din IM sau din pericardită. Elemente ajutoare pot fi lărgirea complexului QRS, amplitudinea mare a undei T, reducerea până la dispariție a undei P.

Sindromul Brugada are un aspect electrocardiografic relativ tipic: complexul QRS din derivațiile V1 și V2 are o morfologie sugestivă pentru bloc complet sau incomplet de ramură dreaptă. Totuși, unda S largă din DI, a VL și a V6, specifică unui bloc de ramură dreaptă, lipsește în sindromul Brugada. Asociat acestui aspect, QRS în V1 și V2 se înregistrează supradenivelarea segmentului ST. Supradenivelarea poate porni din vârful undei R și apoi o pantă descendentă, finalizată într-o undă T negativă, fie poate avea aspect de „șă”. Un aspect foarte asemănător, cu cel întâlnit în sindromul Brugada, poate fi înregistrat și la pacienții cu displazie aritmogenă de ventricul drept.

Cardioversia. După aplicarea unui șoc electric extern pentru conversia unei tahiaritmii, segmentul ST fi supradenivelat. Acest aspect este însă tranzitor, el persistând de la 10 secunde și până la 3 minute.

Cicloergometria este înregistrată în timpul exercițiilor pe o bicicletă sau pe o bandă treadmill. Testul este clinic pozitiv dacă apare angină pectorală, iar electrocardiografic dacă există o depresie de segment ST de cel puțin 0,1 mV (ischemie subendocardică) sau o elevare a segmentului ST monofazic tranzitor (ischemie transm-

rală). Subdenivelarea de segment ST în mai multe derivații, simultan cu o scădere a tensiunii arteriale sau apariția simptomelor anginoase la un nivel scăzut al efortului, sunt indicații ale aterosclerozei coronare.

Ecocardiografia permite vizualizarea anomaliilor mișcării peretelui inimii, cauzate de ischemia cronică sau acută, și cicatricile infarctelor vechi. În angină pectorală cronică stabilă, ecocardiografia de stres cu Dobutamină este utilizată pentru a căuta anomalii de cinetică a miocardului induse de stres, ca semn al unei boli coronariene ischemice semnificative.

Scintigrafia miocardică. Aparatele de detecție a radionuclizilor permit vizualizarea diferențelor regionale în fluxul coronarian în timpul exercițiilor fizice. Thallium 201, sestamibi marcat cu ^{99m}Tc de tehnetiū și tetrofosmin marcat cu ^{99m}Tc , sunt detectoare de radionuclizi utilizați în prezent. Trasdururile sunt preluate de celulele miocardice proporțional cu debitul coronarian. Un defect fix este înregistrat în regiuni ale unui IM vechi. Regiunile cu ischemie indusă de exerciții fizice prezintă deficite reversibile de absorbție. Thallium 201 are proprietatea de a se acumula în celulele miocardice în câteva ore. Acest lucru permite testarea dacă miocardul în zona defectului este încă viabil. Acumularea târzie a Taliului (12-24 ore după testul inițial) este o indicație a viabilității miocardului, în ciuda fluxului coronarian redus.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) detectează numai diferențele relative în perfuzie, măsurând fluxurile coronariene absolute, devenind „standardul de aur” în testarea viabilității în zonele miocardice hipoperfuzate, hipocontractile. PET poate fi combinată cu tomografia computerizată de înaltă rezoluție. Astfel, o stenoză coronariană poate fi vizualizată și efectul fiziologic al stenozei poate fi evaluat simultan.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) permite vizualizarea structurilor anatomice ale inimii și ale arterelor coronare, măsoară fluxul sangvin coronarian absolut. Modificările proprietăților miocardului ischemic permit detectarea unui număr semnificativ de afecțiuni ale arterelor coronare. În plus, țesutul cicatrizat poate fi identificat fără echivoc și cuantificat cu precizie.

Angiografia coronariană. În cazul ischemiei miocardice dovedite sau suspectate, angiografia coronariană este indispensabilă pentru vizualizarea anatomiei coronariene și a stenozei. Cu toate acestea, severitatea anatomică a unei stenoze coronariene nu este întotdeauna predictivă de efectul său fiziologic. Într-o stenoză cu semnificație neclară, efectul fiziologic și, prin urmare, relevanța clinică pot fi evaluate prin măsurarea rezervelor fracționare ale fluxului coronarian. Aceasta se face prin măsurarea scăderii presiunii și/sau a fluxului peste stenoza în repaus și după vasodilatarea maximă cu adenosină.

Diagnosticul de IM în faza prespital se bazează pe criteriile clinice și electrocardiografice, urmând să fie confirmat/completat ulterior de criteriile biologice, imagistice și, eventual, morfopatologice.

Sugestive pentru instalarea infarctului miocardic acut sunt următoarele simptome de ischemie miocardică acută:

- durere intensă, prelungită (peste 15-20 de minute) localizată, de obicei, retrosternal sau epigastric cu sau fără iradiere în umărul și/sau membrul superior stâng și/sau în gât, și/sau interscapulovertebral stâng, și care nu cedează la administrarea de nitroglicerină;
- simptome asociate durerii toracice: transpirații reci la nivelul capului sau cu caracter difuz, grețuri/vomă, astenie fizică, dispnee, amețeli, hipotensiune arterială.

Criteriile electrocardiografice pentru diagnosticul de IM în faza prespital

- nouă supradenivelări de segment ST de $\geq 0,2$ mV la bărbați sau de $\geq 0,15$ mV la femei măsurată la nivelul punctului J în V2–V3 și / sau de $\geq 0,1$ mV în alte derivații;
- nouă subdenivelare de segment ST orizontală sau descendentă de $\geq 0,05$ mV în două derivații cotingente; și/sau inversarea undei T $\geq 0,1$ mV cu undă R proeminentă sau cu raport R/S > 1, bloc de ram stâng.

Criterii biologice pentru diagnosticul de IM în faza prespital

Existența necrozei miocardice este certificată prin detectarea de nivele patologice de proteine eliberate de către cardiomiocitele necrozate (troponină I sau T, creatinkinază cu izoenzima miocard specifică MB, mioglobină etc.). În prezint există tehnici care permit identificarea rapidă, în condiții de prespital, a nivelelor crescute de troponină sau de mioglobină. Sensibilitatea acestor teste calitative rapide este mai redusă decât a testelor cantitative utilizate în spital. Nu există teste rapide cantitative utilizabile în faza prespital.

Conform definiției universale a IV din 2018, diagnosticul de IM se bazează pe evidențierea creșterii/descrășterii markerilor biologici revelatori de necroză miocardică (de preferință troponina) cu valori la cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a limitei de referință (LSR) în context clinic de următoarele criterii:

- simptome de ischemie miocardică acută;
- modificări ECG sugestive pentru ischemie miocardică acută;
- dezvoltarea undei Q patologice pe traseul ECG;
- dovezi imagistice sugestive pentru o pierdere acută de miocard viabil sau noi anomalii regionale de motilitate a pereților ventriculari;
- moarte subită apărută (deseori) în context de ischemie miocardică cu modificări ST-T acute sau bloc de ramură stângă nou apărut sau evidențierea trombozei intracoronariene fie angiografic, fie necroptic, decesul apărând înainte de creșterea markerilor de necroză sau de obținerea probelor de sânge necesare depistării lor.

Conform definiției universale a IV din 2018, IM se clasifică în 5 tipuri.

Clasificarea IM și criteriile de diagnostic

Tipul 1. Infarctul de miocard apărut spontan ca urmare a unei ischemii miocardice acute induse de o eroziune, de ruptură sau de fisură a unei plăci de aterom sau al unei disecții. Diagnosticul de IM tip 1 se bazează pe evidențierea creșterii/descrășterii markerilor biologici [preferință troponinei (cTn)us] cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a LSR în context clinic de următoarele criterii: simptome de ischemie miocardică acută; modificări ECG sugestive pentru ischemie miocardică recentă (noi modificări ischemice ST-T)/ apariția undei Q patologice pe traseul ECG, dovezi imagistice a unei noi regiuni cu anomalie de cinetică segmentară sau apariția unei pierderi recente de miocard viabil în patern consistent cu etiologia ischemică, dovadă angiocoronarografică sau la autopsie de tromb proaspăt.

Tipul 2. Infarctul de miocard rezultat al unei ischemii induse de un dezechilibru între cererea și oferta de oxigen ca, de exemplu, în spasmul coronarian, în anemie sau în hipotensiune. Diagnosticul de IM tip 2 se bazează pe evidențierea creșterii/descreșterii markerilor biologici [preferință troponinei (cTn)us] cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a LSR în context clinic de următoarele criterii: simptome de ischemie miocardică acută; modificări ECG sugestive pentru ischemie miocardică recentă (noi modificări ischemice ST-T)/ apariția unei Q patologice pe traseul ECG, dovezi imagistice a unei noi regiuni cu anomalie de cinetică segmentară sau apariția unei pierderi recente de miocard viabil în patern consistent cu etiologia ischemică.

Tipul 3. Moartea subită precedată de simptome de ischemie miocardică și însoțită de o nouă supradenivelare de segment ST sau tromboză coronariană verificată fie prin angiografie, fie prin autopsie, decesul apărând înainte de creșterea nivelurilor de troponină sau de obținerea probelor de sânge necesare pentru detectarea markerilor de necroză.

Tipul 4 de IM este asociat procedurilor intervenționale și include **3 subcategorii.**

Tipul 4a. Infarctul de miocard asociat procedurilor intervenționale ≤ 48 ore după intervenția coronariană percutană (PCI, *Percutaneous Coronary Intervention*). Diagnosticul de IM tipul 4a se bazează pe evidențierea creșterii enzimatică a biomarkerilor cardiaci [cTn] de 5 ori deasupra percentilei 99 a LSR sau cTn > 20% (cTn stabilă) împreună cu cel puțin unul din următoarele criterii: simptome de ischemie miocardică acută; modificări ECG sugestive pentru ischemie miocardică recentă: noi modificări ischemice ST-T/ apariția unei Q patologice pe traseul ECG; dovezi imagistice ale unei noi regiuni cu anomalie de cinetică segmentară sau apariția unei pierderi recente de miocard viabil în patern consistent cu etiologia ischemică; dovadă angiocoronarografică de complicație procedurală limitativă a fluxului, cum ar fi disecția coronariană, ocluzia unei artere epicardice majore sau o ocluzie/tromb de ramură laterală, întreruperea fluxului colateral sau embolizarea distală.

Demonstrarea post-mortem a unui tromb legat de procedură cu ocluzia arterei sau o zonă macroscopică/mare de necroză cu sau fără hemoragie intramiocardică îndeplinește criteriile IM de tip 4a.

Tipul 4b. Infarctul de miocard asociat trombozei certe stent/scaffold după PCI este detectat angiocoronarografic (tromboza de stent) sau la autopsie în condițiile unei ischemii miocardice cu dinamica enzimatică a biomarkerilor cardiaci (cTn) cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a LSR este documentat prin angiografie sau autopsie, utilizând aceleași criterii utilizate pentru IM de tip 1. Este important să se indice timpul de apariție a trombozei stentului în raport cu momentul procesului PCI. Sunt sugerate următoarele categorii temporale: acut, 0-24 ore, subacut 24 ore – 30 zile, vechi > 30 zile – 1an, foarte vechi > 1an.

Tipul 4c. IM tip 4c după PCI – restenoză de stent. Ocazional apare IM la angiografie, restenoză în stent sau restenoză după angioplastie cu balon în teritoriul infarctului este singura explicație angiografică, deoarece nu poate fi identificată nicio altă leziune sau tromb. Acest tip de IM asociat cu PCI este desemnat ca IM de tip 4c definit ca restenoză focală sau difuză, sau o leziune complexă asociată cu creșterea și/sau căderea valorilor cTn deasupra percentilei 99 a LSR, aceleași criterii utilizate pentru IM tipul 1.

Tipul 5. Infarctul miocardic în ≤ 48 ore după bypass aortocoronarian, situație în care infarctul este definit prin creșterea nivelelor markerilor de necroză de peste 10 ori deasupra percentilei 99 a LSR la pacienții cu valori cTn normale de bază. La pacienții cu cTn, pre-procedură crescută, în care nivelurile de cTn sunt stabile (variație $\leq 20\%$) sau sunt în scădere, cTn după procedură trebuie să crească cu $> 20\%$. În plus, este necesar unul dintre următoarele elemente: apariția unei Q patologice pe traseul ECG; dovadă angiocoronarografică (ocluzie de greșă sau artere native noi) sau la autopsie, sau evidențierea angiografică a trombozei intracoronariene și dovezi imagistice ale unei noi regiuni cu anomalie de cinetică segmentară sau apariția unei pierderi recente de miocard viabil în patern consistent cu etiologia ischemică.

Dezvoltarea izolată a undelor Q patologice noi îndeplinește criteriile IM tip 5, dacă valorile cTn sunt ridicate, și în creștere, dar < 10 ori deasupra percentilei 99 a LSR.

DISECȚIA DE AORTĂ

Disecția de aortă trebuie luată în considerare în caz de durere toracică acută, cu radiații în regiunea interscapulară a spatelui, care poate migra cu propagarea disecției în spate sau radiind în spate. Se poate asocia cu accident vascular cerebral, cu infarct miocardic acut, ca urmare a obstrucției ramurilor aortice, cu dispnee din cauza regurgitărilor acute aortice, cu hipotensiune arterială indusă de tamponada cardiacă.

Disecția aortică rezultă dintr-o ruptură în intimă, sângele penetrând între stratul intim și mediul peretelui aortic, formând un lumen fals în peretele arterial. În mod obișnuit, o a doua rupere a intimei crează ieșirea pentru sânge. Acest loc de ieșire poate fi localizat în aorta ascendentă, în aorta descendentă sau în vasele iliace. Compresiunea trunchiului brahiocefalic are ca rezultat un deficit de puls și o diferență de tensiune arterială între brațul drept și cel stâng.

Cauzele disecției de aortă sunt: hipertensiunea arterială, ateroscleroza aortică, care este prezentă la 80% dintre pacienți, și intervenția chirurgicală anterioară a aortei – operația bypass coronariană sau înlocuirea valvei aortice. Principalul factor de risc la tineri sunt bolile aortice cu degenerare mediană: sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, coarctarea aortei sau displazia fibromusculară. La femeile tinere, aproximativ 50% din cazurile de disecție aortică apar în al treilea trimestru de sarcină. Disecțiile aortice pot fi cauzate și de traumatisme sau de leziuni iatrogenice, de catetere sau de o pompă intraaortică cu balon.

Complicațiile mai puțin frecvente sunt: comprimarea arterelor coronare care au ca rezultat infarctul miocardic, ruptura disecției în spațiul pericardic cu tamponadă pericardică, hematorax, ruptura aortei descendente cu sângerare în mediastin sau abdomen, comprimarea arterelor renale cu insuficiență renală acută ulterioară, infarct mezenteric cu abdomen acut, rezultatul comprimării arterei mezenterice celiace și/sau superioare, și ischemie acută a membrului, secundară obstrucției fluxului în artera iliacă. Ruptura aortei este cea mai frecventă cauză de deces.

Disecția progresează, inducând pe una dintre arterele coronare ischemie în teritoriul coronarian respectiv și chiar IM. La acești pacienți poate apare supradenivelarea de segment ST pe traseul ECG.

Disecția aortică trebuie suspectată la pacienții care prezintă pe radiografia toracică mediastin extins. Diagnosticul este confirmat de ecocardiografia transeso-

fagiană: lumenul fals sau clapeta în aorta ascendentă sau descendentă, regurgitare aortică nouă sau tamponadă pericardică.

CT toracic cu angiografie cu contrast sau RMN confirmă lumenul fals sau clapeta în aorta ascendentă sau descendentă.

PERICARDITA ACUTĂ

În pericardita acută, durerea toracică debutează progresiv, de la ușoară la severă. De regulă este o durere vie, care se accentuează la mișcările respiratorii și tuse, și poate fi diminuată prin compresiunea manuală a peretelui toracic și în poziție „aplecat în față„. Durerea nu are iradierea caracteristică celei din ischemia miocardică. Totuși, există situații în care, în urma iritării frenicului stâng, durerea poate iradia supraclavicular stâng. Auscultația cordului poate surprinde prezența frecăturii pericardice. ECG poate înregistra supradenivelare de segment ST de tip concav, cu concavitatea „în sus” de tip concordant (vizibilă în toate derivațiile). În același timp, segmentul PR poate apare subdenivelat. Modificările reciproce de ST-T, care apar în IM, lipsesc în pericardita acută. Astfel, într-un IM inferior, segmentul ST apare supradenivelat în DII, DIII, aVF, dar derivația aVL înregistrează subdenivelare de segment ST (în cazul pericarditei în aVL segmentul ST este supradenivelat). Invers, în IM anterolateral, segmentul ST este supradenivelat în aVL, dar în DIII apare subdenivelare de segment ST.

Există cazuri de pericardită localizată care pot crea confuzii cu aspectul ECG din IM prin localizarea supradenivelării de segment ST strict în teritoriul afectat de pericardită. În această situație, tabloul clinic al pacientului și, în special, caracterul durerii toracice, se poate intensifica la inspir profund sau în decubit dorsal și se poate atenua sau chiar dispăre în decubit ventral.

În *tamponada pericardică*, durerea este persistentă, severă, variind cu respirația, poziția și mișcarea (creșterea durerii în recumbență și cu inspirație profundă sau tuse), localizată precordial. Semnele asociate sunt: hipotensiune arterială, vene jugulare expandate, hepatomegalie și *pulsus paradoxus*. Tamponada pericardului are loc în urma ruperii peretelui liber după IM, tuberculoză, iatrogenă (chirurgie invazivă pe cord), traumă, neoplasm, malignitate, boli vasculare de colagen induse de radiații, uremie, disecție aortică, infecție bacteriană și pneumopericardie.

Diagnosticul se stabilește prin ecocardiografie: efuziunea pericardică care provoacă colapsul vaselor mari, atriilor și ventriculelor.

TROMBOLISMUL PULMONAR

Tromboembolismul pulmonar se caracterizează clinic prin: durere toracică, instalată brusc, exacerbată de un inspir profund, se însoțește de dispnee de intensitate variabilă, până la dispnee severă, cianoză, anxietate, astenie fizică marcată, tuse, spută hemoptoică sau hemoptizie francă și sincopă (poate fi prima manifestare a emboliei pulmonare). Anamneza poate depista existența unor condiții emboligene (imobilizări prelungite: aparat gipsat sau intervenții chirurgicale la nivelul membrelor inferioare, intervenții chirurgicale recente pe abdomen, naștere recentă, insuficiență venoasă cronică la nivelul membrelor pelvine, flebotromboze acute sau

prezente în antecedentele recente, zbor cu avionul pe distanțe lungi etc.). Factori de risc: istoric de imobilizare, proceduri ortopedice, utilizare de contraceptive orale, embolie pulmonară anterioară, febră, tromboză venoasă profundă.

Examenul clinic poate depista: semne de flebotromboză la nivelul membrelor pelvine, hipotensiune arterială, puls paradoxal (Kusmaul), jugulare turgescențe, zgomotul II accentuat și/sau dedublat în focarul de ascultație al arterei pulmonare, galop protodiastolic drept (audibil pe marginea stângă a sternului, la nivelul spațiului IV-V intercostal), suflu sistolic audibil pe marginea stângă a sternului, la nivelul spațiului IV-V intercostal, și reflectând insuficiența tricuspidiană. Semne asociate: tahicardie, P2 accentuat, galop S4 pe dreapta, distensiune venoasă jugulară, hipotensiune arterială, tahipnee.

ECG poate evidenția: aspectul specific de S1, Q3 și T3 și o rotație a axei QRS frontal la modelul drept, supradenivelare de segment ST în derivațiile inferioare (DII, DIII, aVF); mai rar supradenivelarea de segment ST poate fi înregistrată în derivațiile toracice anterioare (V1-V3).

Aspectul ECG poate crea confuzia cu un IM inferior (undă Q și supradenivelare de segment ST în derivația DIII), anteroseptal (undă T negativă în V1-V3 cu supradenivelare de segment ST în aceleași derivații) sau o combinație de IM inferior – anteroseptal (infarct septal). Cheia diagnosticului electrocardiografic o constituie orientarea axei QRS. Astfel, în IM inferior sau în cel anteroseptal, axa QRS apare deviată la stânga, pe când în tromboembolismul pulmonar este deviată spre dreapta.

Radiografia toracică poate prezenta perfuzie redusă într-un segment de vascularizare pulmonară, în formă de opacitate de orice dimensiune sau formă, efuziune pleurală sau hemidiafragm ridicat.

Gazele din sânge prezintă PaO_2 redus și PaCO_2 crescut.

D-dimerii sunt crescuți în plasmă (500 ng/l). Ecocardiografia poate prezenta dilatarea ventriculară dreaptă acută sau hipokinezie. Diagnosticul embolismului pulmonar este cel mai adesea confirmat de o angiografie pulmonară CT – poate identifica trombusul în artera pulmonară.

PNEUMOTORAXUL

Pneumotoraxul este caracterizat prin apariția bruscă a durerii toracice, variabile cu respirația, violente, unilaterală pe partea cu pneumotorax, deseori declanșată de efortul de tuse sau de strănut, uneori în raport cu un efort (2/3 din pneumotoraxuri apar în repaus), durerea se poate accentua în inspir profund, iradiază în umăr (iritația frenicului). Durerea poate fi însoțită de dispnee, severă în caz de pneumotorax masiv. Sincopa poate fi o modalitate de debut. Diagnosticul de pneumotorax poate fi sugerat la examenul obiectiv prin constatarea unui timpanism la percuția unui hemitorace și de absența murmurului vezicular în același teritoriu. ECG nu evidențiază modificările ST-T sugestive pentru IM. Mediastinul se deplasează spre partea neafectată, iar sistola cardiacă poate fi compromisă sever din cauza presiunii intratoracice pozitive, care scade umplerea venoasă. Examenul clinic: hemitorax cu mobilitate redusă sau imobil, cu spații intercostale lărgite, timpanism la percuție, abolirea vibrațiilor vocale și murmurului vezicular, rezonanță crescută la percuție, distensiune venoasă jugulară, deviație traheală și hipotensiune de pe urma compre-

siunii vaselor mari. Diagnosticul este confirmat prin radiografia toracică: hipertransparență fără desen interstițial, cu delimitare pleurală; puncția pleurală aduce aer.

BOLI ALE ESOFAGULUI, ALE STOMACULUI SAU ALE COLECISTULUI

Ruptura esofagiană se caracterizează printr-o durere precordială ascuțită, radiantă în spate, de obicei după vomă, urmată de febră și de șoc. Cea mai obișnuită cauză a perforației esofagiene este postemică, cu traumatisme de mortalitate ridicată, incluzând traume postoperatorii, instrumente medicale pentru diagnostic și tratament. Prin presiunea intratoracică negativă și ruperea pleurei mediastinale, lichidul gastric se retrage în spațiul pleural. Această revărsare pleurală este, de obicei, pe stânga, dar poate fi și bilaterală. Studiile de bariu esofagian cu contrast dublu sunt recomandate ca studiu inițial de imagistică.

Spasmul esofagian este greu de diferențiat de o durere anginoasă, dat fiind localizarea retrosternală a durerii în ambele situații, precum și faptul că spasmul esofagian poate ceda la administrarea de nitroglicerină. Absența modificărilor ECG specifice bolii coronariene și nivelele normale ale markerilor de necroză miocardică ajută la diferențierea celor două entități.

În **ulcerul gastroduodenal** durerea apare în epigastru și are ritmicitate și periodicitate.

În **colica biliară**, durerea apare în hipocondrul drept și are intensitate variabilă. Palparea abdomenului poate localiza durerea în epigastru și/sau în hipocondrul drept, evidențiind și apărare musculară la acest nivel.

CORDUL NEUROGEN ȘI SINDROMUL TAKO-TSUBO

Cordul neurogen apare la pacienții cu accidente vasculare cerebrale, de regulă hemoragice (în special, hemoragia subarahnoidiană), și care se traduce prin modificări de contractilitate a ventriculului stâng și modificări ECG asemănătoare cu cele din ischemia miocardică. Sindromul Tako-Tsubo, care apare, de obicei, la femei, se referă la o patologie cardiacă identică cu cea întâlnită în cordul neurogen, diferența constând în faptul că tulburările sunt induse de un stres emoțional foarte puternic.

Cordul neurogen și sindromul Tako-Tsubo pot fi confundate cu STEMI deoarece:

- se pot manifesta clinic prin durere toracică ce poate mima durerea din IM, dispnee, uneori foarte severă, palpitații, colaps, șoc cardiogen;
- fibrilația ventriculară, care poate apare la acești pacienți, face și mai ușoară confuzia cu un IM;
- deși unda T gigantă negativă din derivațiile toracice este descrisă ca cea mai frecventă modificare ECG, totuși, supradenivelarea de segment ST poate fi întâlnită la acești pacienți, în special în primele ore de la debutul simptomatologiei. În ambele entități, diagnosticul este sugerat de aspectul ecocardiografic particular, în sindromul Tako-Tsubo caracterizat prin hipokinezie sau akinezie apicală a ventriculului stâng asociată cu hiperkinezia segmentelor bazale. Din aceste motive apare o balonizare apicală a ventriculului stâng. În patogenia cordului neurogen și a sindromului Tako-Tsubo sunt implicate mai multe mecanisme cele mai importante fiind, probabil, descărcarea masivă de

catecolamine cu efect toxic miocardic și spasmul coronarelor epicardice și/sau a microcirculației coronariene.

ATACUL DE PANICĂ

Atacul de panică clinic poate mima un IM. Simptomul dominant în aceste cazuri este anxietatea extremă, senzația de moarte iminentă, majoritatea pacienților (mai frecvent femei) apelând asistență medicală de urgență. Pacienții se pot plânge de dureri toracice, de regulă precordiale, raportate sub formă de presiune, de înțepături, de arsuri a căror localizare se schimbă rapid și a căror intensitate este, de regulă, suportabilă. Cardialgia poate fi acompaniată de dispnee, de palpitații, de transpirații, de greață, de tremor, de amețeli, de parestezii la nivelul extremităților. Frecvent, acești pacienți au agorafobie (teamă de spații aglomerate cum ar fi mijloacele de transport în comun, magazinele etc.).

Examenul clinic poate decela puncte dureroase la digitopresiune în aria precordială, polipnee, tahicardie, extrasistole ventriculare sau atriale. Traseele electrocardiografice nu sunt, de obicei, sugestive pentru un IM. Totuși, mai ales la femei, se pot înregistra modificări ale segmentului ST și ale undei T, de regulă tranzitorii, dar care în contextul clinic enunțat, pot ridica suspiciunea unui IM. Atacul de panică poate apare și la pacienții cu cardiopatie ischemică documentată, situație în care diagnosticul diferențial devine și mai dificil. În astfel de situații este bine ca pacientul să fie transportat la un spital unde să fie supravegheat pe parcursul următoarelor ore, inclusiv prin determinarea seriată a markerilor de necroză miocardică. De regulă, durata unui atac de panică este de 5–20 de minute după care simptomatologia se remite complet.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Amsterdam E., Wenger N., Brindis R., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association for Clinical Chemistry. *Circulation*. 2014; 130: e344-e426.
2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. *Differential Diagnosis in Internal Medicine*. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
3. Caproș N. Coronary artery disease, environmental and genetic factors. *Chișinău*, 2012, 270 p.
4. Caproș N. Concepte de suport în boala arterială coronariană și pandemia COVID -19. *Revista de științe ale Sănătății din Moldova*. Nr.3(25)/2020/ISSN 2345-1467
5. Collet J.-Ph., Thiele H., Barbato E., et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
6. Grosu. A., David.I. , Raducanu A. et al. Sindromul coronarian acut și Infarctul miocardic acut. *Protocol clinic național*. Chișinău, 2020. 46 p.

7. Grosu A., David L., Răducan A. et al. Tromboembolismul pulmonar. Protocol clinic național. Chișinău 2020, 56 p.
8. Gulati M., Levy D., Mukherjee D. et al. 2021 AHA/ACC/ ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *Circulation*. 2021;144:e368–e454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001029
9. Ibanez B., James, Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*. 2018; 39(2): 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393> (accesat 08.11.2018).
10. Kasper D., Hauser S., Fauci A., et al. Disorders of the heart. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. McGraw-Hill Professional's MediaCenter. 2015. 2758pps.
11. Revenco V., Grăjdieru R. , Ochișor V. Angina pectorală stabilă. Protocol clinic național. Chișinău, 2017. 57 p.
12. Roffi M., Patrono C., Collet J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(12):1125. doi:10.1016/j.rec.2015.10. 00
13. Siegenthaler W. with contributions by Aeschlimann A., Baechli E., Bassetti C. et al. *Differential diagnosis in internal medicine from symptom to diagnosis*. 2007, Georg Thieme Verlag, 1104 pps.
14. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* (2019) 40, 237–269. Expert consensus document. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
15. Vataman E., Lîsîi D., Manolache G. și al. Bolile pericardului. Protocol clinic național. Chișinău, 2016. 40p.

AFEȚIUNILE NECORONAROGENE ALE MIOCARDULUI

Definiție

Afecțiuni primare ale miocardului caracterizate prin anomalii structurale și funcționale ale mușchiului cardiac, în absența bolii coronariene, a hipertensiunii arteriale, a valvulopatiilor și a bolilor cardiace congenitale, capabile de producerea acestor leziuni.

Clasificare

1. Cardiomiopatia hipertrofică (CMH).
2. Cardiomiopatia dilatativă (CMD).
3. Cardiomiopatia restrictivă (CMR).
4. CMP aritmogenă de ventricul drept.
5. CMP neclasificate:
fiecare fiind subclasificate în:
 - forme familiale (genetice) și
 - forme non-familiale (non-genetice).

Lista bolilor ce necesită diferențiere în prezența afecțiunilor necoronarogene ale miocardului

Întâlnite mai des:

1. Cardiomiopatia hipertrofică (CMH).
2. Cardiomiopatia dilatativă (CMD).

Întâlnite mai rar:

3. Cardiomiopatia restrictivă (CMR).
4. CMP aritmogenă de ventricul drept.
5. CMP neclasificate.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR MANIFESTATE PRIN AFECTAREA NECORONAROGENĂ A MIOCARDULUI

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ (CMH)

Definiție

Afecțiune miocardică, frecvent familială, caracterizată prin prezența hipertrofiei ventriculare stângi și a disfuncției diastolice în absența condițiilor asociate care ar putea fi responsabile de inducerea hipertrofiei (de exemplu, HTA, stenoza aortică).

Etiologie

Până la 60% dintre adolescenții și adulții cu CMH prezintă modelul genetic, care recunoaște o transmitere autozomal dominantă cauzată de mutații ale genelor proteinelor sarcomerice (lanțul greu al E-miozinei, D-tropomiozina, troponinele). De la 5% până la 10% din cazurile întâlnite în rândul adulților, boala este cauzată de alte afecțiuni genetice, incluzând boli metabolice și neuromusculare moștenite, anomalii cromozomiale și sindroame genetice.

Mutații ale genelor proteinelor sarcomerice

Mutații ale genelor, care codează lanțul greu 7 al β -miozinei (MYH7) și proteina C de legare a miozinei cardiace (MYBPC3), sunt responsabile de majoritatea cazurilor. Mai puțin frecvente sunt mutații ale genelor troponinelor I și T (TNNI3, TNNI2) lanțului α 1 al tropomiozinei (TPM1) și lanțului ușor 3 al miozinei (MYL3). În general, pacienții cu o mutație a unei proteine sarcomerice au un debut al bolii mai precoce și înregistrează o prevalență familială mai ridicată, precum și un istoric de moarte subită cardiacă, decât cei fără mutații. De asemenea, aceștia tind să aibă o hipertrofie mai severă, disfuncție endotelială și fibroză miocardică, cu un prognostic mai sever decât altele. Multiple mutații ale proteinelor sarcomerice sunt prezente în până la 5% dintre indivizi și tind să aibă o prezentare clinică mai precoce, cu un fenotip mai sever.

Anomalii metabolice

Numeroase boli metabolice moștenite (deficitul de carnitină, glicogenozele) sunt asociate cu hipertrofie ventriculară stângă. Multe sunt transmise după un model autozomal recesiv, dar unele sunt X-linkate. Cele mai frecvente anomalii metabolice în rândul adulților cu CMH sunt boala Anderson-Fabri, cu o prevalență de 0,5-1% la pacienții cu vârsta mai mare de 35-40 de ani, și boala cauzată de mutații ale genei care codifică subunitatea γ 2 a adenozin monofosfat protein kinazei activate (PRKAG2), cu o prevalență de aproximativ 1%. Prevalența mutației proteinei 2 membranare lizozomale (LAMP-2), responsabilă de boala Danon, este de 0,7-2,7%.

Cardiomiopatii mitocondriale

Anomaliile mitocondriale primare sunt cauzate de mutații în ADN-ul nuclear sau mitocondrial și sunt transmise după un model autozomal dominant, autozomal recesiv, X-linkat și pe cale maternă.

Afecțiuni neuromusculare

Cu excepția ataxiei Friedreich, CMH este o manifestare rară a bolilor neuromusculare. Este raportată în unele distrofii musculare, unele miopatii scheletice congenitale, în asociere cu slăbiciunea musculară și contracturile musculare cauzate de mutații în domeniul 1 al genei FHL (Four and a Half LIM). Mutații ale genei desminei produc, de obicei, cardiomiopatii dilatative și restrictive, dar pot fi responsabile și de CMH.

Sindroame malformative

Cele mai frecvente sunt cauzate de mutații ale genelor care codează proteine ale căii Ras/Mitogen protein-kinazei activate, incluzând sindroamele Noonan, LEOPARD (lentigo, anomalii ECG, hipertelorism ocular, stenoză pulmonară, anomalii genitale, retard de creștere, surditate neurosenzorială) și Costello. Cele mai multe sunt diagnosticate în copilărie, dar unele forme mai ușoare (în special sindromul Noonan) scapă diagnosticării precoce și sunt identificate mai târziu.

Boli infiltrative/inflamatorii

Amiloidoza cardiacă se caracterizează printr-o îngroșare progresivă a miocardului ventriculilor drept și stâng, septului interatrial și valvelor atrioventriculare. Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL) și forma ereditară, care implică transtiretina (TTR), pot afecta izolat doar cordul sau pot avea implicare multiviscerală, în timp ce amiloidoza cu transtiretină senilă afectează cu precădere cordul și tunelul carpian. Edemul miocardic și infiltratul celular din miocardita acută pot mima CMH, dar sunt un fenomen tranzitor, însoțit de alte elemente clinice și paraclinice sugestive pentru diagnostic.

Boli endocrine

Hipertrofia ventriculară tranzitorie este prezentă la copiii născuți din mame diabetice, chiar și după un bun control al valorilor glicemiei în timpul sarcinii.

Medicamente

Tratamentul cronic cu unele medicamente, incluzând steroizii anabolizanți, tacrolimusul și hidroxiclorochina, pot cauza hipertrofie ventriculară stângă ce depășește rareori 1,5 cm.

Patogeneză:

- ipoteza deficitului contractil: mutațiile genelor, ce codifică proteinele sarcomerice, duc la scăderea contractilității și stresului parietal cu eliberarea de factori trofici, responsabili de:
 - hipertrofia cardiomiocitelor și dezorganizarea arhitecturii miocardice (hipertrofie septală asimetrică);
 - creșterea cantității de colagen și fibroza interstițială;
 - îngroșarea mediei arterelor coronare mici intramurale cu ischemie miocardică;
 - anomalii structurale ale valvei mitrale.
- ipoteza deficitului energetic: anomalii la nivelul proceselor de sinteză, de transfer, de reglare și de consum al ATP-ului cu creșterea expresiei și activității ATP-azei dependente de calciu (SERCA) și a recaptării ionilor de calciu.

Consecințe funcționale:

- Ecografia 2D și Doppler arată prezența hipertrofiei ventriculare, dovada directă a obstrucției, și cuantifică gradul ei: obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng în condițiile mișcării sistolice anterioare a valvei mitrale, ce se exprimă clinic în oboseală musculară și sincopă la efort.
- Disfuncție ventriculară diastolică prin scăderea complianței și a relaxării ventriculare cu creșterea presiunilor de umplere ventriculară duc la dispnee de diferite intensități, ortopnee.
- Ischemie miocardică cronică prin:
 - îngustarea lumenului arterelor coronare intramurale,
 - scăderea densității capilare (comparativ cu masa ventriculară),
 - scăderea rezervei dilatatorii coronariene,
 - compresiunea sistolică a coronarelor mici, exprimată clinic prin durere toracică, risc de moarte subită.

Obstrucția în tractul de ejecție al ventriculului stâng este definită ca un gradient Doppler maxim instantaneu în tractul de ejecție al VS ≥ 30 mmHg, dar pragul de tratament invaziv este, de obicei, considerat a fi ≥ 50 mmHg. Prin Doppler continuu se vizualizează flux cu viteză mare în tractul de ejecție VS, cu gradient maxim în telesistolă.

Diagnosticul de CMH se bazează pe identificarea hipertrofiei ventriculare stângi prin orice metodă imagistică. Fenotipul bolii include și identificarea fibrozei miocardice, anomaliile morfologice ale aparatului valvular mitral, anomaliile microcirculației coronariene și modificările electrocardiografice. Cauzele bolii fiind diverse, identificarea hipertrofiei ventriculare stângi, care nu este explicată de anomaliile de umplere ventriculară, ar trebui urmată de căutarea sistematică a cauzei subiacente. Algoritmul de diagnostic include teste speciale de laborator și analize genetice. Teste de laborator recomandate pentru diagnosticarea CMH: hemoglobina, rata filtrației glomerulare, ALAT, ASAT, creatinfosfokinaza, glucoza, BNP, NT-proBNP, troponina T, hormonii glandei tiroide, lactatul plasmatic, INR, D-dimerii, ionograma.

Caracteristici clinice care favorizează cardiomiopatia hipertrofică

- Antecedente familiale de CMH;
- Hipertrofie ventriculară dreaptă;
- Captare tardivă a gadoliniului în punctele de inserție a VD sau în segmentele cu grosime maximă ale VS la rezonanța magnetică cardiacă;
- Grosimea maximă a peretelui VS ≥ 15 mm, persoane caucaziene; ≥ 20 mm, afro-americieni;
- Disfuncție diastolică severă;
- Repolarizare anormală importantă, tulburări de conducere sau unde Q pe ECG.

Diagnosticul CMH se bazează pe următoarele criterii ecocardiografice (2D):

1. Grosimea inexplicabilă maximă a peretelui VS > 15 mm în orice segment al miocardului VS;
2. Relația SIV/PPVS > 1.3 la pacienții normotensivi;
3. Relația SIV/PPVS > 1.5 la pacienții hipertensivi.

Lista bolilor întâlnite mai des ce necesită diferențiere:

1. Hipertensiunea arterială.
2. Stenoza aortică.
3. Afectarea valvei mitrale.
4. Cardiomiopatia hipertrofică la atleți.
5. Hipertrofia de sept bazală izolată (sept sigmoid) la persoanele în vârstă.

Lista bolilor întâlnite mai rar ce necesită diferențiere:

6. Cardiomiopatia restrictivă.
7. Cardiomiopatia noncompact.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Obstrucția tractului de ejeecție al ventriculului stâng în repaus sau la efort, observată și la pacienții hipertensivi, nu reprezintă un criteriu de diagnostic.

Caracteristici paraclinice care favorizează exclusiv hipertensiunea arterială:

- ECG cu 12 derivații normale sau voltaj crescut fără modificări de repolarizare;
- Regresiunea HVS după 6-12 luni printr-un control riguros al tensiunii arteriale sistolice (<130 mmHg).

Caracteristicile paraclinice care sugerează un diagnostic de CMH la un pacient cu hipertensiune arterială: Pe ECG, HVS pe baza criteriului de voltaj, poate fi observată la 10-20% dintre pacienții hipertensivi care prezintă hipertrofie de pereți, cel puțin în cazul caucazienilor, repolarizarea anormală, anomaliile de conducere și undele Q sunt neobișnuite. Fibrilația atrială este comună ambelor afecțiuni, afectând aproximativ o treime dintre pacienți. Complexele ventriculare premature și tahicardia ventriculară nesuținută sunt raportate până la 30% dintre pacienții cu hipertensiune arterială și HVS.

Ecocardiografic: masa ventriculară crescută, determinată pe baza ecocardiografiei, este prezentă la >30% dintre pacienții hipertensivi. Gradul de hipertrofie este influențat de etnie, de agenții neuroumorali și de diverși factori genetici. Grosimea maximă a peretelui VS este mai mare la pacienții cu CMH neechivocă, dar există o suprapunere între cele două condiții. Majoritatea pacienților cu HVS de cauză hipertensivă prezintă o grosime septală interventriculară de < 15 mm, dar în cazul pacienților afro-americani (în prezența unei boli renale cronice), grosimea maximă a septului interventricular nu este neobișnuit să se încadreze în intervalul 15-20 mm. Prin imagistica miocardică prin Doppler la pacientul cu cardiopatie hipertensivă cu hipervolemie se vizualizează obstrucția la nivel medioventricular sau mai aproape de apex. Grosimea peretelui ventricular stâng ≥ 15 mm a fost raportată la pacienții hipertensivi în vârstă, examinați prin rezonanța magnetică.

Captarea tardivă de gadolinium este raportată la nivelul miocardului mijlociu și a epicardului atât în CMH, cât și în hipertensiune, dar tinde să fie situată în segmentul cu cea mai mare grosime a peretelui și în punctele de inserție a VD în cazul CMH. În mod similar, în timp ce disfuncția diastolică și dilatarea atriului stâng pot fi observate în CMH și în hipertensiune, disfuncția diastolică severă este mai tipică pentru CMH.

STENOZA AORTICĂ

Etiologie: reumatismală, congenitală, degenerativă (ateroscleroza aortei).

Fiziopatologie:

- când orificiul aortic se îngustează sub $0,75 \text{ cm}^2$ apar fenomene hemodinamice semnificative: gradient mare de presiune sistolică între VS și aortă, suprasolicitare de presiune a VS, hipertrofie concentrică a VS, ceea ce duce la scăderea complianței ventriculare (apare o reducere a performanței diastolice înainte ca performanța sistolică să fie alterată), stază și congestie venoasă pulmonară;
- în efort, pentru a putea asigura un debit corespunzător, ar trebui ca ventriculul să genereze o presiune intraventriculară la care contracția sa este izometrică (fără scurtare), nu poate fi crescut debitul cardiac în efort (apar lipotimii, crize anginoase);
- în timp apare insuficiența ventriculului stâng ca urmare a dezechilibrului ofertă-necesar de O_2 (necesarul de O_2 este crescut secundar creșterii tensiunii parietale sistolice și hipertrofiei, iar oferta de O_2 este scăzută prin scurtarea diastolei, consecință a alungirii timpului de ejeecție ventriculară, și prin creșterea presiunii diastolice în VS, secundar scăderii complianței ventriculare).

Manifestări clinice

- Angină pectorală cauzată de:
 - creșterea necesarului de oxigen (hipertrofie ventriculară) și scăderea aportului de oxigen (compresiune pe coronare)
 - $\frac{1}{2}$ dintre pacienți prezintă concomitent boala coronariană
 - embolii și obstrucție coronariană (rară)
- Sincopă (principala cauză este scăderea debitului cardiac) generată de:
 - scăderea perfuziei cerebrale (în caz de obstrucție fixă)
 - aritmii atriale tranzitorii (anularea contribuției atriale la umplerea ventriculară)
 - aritmii ventriculare maligne
- Semne de congestie venoasă pulmonară
 - scăderea complianței VS, creșterea presiunii telediastolice a VS și creșterea presiunii venoase pulmonare cu edem pulmonar

În absența unor antecedente familiale de CMH sau a unor antecedente cunoscute de CMH anterior dezvoltării unei afecțiuni valvulare aortice semnificative, diagnosticul diferențial între stenoza aortică cu hipertrofie severă și CMH, asociată cu o afecțiune a valvei aortice degenerative, poate fi dificil, în special la persoanele în vârstă hipertensive.

În general, paternul și gravitatea remodelării VS în stenoza aortică corelează puțin cu gradul stenozei valvei. Între 20% și 30% prezintă un patern asimetric al grosimii peretelui, deși gravitatea hipertrofiei este, de obicei, relativ redusă (grosimea peretelui $\leq 15 \text{ mm}$). Mișcarea sistolică anterioară și gradientul dinamic sunt raportate la pacienții cu stenoza aortică și complică măsurarea precisă a gradientilor. În stenoza aortică, gradientul maxim este atins înistolă.

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ LA ATLEȚI

Adaptarea fiziologică la antrenamentul fizic intens este asociată cu modificări ECG care reflectă un tonus vagal crescut, dilatarea de cavități cardiace și o creștere în grosimea și masă a peretelui VS. Abilitatea de a diferenția corespunzător între CMH și acest efect al antrenamentului normal este importantă, deoarece un diagnostic incorect prezintă implicații mult mai ample pentru atleți și pentru familiile acestora, precum și pentru organizațiile sportive.

Caracteristici clinice care favorizează diagnosticul de CMH la sportivii de performanță sunt: grosimea maximă a peretelui VS 12-15 mm, istoric familial de CMH la rudele de gradul I, istoric de moarte subită cardiacă la rudele de gradul I cu vârstă ≤ 40 de ani, genul feminin, simptome cardiovasculare (sincopa neexplicată, dispnee disproporționată la efort, durere toracică).

Criteriile ECG includ: unde Q patologice în cel puțin două derivații din II, III, aVF, V1-V4, DI, aVL, V5-V6; unde T negative în minim două derivații din grupurile DII, DIII, aVF și/sau DI, aVL, V5-V6; unde T negative în V2-V4 (la vârsta < 16 ani); unde T negative gigante în două derivații contigue (> 5 mm); unde T negative în V2-V4 (la vârsta > 16 ani) și aritmii ventriculare complexe la monitorizarea Holter ECG sau > 2000 extrasistole ventriculare în 24 de ore.

Diagnosticul se bazează pe următoarele criterii ecocardiografice (2D): hipertrofie ventriculară asimetrică; mișcare sistolică anterioară a valvei mitrale; diametru telediastolic VS < 45 mm; gradient intraventricular de repaus; mișcare sistolică anterioară incompletă a valvei mitrale; grosimea septului anterior sau peretelui posterior ≥ 12 mm; diametrul AS > 45 mm; hipertrofie ventriculară dreaptă (grosimea VD subcostal > 5 mm).

Ecografia Doppler oferă datele funcționale: patern diastolic transmitral E $<$ A (< 20 de ani); Tissue Doppler imaging (TDI) unda S < 9 cm/s, iar unda E 10-13 cm/s; strain radial diastolic < 7 cm/s și torsiune VS crescută.

RMN permite identificarea captării tardive de gadolinium și a criptelor miocardice.

HIPERTROFIA DE SEPT BAZALĂ IZOLATĂ (SEPT SIGMOID) LA PERSOANELE ÎN VÂRSTĂ

Unele persoane în vârstă prezintă o formă ușoară de hipertrofie de sept bazală (uneori cunoscută sub denumirea de sept sigmoid), asociată cu o angulare crescută între aortă și cavitatea VS. Multe dintre aceste persoane au istoric de hipertensiune arterială, iar altele prezintă calcificare de inel mitral. Date limitate sugerează faptul că persoanele, care prezintă acest patern de remodelare ventriculară, sunt mai puțin predispuse de a avea afecțiuni familiale sau o mutație a unei gene cardiace care codifică proteinele sarcomerice. Important este faptul că din cauza unui gradient crescut provocat în tractul de ejecție al VS, unii pacienți cu hipertrofie septală bazală experimentează simptome la efort și trebuie evaluați prin utilizarea unor provocări fiziologice și prin ecocardiografie.

Cardiomiopatia restrictivă (Criteriile de diagnostic sunt expuse în compartimentul „Cardiomiopatia restrictivă” al acestui capitol).

NONCOMPACTAREA MIOCARDICĂ (NC)

Noncompactarea de ventricul stâng (LVNC) este o maladie genetică heterogenă, cu o formă familială și o formă sporadică, cu mutații patogenice în genele care codifică proteinele citoscheletale, mitocondriale, sarcomerice și ale liniei Z. Au fost descrise diferite moduri de transmitere: autozomal dominantă, recesivă, X-lincată sau mitocondrială.

Definiția acestei patologii este morfologică și bazată pe prezența unor trabeculații proeminente în cavitatea ventriculară stângă (VS) și a unor recesuri intertrabeculare adânci, în prezența disfuncției ventriculare și în absența altor anomalii cardiace.

Ipoteza fiziopatologică a NC este o oprire intrauterină a procesului normal de compactare miocardică. Miocardul embrionar este alcătuit dintr-o rețea de fibre separate prin recese care comunică cu cavitatea VS pentru a asigura o suprafață crescută de difuziune. Procesul de compactare progresează de la baza cordului spre apex, dinspre sept spre peretele lateral și dinspre epicard spre endocard. Dacă acest proces nu se desfășoară normal, atunci miocardul va prezenta o componentă compactată, epicardică și o componentă noncompactată, endocardică, în special la nivel medio-apical și antero-lateral.

Prevalența NC este una foarte scăzută, atât la pacienții pediatrici, cât și la adulți. Însă odată cu ameliorarea tehnicilor imagistice a crescut și numărul cazurilor raportate de NC, probabil asociat cu sensibilizarea comunității medicale la existența acestei entități și cu o atitudine mult mai agresivă de depistare a pacienților asimptomatici, prin screening familial.

Diagnosticul se bazează pe criteriile clinice și morfologice. Tabloul clinic este variabil, pacientul putând dezvolta fenomene de insuficiență cardiacă, disfuncție sistolică și/sau diastolică, evenimente embolice (prin staza sangvină de la nivelul recesurilor) sau aritmii ventriculare maligne (consecința dezorganizării miocardului). Diagnosticul pozitiv al noncompactării miocardice se face pe baza unor criterii ecocardiografice: prezența a cel puțin 4 trabeculații cu recesuri intertrabeculare adânci; îngroșare segmentară a pereților ventriculului stâng, care prezintă 2 straturi: epicardic (compact și subțire) și endocardic (gros, cu trabecule permanente și recesuri foarte adânci); raportul dintre miocardul compactat și noncompactat mai mare de 2 (măsurat în telesistolă); localizarea modificărilor la nivelul zonelor medii ale peretelui inferior, lateral și apical; evidențierea prezenței de flux sangvin la nivelul recesurilor prin Doppler color; lipsa unor anomalii congenitale. Criteriile RMN de stabilire a diagnosticului de noncompactare miocardică prevăd un raport > 2,3 între miocardul noncompact și cel compact, iar masa VS trabeculat constituie > 20% din masa globală a VS.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Cardiomiopatia dilatativă este caracterizată prin prezența dilatării ventriculului stâng și a disfuncției sistolice ventriculare în absența condițiilor anormale de supraîncărcare de presiune sau volum (hipertensiunea arterială, valvulopatii) sau a bolii coronariene. Poate fi prezentă dilatarea și disfuncția ventriculului drept, dar nu este necesară pentru diagnostic.

Etiologie

1. Forma familială (primară) determinată de mutații ale genelor ce codifică:
 - proteine ale sarcomerului: contractile (actina, lanțul greu al E-miozinei), reglatoare (D-tropomiozina, troponinele T și C), din discurile Z (D-actinina)
 - proteine ale citoscheletului (desmina, distrofina, laminina) ce conectează sarcomerele cu sarcolema
 - citopatii mitocondriale.
2. Forma nonfamiliară (secundară) din:
 - infecțiile virale (virus *Coxsackie*), parazitare (boala Chagas)
 - afectarea toxică-medicamentoasă (antraciclinele)
 - alcoolismul cronic
 - deficiențele nutriționale (carnitina, tiamina, seleniu)
 - procesele infiltrative
 - tulburări endocrine
 - afectarea peripartum

Patogeneza:

- ipoteza deficitului contractil: mutațiile genelor ce codifică proteinele sarcomerice determinată de reducerea contractilității cu creșterea stresului parietal duc la eliberarea de factori trofici (All, citokine inflamatorii) cu hipertrofie miocitară și fibroza interstițială cu sporirea apoptozei cardiomiocitare;
- ipoteza deficitului funcției respiratorii mitocondriale: alterarea homeostaziei calciului (cu scăderea expresiei și activității SERCA);
- ipoteza răspunsului imun/autoimun: similaritatea structurală dintre antigenele virale și unele proteine miocardice sau modificarea peptidelor miocardice sub acțiunea factorului etiologic determină declanșarea unui răspuns imun.

Consecințele funcționale:

- reducerea contractilității ventriculului stâng cu scăderea debitului cardiac (DC);
- creșterea presiunilor telediastolice ventriculare stângi cu disfuncție sistolică și ulterior diastolică a ventriculului stâng;
- dilatarea importantă a cavităților inimii asociată cu insuficiența mitrală funcțională.

Lista bolilor întâlnite mai des ce necesită diferențiere cu cardiomiopatia dilatativă:

1. Boala coronariană (diagnosticul diferențial este expus în capitolul Durerea toracică).
2. Insuficiența mitrală.
3. Cardiomiopatia tireotoxică.
4. Miocardita.
5. Pericardita cu efuziune (diagnosticul diferențial este expus în capitolul Bolile pericardului).

Lista bolilor întâlnite mai rar ce necesită diferențiere:

6. Intoxicatia cu metale grele
7. Carența de tiamină
8. Intoxicatia cu amfetamine
9. Cardiomiopatia cocainică.

BOALA CORONARIANĂ

Boala coronariană severă triplă sau boala principală a trunchiului poate provoca ocazional o afectare globală difuză a funcției ventriculare stângi, care nu se distinge morfologic de cardiomiopatia dilatativă. Aproximativ 5% dintre pacienții cu cardiomiopatie dilatată inexplicabilă și factori de risc pentru boala coronariană se găsesc la examenul angiocoronarografic de ateroscleroză coronariană severă. Ocazional, gradul de disfuncție al VS nu este proporțional cu severitatea bolii coronariene existente (de exemplu, afectare monovasculară). În acest caz, este mai probabil ca cardiomiopatia dilatativă să coexiste cu boala coronariană.

INSUFICIENȚĂ MITRALĂ

Etiologia insuficienței mitrale include: reumatismală (50%), funcțională (dilatarea VS cu dilatarea inelului valvei mitrale: cardiomiopatie dilatativă, miocardită, insuficiență ventriculară stângă), degenerativă (prolaps de valvă mitrală), congenitală (sindrom Marfan), rupturi ale aparatului valvular (endocardită bacteriană, infarct miocardic acut).

Fiziopatologie

Consecințele hemodinamice ale insuficienței mitrale, pe lângă modul de instalare, depind de: gradul regurgitării, complianța atriului stâng, performanța ventriculului stâng.

În regurgitarea acută, gradul regurgitării este mare, iar complianța atriului stâng este normală, iar presiunea în atriul stâng crește marcat, ceea ce duce la stază și la congestie în circulația pulmonară și la edem pulmonar; deși VS se goleşte mai mult (contractilitate normală, postsarcină scăzută), debitul sistolic efectiv și cel cardiac sunt uneori scăzute.

În regurgitarea cronică, inițial gradul regurgitării nu este mare, dar el crește progresiv (supraîncărcarea de volum a VS determină o hipertrofie), dilatarea inelului valvei mitrale crește gradul regurgitării și supraîncărcarea suplimentară a VS. Deoarece apare compensator o hipertrofie a AS, complianța acestuia este crescută, astfel că o regurgitare chiar marcată nu determină o creștere importantă a presiunii în atriul stâng. Până în anumite limite ale dilatării ventriculare (când aceasta este compensată prin creșterea grosimii peretelui ventricular), contractilitatea VS se menține relativ normală. Peste această limită, contractilitatea este alterată. Ca urmare a dezechilibrului ofertă-necesar de O_2 , se instalează insuficiența ventriculară stângă cu toate consecințele sale (congestie și stază venoasă pulmonară).

Manifestări clinice

Semne de congestie venoasă pulmonară: regurgitarea mitrală acută se asociază cu dispnee, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, edem pulmonar, regurgitarea mitrală cronică și simptome la efort. Fatigabilitate din cauza scăderii fluxului sangvin înspre țesuturi. Palpitații determinate de fibrilația atrială indusă de dilatarea AS cu risc crescut de embolii sistemice. Zgomote cardiace la auscultație se prezintă cu suflu holosistolic de intensitate constantă.

Dilatarea VS duce la dilatarea inelului valvei mitrale, ceea ce poate provoca insuficiență mitrală severă. În multe cazuri este imposibil să se stabilească dacă pacientul are cardiomiopatie dilatativă cu insuficiență mitrală secundară sau insuficiență mitrală severă care determină o scădere secundară a funcției ventriculare.

CARDIOMIOPATIA TIREOTOXICĂ

Manifestări generale: sindrom catabolic, caracterizat prin pierdere în greutate, subfebrilitate, termofobie, hipersudorație, polidipsie, polifagie, astenie musculară.

Manifestări cardiovasculare: tahicardie, extrasistolie, sufluri cardiace, hipertensiune arterială sistolică, fibrilație atrială paroxistică sau permanentă digitalorezistentă, insuficiență cardiacă cu debit crescut și viteză de circulație crescută digitalorezistentă (cord tireotoxic). Tulburări de ritm: fibrilația atrială, flutter atrial. Complicațiile tromboembolice sunt posibile: embolie în marea circulație, flebite, embolii pulmonare.

Manifestări neuropsihice: irascibilitate, nervozitate, neliniște, anxietate, tremur generalizat sau ale extremităților, reflexe osteotendinoase accentuate, tahilalie, insomnie.

Manifestări cutanate și ale fanerelor: tegumente calde, umede, fine, catifelate, oniciliză, păr moale și fin, uneori căderea părului, uneori edeme la membrele inferioare.

Manifestări musculare: oboseală, miopatia grupurilor proximale de mușchi din extremități (miopatia tireotoxică); rareori, în formele grave, paralizii tireotoxice tranzitorii.

Tulburări endocrine: insuficiență corticosuprarenaliană relativă cu melanodermie, adinamie, hipotensiune arterială, status timicolimfatic cu hiperplazia timusului, mărirea ganglionilor limfatici, a splinei (mai frecvent la copii și la vârstnici), alterarea toleranței la glucoză, ginecomastie și diminuarea potenței la bărbați, disfuncții ovariene (hipomenoree, amenoree).

Manifestări osoase și osteoarticulare: osteopenie, osteoporoză cu dureri osoase generalizate, tasări vertebrale, periartrită scapulohumerală.

Markerii autoimunității tiroidiene: antigenii specifici ai tiroidei implicați în procesul autoimun și, de regulă, utilizați în practica medicală sunt tireoglobulina, tireoperoxidaza, care realizează iodarea Tg și cuplarea iodtirozinelor, receptorul TSH. Anticorpii antireceptor TSH (Anti-rTSH) se notează, în special, în boala Graves-Basedow (frecvent), dar și în tiroidita Hashimoto (rareori). Anticorpii antitireoglobulină (Anti-TG) și antiperoxidază (Anti-TPO) se găsesc în tiroidita Hashimoto și în boala Graves-Basedow, gușa simplă, gușa nodulară, adenomul solitar, unele boli autoimune nontiroidiene organ-specifice sau nonorganspecifice.

Ecografia glandei tiroide: permite măsurarea volumului tiroidian, studiul raportului tiroidei cu structurile anatomice cervicale, modificările nodulare tiroidiene, modificări ale ducturilor limfatice regionale.

Scintigrafia tiroidiană se realizează fie cu izotopi ai iodului, fie cu tehnetiū (99Tc). Înregistrarea se face prin baleiaj mecanic liniar, fie prin gamacameră. Examenul scintigrafic arată formațiuni nodulare ale glandei tiroide, noduli tiroidieni („calzi” și „reci”).

MIOCARDITA

Incidența reală a miocarditei în populație se estimează ca fiind 10 cazuri la 100 000 populație. Frecvent sunt afectați tinerii de gen masculin, cu vârsta medie de 40 de ani.

Cele mai frecvente cauze ale miocarditei sunt infecțiile virale sau bacteriene, parazitare, reacțiile adverse și unele boli autoimune, chimioterapia/radioterapia. Miocardita este cauzată, în principal, de virusurile asociate tractului respirator superior, dar poate avea la bază și infecții bacteriene ori consumul de alcool, precum și înțepăturile de insecte.

Actualmente se consideră că miocardita (și complicațiile acesteia) este, în mare măsură, mediată imunologic. În etiologia infecțioasă, agentul microbial intră prin tractul respirator sau gastrointestinal și apoi se leagă de receptorul său specific localizat în inimă. Aceasta duce la replicarea intracelulară, la deteriorarea și la liza celulelor. Leziunea severă și prelungită poate duce la miocardită cronică, care se comportă ca o cardiomiopatie dilatativă. Debutul, de regulă insidios, prin simptome și semne nespecifice, urmează unui episod acut infecțios (astenie, dureri precordiale nespecifice, edeme periferice, dispnee, sincopă). Deoarece cea mai frecventă cauză a miocarditei este cea virală, pacientul poate prezenta simptome precum febră, artralgie, oboseală, de obicei cu 1–2 săptămâni înainte de apariția simptomelor insuficienței cardiace. În unele cazuri, debutul se face direct prin moarte subită cardiacă. Durerea toracică poate varia de la una toracică anterioară ușoară de miopericardită acută (35 %) și până la durere intensă care mimează un infarct miocardic (mai frecvent la tineri). ECG poate să identifice aritmii sau diverse tulburări de conducere recent instalate. În cazurile severe pot apărea dilatarea inimii și prezența de trombi în cavitățile inimii.

Lista bolilor întâlnite mai rar ce necesită diferențiere cu cardiomiopatia dilatativă

INTOXICAȚIA CU METALE GRELE

Intoxicația cu metale grele este cauzată de acumularea metalelor în organism din cauza expunerii la anumite produse chimice industriale, a consumului apei contaminate sau a anumitor alimente prin expunere industrială, poluarea mediului, alimente precum peștele pescuit din zone cu concentrații mari de mercur, medicamente pe bază de plante care conțin metale grele, ingerarea vopselelor pe baza de plumb sau expunerea îndelungată la vaporii acestora. Injuria celulei miocardice se

produce și prin expunerea la metale grele precum manganul folosit la prepararea drogului pentru consum.

Simptomele intoxicației cu metale grele depind de tipul metalului care provoacă intoxicație.

Intoxicația acută – expunerea bruscă la o cantitate mare de metal care poate provoca următoarele simptome: confuzie, comă, vomă, deces.

Intoxicația cronică – expunerea pe termen lung la metale grele. Aceasta poate provoca simptomele: oboseală, dureri musculare, dureri articulare.

Tipuri specifice de intoxicație cu metale grele

Mercurul (Hg) produce efecte toxice care includ afectarea creierului, a rinichilor și a plămânilor. Simptomele cele mai frecvente sunt: tulburări senzoriale (văz, auz, vorbire), lipsa de coordonare, afectarea memoriei, tremor, dureri de cap, greață, vomă, dureri abdominale, dificultăți de respirație.

Plumbul (Pb) este toxic pentru multe organe și țesuturi inclusiv inimă, oasele, intestinele, rinichii, sistemele de reproducere și cel nervos. Plumbul interferează cu dezvoltarea sistemului nervos, provocând tulburări permanente de cogniție, de comportament. Simptomele includ hipertensiune arterială, anemie, confuzie, convulsii, comă sau deces.

Arsenicul (As) este prezent în: pesticide, detergenți de rufe, fum de țigară, sare de masă, apa de băut. În cazul intoxicațiilor cu arsenic, simptomele cele mai frecvente includ dureri de cap, sufocare, convulsii, hematurie, oboseală, vomă, dureri abdominale, alopecie.

CARENȚA DE TIAMINĂ

Beri-beri este generată de o carență de vitamina B1 (tiamina) conținută îndeosebi în coaja cerealelor, caracterizată prin simptome de insuficiență cardiacă și afectarea sistemului nervos.

Tiamina, cunoscută și sub numele de vitamina B1, este una dintre cele opt vitamine esențiale B. Deoarece organismul uman nu este capabil să producă tiamina, aceasta trebuie să fie furnizată prin diverse alimente bogate în tiamină cum ar fi carnea, nucile și cerealele integrale.

Cauze: abuz de alcool, vârsta înaintată, HIV/SIDA, utilizarea diureticelor în doze mari. Alte cauze ale deficienței de tiamină pot fi: diete care nu conțin vitamina B1, hrănirea sugarilor cu formule de lapte care nu conțin toate grupele de substanțe nutritive. Există câțiva factori care pot crește riscul de beri-beri: hipertiroidismul, voma în sarcină, intervenția chirurgicală de micșorare a stomacului (chirurgia bariatrică), diareea severă.

Simptome: dispnee, ritm cardiac accelerat, pierderea sensibilității la nivelul mâinilor sau picioarelor, dureri musculare, tulburări de vorbire, vomă, mișcări involuntare ale ochilor sau vedere dublă, tulburări de coordonare, memorie, halucinații, pareze.

Examenul fizic constă în evaluarea simptomelor și efectuarea unor teste de coordonare sau de reflexe, care pot sugera anumite disfuncționalități: tulburări de memorie, confuzie și halucinații, tulburări de coordonare, motricitate și vedere.

INTOXICAȚIA CU AMFETAMINE

Consumul prelungit al amfetaminei și intoxicația cu droguri cu efect simpato-mimetic poate duce la dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative ireversibile. Printre posibilele mecanisme etiologice sunt recunoscute ischemia subendocardică și fibroza, necroza miocitară produsă fie prin expunerea la concentrații crescute de catecolamine, fie prin episoade repetitive de miocardită. Amfetaminele și cocaina pot duce de asemenea la edem pulmonar acut noncardiogen (EPANC) și hipertensiune pulmonară, mecanismele fiind necunoscute pe deplin (este recunoscută implicarea unui efect toxic direct asupra circulației pulmonare); un alt mecanism posibil al dezvoltării EPANC ar putea fi modificările induse la nivelul sistemului regulator central autonom, ce produc efecte indirecte asupra funcției vasculare pulmonare.

CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ (CMR)

Definiție

Cardiomiopatie caracterizată prin creșterea rigidității miocardului și disfuncție ventriculară diastolică responsabilă de creșteri marcate ale presiunii ventriculare la creșteri mici ale volumului.

Etiologie

✓ Forma familială:

- Mutații ale genelor care codifică proteinele sarcomerice (troponina I, lanțurile ușoare ale miozinei)
- Amiloidoza ereditară
- Desminopatia
- Hemocromatoza
- Glicogenoze
- Forma familială cu defect genetic necunoscut

✓ Forma nonfamilială

- Amiloidoza dobândită
- Cardiomiopatia din sclerodermie
- Cardiomiopatie postiradiere
- Cardiomiopatie toxic-medicamentoasă (antracicline)
- Sindromul carcinoid cardiac
- Tumori metastatice
- Fibroza endomiocardică din sindromul hipereozinofilic
- Idiopatică

1. Afectare miocardică:

- Cardiomiopatii neinflamatorii:
 - Idiopatică
 - Familială
 - Sclerodermie
- Cardiomiopatii inflamatorii:
 - Amiloidoză

- Sarcoidoză
- Boala Gaucher
- Boli de depozitare:
 - Hemocromatoză
 - Boala Fabry
 - Glicogenoze

2. Afectare endomiocardică:

- Cardiomiopatii obliterante
- Fibroza endomiocardică
- Sindromul hipereozinofilic
- Cardiomiopatii infiltrative
- Sindromul carcinoid
- Infiltrarea malignă
- Cauze iatrogene (radiații, medicamente)

Consecința, din punct de vedere funcțional, reprezintă ventriculi mici și rigizi, umplere ventriculară restricționată, incapacitatea creșterii debitului cardiac la efort, creșterea presiunii arteriale, congestie venoasă pulmonară sau sistemică și dilatarea atrială.

Afectarea umplerii ventriculare crește sarcina de volum, presiunea și dilatarea atriilor. Simptomele sunt: hipotensiune arterială, dispnee la efort și ortopnee, insuficiență cardiacă dreaptă. Auscultarea dezvăluie adesea un al treilea și/sau al patrulea sunet cardiac și murmur de regurgitare care indică insuficiență mitrală și tricuspidală, semnul Kismaul poate fi prezent.

Diagnostic

Testele de laborator pot oferi indici importanți ale etiologiei cardiomiopatiei (hipercalcemie, sarcoidoză, niveluri ridicate de fier în hemocromatoză). ECG atestă voltaj scăzut, devierea axei electrice spre stânga, lărgirea complexului QRS, modificări pseudoinfarctice și nespecifice de undă ST și undă T, dereglări de conducere și aritmii.

Radiografia toracică relevă congestie pulmonară cu ventriculul stâng ușor mărit și dilatare atrială. Ecocardiografia Doppler poate demonstra umplere restrictivă, cavitate mică a ventriculului stâng cu atriile mărite, uneori îngroșarea pereților ventriculelor; raportul E/A >2; timpul de decelerare scurt; variații respiratorii semnificative ale fluxului mitral nu sunt; Modul M color: viteza de propagare a fluxului (Vp) <45 cm/sec; Eco Doppler tisular: vârf de viteză a expansiunii longitudinale (e') <8,0 cm/sec.

Cateterism cardiac:

- Majorarea marcată a presiunii sistolice în VD (>50 mmHg);
- Presiunea telediastolică a VS în repaus sau în efort depășește cu 5 mmHg sau mai mult cea din VD.
- Presiunea telediastolică în VD <1/3 din presiunea sistolică în VD.

CT/RMN cardiacă: grosimea pericardului normală (<3 mm).

Lista bolilor întâlnite mai des ce necesită diferențiere cu cardiomiopatia restrictivă:

- Hipertensiune arterială
- Insuficiență cardiacă
- Stenoză aortică
- Cardiomiopatie dilatativă

Lista bolilor întâlnite mai rar ce necesită diferențiere:

- Cardiomiopatie hipertrofică
- Pericardită restrictivă
- Tamponadă cardiacă

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ DE VENTRICUL DREPT (CAVD)

Definiție

Înlocuirea segmentară/difuză, noninflamatorie a cardiomiocitelor VD prin țesut fibroadipos și care evoluează progresiv dinspre straturile subepicardice spre endocard cu subțierea peretelui ventricular. CAVD determinată 20% din cazurile de moarte subită cardiacă (atleți tineri).

Etiologie

Forma familială include:

- Mutații ale genelor ce codifică proteinele desmozomului (plakoglobina, desmoplakina);
- Mutații ale genei ce codifică TGFβ3 (*transforming growth factor β3*);
- Forma familială cu defect genetic necunoscut.

Forma nonfamilială include afecțiuni în care este implicată inflamația.

Patogeneza:

- teoria genetică (defectele desmozomilor afectează funcția joncțiunilor gap);
- teoria apoptotică (nivel crescut);
- teoria infecțioasă (postmiocardita, prezența infiltratelor inflamatorii și ARN viral);
- teoria transdiferențierii (posibilitatea transformării cardiomiocitelor în adipocite, sugerată de prezența unor celule de tranziție care exprimă atât desmina, prezența în cardiomiocite, cât și vimentina, marker caracteristic adipocitelor).

Consecințe funcționale – prezența în biopsiile de miocard > 3% țesut fibros și > 40% țesut adipos determină:

- Apariția insulelor de țesut miocardic separate de țesut fibroadipos constituie substratul anatomic al macrocircuitelor de reintrare, responsabile de apariția tahiaritmiilor maligne, ce cresc riscul de moarte subită la pacienții cu CAVD;
- ECG: apariția undelor epsilon în V1-V3 (potențiale tardive de mică amplitudine la sfârșitul QRS) corespunzătoare zonelor de conducere încetinită;

- Atrofia miocardică progresivă determină subțierea și dilatarea VD, disfuncție globală/regională a VD, afectarea și a VS în evoluție cu disfuncție biventriculară.

CARDIOMIOPATIILE NECLASIFICATE

CARDIOMIOPATIA TAKO-TSUBO

(CARDIOMIOPATIA DE STRES, SINDROM DE BALONIZARE APICALĂ)

Definiție: cardiomiopatie dobândită caracterizată prin disfuncție sistolică acută apicală tranzitorie, reversibilă a VS cu păstrarea contractilității normale la nivel bazal și care prezintă tablou clinico-biologic și aspect ECG de sindrom coronarian acut în absența leziunilor obstructive coronariene.

Etiologie:

- Stres emoțional sau fizic asociat cu durere intensă (de exemplu, intervenție chirurgicală) care în > 80% din cazuri apare la femei în perioada postmenopauză.
- Tulburările neurologice (de exemplu, hemoragie subarahnoidă, atac ischemic tranzitoriu sau convulsii), precum și feocromocitomul pot servi ca declanșatori.

Patogeneza: creșterea excesivă a stimulării simpato-adrenergice determină o disfuncție contractilă tranzitorie („miocard șocat”), mediată de acțiunea inotrop negativă a epinefrinei la nivelul receptorilor E_2 - adrenergici cuplați cu proteinele G_i a căror densitate este mai mare la nivel apical (versus cea a receptorilor E_1 - adrenergici cuplați cu proteinele G_s aflați în număr crescut la nivel bazal, unde mediază efectul inotrop pozitiv al stimulării simpato-adrenergice).

Consecințe funcționale: hipo/akinezia segmentelor apicale și medii, și funcție normală a regiunii bazale în cursul sistolei care este rapid reversibilă (zile).

Se manifestă clinic prin durere toracică violentă, dispnee, uneori foarte severă, palpitații, fibrilație ventriculară, colaps, șoc cardiogen.

Diagnosticul se bazează pe ECG: supradenivelare de segment ST și unda T gigantă negativă din derivațiile toracice, în special în primele ore de la debutul simptomatologiei. Nivelurile de biomarkeri cardiaci (troponină și creatinkinază) sunt moderat crescute în majoritatea cazurilor; creștere semnificativă a peptidei natriuretice cerebrale este comună. Aspectul ecocardiografic este caracterizat prin hipokinezie sau akinezie apicală a ventriculului stâng asociată cu hiperkinezia segmentelor bazale. Din aceste motive apare o balonizare apicală a VS.

CARDIOMIOPATIA INDUSĂ DE TAHICARDIE

Cardiomiopatia indusă de tahicardie este o cardiomiopatie dilatativă reversibilă cu disfuncție contractilă a VS care apare secundar perioadei prelungite de tahicardie supraventriculară sau ventriculară. Fibrilație atrială cu răspuns ventricular foarte rapid, tahicardia atrială focală incesantă determină tahicardiomiopatie. Flutterul atrial, cu conducere atrioventriculară 2:1, netratat, frecvent poate duce la cardiomiopatie. Funcția sistolică se normalizează fără afectarea reziduală la încetarea tahicardiei.

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

Cardiomiopia peripartum (CMPP) este o boală miocardică de cauză necunoscută, manifestată prin semne și simptome de insuficiență cardiacă (IC), prin disfuncție sistolică apărută, în general, în ultima lună de sarcină sau în primele 5 săptămâni după naștere. Absența unei afecțiuni cardiace recunoscute înainte de sarcină este un element important al definirii CMPP. Dilatația cardiacă este frecventă, dar nu obligatorie, fracția de ejeție a VS fiind întotdeauna scăzută – 45%. Ca pentru multe boli rare, factorul genetic a fost evocat ca factor posibil în patogenia CMPP. Ipoteza autoimună a CMPP are unele argumente: au fost semnalate titruri mari de autoanticorpi față de miozină (anticorpi din subclasele IgG), la pacientele cu CMPP.

Tabloul clinic al CMPP este similar cu al altor forme de IC secundară unor cardiomiopatii cu dilatație. Pot fi prezente simptome și semne minime de disfuncție sistolică, până la tabloul clinic complet de IC cu congestie pulmonară /sistemică severă (clasele NYHA de la II la IV). Ritmul cardiac este cel mai frecvent sinusal, dar pot fi prezente aritmii atriale sau ventriculare variate. Tensiunea arterială este în limite normale. Pot fi prezente, în evoluție, complicații ale IC: tromboza venoasă profundă (TVP), embolismul sistemic, cerebral, mezenteric.

Diagnosticul suspiciat clinic este confirmat, în majoritatea cazurilor, prin ecocardiografie sau RMN. Se remarcă, la examenul ecografic, o dilatație variabilă a VS, cu grosime normală a pereților ventriculari, hipokinezie globală, prezența unui grad de insuficiență mitrală secundară. Fracția de ejeție a VS este întotdeauna scăzută ($\leq 45\%$). Electrocardiograma nu aduce elemente diagnostice deosebite: tahicardie sinusală (cel mai frecvent), modificări nespecifice ale segmentului ST și ale undei T, elemente de HVS.

Rezonanța magnetică nucleară permite o evaluare mai precisă decât ecocardiografia a volumelor camerale și a funcției ventriculare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008 Jan;29(2):270-6
2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. *Differential Diagnosis in Internal Medicine.* Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
3. Bozkurt B., Colvin M., Cook J., et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies. A Scientific Statement from the American heart Association. *Circulation.* 2016; 134: e579–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455.
4. Elliott A., Borger M., Borggrete M., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2014; 35: 2733–2779 doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
5. Gersh B. J., Maron B., Bonow R., et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for

- Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2011; 124: 2761-2796.
6. Grosu A., David L., Răducan A. et al. Cardiomiopatia hipertrofică. Protocol clinic național. 2016. 27p.
 7. Ginghina C. Cardiomiopatii neclasificate, Mic tratat de cardiologie, Editura Academiei Române, Bucuresti, 2010, pag. 385-387
 8. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;May 29:[Epub ahead of print].
 9. Kasper D., Hauser S., Fauci A., et al. Disorders of the heart. In: Harrison's principles of internal medicine. 19th edition. McGraw-Hill Professional's MediaCenter. 2015. 2758pps.
 10. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-1816.doi:10.1161/circulationaha.106.174287
 11. Știrbul A., Mazur M., Mazur-Nicorici L. Valvulopatiile la adult. Protocol clinic național. PCN-241.63 p.
 12. Vataman E., Lîsîi D., Manolache G. și al. Bolile pericardului. Protocol clinic național. Chișinău, 2016.40 p.

BOLILE PERICARDULUI

Definiție

Bolile pericardului reprezintă totalitatea simptomelor și semnelor secundare inflamației septice /aseptice pericardice cu sau fără revărsat pericardic.

Fiziopatologie

Bolile pericardului afectează sacul pericardic. Acesta are două straturi: stratul visceral seros (epicardul) și stratul parietal fibros, între care se află cavitatea pericardului ce conține lichid pericardic (aproximativ 50 ml).

Sindroamele pericardice apar când se induce inflamație (exsudat) sau în urma reducerii reabsorbției din cauza creșterii presiunii sistemice venoase (transsudat).

Clasificare

1. Pericardite infecțioase.
2. Pericardite noninfecțioase.

Sindroamele pericardice includ diferite prezentări clinice ale bolilor pericardului cu semne și simptome distinctive care pot fi grupate în sindroame specifice:

1. Pericardită acută persistentă.
2. Pericardită cronică recurentă cu revărsat pericardic și tamponadă cardiacă.
3. Pericardită constrictivă.

Variante clinice pericardice

Pericardită acută – sindrom de inflamație pericardică cu sau fără revărsat pericardic.

Pericardită persistentă – persistența simptomelor (mai mult de 4 – 6 săptămâni) după un episod acut de pericardită acută, fără semne clare de remisiune.

Pericardită cronică – prezența revărsatului pericardic mai mult de 3 luni de la debutul sindromului inflamator pericardic.

Pericardită recurentă – reapariție a pericarditei după un episod documentat de pericardită acută, urmat de o perioadă ulterioară asimptomatică de 4 – 6 săptămâni sau mai mult.

Miopericardită – prezența pericarditei cu implicarea dovedită sau suspectie clinică a procesului inflamator al miocardului.

Perimiocardită – predominare a miocarditei cu implicarea concomitentă a pericardului.

Pericardită cu revărsat pericardic – majorarea cantității de lichid pericardic, ca urmare a unui proces patologic, ce induce inflamație (exsudat), sau în urma reducerii reabsorbției din cauza creșterii presiunii sistemice venoase (transsudat).

Chilopericard – revărsat pericardic compus din chil, conținut normal al vaselor limfatice.

Tamponadă cardiacă – compresiune lentă sau rapidă a cordului, periculoasă pentru viață, rezultat al acumulării în cavitatea pericardului a lichidului, a puroiului, a sângelui, a cheagurilor sau a gazului, ca consecință a inflamației, a traumatismului, a rupturii de inimă sau a disecției de aortă.

Pericardită constrictivă – apare după orice proces de boală pericardică, dar numai rareori în urma pericarditei recurente. Riscul evoluției în pericardită constrictivă este dependent de factorul etiologic (scăzut în pericardita idiopatică și virală, crescut în pericardita bacteriană, în special cea purulentă).

Lista bolilor întâlnite mai rar ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindroamelor pericardice:

I. Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței pericarditei acute:

1. Infarctul miocardic.
2. Stenoza aortei.
3. Ulcerul gastric și duodenal.
4. Gastrita acută.
5. Spasmul de esofag.
6. Boala de reflux gastroesofagian.
7. Acalazia.
8. Esofagita.
9. Traumatismele esofagiene.

II. Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței pericarditei cu efuziune și tamponadei cardiace:

1. Insuficiența cardiacă cronică.
2. Edemul pulmonar cardiogenic.
3. Sindromul post-injurie cardiacă.
4. Cardiomiopatia dilatativă.
5. Disecția aneurismului de aortă.
6. Embolismul pulmonar.
7. Pleurezia.
8. Bolile sistemice autoimune.
9. Pneumotoraxul.
10. Pericardita postradiație.
11. Neoplasme.
12. Costocondrita.

III. Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței pericarditei constrictive:

1. Cardiomiopatia restrictivă.
2. Regurgitarea și stenoza tricuspida.
3. Sindromul nefrotic.
4. Sindromul venei cava superioară.
5. Tumora atrială.
6. Boala hepatică primară.

IV. Lista bolilor întâlnite mai rar ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindroamelor pericardice:

1. Hipertensiunea arterială pulmonară.
2. Chisturile pericardice.
3. Boli fungice pericardice.
4. Traumatism pericardic.
5. Boli pericardice induse de medicamente și substanțe chimice.
6. Chilopericardul.
7. Boli metabolice și endocrine.
8. Defectele congenitale ale pericardului.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROAME PERICARDICE

A. Pericardite infecțioase

Virale (mai frecvent întâlnite): *Enterovirusurile (Coxsackie, Echovirusi)*, *virusurile Herpes (EBV, CMV, HHV-6)*, *Adenovirusuri*, *Parvovirus B19* (este posibilă suprapunerea cu agenți virali, ce pot provoca miocardita).

Bacteriene: *Mycobacterii tuberculoase (cele mai frecvente, alte bacterii mai rar)*, *Coxiella burnetii*, *Borelioza*, rare: *Pneumococ*, *Meningococ*, *Gonococ*, *Streptococ*, *Staphylococ*, *Haemophilus*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Legionelle*, *Leptospia*, *Listeria*, *Providencia stuarti*.

Fungice (foarte rare): *Candida* (mai probabilă la cei cu sistemul imun compromis), *Histoplasma* (mai probabilă la pacienții imunocompetenți), *Aspergillus*, *Blastomyces*.

Parazitare (foarte rare): *Echinococcus*, *Toxoplasma*.

B. Pericardite noninfecțioase

Autoimune (mai frecvente): bolile autoimune de sistem și autoinflamatorii (lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, sclerodermia), vasculite sistemice (granulomatoza eozinofilică cu poliangeită sau granulomatoza alergică, (sindromul Churg-Strauss), boala Horton, boala Takayasu, sindromul Behcet, sarcoidoza, febra mediteraneană familială, boala inflamatorie a intestinului, boala Still.

Neoplazice: tumori primare (mai frecvent mezoteliomul pericardic). Tumori metastatice secundare (mai frecvente cancerul pulmonar și mamar, limfoame).

Metabolice: uremia, mixedemul, anorexia nervoasă.

Traumatice și iatrogene

Cu debut timpuriu (mai rare):

- Injurie directă (cu penetrarea toracelui, perforație esofagiană).
- Injurie indirectă (fără penetrarea toracelui, iradiere mediastinală).

Cu debut tardiv: sindroamele injuriei pericardice (mai frecvente) așa ca sindromul postinfarct miocardic, sindromul post-pericardiotomie, post-traumatic, care include formele după traumă iatrogenă (în timpul angioplastiei coronariene, inserției electrodului pacemakerului și ablației cu radiofrecvență).

Legate de consumul de medicamente (mai rare): lupus indus medicamentos (procainamida, hidralazina, metildopa, izoniazida, fenitoina), medicamentele

antineoplazice (frecvent se asociază cu cardiomiopatii, pot provoca boli ale pericardului): doxorubicina, daunorubicina, citozin arabinozida, 5-fluorouracil, ciclofosfamida, pericardite cu eozinofilie, ca urmare a hipersensibilității la peniciline, amiodaronă, metisergidă, mesalazină, clozapină, minoxidil, dantrolenă, practolol, fenilbutazonă, tiazidele, streptomycină, tiouracilele, streptokinaza, acidul p-aminosalicilic, medicamente ce conțin sulf, ciclosporina, bromcriptina, vaccinuri, agenți GM-CSF și anti-TNF.

MANIFESTĂRI CLINICE PERICARDITA ACUTĂ

Pericardita acută este un sindrom de inflamație pericardică cu sau fără revărsat pericardic, una dintre cele mai frecvent întâlnite boli ale pericardului. Incidența pericarditei acute în populația urbană este de 27,7 cazuri la 100 000 populație pe an. Ea este responsabilă pentru 0,1% din totalul de spitalizări pe an, de 0,2% din toate spitalizările din cauza maladiilor cardiovasculare și de 5% din adresările de urgență din cauza durerii toracice. Datele din registrele statelor europene a arătat că rata de spitalizări cu pericardită acută este de 3,32 cazuri la 100.000 populație pe an. Bărbații cu vârsta de 16-65 de ani au un risc mai mare pentru pericardita acută comparativ cu populația feminină. Rata de mortalitate spitalicească prin pericardite acute este de 1,1% și crește odată cu vârsta și prezența infecțiilor severe asociate (pneumonia sau septicemia). Recurențele pe parcursul a 18 luni afectează aproximativ 30% dintre pacienți după un episod de pericardită acută.

Diagnosticul de sindrom al inflamației pericardice se bazează pe prezența a cel puțin două din următoarele patru criterii:

1. Durere toracică pericardică (> 85 – 90% din cazuri), de obicei intensă, durere pleurală și variază cu postura (diminuează în poziția șezând și aplecată).
2. Frecătura pericardică (în 1/3 de cazuri).
3. Modificările pe ECG (până în 60% de cazuri) – supradenivarea difuză a segmentului ST sau subdenivarea segmentului PR.
4. Revărsat pericardic (până în 60% cazuri) – primar depistat sau majorarea lui în dinamică.

Investigații adăugătoare pentru stabilirea diagnosticului:

1. Majorarea nivelului markerilor inflamației (proteina C reactivă, VSH, numărul leucocitelor în sânge),
2. Dovezi de inflamație pericardică la investigațiile imagistice (CT, RMC).

Pericardita continuă (incesantă)

Pericardită care continuă mai mult de 4-6 săptămâni, dar mai puțin de 3 luni, fără remisiune.

Pericardita recurentă

Recurența pericarditei după un episod documentat de pericardită acută, urmat de un interval asimptomatic de 4-6 săptămâni sau mai mult.

Pericardita virală

Pentru stabilirea diagnosticului definitiv de pericardită virală sunt necesare investigații complexe histologice, citologice, imunohistologice și moleculare ale lichidului pericardic și posibil ale materialului după biopsia peri/epicardică.

Analizele serologice de rutină nu sunt recomandate, cu excepția virusului hepatitei C și virusului imunodeficienței umane.

Pericardita tuberculoasă

Evaluarea inițială noninvasivă:

- Radiografia cutiei toracice poate dezvălui modificări sugestive pentru tuberculoza pulmonară în 30% de cazuri.
- Ecocardiografia: revărsatul pericardic mare și stratul gros de lichid „ca terciul” sunt sugestive pentru exsudat, dar nu sunt specifice pentru tuberculoză.
- Tomografia computerizată și/sau RMN a cutiei toracice sunt investigații imagistice de alternativă: se caută evidențe pentru prezența revărsatului pericardic, îngroșarea (> 3 mm) pericardului și limfadenopatia mediastinală și traheobronșică tipică (> 10 mm, cu centru hipodens).
- Analizele sputei, aspiratului gastric și/sau urinei la *Mycobacterium tuberculosis* trebuie efectuate la toți pacienții. Biopsia nodulilor limfatici scapali trebuie luată în considerare când nu este accesibil lichidul pericardic și este prezentă limfadenopatia.
- Testul cutanat cu tuberculinum nu este util la adulți.
- Dacă lichidul pericardic nu este accesibil, se utilizează scorul diagnostic bazat pe următoarele criterii: febră (1 punct), transpirații nocturne (1 punct), pierdere în greutate (2 puncte), nivelul globulinei > 40 g/L (3 puncte), numărul leucocitelor în sânge < $10 \times 10^9/L$ (3 puncte). Scorul diagnostic de ≥ 6 puncte este foarte sugestiv pentru pericardita tuberculoasă pentru populația din zonele endemice.

Pericardiocenteza terapeutică are indicații absolute în prezența tamponadei cardiace.

Pericardiocenteza diagnostică trebuie luată în considerare la toți pacienții cu suspiecții la pericardită tuberculoasă și presupune efectuarea următoarelor teste cu lichidul pericardic:

1. Inocularea directă a lichidului pericardic într-un mediu de culturi pentru *mycobacteria Tuberculoasă*.
2. Reacția cantitativă de polimerizare în lanț (Xpert MTB/RIF) pentru acidul nucleic al *mycobacteria tuberculoasă*,
3. Testele biochimice pentru diferențierea transsudatului de exsudat (raportul între nivelul proteinei și LDH în lichidul pericardic și ser).
4. Numărul celulelor albe și citologia: exsudatul limfocitar este în favoarea pericarditei tuberculoase.
5. Teste indirecte pentru tuberculoză: interferon-gamma (IFN- γ), adenosine deaminase (ADA) sau testul la lizozim.

Biopsia terapeutică se efectuează ca parte a drenajului chirurgical la pacienții cu tamponadă cardiacă recidivantă după pericardiocenteză sau care necesită drenaj deschis din motive precum: acumularea repetată a lichidului pericardic ori lipsa răspunsului la tratamentul empiric administrat;

Biopsia diagnostică: în zonele endemice pentru tuberculoză nu se efectuează până la inițierea tratamentului empiric antituberculos. În zonele, unde tuberculoza nu este endemică, biopsia diagnostică este recomandată la pacienții cu durată bolii >3 săptămâni și fără diagnostic etiologic confirmat prin alte teste.

Investigații recomandate pentru diagnosticul pericarditei acute

De nivelul întâi (în toate cazurile): markerii inflamației (hemoleucograma, proteina C reactivă), testele hepatice și a funcției renale, funcția glandei tiroide, markerii leziunii miocardului (troponina, creatinkinaza, fracția MB), ECG, ecocardiografia, radiografia cutiei toracice.

De nivelul doi (când investigațiile de nivelul întâi nu sunt suficiente pentru diagnostic): tomografia computerizată sau/și RMN cardiacă. Se recomandă efectuarea analizei lichidului pericardic după pericardiocenteză sau drenaj chirurgical în cazul tamponadei cardiace, suspexții la pericardita bacteriană sau neoplazică și în revărsat pericardic moderat sau mare, care nu cedează la tratamentul antiinflamator convențional. Teste suplimentare trebuie aplicate în cazurile de etiologie specifică, în funcție de starea clinică (prezența criteriilor de risc înalt).

Bolile ce necesită diferențiere în cazul prezenței pericarditei acute

INFARCTUL MIOCARDIC

Durerea din infarctul miocardic este o durere retrosternală importantă, cu iradiere în umărul stâng, în omoplat și în mandibulă constrictivă, de intensitate mare și cu o durată de peste 30 de minute. În peste jumătate din cazuri se identifică un factor declanșator al durerii (efort fizic crescut, stres emoțional etc.), dar apare și în repaus, de cele mai multe ori în primele ore ale dimineții. Nu cedează spontan sau la administrarea de nitroglicerină și se poate însoți de anxietate marcată, vărsături, palpitații, transpirații profuze sau dispnee importantă. Pacientul prezintă factori de risc cardiovasculari și un istoric personal de boală coronariană. Definiția infarctului de miocard se formulează ca „moartea unor cardiomiocite ca rezultat al unei ischemii prelungite”. Diagnosticul de infarct se bazează însă pe evidențierea creșterii/descreșterii markerilor biologici, revelatori de necroză miocardică (de preferință troponina), cu valori, la cel puțin o determinare, cu 99 de percentile deasupra limitei superioare a normalului în context clinic de următoarele criterii:

- simptome de ischemie miocardică acută;
- modificări ECG sugestive pentru ischemie miocardică acută;
- dezvoltarea undei Q patologice pe traseul ECG;
- dovezi imagistice sugestive pentru o pierdere acută de miocard viabil sau noi anomalii regionale de motilitate a pereților ventriculari;
- moarte subită apărută (deseori) în context de ischemie miocardică plus modificări ST-T acute sau bloc de ramură stângă nou apărut sau evidențierea trombozei intracoronariene fie angiografic, fie necroptic, decesul apărând înainte de creșterea markerilor de necroză sau de obținerea probelor de sânge necesare depistării lor.

STENOZA AORTICĂ

Stenoza aortică mai frecvent este de etiologie: reumatismală, congenitală și degenerativă (ateroscleroză).

Fiziopatologie: când orificiul aortic se îngustează sub 0,75 cm² apar fenomene hemodinamice semnificative – gradient mare de presiune sistolică între VS și aortă, suprasolicitare de presiune a VS, hipertrofie concentrică a VS, ceea ce duce la scăderea complianței ventriculare (apare o reducere a performanței diastolice înainte ca performanța sistolică să fie alterată), stază și congestie venoasă pulmonară. Simptomele de crize anginoase și lipotimii apar în efort deoarece debitul cardiac nu poate fi crescut în efort. În timp apare insuficiența ventriculului stâng ca urmare a dezechilibrului ofertă-necesar de O₂ (necesarul de O₂ este crescut secundar creșterii tensiunii parietale sistolice și hipertrofiei, iar oferta de O₂ este scăzută prin scurtarea diastolei ca rezultat al alungirii timpului de ejeecție ventriculară și prin creșterea presiunii diastolice în VS, secundar scăderii complianței ventriculare).

Manifestări clinice: angină pectorală cauzată de creșterea necesarului de oxigen (hipertrofie ventriculară) și scăderea aportului de oxigen (compresie pe coronare), 1/2 dintre pacienți prezintă concomitent boala coronariană, emboli și obstrucție coronariană (rară). Sincopă (principală cauză este scăderea debitului cardiac) generată de scăderea perfuziei cerebrale (în caz de obstrucție fixă), aritmii atriale tranzitorii (anularea contribuției atriale la umplerea ventriculară), aritmii ventriculare maligne. Semne de congestie venoasă pulmonară cu scăderea complianței VS și creșterea presiunii telediastolice a VS și creșterea presiunii venoase pulmonare cu edem pulmonar.

ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

Cauze ale ulcerului gastroduodenal pot fi germeul microbial *Helicobacter pylori*, utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), factorii alimentari, stresul, mai rar hipersecreția de gastrină (sindromul Zollinger-Ellison).

Cele mai comune simptome: dureri în epigastru nocturne ce se ameliorează postprandial, eructație, vomă, scăderea în greutate sau poftă de mâncare scăzută. Complicațiile pot include hemoragii, perforare și stenoză.

Diagnosticul este efectuat prin endoscopie sau radiografia cu bariu. *Helicobacter pylori* poate fi diagnosticată prin testarea sângelui la anticorpi, testul de respirație ureică, testarea scaunului pentru semne ale bacteriei sau biopsia stomacului.

GASTRITA ACUTĂ

Simptomatologia pacientului cu gastrită constă în dureri în etajul abdominal superior, greață, vărsături, senzație de sațietate precoce, balonare. Diagnosticul cert de gastrită se pune în urma evaluării imagistice a pacientului prin endoscopie digestivă superioară cu test rapid la urează, pentru *Helicobacter pylori* sau a tranzitului baritat.

SPASMUL DE ESOFAG

Spasmul esofagian reprezintă o perturbare motorie caracterizată prin contracții de amplitudine normală, dar neordonate, neregulate și uneori puternice. Adesea, simptomele sugestive pentru spasmul esofagian pot fi rezultatul unei alte afecțiuni

precum: boala de reflux gastroesofagian sau acalazia cardiei. Spasmul esofagian difuz are o prevalență mai mare la femei cu vârsta medie la debut de 40 ani. Spasmele esofagiene sunt dureroase, iar la nivelul acestuia apar contracții anormale ale mușchilor.

Cauzele spasmului esofagian pot fi conectate la o funcționare defectuoasă a nervilor care controlează mușchii de la nivelul esofagului. Spasmele esofagiene pot fi provocate de anumite alimente și băuturi, inclusiv vin roșu și alimente prea calde sau prea reci, boala de reflux gastroesofagian, în special dacă aceasta a dus la cicatrizarea sau îngustarea esofagului, unele tratamente pentru cancer, cum ar fi chirurgia la nivelul esofagului sau radiații ale toracelui, gâtului sau capului, anxietatea și depresia.

Una dintre cele mai frecvente manifestări clinice întâlnite în spasmul esofagian este disfagia semnalată la peste jumătate dintre pacienți. Aceasta apare atât pentru lichide, cât și pentru solide, este intermitentă, dar nu destul de importantă pentru a produce scăderea ponderală și nu este progresivă. Un alt simptom al spasmului esofagian este durerea toracică anterioară, localizată retrosternal, cu iradiere în spate, umeri și mandibulă. Are o intensitate mare, care o face să fie confundată cu cea de tip coronarian, caracter intermitent (uneori legat de deglutiție), durează de la câteva minute până la ore și se ameliorează, ca și durerea cardiacă, cu nitroglicerină și nifedipină. Regurgitația este mult mai rară în tulburările spastice decât în acalazia cardiei, odinofagia, pirozismul.

Explorarea radiologică – tranzitul baritat cu fluoroscopie – evidențiază unde non-propulsive terțiare în regiunea netedă a esofagului. Când contracțiile sunt foarte puternice se realizează o segmentare a bolusului, dând esofagului un aspect de tirbușon. Deglutițiile urmate de contracții anormale sunt separate de contracții peristaltice normale. Manometria esofagiană identifică modificări în regiunea netedă a esofagului, în special pe ultimii 5-10 cm: contracții nonperistaltice simultane ca răspuns la mai mult de 30% din deglutiții, eventual urmate și de contracții repetitive creșterea duratei și amplitudinii undelor peristaltice, contracții intense, repetitive asociate cu creșterea presiunii bazale esofagiene. Amplitudinea de peste 180 mmHg a undelor peristaltice (8000 mmHg/cm/s la manometrie de înaltă rezoluție) pune diagnosticul subtipurii numit esofagul spărgător de nuci sau Jackhammer.

Endoscopia nu evidențiază elemente pozitive pentru diagnostic, dar exclude alte cauze de disfagie sau/și durere toracică (cancer esofagian, stricturi benigne, esofagită, ulcer): se poate observa uneori un aspect tranzitor de inele etajate în cazul surprinderii unor contracții non-peristaltice.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Boala de reflux gastroesofagian se definește ca refluarea conținutului gastric din stomac în esofag din cauza relaxării inadecvate a sfincterului esofagian inferior. Mucoasa esofagiană, afectată de acidul clorhidric, generează simptome cum ar fi: pirozis, regurgitații alimentare și acide, eructații. Mecanismul cauzator este reprezentat de refluxul acidului gastric și al altor componente din stomac în partea inferioară a esofagului. Simptome atipice: disfonie, odinofagie, tuse seacă persistentă, în special nocturnă.

Se poate susține diagnosticul de boala de reflux gastroesofagian pe baza anamnezei, a endoscopiei digestive superioare și, în situații particulare, a pH-metriei esofagiene sau a manometriei esofagiene. În funcție de acestea, boala de reflux poate fi endoscopic-pozitivă (cu ulceratii și cu eroziuni la nivelul esofagului distal)

sau endoscopic-negativă (40-60% dintre pacienții cu simptomatologie sugestivă), endoscopia normală nu exclude acest diagnostic.

ACALAZIA ESOFAGULUI

Acalazia esofagului reprezintă o tulburare funcțională caracterizată prin relaxarea insuficientă a sfincterului esofagian inferior.

Clinic acalazia se traduce prin: regurgitații alimentare postprandiale în decubit dorsal, disfagie paradoxală, mai accentuată pentru lichide decât pentru solide, durere toracică retrosternală intermitentă, absența tulburărilor de denutriție (întâlnite în stenozele esofagiene organice).

Diagnostic: radiologic se relevă îngustarea simetrică a porțiunii inferioare a esofagului cu dilatare și stază retrogradă. Esofagoscopia este utilă pentru excluderea unei afecțiuni organice (stenoză, cancer). Manometria esofagiană identifică presiune bazală normală a sfincterului esofagian inferior (15-20mm Hg) și contracții esofagiene aperistaltice.

ESOFAGITA

Esofagita reprezintă inflamația acută sau cronică a mucoasei esofagiene.

Simptome: durere toracică retrosternală, prandială, disfagie totală pentru alimente lichide și solide, pirozis, odinofagie, sialoree, regurgitații.

Cauze:

- esofagită de reflux;
- esofagita eozinofilică. Această afecțiune poate fi declanșată de alergeni alimentari (lapte, ouă, grâu, soia etc.) sau de refluxul acid. Acești pacienți pot asocia și alte tipuri de alergii nonalimentare precum alergiile respiratorii;
- esofagită limfocitară;
- esofagită indusă medicamentos. Medicamente, ce pot determina apariția esofagitei sau chiar a ulcerelor esofagiene, sunt: antiinflamatoare, antibiotice (tetraciclină, doxiciclină), bifosfonați, chinidină;
- esofagita infecțioasă este o cauză rară și apare la pacienții cu imunitate scăzută, precum cei cu cancer sau cu SIDA;
- esofagita candidozică apare la pacienții cu imunitatea compromisă, cu diabet, cu cancer sau care administrează corticosteroizi sau antibiotice;
- esofagită caustică.

Factorii de risc în apariția esofagitei variază în funcție de cauza declanșatoare:

- În esofagita de reflux există o serie de factori și obiceiuri alimentare care contribuie la apariția ei: servirea cinei înainte de culcare, fumatul, obezitatea, sarcina, excesul de alcool, cafeină, ciocolată, alimente mentolate și picante, grăsimi animale, roșii, citrice, usturoi, ceapă.
- În esofagita eozinofilică, factorii de risc sunt istoricul familial de esofagită eozinofilică și terenul alergic al pacientului (rinită alergică, astm, dermatită atopică).
- În esofagita indusă medicamentos factorii declanșatori pot fi: înghițirea pastilelor fără apă sau cu puțină apă, în poziție culcată sau imediat înainte de

culcare, vârsta înaintată (scade secreția de salivă și apar tulburări de înghițire), comprimate de dimensiuni mari.

- Cei mai frecvenți factori de risc pentru esofagita infecțioasă sunt consumul de antibiotice și de steroizi. Alte condiții predispozante pot fi afecțiuni precum diabetul, cancerul de diferite etiologii, SIDA, posttransplant de diferite organe când sunt necesare medicamente imunosupresive etc.

Se pot preleva și biopsii în vederea efectuării unui diagnostic histopatologic necesar, în special în esofagitele eozinofilice, limfocitare și infecțioase. Examinarea radiologică: tranzitul baritat cu bariu poate releva modificări ale diametrului esofagian, refluxul gastroesofagian, tulburări de motilitate ale esofagului.

TRAUMATISMELE ESOFAGIENE

Traumatismele esofagiene grupează leziunile (**perforații, rupturi, plăgi**) esofagiene produse de agenții traumatici externi, indiferent de tip, de modul de acțiune sau de starea preexistentă a esofagului.

Perforațiile esofagiene (PE) reprezintă cea mai frecventă leziune traumatică a esofagului. Plăgile esofagului pot fi produse de: manevre endoscopice (de explorare, biopsie, scleroterapie sau dilatații), intubația esofagului, traheii, corpi străini, spontan, pe esofag patologic; latrogen (fistulele esofagului).

Simptomatologia perforației esofagului este în general uniformă cu mici particularități legate de mecanismul de producere, de sediu și de severitatea leziunii anatomice. Durerea este ascuțită, prezentă aproape în toate cazurile, cu sediu variabil, adesea corelabil cu sediul perforației, agravată de deglutiție. Poate fi cervicală, la baza toracelui în abdomenul superior sau atât la baza toracelui, cât și în abdomenul superior. Poate prezenta iradieri în spate sau în zone scapulohumerale. Febra este moderată. Disfagia, în general completă, uneori se poate instala la 24-48 ore de la producerea perforației. Dispnee asociată sau nu cu cianoză apare când este antrenat precoce spațiul pleural cu apariția unui hidropneumotorax, uneori sub presiune; în acest caz apar și semne clinice de revărsat hidroaeric pleural. Vărsăturile sunt mai puțin importante în perforațiile instrumentale, dar masive în rupturile esofagiene, când reprezintă un simptom cardinal; uneori pot prezenta striații sangvine și excepțional pot îmbrăca aspectul unei hematemeze. Acest simptom lipsește în perforațiile esofagului toracic. Emfizem subcutanat apare în general tardiv (după 24-48 ore), în perforațiile esofagului cervical apare mai devreme, deși la început este discret și trebuie căutat cu atenție. Apărare musculară epigastrică – apare uneori în PE toracice sau abdominale, dar mai frecvent în sindromul Boerhaave. Răgușeala sau/și stridorul laringian apar tardiv (la 3-5 zile) în perforațiile esofagiene cervicale. Semne de peritonită se întâlnesc în perforațiile esofagului abdominal.

În cazurile în care semnele clinice sugerează perforația esofagului, dar explorarea paraclinică nu o confirmă, este de preferat urmărirea bolnavului 24-48 ore și repetarea investigațiilor.

Rupturile esofagiene reprezintă a doua cauză ca frecvență. În general sunt dilacerări longitudinale (mai frecvent) sau circumferențiale. După cauzele de producere, rupturile esofagiene se clasifică în: spontane (idiopatice), postemetice (sindrom Boerhaave), prin suflu și traumatice.

Cel mai frecvent, rupturile esofagiene apar în segmentul esofagului distal, unde peretele esofagului nu este sprijinit din exterior și există multiple puncte cu rezistență scăzută prin pătrunderea vaselor și nervilor.

Plăgile esofagului sunt produse prin acțiunea din exteriorul organului a agentului vulnerant. Din punct de vedere etiologic, plagile esofagului pot fi traumatice și iatrogene. Sunt rezultatul implicării esofagiene în contextul unei plăgi produse de arme albe, arme de foc, schije, mai frecvente la genul masculin. Întrucât obișnuit se asociază cu leziuni ale organelor din jur, aceste plăgi ale esofagului au o gravitate deosebită, letalitatea fiind foarte mare.

Simptomatologia plăgilor esofagului prezintă tabloul de efracție esofagiană adesea mascat de tulburările respiratorii (induse de leziuni traheale) sau de hemoragie (generată de plăgi jugulo-carotidice), în contextul unei plăgi cervicale antero-laterale. Adesea, leziunea esofagului scapă evaluării inițiale și bolnavul dezvoltă o mediastinită prin propagarea descendentă a infecției, cu tabloul clinic caracteristic. La aceasta se asociază supurația plăgii cu edem, hiperemie, emfizem subcutanat persistent și disfagie severă.

Plăgile esofagului toracic se asociază frecvent cu leziuni ale organelor din jur (plămâni, trahee, bronhii, cord, vase mari etc.) de aceea simptomatologia este complexă și relativ dificil de interpretat. Întrucât rezultatele obținute la examenele paraclinice sunt greu de interpretat, bolnavul cu plagă toracică trebuie bine investigat, complex și în dinamică, în măsura în care starea generală sau leziunile evidente nu forțează operația de urgență. În caz contrar, explorarea se va face intraoperator, eventual prin injectarea pe o sondă nazoesofagiană a unei soluții de albastru de metil în scopul evidențierii mai ușoare a efracției esofagului. La acești bolnavi este obligatorie bronhoscopia pentru a tranșa posibilitatea efracțiilor traheobronhice.

PERICARDITA CU EFUZIUNE

Un număr semnificativ de pacienți cu revărsat pericardic sunt asimptomatici. Manifestările clinice variază în funcție de viteza acumulării lichidului pericardic. În cazurile acumulării rapide, de exemplu după traume sau perforații iatrogene, evoluția este dramatică și chiar o cantitate mică de sânge poate cauza majorarea presiunii intrapericardice în câteva minute și dezvoltarea tamponadei cardiace. Pe de altă parte, acumularea lentă (în câteva zile sau săptămâni) a lichidului pericardic, permite colectarea unei cantități mari de lichid până la apariția semnelor și simptomelor cauzate de creșterea presiunii intrapericardice.

Simptomele clasice ale revărsatului pericardic sunt dispneea la efort fizic, care poate progresa până la ortopnee, durere toracică, tuse, palpitații, fatigabilitate. Prin compresiune locală pot apărea disfagie sau greață (diafragma), răgușeală (nervul laringeu recurent), sughiț (nervul frenic).

La examenul fizic, zgomotele cardiace sunt, de obicei, diminuate sau atenuate în cazul revărsatului moderat sau mare, frecătura pericardică apare rar (numai în pericardita concomitentă). În cazul dezvoltării tamponadei cardiace, semnele clasice sunt dilatarea și majorarea presiunii în venele jugulare și pulsul paradoxal.

Tamponada cardiacă este o compresiune lentă sau rapidă a cordului, periculoasă pentru viață, indusă de acumularea în cavitatea pericardului a lichidului, puro-

ilului, sângelui, cheagurilor sau gazului, ca consecință a inflamației, traumatismului, rupturii de inimă sau disecției de aortă.

Cauzele etiologice frecvente ale tamponadei cardiace sunt: pericardita, tuberculoza, iatrogene (după intervențiile percutane sau intervenții chirurgicale la cord), traume, neoplasme/boli maligne.

Mai puțin frecvente: bolile sistemice autoimune (lupus eritematos, artrita reumatoidă, sclerodermia), induse de radiație, infarctul miocardic, uremia, disecția aortei, infecția bacteriană, pneumopericard.

Tabloul clinic al pacientului cu tamponadă cardiacă: dispnee/tahipnee; ortopnee (fără raluri în plămâni), hipotensiune (TAS < 95 mmHg), tahicardie sinusală progresivă (în absența medicației sau afecțiunilor ce influențează FCC), oliguria, pulsul paradoxal >10 mmHg, durerea toracică pericardică, frecătura pericardică, agravarea rapidă a simptomelor.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței pericarditei cu efuziune și a tamponadei cardiace

1. Insuficiența cardiacă congestivă.
2. Edemul pulmonar cardiogenic.
3. Sindromul post-injurie cardiacă.
4. Cardiomiopatia dilatativă.
5. Disecția anevrismului de aortă.
6. Embolismul pulmonar.
7. Pleurezia.
8. Bolile sistemice autoimune.
9. Pneumotoraxul.
10. Neoplasmele.
11. Costocondrita.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă (vezi capitolul *Insuficiența cardiacă*) reprezintă un sindrom complex care rezultă din afectarea structurii și funcției inimii, soldată cu incapacitatea cordului de a pompa suficient sânge pentru a acoperi necesitățile metabolice ale organismului. Diagnosticul insuficienței cardiace este, în primul rând, unul clinic (prezența simptomelor), iar confirmarea se face prin metode imagistice (în special ecografie cardiacă) și de laborator (hemograma completă, electroliți (sodiu, potasiu), funcția renală (creatinină, uree): și care oferă indicii despre cauza IC și prognosticul ei.

Peptidul natriuretic (BNP sau NT – proBNP) sunt utile în diagnosticarea IC în urgență și au și rol în excluderea altor cauze de dispnee. O valoare a NT – proBNP mai mică de 300 picograme/ml sau BNP < 50 picograme/ml, exclude diagnosticul de IC la un pacient cu dispnee. Markerii de citoliză miocardică: troponina, creatinkinaza (CK) și izoenzima MB (CK MB) sunt utile în depistarea sindroamelor coronariene acute, în special infarctului miocardic.

Radiografia toracică este utilă în depistarea cardiomegaliei, edemului pulmonar acut și poate exclude alte cauze de dispnee generate de bolile pulmonare. ECG

depistează aritmiile, IMA, hipertrofia de ventricul stâng. Ecografia cardiacă este utilă în depistarea anomaliilor de structură ale mușchiului cardiac, afectărilor valvulare, evaluează funcția sistolică și cea diastolică.

EDEMUL PULMONAR ACUT CARDIOGEN

Edemul pulmonar acut cardiogen reprezintă insuficiență ventriculară stângă acută, cauzată de patologia primară cardiacă, determinând creșterea presiunii hidrostatice din capilarele pulmonare ($> 25\text{-}30$ mmHg), urmată de transsudarea masivă a plasmelor în interstițiul și în alveolele pulmonare. Creșterea presiunii capilare pulmonare, urmată de extravazarea plasmelor (și eventual a elementelor figurate ale sangelui) în interstițiul pulmonar și în alveole, antrenând insuficiența respiratorie acută cu hipoxemie.

Creșterea marcată a presiunii capilare pulmonare și a permeabilității membranei capilare-alveolare pulmonare pot surveni și în alte circumstanțe etiologice decât bolile cardiace, determinând edem pulmonar acut noncardiogen.

Edemul pulmonar acut prin creșterea presiunii hidrostatice în capilarele pulmonare se produce în următoarele condiții:

- Hipertensiune venoasă pulmonară de cauză cardiogenă (insuficiență ventriculară stângă, stenoză sau regurgitare mitrală, tromboză atrială stângă, mixom atrial stâng, cord triatriat, șunturi intracardiace stânga-dreapta, pericardită fibroasă sau calcară);
- Hipertensiune venoasă pulmonară de cauză noncardiogenă (boală venoocluzivă pulmonară, sindroame mediastinale, cauze neurogene);
- Hipertensiune arterială pulmonară secundară (sindroame hiperkinetice, anemii, tireotxicoză, tromboembolism pulmonar, altitudine înaltă);
- Hiperhidratări iatrogene.

Edemul pulmonar prin creșterea permeabilității membranei alveolo-capilare pulmonare poate avea următoarele cauze: medicamentoase și toxice sistemice (hidroclorotiazidă, fenilbutazonă, aspirină, diltiazem, nitrofurantoin, hidralazină, substanțe iodate de contrast, interleukina-2, heroină, morfină, metadonă, clorură și sulfat de amoniu, veninuri de șerpi etc.), embolii grăsoase, cauze imunologice (sindrom Goodpasture, sindrom Steven-Johnson), iradiere, infecții virale, aspirare de substanțe toxice.

SINDROMUL POSTINJURIE CARDIACĂ

Sindromul postinjurie cardiacă indică un grup de sindroame pericardice inflamatorii și include pericardita posttraumatică, postinfarct miocardic și postpericardiotomie.

Astfel de sindroame au o patogeneză autoimună declanșată de o injurie adusă țesutului pericardic și/sau pleural, cauzată fie de necroza miocardică (pericardita tardivă postinfarct miocardic sau sindrom Dressler), trauma chirurgicală, trauma accidentală toracică (pericardita traumatică) sau trauma iatrogenă cu sau fără sângerare (pericardita postmanevre cardiace invazive). Patogeneza mediată imun este susținută de o perioadă de latență, ce durează, de obicei, câteva săptămâni până

la apariția primelor manifestări, și de răspunsul la medicația antiinflamatorie (AINS, corticosteroizi, colchicină), precum și de posibilitatea recurențelor. Sângerarea pericardică și incizia pleurală pot declanșa sindromul. Unele forme, precum sindromul Dressler, au devenit rare odată cu terapia de reperfuzie a infarctului miocardic, însă pot apărea mai ales în cazuri de sângerare a pericardului.

Diagnosticul poate fi sugerat după o leziune cardiacă, atunci când se întrunesc următoarele criterii clinice: febră fără alte cauze posibile, durere precordială pericardică sau pleurală, frecătură pericardică sau pleurală, dovada unei efuziuni pericardice, efuziune pleurală. Trebuie întrunite cel puțin două din cele cinci criterii, enumerate.

Raționamentul de a propune criterii specifice în loc de criteriile clasice de pericardită este motivat de faptul că acestea pot avea implicații pleuropericardice concomitente, precum și posibile infiltrate pulmonare, și nu sunt simple pericardite. Este dificil să diferențiem pericardita traumatică de consecințele mecanice simple ale chirurgiei (precum efuziunea pericardică sau pleurală). Demonstrarea activității inflamatorii este esențială pentru a putea stabili diagnosticul. Evaluarea diagnostică de bază a pacientului suspect de pericardita traumatică include examenul obiectiv, ECG, ecocardiografia, ecografia toracică și/sau radiografia toracică.

Pericardita postinfarct miocardic

În urma unui infarct miocardic (IM) pot apărea trei mari complicații pericardice: efuziunea pericardică, pericardita precoce asociată infarctului (adesea numită pericardită precoce postinfarct, de obicei la câteva zile după IMA) și pericardită tardivă sau sindromul de postinjurie cardiacă (Dressler), în mod obișnuit la 1-2 săptămâni după IM.

Pericardita precoce postinfarct apare, de obicei, imediat după IM și este tranzitorie. Complicația, rară în era intervențiilor coronare primare percutane, este legată în mod special de reperfuzie târzie sau de eșecul de reperfuzie. Criteriile diagnostice nu diferă de cele ale pericarditei acute. Modificările ECG sunt umbrite de modificările date de IM. Însă segmentul ST poate rămâne elevat, cu persistența undelor T înalte, deoarece pot deveni înalte după ce au fost inversate. Pacienții suspectați de pericardită post-IM trebuie investigați ecocardiografic, pentru a putea semnală o posibilă efuziune pericardică. IRM poate fi utilizată pentru a putea semnală prezența concomitentă a inflamației pericardice. Pacienții cu efuziune pericardică post IM >10 mm grosime trebuie investigați pentru a exclude o posibilă ruptură subacută.

Pericardita târzie post-IM (sindromul Dressler) este rară (<1%) în era intervențiilor coronare primare percutane și poate reflecta un IM extins sau o reperfuzie tardivă. O intervenție coronară primară percutană, realizată cât mai precoce, poate reduce rata apariției pericarditei post-IM.

Efuziunile pericardice postoperatorii sunt des întâlnite după chirurgia cardiacă. Acestea se remit în 7-10 zile, însă uneori persistă pentru un timp mai îndelungat și pot fi periculoase. Colecțiile pericardice precoce postchirurgie cardiacă ce apare în primele ore sunt rezultatul hemoragiei în spațiul pericardic și pot evalua în tamponada cardiacă. Prognosticul este bun în efuziunile ușoare, ce apar în două treimi din cazuri. Efuziunile medii și mari (o treime din cazuri) pot progresa spre tamponadă cardiacă în 10% din cazuri la o lună distanța de chirurgie cardiacă.

Cardiomiopatia dilatativă (criteriile de diagnostic sunt expuse în capitolul *Afecțiuni necoronarogene ale miocardului*).

DISECȚIA ANEVRIȘMULUI DE AORTĂ

Disecția anevrismului de aortă este o patologie potențial fatală ce reprezintă separarea straturilor peretelui aortic în urma ruperii intimei și pătrunderea sângelui în tunica medie. Incidența este crescută la pacienții cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani și afectează predominant genul masculin. Disecția de aortă este o complicație frecventă la pacienții cu hipertensiune arterială severă sau cu anevrism de aortă.

Principalele cauze ale disecției de aortă sunt: ateroscleroza coronariană, boli ale țesutului conjunctiv (sindrom Marfan, ectazia aortică, sindrom Ehlers-Danlos), hipertensiunea arterială severă, malformații congenitale: bicuspidia aortică, hipoplazia arcului aortic, coarctarea de aortă, vasculite, cauze iatrogene în timpul cateterizării aortei, traumatisme toracice. Debutul disecției aortice este brutal, dramatic, cu dureri toracice intense și posibil deces imediat. Durerea este cel mai frecvent simptom de debut cu intensitate maximă, de la început cu caracter lancinant, ca o „lovitură de pumnal”. Sediul durerii indică segmentul aortic interesat: retrosternal (pentru aorta ascendentă), gât și maxilar (pentru arcul aortic) și interscapulovertebral (pentru aorta descendentă).

Simptome și semne neurologice: sincopă, afazie, hemipareză, vertij, paraplegie, comă. Manifestările vagale includ: diaforeză, grețuri, vomă. Manifestări secundare compresiunii organelor vecine: disfagie (rezultată ca consecință a compresiunii esofagului), disfonie (rezultată ca consecință a compresiunii nervului laringeal recurent).

Diagnostic:

- Ecocardiografia transtoracică, dar mai ales transesofagiană,
- Biologic: leucocitoză, LDH (lactat dehidrogenaza crescută), bilirubina crescută, D-dimeri crescuți,
- Radiografia toracică poate evidenția o lărgire a mediastinului sau a aortei sau alte modificări precum: lărgirea conturului aortic, calcificări, opacifierea ferestrei aorto-pulmonare, asocierea revărsatului pleural.
- Tomografia computerizată confirmă diagnosticul și poate evalua gradul progresiei disecției până la nivelul arterelor iliace. Ajută la urmărirea postoperatorie în timp a evoluției lumenului fals, care poate duce la apariția trombozei sau la dezvoltarea de anevrisme postdisecție.
- Aortografia și coronarografia permit localizarea originii disecției și aprecierea sistemului coronarian, a regurgitării aortice.
- Rezonanța magnetică nucleară este contraindicată pacienților cu pacemaker implantabile, clipuri hemostatice sau alte dispozitive metalice implantabile și permite confirmarea cu mare acuratețe a diagnosticului.

EMBOLISMUL PULMONAR

Embolismul pulmonar (EP) reprezintă obstrucția unei artere pulmonare. În 60-80% din cazuri, embolismul pulmonar este cauzat de tromboza venoasă profundă, iar în peste 50% din cazuri pacienții nu prezintă simptome. În cazuri excepționale, embolismul pulmonar poate fi cauzat de alte substanțe decât trombi:

- tumori rezultate prin creșterea rapidă a celulelor canceroase,
- embolie gazoasă (în urma unor traumatisme sau manopere chirurgicale),
- lichid amniotic rezultat în urma unei nașteri normale sau complicate,
- material infecțios, ace de cateter (care se poate rupe în timpul unei operații), mercur, iod, bumbac;
- grăsime care poate ajunge în circuitul sangvin în urma unor fracturi, intervenții chirurgicale, traumatisme, combustii.

Embolismul pulmonar este suspectat pe baza dispneei, a durerii toracice, a presincopiei sau a sincopiei și/sau a hemoptiziei. Hipotensiunea arterială și șocul sunt prezentări clinice rare dar importante, având în vedere că indică EP centrală și/sau rezerva hemodinamică sever redusă. Sincopa este rară, dar poate surveni independent de prezența instabilității hemodinamice.

La analiza gazelor sangvine, hipoxemia este considerată un element tipic în EP acut. De asemenea este adesea prezentă hipocapnia.

Radiografia toracică este frecvent anormală și cu toate că aspectele radiologice nu sunt specifice pentru EP, metoda este utilă pentru excluderea altor cauze de dispnee și de durere toracică. Modificările electrocardiografice sugestive pentru supraîncărcarea de VD precum negativarea undelor T în derivațiile V1 -V4, aspectul QR în V1, aspectul S1Q3T3 și blocul complet sau incomplet de ram drept pot fi utile. Aritmiile atriale, cel mai frecvent fibrilația atrială, se pot asocia cu EP acut. Nivelul D-dimerilor plasmatici este crescut în prezența trombozei acute din cauza activării simultane a coagulării și a fibrinolizei.

Angiografia computer tomografică permite vizualizarea adecvată a arterelor pulmonare până la nivel segmentar.

Scintigrafia de ventilație-perfuzie (examinarea V/Q) se bazează pe injectarea intravenoasă de macroagregate formate din particule de albumină marcate cu Technetiu (Tc)-99m, care blochează o mică parte a capilarelor pulmonare permițând astfel evaluarea perfuziei pulmonare. Imaginile de perfuzie sunt combinate cu studii de ventilație pentru care pot fi utilizați multiplii trăsori precum gaz Xenon-133, aerosoli marcați cu Tc99m sau microparticule de carbon marcate cu Tc-99m. Scopul testelor de ventilație este creșterea specificității: în EP acut, ventilația este de așteptat să fie normală în segmentele hipoperfuzate.

Angiografia pulmonară, de-a lungul deceniilor „standardul de aur” pentru diagnosticul sau excluderea EP, actualmente este rar efectuată având în vedere că angiografia CT oferă o acuratețe diagnostică similară fiind însă o metodă mai puțin invazivă. Diagnosticul de EP acut se bazează pe evidențierea directă a trombului în două proiecții, fie sub forma unui defect de umplere, fie ca amputarea unei ramuri arteriale.

Supraîncărcarea presională și disfuncția de VD pot fi detectate ecografic. Ecografia de compresiune venoasă, o sensibilitate >90% și o specificitate de aproximativ 95% pentru tromboză venoasă profundă simptomatică. Ecografia de compresiune venoasă găsește tromboză venoasă profundă la 30-50% dintre pacienții cu EP și identificarea acesteia este considerată suficientă pentru a confirma EP.

PLEUREZIILE

Pleureziile, cele mai frecvente boli ale pleurei, reprezintă o acumulare intrapleurală de lichid, liber (în marea cavitate) sau închisat, secundar unor dezechilibre între producerea și reabsorbția de lichid la nivel pleural. Acestea sunt expresia afecțiilor pleurale *per se*, precum și a numeroase afecțiuni pulmonare și extrapulmonare. Statistic, etiologia neoplazică și lupică este mai frecventă în cazul genului feminin, iar cea pancreatică și mezoteliomul malign în cazul celui masculin.

Anumite afecțiuni respiratorii precum pneumonia, azbestoza și tuberculoza sunt cauze frecvente de pleurezie. De cele mai multe ori, această afecțiune apare secundar unei pneumonii, bronșite, tumori pulmonare sau inflamații tuberculoase. Pleurezia poate fi provocată și de tumori sau de procese patologice din sfera abdominală și cea pelvină (abcese renale, hepatice și pancreatice).

Simptomatologia nu depinde de tipul de revărsat lichidian sau de cauza acestuia. Cele mai frecvente acuze ale pacientului sunt dispneea și durerea toracică.

Durerea se instalează brusc (junghi toracic), poate iradia în umăr, se agravează în timpul tusei și al inspirației. Aceasta se ameliorează când lichidul se acumulează în cavitatea pleurală. În cazul în care revărsatul pleural este abundent, pacientul prezintă o bombare a peretelui toracic cu lărgirea spațiilor intercostale, diminuarea amplitudinii mișcărilor respiratorii, însoțită eventual de durere la nivelul porțiunii de torace afectat.

Durerea toracică poate varia de la ușoară la severă, este o durere vie care se accentuează la mișcărilor respiratorii și tuse, și poate fi diminuată prin compresia manuală a peretelui toracic. Caracteristica importantă a durerii din pleurezie este exacerbarea în timpul perioadei inițiale, de formare a lichidului pleural, urmată de o perioadă de acalmie sau chiar de absență și o nouă intensificare în perioada de resorbție.

Dispneea, un alt simptom frecvent, poate fi determinată de o respirație superficială voluntară (din cauza durerii) sau involuntară (ca urmare a compresiunii exercitate de lichidul pleural asupra plămânului).

Alte simptome pot fi: febra, frisoane, transpirații abundente, tuse neproductivă, tahipnee, tahicardie, cianoză periferică.

Există și o serie de simptome care ne pot orienta spre o anumită cauză a revărsatului pleural:

- edeme + ortopnee + dispnee paroxistică nocturnă – insuficiență cardiacă congestivă;
- transpirații nocturne + stări subfebrile + hemoptizie – tuberculoză;
- scădere ponderală + hemoptizie – proces neoplazic;
- febră + expectorație mucopurulentă – pneumonie.

Radiografia toracică relevă:

- **în poziție postero – anterioară:** opacitatea sinusurilor costofrenic și frenico-vertebral dacă volumul depășește 175-500 ml; opacitatea este omogenă cu limita superioară concavă, ascendentă la peretele toracic, se subțiază cefalic, nu are bronhogramă aerică, vasele pulmonare sunt vizibile prin opacitate;
- **în profil (lateral):** sinusul costodiafragmatic opac, marginea superioară concavă; imaginea radiologică apare la acumularea a 50-70 ml de lichid pleural;
- revărsatele mici se acumulează între plămân și diafragm și pot fi văzute numai în decubit lateral;
- **în poziția decubit dorsal:** revărsatul pleural este vizibil radiologic la un volum de cel puțin 500 ml

- cu conturul diafragmatic șters – sinusul costofrenic opacifiat; transparență pulmonară redusă omogen;
- în poziția Trendelenburg (culcat pe spate, cu bazinul ridicat în raport cu umerii și capul) opacifierea apicală indică revărsat pleural mobil;
- în contrast cu pneumonia și atelectazia, vasele pulmonare se pot vizualiza prin opacitate și absența bronhogramei și alveologramei aeriice.

Ecografia facilitează precizarea unui revărsat localizat, stabilind dacă densitatea pleurală este fluidă sau solidă, și ajută foarte mult la precizarea locului cel mai potrivit pentru efectuarea toracocentezei; ecografia transtoracică și transdiafragmatică poate identifica revărsatele pleurale și este foarte utilă în localizarea pungilor pleurale din vecinătatea peretelui toracic, pe care radiografia nu le poate diferenția cu certitudine de tumori sau îngroșări pleurale, în vederea puncționării lor.

IMPLICAREA PERICARDULUI ÎN BOLILE SISTEMICE AUTOIMUNE

Bolile țesutului conjunctiv sunt un grup de afecțiuni extrem de debilitante și potențial letale, cu factor cauzal necunoscut și mecanisme de producere autoimune. Prezintă simptome nespecifice extrem de variate și necaracteristice (cele mai frecvente: mialgii, artralгии, astenie fizică și scădere ponderală) și, pe de altă parte, simptome organ specifice ce pot apare tardiv (simptomele unei insuficiențe cardiace apărute aparent fără motiv, unei insuficiențe renale cronice de cauză greu detectabilă).

Implicarea pericardului în bolile autoimune de sistem poate fi simptomatică (pericardite sau revărsat pericardic simptomatic) sau asimptomatică (de obicei în cazul revărsatului pericardic) și, în general, reflectă gradul de activitate al bolii de bază. Aproximativ 5-15% din pacienții cu pericardite acute sau recurente pot avea boală autoimună de sistem. Implicarea pericardică este frecvent întâlnită în lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren, artrita reumatoidă și sclerodermie, mai rar în vasculita sistemică, sindromul Behcet, sarcoidoza și bolile inflamatorii intestinale. Implicarea pericardică apare foarte rar ca prima manifestare a acestor boli.

Diagnostic: ANA (anticorpi antinucleari) – prin imunofluorescență, solicitând și precizarea paternului imunofluorescent pentru testele pozitive: inelar, pătat, peștiș, nucleolar.

- FR (printr-o tehnică imunoturbidimetrică, Latex-aglutinare sau Waler-Rose)
- Anti-ADNdc.

Implicarea pericardică în cadrul bolilor sistemice autoimune poate fi simptomatică (pericardită și efuziune pericardică simptomatică) sau asimptomatică și reflectă, în general, gradul de activitate al bolii subiacente. Antecedentele heredocolaterale pozitive privind pericardita sau stările periodice de febrilitate, un răspuns slab la colchicină, precum și nevoia de agenți imunosupresori, sunt indicii ce sugerează o posibilă prezență a unei boli autoinflamatorii.

PNEUMOTORAXUL

Pneumotoraxul, rezultatul acumulării de aer în spațiul pleural, poate fi determinat, de obicei, de un traumatism la nivelul toracelui, cum ar fi fractură costală, plagă înțepată sau împușcată, sau de o manevră medicală, cu interesarea cel puțin a pleurei parietale (denumit și *pneumotorax secundar*). Poate debuta brusc, fără o

cauză aparentă (*pneumotorax spontan* denumit și *pneumotorax primar*), ca urmare a unei afecțiuni pulmonare, precum tuberculoza, chisturile aeriene, pneumoconiozele, emfizemul pulmonar.

Aerul poate pătrunde în pleură fie plecând de la bronhii, fie de la peretele toracic. Cu cât cantitatea de aer acumulată în cavitatea pleurală crește, cu atât crește și presiunea exercitată asupra plămânilor, determinând colapsul. Colapsul împiedică plămânii să se destindă adecvat în momentul inspirului, determinând scurtarea respirației și junghi toracic. Pneumotoraxul poate deveni amenințător pentru viață dacă presiunea din torace împiedică plămânii să aducă în sânge cantitatea necesară de oxigen.

Pneumotoraxul spontan poate fi rezultatul afectării pulmonare de boli, precum boala pulmonară obstructivă cronică, astmul bronșic, fibroza chistică și pneumonia. Pneumotoraxul spontan se poate dezvolta și în lipsa bolilor pulmonare, de exemplu când un chist umplut cu aer se rupe și conținutul aerian se eliberează în spațiul pleural.

Persoanele fumătoare sunt mult mai susceptibile de a face pneumotorax spontan, față de cele nefumătoare. Șansele de a face pneumotorax depind de numărul de țigări fumate pe zi.

Debutul bolii este brutal, chiar dramatic, cu ocazia unui efort, tuse violentă, sau fără cauză aparentă. Se caracterizează prin junghi atroce, localizat submamelonar și iradiind în umăr și în abdomen, urmat imediat de dispnee progresivă, intensă și tuse uscată, chinuitoare. Apar rapid semne de șoc sau asfixie, fața palidă, apoi cianotică, respirație rapidă și superficială, puls mic, bradicardie, tensiune arterială coborâtă, anxietate. Examenul fizic arată mărirea hemitoracelui respectiv, cu lărgirea spațiilor intercostale, vibrații vocale abolite, hipersonoritate la auscultație.

O formă clinică deosebită este *pneumotoraxul sufocant sau cu supapă*, care apare când perforația pleuropulmonară permite intrarea aerului în inspirație în pleură, dar nu și ieșirea lui în expirație. Dacă nu se intervine prompt și energetic, bolnavul moare prin asfixie.

O complicație gravă a pneumotoraxului este *cordul pulmonar acut*, prin obstacolul intens și violent impus inimii drepte.

Diagnosticul se bazează pe apariția brutală a dispneei, pe durerea toracică violentă și atroce, pe fenomenele grave de asfixie, abolirea vibrațiilor vocale, sunetul de percuție este mat pe partea afectată. Radiografia toracică arată colabarea pulmonară. În cazul unui pneumotorax sufocant se observă clar modificarea poziției cordului, respectiv a mediastinului.

PERICARDITA POSTRADIATIE

Iradieră toracică în antecedente este o cauză importantă de patologie pericardică. Majoritatea cazurilor sunt secundare radioterapiei din limfomul Hodgkin, cancerul mamar sau pulmonar. Patologia pericardică gravă indusă de iradiere este cel mai des rezultatul radioterapiei din limfomul Hodgkin, cu toate că incidența bolii a scăzut odată cu dozele mai reduse ale tehnicii de radioterapie modernă (ecranarea și calcularea dozelor). Expunerea la radiații poate cauza și alte patologii (cancer esofagian) sau poate apărea în asociere cu accidentele nucleare. La scurt timp după iradiere, pacientul poate dezvolta pericardită acută cu sau fără efuziune.

Apariția târzie a bolii pericardice a fost observată la aproape 20% dintre pacienții iradiați, după o perioadă de 2 ani, cu o perioadă de latență de până la 15-20 de ani, nefiind precedată de pericardită acută. Boala pericardică târzie poate fi reprezentată de pericardita efuziv-constrictivă sau de pericardita clasică constrictivă (4-20% dintre pacienți), dependentă de doză și legată de prezența efuziunii pericardice în faza acută întârziată. În mod alternativ, daunele cauzate de iradiere pot duce la efuziuni pericardice de dimensiuni mari, cu sau fără tamponadă. Efuziunea poate fi seroasă sau hemoragică și are o probabilitate înaltă de a duce la adeziuni fibroase.

NEOPLASME

Tumorile primare ale pericardului, fie benigne (lipoame și fibroame), fie maligne (mezoteliom, angiosarcom, fibrosarcom), sunt foarte rare. Mezoteliomul, cea mai frecvent întâlnită tumoră malignă, este aproape totdeauna incurabilă. Cele mai frecvente tumori maligne secundare sunt cancerul pulmonar, cancerul de sân, melanomul malign, limfoamele și leucemiile. Efuziunea pericardică malignă poate fi redusă ca dimensiuni, medie sau mare, cu tamponadă iminentă (recurențe frecvente) sau constrictie, uneori ca semn inițial al patologiei maligne. Diagnosticul este bazat pe confirmarea infiltrării maligne a pericardului. Efuziunea pericardică este rezultatul patologiei nonmaligne la 2/3 dintre pacienții cu patologie malignă documentată precum pericardita de iradiere sau a terapiei, sau a infecțiilor oportuniste. Radiografia de torace, CT, PET sau CMR pot releva lărgirea spațiului mediastinal, mase hilare și efuziuni pericardice. Analiza lichidului pericardic, precum și biopsiile pericardice sau epicardice, sunt esențiale pentru a confirma patologia malignă pericardică. Ajutorul diagnostic oferit de concentrația markerilor tumorali este controversat: antigenul carcinoembrionar (CEA), CYFRA 21-1, enolaza specific neuronală, CA 19-9, CA 72-4, SCC, GATA3, precum și VEGF, pot fi utili, însă nu pentru a putea realiza distincția între efuziunile benigne și maligne.

COSTOCONDRIȚA (SINDROMUL TIETZE)

Costocondrița (sindromul Tietze) este un sindrom de joncțiune costocondrală sau condrița costală, o formă comună de inflamare a cartilajului joncțiunii coastelor cu sternul. Inflamația poate implica mai multe zone de cartilaj bilateral sau unilateral.

Cauzele posibile: ereditatea (predispoziția genetică), virusurile și traumatismele.

Costocondrița poate fi o condiție independentă sau, uneori, o caracteristică a unei afectări sistemice (fibromialgia, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă, artrita reactivă, artrita reumatoidă, lupusul și boala inflamatorie intestinală, cum ar fi colita ulcerativă și boala Crohn). Debutul durerii poate fi treptat sau brusc și se poate răspândi la brațe, la umeri.

Sindromul Tietze este benign. În cazul în care imbinarea costocondrală se inflamează, apar dureri ascuțite în piept și sensibilitate. Durerea poate fi agravată de o anumită postură (decubitul dorsal), de presiunea pe piept (purtarea centurii de siguranță sau îmbrățișarea cuiva), de respirația profundă, de tuse și de strănut, de activitatea fizică.

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

Pericardita constrictivă poate apărea după orice proces de boală pericardică, mai rar în urma pericarditei recurente. Riscul evoluției în pericardită constrictivă este dependent de factorul etiologic: scăzut (<1%) în pericardita idiopatică și virală, intermediar (2 – 5%) în bolile autoimune și neoplazice, și crescut (20 – 30%) în pericardita bacteriană, mai ales în cea purulentă.

Diagnosticul pericarditei constrictive este bazat pe asocierea între semnele clinice de insuficiență ventriculară dreaptă și dovezile imagistice de afectare a umplerii diastolice a ventriculului stâng.

Examen fizic: zgomotul pericardic și semnul Kusmaul (majorarea paradoxală a presiunii venoase jugulare la inspirație).

ECG: voltaj scăzut, modificări nespecifice ale ST/T, fibrilație atrială.

Radiografia toracică: pot fi prezente calcificări pericardice (în 1/3 de cazuri).

Ecocardiografia: îngroșare pericardică și calcificări; umplere diastolică precoce importantă cu poziționare defectuoasă a septului interventricular; variații respiratorii ale undei E mitrale de viteză >25% și ale undei D pulmonare de viteză > 20%; Eco Doppler tisular: vârf de viteză a expansiunii longitudinale (e') > 8,0 cm/sec.

Cateterism cardiac: curba de presiune din VS/VD în „Dip and plateau” sau „square root”; presiunile telediastolice ale ambelor ventricule sunt egale; la inspir – crește presiunea sistolică în VD și scade în VS, la expir – invers (interdependență ventriculară).

CT/RMN cardiacă: îngroșarea pericardului (> 3-4mm), calcificate pericardice, interdependență ventriculară.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței pericarditei constrictive:

1. Cardiomiopatia restrictivă.
2. Regurgitarea și stenoza tricuspidă.
3. Sindromul nefrotic.
4. Boala hepatică primară.
5. Tumora atrială.
6. Sindromul venei cavă superioară.

Cardiomiopatia restrictivă

Criteriile de diagnostic sunt expuse în capitolul „Afecțiuni necoronarogene ale miocardului”.

Examen fizic: suflu de regurgitație, semnul Kusmaul poate fi prezent, zgomotul 3.

ECG: voltaj scăzut, modificări pseudoinfarctice, lărgirea complexului QRS, devierea axei electrice spre stânga, fibrilație atrială.

Ecocardiografia: cavitatea mică a ventriculului stâng cu atriile mărite, uneori îngroșarea pereților ventriculelor; raportul E/A >2; timpul de decelerare scurt; variații respiratorii semnificative ale fluxului mitral nu sunt; modul M color: viteză de propagare a fluxului (V_p) <45 cm/s; Eco Doppler tisular: vârf de viteză a expansiunii longitudinale (e') <8,0 cm/s.

Cateterism cardiac: majorarea marcată a presiunii sistolice în VD (>50 mmHg); presiunea telediastolică a VS în repaus sau în efort depășește cu 5 mmHg sau mai mult cea din VD. Presiunea telediastolică în VD <1/3 din presiunea sistolică în VD.

CT/RMN cardiacă: grosimea pericardului normală (<3 mm); Implicarea miocardului în studiul funcțional și morfologic (RMN cardiacă).

Stenoza tricuspida sau regurgitarea tricuspida

Stenoza tricuspida sau regurgitarea tricuspida sunt anomalii valvulare pe partea dreaptă care cresc presiunea venoasă și au adesea constatări similare cu constricția privind examenul fizic. Creșterea murmurului holosistolic cu inspirație (semnul lui Carvallo) este caracteristică pentru această afecțiune, iar ecocardiografia este metoda de elecție în diagnostic.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic apare în cursul evoluției diverselor leziuni morfologice din cadrul unor nefropatii glomerulare primitive sau secundare. Este definit prin: proteinurie mai mare de 3,5 g/24 ore (eliminarea proteinelor în urină), proteine serice totale scăzute (<6 g/dl), albumina serică sub 3 g/dl, alfa 2 globulinele peste 12%, lipemie peste 1000mg/dl, colesterol seric total mai mare de 300 mg/dl și edeme.

Elementul principal al sindromului nefrotic este proteinuria masivă determinată de creșterea permeabilității membranei glomerulare. Marea majoritate a pacienților (90%) cu sindrom nefrotic prezintă o boală de sistem – diabet zaharat, amiloidoză, lupus eritematos sistemic, afecțiuni renale.

Pericardita în cadrul insuficienței renale

Boala renală și boală renală în stadiu final (ESRD) per global sunt asociate cu o posibilă implicare pericardică. Există trei mari entități patologice ce se regăsesc la pacienții uremici: pericardita uremică – înainte de terapia de substituție renală sau în primele opt săptămâni de la inițierea ei; dializa pericardică – după stabilizarea procesului de dializă (de obicei după mai mult de opt săptămâni de la inițiere) și în mod foarte rar pericardita constrictivă. Incidența globală a pericarditei la pacienții suferinzi de ESRD a scăzut la aproximativ 5% la cei ce au început dializa.

Implicarea pericardică în cadrul ESRD se manifestă cel mai adesea ca și o pericardită acută și o efuziune pericardică cronică, și mult mai rar ca o pericardită cronică constrictivă. Trăsăturile tipice ale acestei forme de pericardită includ o rată mai scăzută a durerilor toracice de tip pleuretic (până la 30% dintre pacienți sunt asimptomatici), precum și absența anomaliilor ECG în majoritatea cazurilor, probabil datorită lipsei inflamației miocardice. Pacienții suferinzi de ESRD sunt mult mai predispuși să prezinte o efuziune pericardică cronică din cauza supraîncărcării de volum. Odată cu descoperirea tehnicilor avansate de supleere renală, incidența efuziunilor, semnificative din punct de vedere hemodinamic, a scăzut. Cea mai probabilă cauză de pericardită uremică este retenția metaboliților toxici. Deoarece efuziunea pericardică este adesea sangvinolentă la pacienții uremici, anticoagularea trebuie luată în considerare cu mare grijă sau evitată la pacienții ce încep dializa.

Sindromul de venă cavă superioară

Sindromul de venă cavă superioară este reprezentat de obstrucția parțială sau completă a venei cave superioare în traseul său prin mediastinul superior. Obstrucția venoasă poate fi consecința compresiunii, invaziei, trombozei sau fibrozei venei cave superioare. Secundar obstrucției, apare o creștere a presiunii venoase centrale și o circulație colaterală, frecvent cu derivație prin sistemul venei azygos care determină semne și simptome patognomonice pentru această patologie: rețeaua venoasă colaterală predominantă pe fața anterioară a toracelui, însoțită uneori de cianoză și de edem „în pelerină”.

Vena cavă superioară (VCS), formată din confluența celor două trunchiuri brahiocefalice stâng și drept, coboară anterior, în dreapta traheei, până la atriumul drept posterior. Este o structură vasculară cu presiune joasă și cu perete subțire, cu o lungime medie de 7 cm și un diametru de 2 cm. Ultimii 2 cm din VCS sunt intrapericardici și relativ fixați la reflecția pericardului.

Mai mult de 80 % din cazurile de sindrom de venă cavă superioară sunt cauzate de tumori mediastinale maligne: carcinoamele bronhogenice reprezintă 75 – 80 % din toate aceste cazuri, cele mai multe fiind carcinoame bronhopulmonare cu celule mici; limfomul non-Hodgkin (în special, cel cu celule mari) reprezintă 10–15 % din cazuri; limfomul Hodgkin; leucemia mieloidă cronică; leiomiomasarcomele primare ale vaselor mediastinale; plasmocitomul intratoracic; timomul malign; tumorile cardiace maligne primitive și metastatice; carcinomul hepatocelular; seminomul mediastinal; endimiomul metastatic; sarcomul osteogenic.

Patologia benignă, responsabilă de aproximativ 15-20 % dintre cazurile de sindrom de venă cavă superioară, include: fibroză mediastinală postiradiere sau idiopatică; gușă retrosternală; tiroidită Riedel (tiroidită cronică lemnoasă); afecțiuni vasculare (anevrismul aortic, vasculită și fistulele arterio-venoase) infecții: histoplasmoză, tuberculoză, sifilisul și actinomicoza; tumorile mediastinale benigne (teratomul, higromul chistic, timomul și chisturile dermoide); sarcoidoză, Boala Behcet; cauze cardiace, cum ar fi pericardita și mixomul atrial; tromboza legată de prezența cateterelor venelor centrale.

Sindromul de venă cavă superioară reprezintă un set de semne și de simptome care rezultă din obstrucția acestei vene, extrinsecă sau intrinsecă, cu reducerea întoarcerii venoase de la nivelul capului, gâtului, extremităților superioare și cu creșterea concomitentă a presiunii venoase.

Diagnosticul include o serie de explorări:

- Radiografiile toracice în incidențe postero-anterioară și laterală relevă cauza sunt neinvazive și ajută la indicația unor proceduri diagnostice adiționale: carcinomul bronșic poate fi sugerat de o masă hilară dreaptă asociată cu o pneumonie obstructivă lobară superioară dreaptă; pierderea în greutate, hemoptizia și tabagismul orientează diagnosticul spre un cancer bronhopulmonar; adenopatia mediastinală sugerează un limfom malign (Hodgkin sau non-Hodgkin) sau cancer metastatic. Radiografia toracică standard relevă calcificările mediastinale hilare din mediastinul fibrosă cronică și deviația traheei, cu prezența unei formațiuni mediastinale superioare drepte, în gușa retrosternală.
- Computer tomografia cu substanță de contrast, de o mare acuratețe, evidențiază prezența formațiunilor, localizarea obstrucției și, mai ales, mecanismul

de obstrucție al venei cave prin compresiune, tromboză intraluminală sau invazie directă.

Cea mai eficace metodă diagnostică în sindromul de venă cavă superioară s-a dovedit a fi bronhoscopia cu biopsia transbronșică.

Diagnostic pozitiv pentru sindromul de venă cavă superioară:

- se stabilește clinic, relativ ușor, în stadiile inițiale, sindromul de venă cavă superioară poate fi confundat cu insuficiența cardiacă (caracteristica de diferențiere fiind absența pulsațiilor jugularelor, tahicardiei și a galopului);
- simptomele sugestive pentru sindromul de venă cavă superioară sunt edemul progresiv al gâtului, urmat de edemul facial și al brațului. Dispneea nu este o trăsătură clinică dacă nu este asociată cu compresiune traheală și stridor. Examenul clinic obiectiv este sugestiv: edemul capului, gâtului și toracelui („edem în pelerină”), turgescența jugularelor externe și a venelor superficiale, ectazii venoase superficiale pe fața anterioară a toracelui;
- radiografia toracică standard indică prezența tumorii sau a adenopatiilor paratraheală dreaptă. Uneori semnele radiografice sunt discrete, dar opacifierea paratraheală dreaptă este totdeauna prezentă;
- alte proceduri, care pot fi utilizate în diagnostic, sunt: bronhoscopia, toracotomia minimă sau toracosopia, venografia, examenul CT și RMN.

Tumora atrului drept

Tumora atrului drept, cum ar fi mixomul, constricția prin comprimarea valvei tricuspidiene, pot fi distinse cu ecocardiografie, scanare CT, citologia fluidului pericardic și eventual biopsii. Tumora primară ale pericardului, fie benigne (lipom și fibrom), fie maligne (mezoteliom, angiosarcom, fibrosarcom), sunt foarte rare.

Boala hepatică primară

Criteriile de diagnostic sunt expuse în capitolul *Hepatomegalia*.

Lista bolilor întâlnite mai rar ce necesită diferențiere în cazul prezenței pericarditei constrictive

- Hipertensiunea arterială pulmonară
- Chisturi pericardice
- Boli fungice
- Boli traumatice
- Boli induse de medicamente și de substanțe chimice
- Chilopericardul
- Boli metabolice și endocrine
- Defectele congenitale ale pericardului

Hipertensiunea arterială pulmonară

Revărsatul pericardic la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (PAH) este un sindrom frecvent (la 25 – 30% din pacienți), dar, de obicei, nu este mare și

cauzează rar compromis hemodinamic. Dezvoltarea revărsatului pericardic în hipertensiunea arterială pulmonară este rezultatul insuficienței ventriculare drepte, creșterii presiunii de umplere în părțile drepte ale cordului, presiunii în atriu drept, în venele tebesiene și în sinusul coronarian. Aceste procese duc la obstrucție și la creșterea filtrării limfatice și, ca urmare, la dezvoltarea revărsatului pericardic.

Efuziunea pericardică, frecventă în hipertensiunea arterială pulmonară (25-30%), este redusă ca dimensiuni și rar cauzează tulburări hemodinamice. Cauza acesteia pare să fie insuficiența ventriculară dreaptă ce duce la creșterea presiunii drepte de umplere, cu o hipertensiune atrială stângă și o presiune crescută în venele tebesiene și în sinusul coronar. Aceste procese induc creșterea filtrării și obstrucția limfatică, și, în final, efuziunea pericardică.

Prezența efuziunii pericardice a fost asociată cu boala țesutului conjunctiv, o distanță de mers de 6 minute mai scăzută și un nivel crescut de peptid natriuretic de tip B. Chiar și o cantitate mică de lichid pericardic la un pacient cu PAH poate sugera un prognostic nefavorabil. Efuziunea pericardică în PAH este un marker al comorbidității cu o boală a țesuturilor conjunctive sau cu o presiune venoasă crescută.

Chisturile pericardice

Chisturile pericardice sunt mase mediastinale rare (incidență 1 la 100 000 de populație), care nu comunică cu spațiul pericardic și pot fi unice sau cu localizare multiplă. În mare parte, acestea sunt asimptomatice, dar pot prezenta disconfort toracic, dispnee și palpitații, din cauza compresiunii cardiace.

Chisturile inflamatorii sunt alcătuite atât din pseudochisturi, cât și din efuziuni pericardice încapsulate sau multiloculare, cauzate de boli reumatice, infecții bacteriene, traumatisme sau chirurgie cardiacă. Chisturile echinococice sunt secundare rupturii de chisturi hidatice pulmonare sau hepatice.

Diagnosticul diferențial cuprinde efuziunile pericardice multiloculare de origine necunoscută sau masele maligne pericardice. Investigațiile diagnostice includ ecocardiografia, CT și, eventual, CMR pentru a putea preciza mărimea, densitatea și structurile învecinate.

Boli fungice

Pericardita fungică apare, în principal, la pacienții imunodeprimați sau în timpul epidemiilor cu infecții fungice. Tabloul clinic cuprinde toate tipurile de afectare pericardică, inclusiv miocardită fungică. Pericardita fungică este determinată de fungi care au caracter endemic (*Histoplasma*, *Coccidioides*) sau nonendemic – oportuniști (*Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces*) și semifungi (*Nocardia*, *Actinomyces*).

Diagnosticul se stabilește prin colorație și cultura lichidului sau țesutului pericardic. Dozarea anticorpilor antifungici din ser de asemenea este utilă în stabilirea diagnosticului de infecție fungică.

Boli traumatice

Orice intervenție cardiacă (intervenția coronariană percutană, inserția electrozilor pacemakerului, ablația prin radiofrecvență) poate fi responsabilă de hemopericard sau tamponadă cardiacă ca urmare a perforării coronarelor sau a camerelor cardiace.

Diagnosticul include prezența în antecedente a traumatismului toracic ca factor declanșator pentru sindrom, plus semnele și simptomele de pericardită (durere toracică, frecătură pericardică, dispnee, febră joasă) și markeri ai reacției inflamatoare (CRP ridicată, leucocitoză, VSH). ECG este utilizată în mod normal pentru a exclude IMA ca și posibilă etiologie a pericarditei. Radiografia toracică poate ajuta la detectarea cardiomegaliei și a efuziunii pleurale. Ecocardiografia transtoracică este utilizată pentru a detecta prezența, mărimea și importanța hemodinamică a efuziunii pericardice.

Boli induse de medicamente și de substanțe chimice

Reacțiile pericardului la medicamente sunt rare. Afectarea pericardului poate avea loc la inhalarea fumului de polimer, în boala serului, cauzată de produse de sânge sau de antiseruri, la acțiunea de veninuri (la înțepătura peștelui scorpion), silici, tetraciline, sclerozante, azbest, fier în beta-talasemie și la aplicarea pericardică directă de substanțe (talc, silicat de magneziu).

Chilopericardul

Chilopericardul este o efuziune pericardică compusă din limfă, conținutul normal al vaselor limfatice. Reprezintă o patologie rară care poate fi primară sau, mai frecvent, secundară injuriei aduse ductului toracic, care transportă limfa din tractul intestinal în sânge la nivelul joncțiunii jugulare interne stângi cu vena subclavie stângă. Este asociat adesea cu chilotoraxul. Complicațiile cardiace sunt tamponada cardiacă, pericardita acută și cronică constrictivă. Cauzele sunt reprezentate de traumă, chirurgie (în mod special pentru bolile cardiace congenitale), limfangiomatoza congenitală, radioterapie, tromboză de venă subclavie, infecție (TB), neoplazii mediastinale, pancreatită acută. Chilopericardul primar, mai puțin frecvent, este un diagnostic de excludere. CT-ul cu sau fără substanță de contrast sau combinat cu limfangiografia/ limfangioscintigrafia pot fi utilizate pentru a identifica leziuni sau blocajul ductului toracic.

Chilopericardul este diagnosticat în prezența lichidului pericardic steril, inodor și opalescent cu aspect alb-lăptos, cu nivelul trigliceridelor >500 mg/dL, raportul colesterol/trigliceride <1 și predominarea limfocitelor (numărul lor poate fi de la câteva sute până la mai multe mii pe ml).

Chilopericardul nu trebuie confundat cu pericardita colesterolică, în care lichidul este clar și apare în pericardita tuberculoasă, reumatismală și în traumatisme. Concentrația colesterolului egalizează sau o depășește pe cea din sânge.

Boli metabolice și endocrine

Cauza principală a bolii pericardice în acest context este reprezentată de hipotiroidism. Efuziunea pericardică poate apărea la aproximativ 5-30% dintre pacienții care suferă de hipotiroidism. Deși poate fi de dimensiuni destul de mari, tamponada apare rar. Boala este diagnosticată printr-un nivel înalt al hormonului stimulant tiroidian (TSH) și este caracterizată clinic printr-o bradicardie relativă și QRS microvoltat la nivelul ECG-ului.

Defectele congenitale ale pericardului

Defectele congenitale ale pericardului (1/10 000 autopsii) constau în absența pericardului parțial stângă (70%), dreaptă (17%) sau totală bilaterală (rare). Anomalii congenitale adiționale apar la aproximativ 30% din pacienți. Marea majoritate a pacienților cu absența totală a pericardului sunt asimptomatici. Deplasare cardiacă homolaterală și creșterea mobilității inimii implică un risc crescut de disecție traumatică de aortă. Defectele parțiale stângi se pot complica cu hernierea și strangularea inimii prin defect și se asociază cu dureri precordiale, dispnee, sincopă sau moarte subită.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adler Y., Charron Ph., Imazio M., et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2015; 36: 2921–2964 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/>.
2. Bhardwaj R., Berzingi C., Miller C. Differential diagnosis of acute pericarditis from normal variant early repolarization and left ventricular hypertrophy with early repolarization: an electrocardiographic study. *Am J Med Sci* 2013; 345: 28–32.
3. Buiatti A., Merlo M., Pinamonti B., et al. Clinical presentation and long-term follow-up of perimyocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013; 14: 235–241.
4. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
5. Caproș N., Matcovschi S., Sîrbu I., Cașcaval V., Romaniuc I., Dumitraș G., Popa A., Dumitraș T. Particularitățile clinico-imagistice ale insuficienței cardiace asociate cu afectarea neoplazică a pericardului. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale*. 2020, 1(65), pag. 246-250.
6. Cosyns B., Plein S., Nihoyanopoulos P. on behalf of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and European Society of Cardiology Working Group (ESC WG) on Myocardial and Pericardial diseases. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 16: 12–31.
7. Imazio M., Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart*. 2015; 101: 1159–1168.
8. Klein A.L., Abbara S., Agler D.A., et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26: 965–1012.e15.
9. Matcovschi S., Munteanu A., Dumitraș T., Masliucov A., Drăguță N., Dumitraș G., Romaniuc I., Popa A., Caproș N. Mezoteliomul pericardial la vârstnic: caz clinic și revista literaturii. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2019, Nr. 4(21), pp. 60-68. Ristić A.D., Imazio M., Adler Y., et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2279–2284.
10. Sasu B., Cornea N., Vlasov L. Sindromul nefrotic la adult. Protocol clinic național. Chișinău 2017, 54 p.
11. Syed F.F., Schaff H.V., Oh J.K. Constrictive pericarditis—a curable diastolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11: 530–544.
12. Vataman E., Lișii D., Manolache G. și al. Bolile pericardului. Protocol clinic național. Chișinău, 2016. 40p.
13. Welch T.D., Ling L.H., Espinosa R.E. et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 526–534.

DEREGLĂRILE DE RITM ȘI DE CONDUCERE

Definiție

Dereglările de ritm și de conducere reprezintă alterarea succesiunii în timp a băților cordului sau/și a raportului dintre ritmul atrial și cel ventricular.

Fiziopatologie

În mod normal, impulsul este generat de către celulele nodului sinoatrial. Aceste celule descarcă ritmic impulsuri cu o frecvență de 60-100 băți/minut (b/m). Impulsurile sunt transmise prin masa miocardului atrial, determinând contracția atrială. Propagarea impulsului se face mai departe prin nodul atrioventricular (NAV), fasciculul Hiss, rețeaua Purkinje până la miocardul ventricular de lucru, determinând contracția ventriculară. Celulele NAV ale fasciculului Hiss și fibrele rețelei Purkinje posedă automatism propriu, dar frecvența descărcărilor este mai mică (40-50/minut pentru NAV și <40/minut pentru focarele infrahissiene) și este inhibat de descărcările nodului sinusal.

Ritmul sinusal normal este recunoscut pe ECG prin următoarele criterii:

1. Unda P cu origine sinusală, axul electric al undei P este cuprins între 0-90 grade: unda P pozitivă (+) în derivațiile (D): DI, DII, aVF și unda P negativă (-) în aVR;
2. Fiecare undă P este urmată de un complex QRS, iar intervalul PR este constant și cuprins între 0,1-0,2s;
3. Intervalele P-P, respectiv R-R, sunt constante;
4. Frecvența cardiacă este cuprinsă între 60-100 (b/m).

Mecanismele dereglărilor de ritm și de conducere cardiace

1. *Alterarea generării impulsurilor:*
 - 1.1. Ritmuri de scăpare: pasiv, activ
 - 1.2. Activitate declanșată
2. *Alterarea conducerii/propagării impulsurilor:*
 - 2.1. Conducere decrementală
 - 2.2. Mecanism de reintrare

Cauze:

- ischemia/hipoxia/acidoza
- dezechilibre ionice (hipopotasemie)
- exces de catecolamine
- factori mecanici (dilatarea sau hipertrofia miocardică)
- medicamente (intoxicația cu digitalice).

Clasificare

Clasificarea în raport cu sediul dereglării:

- A. Extrasistolia
- B. Tahiaritmii

I. Tahicardii atriale (TA)

- Tahicardie sinusală: fiziologică, inadecvată, prin reintrare în nodul sinusal
- Tahicardie atrială: focală (TAF), multifocală (TAM)
- Tahicardie prin macroreintrare
 - ✓ Flutter atrial (FIA) istmodependent, orar sau antiorar (flutter atrial tipic)
 - ✓ Flutter atrial atipic nonistmodependent, dependent de istmul mitral și alte variante de flutter atrial atipic la stânga sau la dreapta
- Fibrilația atrială (FbA)

II. Tahicardii jonctionale atrioventriculare

- Tahicardie prin reintrare în nodul atrioventricular (TRNAV): tipică, atipică
- Tahicardie joncțională nonreintrare: nonparoxistică, focală

III. Tahicardii atrioventriculare

- Tahicardie prin reintrare atrioventriculară (TRAV): ortodromă, anti-dromă
- Tahiaritmii ventriculare (TAV)
- Tahicardie ventriculară (TV) susținută, nesusținută, monomorfă, polimorfă
- TV unidirecțională, bidirecțională
- Torsada vârfurilor
- Flutter ventricular (FV)
- Fibrilație ventriculară (FbV)

Clasificarea în funcția de durata complexului QRS:

Tahicardie cu complex QRS îngust, larg

C. Bradiaritmii

- Disfuncția/boala nodulului sinusal
 - Bradicardia sinusală
 - Sindrom bradicardie-tahicardie
 - Incompetență cronotropă
 - Bloc sinoatrial de gradul I, II, III
- Bloc atrioventricular de gradul I, II, III
- Disociația atrioventriculară
- Blocuri intraventriculare: bloc de ram drept, stâng
 - ✓ Hemiblocuri fasciculare: anterior, posterior, posterior stâng

Evaluarea noninvazivă și invazivă

ECG standard cu 12 derivații poate dezvălui semne ale maladiilor ereditare asociate cu TSV, TAV și stop cardiac precum ar fi canalopatii (SQT_L, SQT_S, sindromul Brugada) și cardiomiopatii. Alți parametri ECG, care sugerează o boală structurală subiacentă, includ blocul de ram, blocul atrioventricular (BAV), hipertrofia ventriculară și unde Q pentru boala cardiacă ischemică sau cardiomiopatii infiltrative.

Tulburările electrolitice și efectele diferitor medicamente pot duce la anomalii ale repolarizării și/sau prelungirea duratei QRS.

Testul de efort ECG este cel mai frecvent utilizat pentru a detecta ischemia silențioasă la pacienții adulți cu TSV, TAV. TV nesuținută indusă de efort a fost raportată la aproape 4% dintre adulții asimptomatici de vârstă medie și nu a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate. În cazul tulburărilor de ritm adrenergice, cum ar fi TV monomorfă sau TV polimorfă catecolaminergică, testul de efort este util pentru diagnostic și evaluarea răspunsului la tratament. Testul de efort la pacienții cu TAV amenințătoare de viață se poate solda cu declanșarea de aritmii care să necesite cardioversie, medicamente administrate intravenos sau manevre de resuscitare. Totuși își are rost să expui pacientul la astfel de aritmii și să evaluezi riscul în circumstanțe controlate.

Tehnicile de înregistrare a ECG ambulatorie continue sau intermitente pot ajuta în decelarea corelației simptomelor cu prezența aritmiei. Ischemia miocardică silențioasă poate fi de asemenea detectată. O monitorizare Holter 24 până la 48 de ore este recomandată când o aritmie este cunoscută sau suspectată să apară cel puțin o dată pe zi. Pentru episoadele sporadice, dispozitivele de înregistrare a evenimentelor convenționale sunt mai utile, deoarece acestea pot înregistra pe perioade lungi. În funcție de frecvența simptomelor: zilnic – Holter ECG 24 ore, fiecare 2-3 zile – Holter ECG 48-72 ore, fiecare săptămână – Holter ECG 7 zile sau înregistrator extern, fiecare lună – înregistrator extern timp de 14-30 zile. **Dispozitivele implantabile subcutanate** monitorizează continuu ritmul cardiac și înregistrează evenimentele pe o durată de ani de zile și pot declanșa înregistrarea la activarea de către pacient sau pe criterii prespecificate. Aceste dispozitive pot fi foarte utile în diagnosticarea unor tahicardii sau bradiaritmii la pacienți cu simptome amenințătoare de viață precum sincoapa. Dispozitivele de tip nou „injectabile” nu necesită pregătiri chirurgicale convenționale.

ECG cu semnale mediate (ECG-SM) îmbunătățește calitatea semnalelor scăzând rata de zgomot a ECG de suprafață astfel încât semnalele de amplitudine joasă (la nivel de microvolți), adesea numite „potențiale tardive”, pot fi identificate la sfârșitul complexului QRS. Potențialele tardive indică regiuni miocardice anormale, cu conducere încetinită, particularitate a substratului care poate da naștere TV cu mecanism de reintrare. ECG-SM este recomandată pentru diagnosticul diferențial al bolilor cardiace structurale, inclusiv congenitale, la pacienții cu TV.

Ecocardiografia (Eco) este metoda imagistică cea mai frecvent utilizată pentru aprecierea funcției sistolice a VS și cineticii parietale.

Combinăția de ecografie transtoracică cu testare de stres-efort sau farmacologică (frecvent denumită **Eco de stres**) este aplicabilă unui grup restrâns de pacienți suspecți de TAV declanșate de ischemie și care nu sunt capabili să efectueze efort sau care au ECG de bază modificată, astfel limitând acuratețea detectării ischemiei.

Progresele în rezonanța magnetică cardiacă (**RMC**) au făcut posibilă evaluarea atât a structurii, cât și a funcției cordului bătând. Rezoluția excelentă a imaginilor combinată cu tehnicile curente permit cuantificarea cu acuratețe a volumelor camerelor, masei și funcției ventriculului stâng. Aceasta are o mare valoare mai ales pentru cazurile de defecte cardiace structurale congenitale, în care RMC oferă o evaluare excelentă a mărimii, a funcției și a cineticii regionale a ventriculului drept.

CT-ul permite cuantificarea volumelor VS, fracției de ejeecție și masei, cu rezultate comparabile cu RMC, dar în plus oferă informații segmentare despre arterele coronare din care gradul de calcificare poate fi extrapolat. CT-ul cardiac poate fi folosit la pacienți selectați pentru care evaluarea structurilor cardiace nu este fezabilă prin ecocardiografie și RMC nu este disponibilă.

SPECT (*Single photon emission computed tomography*, **SPECT**) **de efort** sau cu agenți farmacologici este aplicabilă pentru pacienți suspecți de TAV declanșate de ischemie și care nu sunt capabili să depună efort sau au modificări pe ECG bazală care limitează acuratețea detectării ischemiei. O cuantificare exactă a fracției de ejeecție a VS este posibilă prin angiografie cu radionuclid (scan de achiziții multiple legate) și poate fi utilă la pacienții pentru care această măsurătoare nu poate fi efectuată ecografic.

Angiografia coronariană joacă un rol important în stabilirea sau excluderea prezenței bolii coronariene semnificative la pacienții cu TAV amenințătoare de viață sau la supraviețuitorii unui stop cardiac.

Studiul electrofiziologic (SEF) cu stimulare ventriculară programată (SVP) este folosit pentru a documenta inductibilitatea TSV, TV, pentru a ghida ablația și pentru a cântări riscul de recurență a TV sau de stop cardiac, pentru a evalua pierderile de conștiență la pacienți selectați la care se suspectează mecanism aritmic și au indicație de implant de defibrilator automat (DAI).

Pentru a evalua pacienții cu TAV se folosește **stimularea ventriculară** la lungimi de ciclu între 600-400 ms în apexul VD, la valoarea pragului diastolic 2X și cu durata impulsului între 0.5-2 ms, livrând 1-3 extrastimuli. Această testare poate fi repetată în timpul infuziei cu izoproterenol. Prematuritatea extrastimulilor este crescută până la refractitate sau inducția aritmiei susținute. Deoarece stimularea ventriculară cu un interval de cuplaj foarte scurt poate induce FV mai probabil decât TV, poate fi rezonabil să existe o limită a prematurității extrastimulului – un minim de 180 ms la pacienții pentru care inducția TV monomorfe susținute este considerată obiectivul principal.

SEF poate fi folosit pentru a documenta o cauză aritmică pentru sincopă și ar trebui aplicat pentru a completa un bilanț complet al sincopei, și pentru a documenta sau a provoca aritmii când alte investigații nu au oferit rezultate convingătoare.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN DEREGLĂRI DE RITM ȘI DE CONDUCERE

EXTRASISTOLIA

Extrasistolia atrială este o depolarizare prematură a atriilor produsă de un stimul generat de un focar ectopic atrial; poată să apară la sănătoși, dar mai frecvent în afecțiuni cardiace organice, în caz de creștere a presiunii atriale telediastolice (stenoză mitrală, IC), intoxicații cu cafeină, nicotină sau simpaticomimetice, hipertiroidism.

ECG denotă apariția prematură față de ritmul de bază a unei unde P₁ cu morfologie diferită față de P-ul sinusal, care poate fi sau nu urmată de complexul QRS (în funcție de cum impulsul de excitație găsește sau nu căile de conducere atrioventriculară în perioadă refractară). În caz de prezență, complexul QRS este de aspect normal, dar poate fi și lărgit în conducere aberantă.

În funcție de momentul în care apare în cursul ciclului cardiac, extrasistola atrială, la fel ca cea ventriculară, poate fi:

- interpolată: impulsul ectopic, când apare foarte precoce, găsește nodulul sinusal în perioadă refractară astfel că nu-i poate influența ritmul de bază pe ECG intervalul $(P-P') + (P'-P) = (P-P)$;
- cu pauză decalantă: impulsul ectopic apare în mijlocul ciclului cardiac, el putându-se propaga și retrograd către nodulul sinusal pe care-l depolarizează și implicit influențează ritmul de bază (acesta se decalează, reluându-se din acest moment) pe ECG intervalul $(P-P') + (P'-P) < 2 (P-P)$. Extrasistolele atriale sunt, în majoritatea cazurilor, cu pauză decalantă;
- cu pauză compensatorie: impulsul ectopic apare tardiv în cursul ciclului cardiac, astfel că el nu poate intra în nodulul sinusal, fiind blocat de impulsul sinusal normal (acesta la rândul său nu poate activa atriile fiindcă este blocat de impulsul ectopic), deci nu influențează ritmul de bază pe ECG intervalul $(P-P') + (P'-P) = 2 (P-P)$.

Extrasistola joncțională prezintă o activare prematură a inimii produsă de un stimul generat de un focar ectopic joncțional care, în funcție de localizarea sa, determină relația dintre complexul QRS și unda P' (activarea atriilor se face retrograd, deci este negativă în majoritatea derivațiilor);

- focar supranodal (nodal superior); P' precede complexul QRS, intervalul P-R < 0,12 s;
- focar centronodal (nodal propriu-zis); P' coincide cu complexul QRS (mască de acesta);
- focar infranodal (nodal inferior); P' succede complexul QRS.

Extrasistolele ventriculare sunt o activare ventriculară prematură determinată de un focar ectopic situat în masa ventriculară.

ECG: apariția prematură a unui complex QRS prematur, lărgit >0,12 s (ca urmare a unui asincronism în activarea ventriculelor: ventriculul în care se află focarul ectopic, se activează primul), neprecedat de undă P și care se însoțește de modificări secundare de fază terminală (opoziția de fază terminală). Axul electric al complexului QRS extrasistolic este întotdeauna deviat de partea opusă sediului focarului ectopic.

Extrasistolele ventriculare pot fi interpolate, cu pauză decalantă sau cu pauză compensatorie, dar în majoritatea cazurilor sunt cu pauză compensatorie, pot fi unifocale sau plurifocale, izolate sau sistematizate (bigeminism, trigeminism, poligeminism).

TAHICARDIA CU COMPLEX QRS ÎNGUST

Focarele ectopice pot genera impulsurile nu doar intermitent, ca în extrasistole, ci și susținut, în cazul ritmurilor de scăpare. Acestea pot fi pasive, când frecvența de descărcare este de 40-60 b/m (ritm joncțional), sau active, la o frecvență de descărcare de 60-140 b/m (tahicardie joncțională).

Dacă depolarizarea ventriculară (QRS) este îngustă (mai mică de 120 milisecunde [ms]), atunci tahicardia este aproape întotdeauna supraventriculară și diagnosticul diferențial are la bază mecanismul aritmiei. Răspunsul tahicardiei cu complex QRS îngust la adenozină sau masaj de sinus carotidian poate ajuta la diagnosticul diferențial al aritmiei.

ARITMIILE SUPRAVENTRICULARE

Aritmiile supraventriculare (ASV) reprezintă tulburări de ritm ce au originea sau interesează nodul sinusal, țesutul atrial (tahicardii atriale, flutter atrial) și țesutul joncțional (tahicardie prin reintrare în nodul atrioventricular). Tahicardiile prin reintrare atrioventriculară și cele mediate pe o cale accesorie sunt, de asemenea, incluse.

Aritmiile supraventriculare apar la toate grupele de vârstă și pot fi asociate cu simptome minore, ca palpații, sau cu evenimente sincopale. În unele cazuri (cele asociate cu conducerea pe căi accesorii) aritmiile pot fi cu potențial fatal. Prevalența tahicardiilor supraventriculare (TSV) paroxistice este de 2-3 cazuri la 1000 de locuitori.

Manifestări clinice

Datele anamnestice includ istoric de palpații, boala ischemică coronariană, cardiomiopatii etc. Examenul clinic relevă manifestări clinice determinate de tulburările hemodinamice atât în tahiaritmii cât și în bradiaritmii. Tahiaritmia produce scurtarea diastolei și scăderea volumului bătaie, iar bradicardia, prin scăderea excesivă a frecvenței cardiace, duce la reducerea debitului cardiac. În fibrilația atrială cu răspuns ventricular rapid sau lent, la aceste mecanisme se adaugă și pierderea pompei atriale. Tulburările hemodinamice generate de aritmii sunt, în ordinea severității: insuficiența ventriculară stângă acută, hipotensiune arterială severă, șoc cardiogen, ischemie coronariană acută, sindrom coronarian acut (angină pectorală instabilă, infarct miocardic) și insuficiența circulatorie cerebrală variabilă ca manifestare: amețeli, vertij, tinitus, acufene, atacuri ischemice tranzitorii sau precipitarea unui accident vascular cerebral.

Sincopa poate prezenta până la 20% dintre pacienții cu tahicardie cu QRS îngust. În majoritatea cazurilor, ritmul cardiac nu este atât de rapid în ceea ce privește afectarea funcției ventriculare și a debitului cardiac. O TSV cu o rată ventriculară foarte rapidă (250 b/m) este caracteristică persoanelor cu o cale accesorie sau flutter atrial cu conducere 1:1 finalizate cu debit cardiac redus și sincopă. O prezentare cu sincopă poate sugera anomalii structurale concomitente, de exemplu, stenoză aortică valvulară, cardiomiopatie hipertrofică.

Sincopa apare mai frecvent în blocurile atrioventriculare de gradul III, în flutterul atrial și în fibrilația atrială cu răspuns ventricular lent, în tahicardia ventriculară și manifestări regionale de ischemie: ischemie mezenterică cu precipitarea apariției unui infarct mezenteric, ischemie periferică acută (durere, parestezii la nivelul membrelor).

Prezentarea clinică a TSV reflectă, de obicei, mai mulți factori, cum ar fi frecvența cardiacă care poate fi destul de variabilă în funcție de vârstă, de presiunea arterială în timpul aritmiei și de perfuzia cordului, de comorbidități asociate și de pragul individual al simptomelor pacientului. Unii pacienți cu aritmii paroxistice pot fi asimptomatici (sau minim simptomatici) la momentul evaluării. Alți pacienți pot prezenta o varietate de simptome imitând atacul de panică.

TSV poate avea o prezentare clinică eterogenă, mai frecventă în absența patologiei cardiace la indivizii mai tineri. Un istoric clinic atent ar trebui să includă descrierea paternului de aritmie în termeni de numărul de episoade, durată, frecvență, modul de debut și factori declanșatori. Palpațiile neregulare pot fi asociate cu depolarizare prematură, FIA sau tahicardie atrială multifocală.

FbA paroxistică este adesea asimptomatică, în timp ce TSV paroxistică este, de obicei, simptomatică, deși simptomele pot fi minime, iar episoadele asimptomatice prelungite pot duce la tahicardiomiopatie. Creșterea treptată a frecvenței cardiace este sugestivă pentru tahicardia atrială focală sau tahicardia nodului sinusal (fiziologică sau inadecvată). Aceste forme de TSV au o durată mai scurtă, dar pot fi episoade frecvente (deseori zilnice sau săptămânale).

Dacă simptomele TSV sunt sugestive pentru palpitații regulate și paroxistice cu debut și sfârșit brusc, acestea rezultă cel mai frecvent din TRAV sau TRNAV; reintrarea nodului sinusal este mai puțin frecventă. Episoadele de TRNAV sau de TRAV sunt mai lungi, dar mai puțin frecvente (săptămânal sau lunar) comparativ cu TA. De obicei, simptomele sunt bruște sau rapide la debut, dar pot varia în funcție de aritmia specifică.

Pacienții cu comorbidități cardiovasculare subiacente, cum ar fi boli cardiace ischemice, cardiomiopatii sau boli cardiace valvulare (cu sau fără insuficiență cardiacă), sunt mai predispuși la dispnee sau disconfort/durere toracică, în special la frecvența contracțiilor cardiace de 150 b/m.

Încetarea prin manevre vagale sugerează în continuare tahicardie reintrantă, care implică țesut nodal atrioventricular (TRNAV, TRAV).

Poliuria poate fi un simptom care asociază o aritmie supraventriculară, legată de eliberarea peptidei atriale natriuretice ca răspuns la presiunile atriale crescute (pronunțat în TRNAV).

Dispneea poate fi asociată la o cardiomiopatie mediată de tahicardie dacă TSV netratată persistă de la săptămâni până la luni cu un răspuns ventricular rapid, conducând la dilatare și afectarea funcției ventriculului stâng.

Astfel, prezența bolilor cardiace asociate ar trebui să facă parte din evaluarea inițială a pacientului. Examenul fizic în timpul tahicardiei nu duce la un diagnostic definitiv, dar poate oferi indici importanți spre diagnosticul de boală cardiacă asociată sau de insuficiență cardiacă.

Evaluarea generală a pacienților fără aritmie documentată include: istoricul clinic și diferențierea între palpitații regulate sau neregulate. Pauze sau bătăi de scăpare urmate de o senzație de bătaie puternică pledează pentru extrasistole. Palpitațiile neregulate pot fi rezultatul extrasistolelor, fibrilației atriale sau tahicardiei atriale multifocale. Palpitațiile regulate și recurente cu debut și sfârșit brusc sunt denumite paroxisme (cunoscute și ca TPSV). Întreruperea prin manevre vagale a aritmiei pledează pentru tahicardie prin reintrare cu participarea joncțiunii atrioventriculare (TRNAV, TRAV). Tahicardia sinusală este neparoxistică cu debut și sfârșit progresiv.

TAHICARDIA SINUSALĂ INADECVATĂ

Tahicardia sinusală inadecvată este definită ca o creștere persistentă, inadecvată a frecvenței cardiace de repaus în raport cu efortul fizic, emoțiile, stările patologice și stresul farmacologic al pacientului. În aproximativ 90% din situații apare la femei. Tabloul clinic variază de la asimptomatic până la intens simptomatic.

Pentru diagnostic se folosesc următoarele criterii:

- înregistrarea Holter pe 24 de ore arată tahicardie sinusală persistentă (frecvența cardiacă > 100 b/m) în timpul zilei, cu o creștere exagerată a frecvenței la efort, dar cu normalizarea ritmului pe durata repausului nocturn;

- tahicardia și simptomele nu au caracter paroxistic;
- morfologia undei P este identică cu cea din ritmul sinusal;
- excluderea unei cauze sistemice secundare (hipertiroidism, feocromocitom, decon condiționarea fizică).

TAHICARDIA PRIN REINTRARE ÎN NODUL ATRIOVENTRICULAR

Tahicardia prin reintrare în NAV apare NAV și a țesutului perinodal atrial. Calea rapidă este localizată lângă porțiunea superioară a nodului atrioventricular în timp ce calea lentă se găsește de-a lungul marginii septale a inelului valvei tricuspide. În TRNAV tipică (85-90%), conducerea anterogradă se face pe calea lentă cu traversarea joncțiunii atrioventriculare, iar conducerea retrogradă are loc pe calea rapidă. În TRNAV atipică circuitul de reintrare este invers, rezultând o tahicardie cu interval R-P lung și cu unde P negative în DIII și aVF ce preced complexul QRS.

TAHICARDIA JONCȚIONALĂ FOCALĂ

Tahicardia joncțională focală, cunoscută și ca tahicardie joncțională ectopică sau automată, este rezultatul unui focar ectopic situat în NAV sau în fasciculul Hiss. Frecvența cardiacă variază între 110 și 250 b/m cu complexe QRS înguste sau bloc de ram (BR) tipic cu disociere atrioventriculară. Uneori ritmul poate fi neregulat, fiind confundat cu fibrilația atrială. Este o aritmie rară, de obicei întâlnită la persoanele tinere, formele persistente conducând la insuficiență cardiacă congestivă.

TAHICARDIA JONCȚIONALĂ NEPAROXISTICĂ

Tahicardia joncțională neparoxistică este o aritmie benignă caracterizată electrocardiografic printr-o tahicardie cu complex QRS îngust cu frecvența între 70 și 120 b/m. Aritmia este rezultatul unui automatism anormal sau al unei activități declanșate și are ca substrat: toxicitatea digitalică, chirurgia cardiacă, hipokaliemia sau ischemia miocardică.

TAHICARDIA PRIN REINTRARE ATRIOVENTRICULARĂ MEDIATĂ PE CALE ACCESORIE EXTRANODALĂ

Căile accesorii tipice sunt fasciculele extranodale ce leagă miocardul atrial de cel ventricular intersectând inelul AV. Căile accesorii, cu conducere exclusiv retrogradă, sunt denumite „oculte”, iar cele cu conducere anterogradă – „manifeste”, cu prezența preexcitației pe ECG standard. Termenul de sindrom WPW este rezervat pacienților cu preexcitație însoțită de tahiaritmii.

Pot apărea mai multe tipuri de tahicardii:

- **TRAV ortodromică** (cea mai frecventă, 95% din TRAV) cu conducere anterogradă pe calea normală, traversând nodul atrioventricular, și conducere retrogradă pe calea accesorie.
- **TRAV antidromică** cu conducere anterogradă, pe calea accesorie, și conducere retrogradă, prin nodul atrioventricular (sau mai rar printr-o a doua cale accesorie), fiind prezente pe ECG complexe QRS preexcitate.

- **Tahicardia cu preexcitație** la pacienții cu tahicardie atrială sau flutter atrial mediată printr-o cale accesorie bystander (neimplicată în menținerea circuitului de reintrare).
- **Fibrilația atrială cu preexcitație**, cea mai periculoasă formă, apare la 30% dintre pacienții cu sindrom WPW.
- **Tahicardie reciprocă ortodromică incesantă (TROI)** – un sindrom clinic rar care presupune o cale accesorie ocultă posteroseptală, cu conducere retrogradă lentă, caracterizat printr-o tahicardie incesantă, cu interval RP lung și unde P negative în DII, DIII și aVF.

TAHICARDIA ATRIALĂ FOCALĂ

Tahicardia atrială focală se caracterizează prin prezența unui focar ectopic ce realizează depolarizarea radiară, instantanee, a endocardului atrial, neextinsă pe toată lungimea de ciclu a tahicardiei. Frecvența atrială este între 100 și 250 b/m (rar 300 b/m). Mecanismele incriminate în declanșarea aritmiei sunt automatismul anormal sau crescut, activitatea declanșată cu postdepolarizări tardive sau micro-reintrarea. Dacă tahicardia se inițiază progresiv și/sau se oprește progresiv este sugestiv pentru mecanism de automatism anormal. Tahicardia atrială focală poate fi incesantă, determinând tahicardiomiopatie.

TAHICARDIA ATRIALĂ MULTIFOCALĂ

Aproximativ 10 % dintre pacienți prezintă tahicardie atrială multifocală. Se caracterizează prin prezența de unde P cu cel puțin trei morfologii la frecvențe diferite ale ritmului. Ritmul este neregulat și de aceea este confundat des cu fibrilația atrială. Este caracteristică pacienților cu boală pulmonară cronică, dar poate apare și în tulburări metabolice și electrolitice.

TAHICARDIA ATRIALĂ PRIN MACROINTRARE

Flutter atrial este o aritmie caracterizată printr-o activitate atrială regulată cu frecvență înaltă, între 250-350 b/m, ca urmare a unui circuit de reintrare în jurul inelului tricuspidian.

Forma comună este determinată de un circuit de reintrare ce implică istmul cavotricuspidian. Cel mai frecvent, flutterul este antiorar (unde de flutter negative în derivațiile inferioare), dar poate fi și de tip orar (unde pozitive în derivațiile inferioare).

Flutterul atrial nonistmodependent este mai puțin frecvent și este rezultatul unei cicatrici postchirurgicale care acționează ca un obstacol central pentru circuitul de reintrare. La pacienții cu flutter nonistmodependent, prin mapping cardiac, se pot pune în evidență arii întinse de țesut cicatriceal, ce pot fi substratul circuitelor de reintrare multiple. Clinic, simptomatologia poate fi modestă (dispnee de efort) până la agravarea insuficienței cardiace. Pacienții se prezintă cel mai frecvent cu flutter, cu conducere atrioventriculară 2:1 care, netratat, poate duce la cardiomiopatie.

FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Fibrilația atrială (FbA) este caracterizată prin activare atrială necoordonată și, implicit, deteriorarea funcției mecanice atriale. Fibrilația atrială este o aritmie în care frecvența atriilor este neregulată și cuprinsă între 400-600 b/m. Mecanismul de producere este apariția unor multiple circuite de microreintrare în musculatura atrială cu dezorganizarea totală a activității electrice atriale (favorizate de dilatația atriilor din stenoza sau insuficiența mitrală, IC congestivă sau de tireotoxicoză).

Clasificarea FbA:

- **Fibrilația atrială primar depistată** – aritmia identificată pentru prima dată, indiferent de prezența sau de lipsa simptomelor și de modalitatea de terminare.
- **Fibrilația atrială paroxistică** – episoade aritmice cu durata de cel mult 7 zile, adeseori mai scurte de 24 de ore, care se termină spontan.
- **Fibrilația atrială persistentă** – ritmul sinusal nu se restabilește spontan, durează mai mult de o săptămână și, de obicei, necesită cardioversie electrică sau farmacologică.
- **Fibrilația atrială persistentă de lungă durată** – are o durată de peste un an la momentul adoptării strategiei de control al ritmului.
- **Fibrilația atrială permanentă sau cronică** – tentativele de conversie electrică sau medicamentoasă ale aritmiei rămân fără succes sau este foarte probabilă reapariția aritmiei în scurt timp.
- **Fibrilația atrială izolată sau idiopatică** – aritmia apare pe un cord ecocardiografic normal.

Pe ECG, undele P sunt înlocuite de undele „f” de fibrilație (ondulații neregulate ale liniei izoelectrice între complexe QRS), vizibile cel mai bine în V1 și în V2. De obicei, există un bloc atrioventricular nesistematizat de grad mic (conducere ascunsă) și apare „deficitul de puls” (neconcordanță între pulsul central și cel periferic, acesta din urmă fiind mai mic).

Blocul atrioventricular nesistematizat face să existe contracții ventriculare precedate de diastole foarte scurte, la care umplerea ventriculară este insuficientă și aceste contracții sunt percepute stetacustic, dar nu expulzează suficient sânge pentru a determina apariția unei unde de puls periferic.

Din punct de vedere mecanic, contracția atriilor este inefficientă hemodinamic: sângele stagnează în atri, cu producere de trombi și de embolii pulmonare sau cerebrale, iar debitul cardiac scade cu 20%.

Patologiile cardiovasculare independente și alte condiții asociate cu FbA: predispoziție genetică (bazată pe mai multe variante de gene comune), vârsta avansată, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, valvulopatii, infarct miocardic, disfuncții tiroidiene, hipotiroidism, hipertiroidism subclinic și manifest, obezitate, diabet zaharat, boală cronică obstructivă pulmonară, sindrom de apnee obstructivă în somn, boala renală cronică, fumat, consum de alcool, efort fizic intens.

CRITERIILE-CHEIE ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL TAHICARDIILOR CU QRS ÎNGUST (≤ 120 MS)

Complexele QRS înguste sunt rezultatul activării rapide a ventriculelor prin sistemul Hiss-Purkinje, ceea ce sugerează că originea aritmiei este deasupra sau în cadrul fasciculului Hiss. Cu toate acestea, activarea devreme a fasciculului Hiss poate apărea și în tahicardii ventriculare septal înalte, ducând astfel la complexe QRS înguste.

Diagnosticul diferențial în tahicardii cu QRS îngust (≤ 120 ms):

I. Tahicardii cu intervalul RR regulat:

- Tahicardie sinusală fiziologică
- Tahicardie sinusală inadecvată
- Tahicardie reintrantă sinusală
- Tahicardie atrială focală
- Flutter atrial
- Fibrilație atrială cu răspuns ventricular foarte rapid
- Tahicardie reintrantă nodală atrioventriculară
- Tahicardie joncțională nonparoxistică sau focală
- Tahicardie reintrantă atrioventriculară ortodromă
- Tahicardie ventriculară idiopatică (în special TV septală înaltă)

II. Tahicardii cu intervalul RR neregulat

- Fibrilație atrială
- Tahicardie focală atrială sau flutter atrial cu bloc AV variabil
- Tahicardie atrială multifocală

ECG în ritm sinusal

În absența unei ECG înregistrate în timpul tahicardiei, o ECG în ritm sinusal poate oferi indici pentru diagnosticul de TSV. Întârzierea de conducere intraatrială este o constatare care sugerează reintrare atrială, dar nu exclude alte TSV. Prezența preexcitației la un pacient cu antecedente de palpații paroxistice regulate sunt puternic sugestive pentru TRAV, în timp ce palpațiile neregulate sunt sugestive pentru FbA. Absența aparentă a preexcitației nu exclude diagnosticul TRAV, deoarece acesta mai frecvent este rezultatul unei căi accesorii ascunse, care se desfășoară doar în mod retrograd.

ECG în timpul tahicardiei

ECG luată în timpul tahicardiei este de o importanță esențială pentru diagnosticul corect de TSV, deși este posibil să nu ducă la un diagnostic specific. Este ușor obținut în majoritatea cazurilor, dar nu este întotdeauna disponibil la pacienții cu perioade foarte scurte sau rare de palpații.

Debutul și sfârșitul tahicardiei

Prelungirea intervalului PR apare în TRNAV tipică după o bătaie ectopică atrială. Poate fi și o tahicardie atrială inițiată de o bătaie ectopică atrială, dar nu depinde de

prelungirea marcată a PR. TA automate sunt caracterizate prin accelerare treptată (fenomen de încălzire), apoi decelerare (răcire). Conracțiile premature atriale sau ventriculare pot declanșa TRAV. Bătăile ventriculare premature sunt un declanșator comun al TRNAV atipică, dar rareori induc TRNAV tipică și numai în mod excepțional TA.

Regularitatea lungimii ciclului (LC) tahicardiei

Regularitatea se evaluează prin analiza intervalului RR. Tahicardiile neregulate pot reprezenta FbA și TA multifocală, FIA cu variație de conducere AV. Aritmii neregulate, cum ar fi TA multifocală, de obicei așează morfologii de undă P variabile și intervale variate PP, RR și PR. Flutterul atrial poate avea o conducere AV fixă și este prezent ca tahicardie regulată și chiar FbA poate fi aproape regulată atunci când este foarte rapidă. Regularitatea QRS oferă anumite informații despre mecanismul tahicardiei, dar are limitări semnificative determinate de variația de conducere AV și de faptul că ventriculele s-ar putea să nu facă parte din circuitul aritmiei.

TA multifocală este foarte rară, dar nu și neregulată. Se manifestă ca fiind foarte dinamică, începe și se oprește frecvent, ca urmare a mecanismelor focale. Tahicardiile incesante pot fi tahicardii reciproce permanente joncționale și, mai rar, TRNAV atipic. Tahicardiile reentry, indiferent dacă sunt micro- sau macro-reentry, sunt regulate. Dacă neregularitatea nu depășește 15% din lungimea ciclului este posibilă o reintrare, în timp ce peste acest prag o aritmie focală este mult mai mare probabil. O modificare a LC ventricular precedată de modificarea atrială în TA sau TRNAV atipică. O modificare a LC ventricular precedent modificarea LC atrial ulterioară favorizează TRNAV sau TRAV. Morfologia alternantă a complexului QRS este un fenomen rar în TSV și sugerează TRAV ca diagnostic probabil.

Relația P/QRS

În conformitate cu relațiile P/QRS, TSV sunt clasificate ca având intervale RP scurte sau lungi. Un interval RP foarte scurt (70 ms) exclude TRAV și indică TRNAV tipică sau, mai puțin frecvent TA, ca diagnostic probabil.

Intervalul de *cut-off* de 70 ms se bazează pe intervale VA examinate în studiile de electrofiziologie. Un intervalul *cut-off* de 90 ms s-a dovedit a fi util pentru măsurările ECG de suprafață și poate fi utilizat dacă undele P sunt vizibile.

Intervalele RP scurte în TSV sunt intervale RP mai scurte decât jumătate din intervalul RR în timpul tahicardiei, în timp ce RP lungi în TSV așează RP >PR. Rar poate fi înregistrată unda U în timpul TRNAV tipică, ceea ce simulează o tahicardie cu intervalul RP lung. Undele P similare cu cele din ritmul sinusal normal sugerează sau o tahicardie nodală sinusală fiziologică sau inadecvată, tahicardie reintrantă nodală sinusală sau TA care apare aproape de nodul sinusal. Undele P, diferite de cele din ritmul sinusal și conduse cu un interval PR egal sau mai mare decât PR în ritmul sinusal, sunt observate în TA. În acest caz, morfologia undei P poate oferi indici despre localizarea focarului TA. În TA, QRS poate fi regulat sau neregulat, iar conducerea către ventricule este rapidă (1:1) sau lentă, (3 sau 4:1). Posibilitatea FIA cu conducerea 2:1 ar trebui să fie considerată dacă rata ventriculară în timpul TSV este de 150 b/m, deoarece activitatea atrială este, de obicei, de 300 b/m.

În cazul unei conduceri retrograde relative întârziate care permite identificarea undelor P retrograde, o deviere pseudo-R în derivația V1 și o pseudoundă S în derivațiile inferioare, sunt mai sugestive pentru TRNAV tipică, decât pentru TRAV, datorită unei căi accesorii sau TA. Aceste criterii sunt specifice (91–100%), dar cu o sensibilitate modestă (58–14%). O diferență de intervale de RP în derivația V1 și III >20 ms este de asemenea sugestivă pentru TRNAV și nu pentru TRAV cu o cale posteroseptală. Prezența unei creștături a QRS în derivația aVL a fost, de asemenea, găsită ca un criteriu fiabil care sugerează TRNAV, în timp ce un pseudo-R în aVR s-a dovedit a avea o sensibilitate și specificitate mai mare decât pseudo-R în V1.

Criteriile electrocardiografice pot oferi informații sugestive de tip TRNAV tipică, dar au o valoare limitată pentru diagnostic diferențial adecvat. Blocarea NAV sau disocierea în timpul tahicardiei cu QRS îngust nu este adesea văzută, aceasta exclude TRAV. Dezvoltarea blocului de ram în timpul TSV poate fi util în diagnosticul TRAV.

Manevre vagale și efectul adenozei

Manevrele vagale, cum ar fi masajul sinusului carotid sau injecția de adenzină, poate fi de mare ajutor în diagnosticul clinic, în special oricând ECG în timpul tahicardiei nu este clar.

Terminarea aritmiei cu undă P după ultimul complex QRS este foarte puțin probabil în TA, și cel mai frecvent în TRAV și în TRNAV tipică. Încheierea cu un complex QRS este adesea observată în TA, și eventual în TRNAV și în TRAV atipică. TV fasciculare, în special, sunt sensibile la verapamil dar nu și la adenzină. Cele mai multe TV, spre deosebire de TSV, nu răspund la masajul sinusului carotid, deși TV cu QRS îngust provenind din ramul stâng se termină cu masajul sinusului carotid.

Răspunsuri posibile ale tahicardiilor cu QRS îngust la manevre vagale

1. Încetinirea conducerii și blocarea NAV. Activitatea electrică atrială poate fi astfel demascată, dezvoltând unde P sau flutter atrial subiacent, sau unde de fibrilație atrială.
2. Scăderea temporară a ratei atriale TA sau a tahicardiei sinusale.
3. Încetarea tahicardiei. Acest lucru se poate întâmpla prin întreruperea circuitului reentry în TRNAV și în TRAV, acționând pe NAV care face parte din circuit. Mai rar, TA ca urmare a activității declanșate pot încetini și înceta.
4. În unele cazuri, nu se observă niciun efect.

TAHICARDII CU COMPLEX QRS LARG

Tahicardia cu complex QRS larg (mai mare de 120 ms) include diferențierea între:

- a) Tahicardie ventriculară (TV);
- b) TSV cu bloc de ramură (BR) (sau conducere aberantă);
- c) TSV cu conducere AV mediată de o cale accesorie.

La diagnosticarea tipului tahicardiei se va ține cont atât de relația P-QRS, cât și de aspectul morfologic al QRS în derivațiile precordiale.

TAHIARITMIILE VENTRICULARE

Definiție: trei sau mai multe complexe consecutive cu origine ventriculară și frecvență mai mare de 100 b/m.

Tahiaritmiile ventriculare reprezintă un sindrom clinic, care complică evoluția multor patologii cardiace și predispun pacienții la un risc crescut de moarte cardiacă subită (MSC). Substratul tahiaritmiilor ventriculare depinde de boala cardiacă de bază, dacă există, și variază de la cardiomiopatii avansate până la lipsa unor modificări structurale evidente. Circa 75% dintre pacienții cu tahicardii ventriculare au boală coronariană.

Alte boli, care predispun la tahiaritmiile ventriculare, sunt: cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia de ventricul drept, anomaliile congenitale (în special anomaliile arterelor coronare), spasmul coronarian și altele mai puțin frecvente. În 5-10% din cazuri, tahiaritmiile ventriculare sunt condiționate de anomalii moștenite precum sindromul de QT lung (LQTS), sindromul de QT scurt (SQTS), sindromul Brugada și TV catecolaminergică, care pot precipita TAV în absența unor modificări structurale evidente.

Clasificarea tahiaritmiilor ventriculare după ECG:

- **TV nesuținută** – tahicardie ventriculară cu durata până la 30 de secunde.
- **TV susținută** TV cu durată mai mare de 30 secunde.
- **TV monomorfă** susținută sau nesuținută cu o singură morfologie QRS.
- **TV polimorfă** susținută sau nesuținută cu morfologie QRS variabilă și lungime de ciclu între 600 și 180 msec.
- **TV bidirecțională** cu alternanță bătaie-cu-bătaie a QRS în plan frontal, adesea asociată toxicității digitale.
- **Torsada vârfurilor** – asociată cu QT lung cu aspect electrocardiografic de „răsucire” a vârfurilor complexelor QRS în jurul liniei izoelectrice în timpul aritmiei.
- **Flutter ventricular** – aritmie ventriculară regulată (variabilitate a lungimii de ciclu sub 30 msec) cu aproximativ 300 b/m (lungime de ciclu 200 msec), cu aspect monomorf; fără interval izoelectric între complexe QRS succesive.
- **Fibrilație ventriculară** – ritm ventricular rapid, de obicei peste 300 b/m (lungime de ciclu sub 180 msec), neregulat, cu variabilitate marcată a lungimii de ciclu, a morfologiei și a amplitudinii QRS.

Cauze ale tahiaritmiilor ventriculare:

- Boala coronară aterosclerotică (80%)
- Cardiomiopatiile: dilatativă, hipertrofică, aritmogenă de VD
- Anomalii electrice cardiace: sindrom de QT lung, sindrom Brugada, TV polimorfă catecolaminergică
- Boli cardiace mecanice: stenoza aortică, prolapsul de valvă mitrală
- Alte cauze: miocardite, boli cardiace congenitale, anomalii congenitale ale coronarelor, punți miocardice, medicamente ce determină alungirea intervalului QT

Istoricul clinic

Palpitațiile, presincoapa și sincopa sunt cele mai importante trei simptome care necesită o evaluare temeinică a istoricului clinic și investigații suplimentare pentru a exclude o relație cu TAV. Palpitațiile cauzate de TAV au un debut și un sfârșit brusc, și pot fi asociate cu presincoapă și/sau sincopă. Episoadele de colaps brusc cu pierderea conștienței, fără nicio premoniție, trebuie să ridice suspiciunea de bradiaritmie sau TAV.

Prezentarea clinică a pacienților cu TAV

Prezentarea clinică a unei TAV este nespecifică: indivizi asimptomatici cu sau fără modificări ECG; pot prezenta simptome atribuite aritmiilor ventriculare (sunt nespecifice), palpitații, dispnee, durere toracică, sincopă/presincoapă, stop cardiac și asistolă.

Criteria ECG de diferențiere între TV și o tahicardie supraventriculară condusă aberant:

- absența complexelor RS în precordiale;
- durata complexelor RS peste 100 ms în orice derivație precordială;
- disociație atrioventriculară în oricare din cele 12 derivații;
- unele morfologii QRS precum QR sau QS în V6;
- prezența unei unde R inițiale în aVR;
- durata unei unde r sau q inițiale de peste 40 ms în aVR;
- aspect „crestat” al pantei inițiale a complexului QRS predominant negativ în aVR.

TAHICARDIILE CU QRS LARG (> 120 MS)

Dezvoltarea blocului de ram Hiss în timpul TSV poate fi cu QRS larg, pot fi tahicardii ventriculare și supraventriculare, tahicardii cu aberații de blocuri de ramuri sau pe o cale accesorie, cu o proporție raportată de 80%, de 15% și 5%, respectiv.

Blocul de ram drept funcțional apare mai frecvent decât stâng de ram din cauza refracterității mai lungi a ramului stâng. Blocul de ram Hiss poate apărea cu orice TSV. Un bloc de ram se poate dezvolta și în timpul TRAV ortodrome, rata poate încetini dacă blocul de ram Hiss este ipsilateral față de locația căii accesorie. O cale accesorie poate participa la circuit în TRAV antidromă. TSV cu QRS larg poate fi indusă de asemenea de tulburările de electroliți sau de droguri. Tahicardia legată de Pacemaker și artefacte imită TV, ceea ce poate duce la diagnosticarea greșită a unei tahicardii cu QRS larg.

CRITERIILE-CHEIE ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL TAHICARDIILOR CU QRS LARG (> 120 MS)

Diagnosticul diferențial trebuie întotdeauna luat în considerare în contextul bolii de bază, cu afecțiuni precum angina pectorală, infarctul miocardic, insuficiență cardiacă congestivă și favorizarea TV recente. Terapia cu medicamente antiaritmice este de asemenea importantă. Antiaritmicele din clasa Ic și medicamentele care provoacă încetinirea conducerii, clasa a III-a, medicamente ce prelungesc refractaritatea în țesutul

Hiss-Purkinje mai mult decât în miocardul ventricular. Ambele clase de medicamente pot induce în blocuri cu morfologii atipice de ram în timpul TSV care imită TV.

ECG în ritm sinusal

Comparația morfologiei QRS în ritmul sinusal normal și în tahicardia cu QRS larg este utilă, iar prezența blocurilor contralaterale în tahicardia cu QRS larg și ritmul sinusal favorizează puternic TV. Cu toate acestea, morfologia QRS identică în timpul ritmului sinusal normal și tahicardie cu QRS larg, deși puternic sugestiv pentru TSV, poate apărea, de asemenea, în tahicardia *reentry* prin ramul Hiss și TV septală înaltă.

ECG în timpul tahicardiei

Disocierea atrioventriculară este unul dintre cele mai importante criterii ECG pentru diagnosticul de TV. Relația dintre evenimentele atriale și ventriculare este de 1:1 sau mai mare (mai multe bătăi atriale decât ventriculare) în majoritatea cazurilor TSV. Deși poate fi găsită conducere ventriculo-atrială la 50% dintre pacienții cu TV și o relație 1:1 este posibilă, majoritatea TV au o relație mai mică de 1:1 (mai multe complexe QRS decât unde P).

Disocierea AV se caracterizează prin activitate atrială complet independentă de activitatea ventriculară. Acest fenomen poate fi documentat pe ECG ca undele P disociate de ritmul ventricular ca urmare a bătăilor de fuziune sau de capturare. Disocierea AV poate fi dificil de recunoscut, deoarece undele P sunt deseori ascunse de complexe QRS largi și de unda T în timpul unei tahicardii cu QRS larg. Undele P sunt, de obicei, mai proeminente în conductele inferioare.

Durata QRS

Durata QRS > 140 ms cu bloc de ram drept sau > 160 ms cu bloc de ram stâng sugerează TV. Aceste criterii nu sunt utile pentru diferențierea TV de TSV în setări specifice, cum ar fi TSV preexcitantă, sau atunci când sunt administrate antiaritmice din clasele Ic sau clasa Ia.

Axa QRS

La pacienții cu TSV și cu complexe aberante, axa QRS este limitată între -60° și $+120^\circ$. Prin urmare, tahicardiile cu QRS larg cu axa QRS în afara acestui interval este probabil să fie TV. În special, deviația extremă a axei spre stânga (axa de la -90° la $+180^\circ$) sugerează puternic TV atât în prezența paternelor bloc de ram drept, cât și de bloc de ram stâng. Astfel, complexe QRS predominant negative în derivațiile I, II și III sunt un criteriu util pentru identificarea TV.

Negativitate concordantă

Coincidența tuturor complexelor QRS pozitive sau negative („concordante”) în toate derivațiile precordiale este sugestivă pentru TV. În timp ce concordanța pozitivă poate apărea în timpul TSV antidromă folosind calea accesorie laterală sau posterioară stângă, o concordanță negativă este aproape întotdeauna TV.

Morfologia blocului de ram drept

În derivația V1, ramura dreaptă Hiss nu contribuie în mare măsură la partea inițială a QRS normal. Astfel, atunci când este blocat, prima parte din QRS este substanțial neschimbat. Acest lucru duce la tipare tipice de aberație bloc de ram drept Hiss care includ: rSR', rSr' sau rR' în derivația V1. Dimpotrivă, un complex R monofazic, Rsr', bifazic qR, sau R larg (mai mult de 40 de ms) în derivația V1 favorizează TV. În plus, o undă R cu vârf dublu în derivația V1 favorizează TV dacă vârful stâng este mai înalt decât vârful drept (așa-numitul semnul urechii de iepure).

În derivația V6 este direcționată o cantitate mică de voltaj normal al ventriculului drept dinspre V6. Deoarece acesta este un vector mic în blocul de ram drept Hiss, raportul R:S este > 1 . În TV, voltajul ventriculului drept și o parte din cel stâng este direcționat dinspre V6, ceea ce duce la un raport R:S ≤ 1 (rS, model QS). Morfologia blocului de ram drept Hiss: raportul R:S în V6 mai puțin de 1 se observă rar în TSV cu aberație, mai ales când pacientul are o axă stângă în timpul ritmului sinusal.

Morfologia blocului de ram stâng

În derivația V1: prezența undei R largi, înclinarea undei S și nadirul întârziat al undei S sunt predictorii puternici din TV. În derivația V6: în blocul de ram stâng Hiss, nu există undă Q în derivațiile precordiale laterale. Prin urmare, prezența oricărei unde Q sau QS în derivația V6 favorizează TV.

ALGORITMI PENTRU DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎN TAHICARDII CU QRS LARG

Intervalul RS în derivațiile precordiale

Absența complexului QRS în derivațiile precordiale (doar complexe R și S sunt văzute pe ECG) se găsește doar în TV. Cel mai lung interval de la debutul undei R spre partea cea mai adâncă a undei S de peste 100 ms, indiferent de morfologia tahicardiei, nu este caracteristică TSV cu conducere aberantă. Aproximativ jumătate din TV au un interval RS de 100 ms sau mai puțin, iar cealaltă jumătate au un interval RS mai mare de 100 ms.

Complexul QRS în derivația aVR

În timpul ritmului sinusal și în TSV, frontul undei depolarizării este direcționat dinspre derivația aVR, obținând un QRS negativ în aVR cu unele excepții (IMA inferior). Dimpotrivă, prezența unei unde R inițiale (complexul Rs) în aVR sugerează TV. Algoritmul are o precizie generală de 91,5% în diagnosticul TV.

Durata de vârf a undei R în derivația II ≥ 50 ms

Acest criteriu are un avantaj potențial în derivația II deoarece este întotdeauna prezent pe benzile de ritm ECG înregistrate în diferite setări (de exemplu, monitorizarea ECG în caz de urgență). Timpul de vârf al undei R în derivația II ≥ 50 ms, independent dacă complexul este pozitiv sau negativ, poate avea o sensibilitate de 93% și o specificitate de 99% pentru identificarea TV.

Manevre vagale și adenzina

TSV cu complexe aberante sau AVRT antidromă răspund la manevrele vagale și la adenzină. Majoritatea TV nu răspund la masajul sinusului carotid.

Diagnosticul diferențial în tahicardii cu QRS largi (> 120 ms)

1. Regulată:

- Tahicardie reentrantă atrioventriculară antidromă
- Tahicardii reentrante atriale sau joncționale cu bloc de ram Hiss, sau cale accesorie de preexcitare
- Tahicardie/flutter ventricular

2. Neregulată:

- Fibrilație atrială sau tahicardie atrială cu bloc variabil
- Tahicardie reentrantă atrioventriculară antidromă cu conducere VA variabilă
- FbA preexcitare
- TV polimorfă
- Torsade de pointes
- Fibrilație ventriculară

BRADIARITMIILE

Bradycardie se definește ca frecvența contracțiilor atrilor sau ventriculelor sub 60/min. Bradiaritmiile reprezintă una dintre cauzele recunoscute ale sincopelor.

Clasificare

Bradycardia sinusală prezintă toate criteriile ritmului sinusal, cu excepția frecvenței cardiace care este sub 60 b/m.

Blocul sinoatrial reprezintă o tulburare a ritmului cardiac manifestată prin blocarea de conducere a impulsurilor electrice de la nivelul nodulului sinoatrial (punct de origine a activității cardiace electrice normale) și atriilor. Blocul sinoatrial se manifestă prin întreruperea sau întârzierea permanentă sau intermitentă a transmiterii impulsurilor electrice de la nivelul nodulului sinoatrial la nivelul atrilor.

Cauze: predominarea activității sistemului parasimpatic, efectuarea intervențiilor chirurgicale la nivelul abdomenului sau a pleurei, prezența tumorilor cerebrale, hipertensiunea intracraniană, boala de nod sinusal, cardiopatia ischemică, infarctul miocardic, angina pectorală, miocardita, pericardita acută, intoxicația cu digitalice, beta-blocante, chinidină sau blocantele canalelor de calciu, amiloidoza cardiacă, vârsta înaintată, hipotiroidismul, afecțiunile hepatice severe în stadii avansate, hipokaliemia sau hiperkaliemia.

Clasificare

Tipurile blocului sinoatrial:

- **Blocul sinoatrial de ieșire de gradul I** constă în întârzierea transmiterii semnalelor electrice, creșterea timpului de conducere electrică de la nodul

sinoatrial la nivelul țesutului atrial din vecinătate. Acesta nu se poate diagnostica cu ajutorul ECG, ci necesită efectuarea unor studii electrofiziologice cu scopul stabilirii unui diagnostic cert.

- **Blocul sinoatrial de ieșire de gradul II** constă în blocarea intermitentă a impulsului electric de la nivelul nodulului sinoatrial la trecerea spre țesutul atrial, se caracterizează prin lipsa intermitentă a complexelor PQRS.
- **Blocul sinoatrial de ieșire de gradul III** sau **blocul sinoatrial de ieșire complet** este caracterizat de absența activității atriale sau de apariția unui nou pacemaker sau stimulator electric, la nivelul atriilor. Pe ECG se pot constata pauze electrice a căror durată este egală cu un multiplu de intervale P- P.

Semne clinice

Blocul sinoatrial este tolerat bine, dar se înregistrează manifestări clinice ca senzație de lipotemie, sincopă.

Diagnosticul corect al blocului sinoatrial se poate stabili prin intermediul unor investigații precum: electrocardiograma de repaus, electrocardiograma ambulatorie sau monitorizarea Holter. Studiile electrofiziologice pot să detecteze țesutul muscular cardiac ce redirectionează ori blochează semnalele electrice de la nivelul nodulului sinusal.

Prezența următoarelor tulburări semnifică **boala nodulului sinusal**: bradicardie sinusală persistentă și pauză sinusală.

Pauza sinusală se produce când nodulul sinusal își încetează brusc activitatea pentru o perioadă variabilă, care nu se corelează cu ritmul de bază și pe ECG intervalul de absență a undelor P nu este multiplu întreg al ritmului de bază. Dacă pauza este lungă se poate însoți de apariția unui ritm de scăpare.

Asistolie – oprirea contracțiilor atriilor sau ventriculelor. O perioadă scurtă de asistolie este numită pauză. Cauza asistoliei poate fi determinată de oprirea temporară a impulsurilor sinusale („**pauză sinusală**”) sau de blocul atrioventricular de gradul II-III.

Disfuncția nodului sinusal – orice tulburare a funcției nodului sinusal manifestată prin bradicardie sinusală, oprirea (pauza) nodului sinusal, blocul sinoatrial sau ritmuri ectopice de scăpare (în prezența primelor trei semne).

Sindromul bradicardie-tahicardie – tahiaritmie paroxistică, urmată după oprire de pauze sinusale lungi sau o alternanță de perioade tahiaritmice cu episoade bradicardice.

Incompetența cronotropă – neadaptarea frecvenței cardiace la efort fizic, definită ca incapacitatea de a atinge 85% din frecvența cardiacă maximă corespunzătoare vârstei.

Simptome:

- Induse de hipoperfuzie: fatigabilitate la eforturi mici, sincopă, presincopă, iritabilitate, astenie psihică, incapacitate de concentrare, amețeală, vertij, apatie, pierderi de memorie, deficit cognitiv, stare de confuzie.
- Generate de alte mecanisme: dispnee, insuficiență cardiacă, dispnee și dureri retrosternale bruște fără legătură cu efortul, capacitate redusă de efort (incompetență cronotropă) și palpitații.

Examenul fizic include: evaluarea nivelului de conștiență, semnele vitale, frecvența cardiacă, frecvența respiratorie, tensiunea arterială, temperatura corporală, diureza, examinarea regiunii cervicale (de exemplu, turgescența/colabarea venelor jugulare), examenul pe sisteme.

Examenul electrocardiografic include: ECG în 12 derivații, monitorizare ECG continuă în secțiile de terapie intensivă, Holter ECG, înregistrator extern sau implanțabil.

Tehnicile de înregistrare ECG în funcție de frecvența simptomelor: zilnic – Holter ECG 24 ore, fiecare 2-3 zile – Holter ECG 48-72 ore, fiecare săptămână – Holter ECG 7 zile sau înregistrator extern, fiecare lună – înregistrator extern timp de 14-30 zile.

Blocul atrioventricular de gradul I reprezintă prelungirea intervalului PR pe electrocardiograma de suprafață (> 0.20 s la adulți și > 0.16 s la copiii mici). În cazul copiilor, limita superioară a zonei de referință pentru intervalul PR este dependentă de vârstă. În blocul atrioventricular de gradul I, toate impulsurile atriale sunt conduse la ventriculi, cu o întârziere a conducerii la nivelul NAV, în sistemul Hiss-Purkinje sau în ambele.

Blocul atrioventricular de gradul II se caracterizează prin blocarea progresivă sau bruscă a conducerii la ventriculi a impulsurilor atriale (în general, produse cu o frecvență regulată). Lipsa transmiterii impulsului atrial are loc în următoarele moduri:

- **blocul atrioventricular de gradul II Mobitz I** (de tip Wenckebach) reprezintă prelungirea progresivă a intervalului PR cu blocarea consecutivă a unei singure unde P, rezultând într-o pauză. Aceasta este mai scurtă decât suma a oricare două impulsuri consecutive conduse (intervalul R-R). Un episod de bloc atrioventricular de gradul II Mobitz I constă în mod obișnuit din trei – cinci bătăi, cu o rată între bătăile totale și cele conduse de 4 la 3, 3 la 2 etc. Blocul este localizat la nivelul NAV, dar ocazional poate avea sediul în sistemul Hiss-Purkinje și este denumit Wenckebach infrahissian.
- **blocul atrioventricular de gradul II Mobitz II** se caracterizează printr-un interval PR constant urmat de blocarea unei P, astfel încât se poate observa o lipsă a transmiterii impulsului atrial fie ocazională, fie după un tipar de conducere de tip 2 la 1 (două impulsuri conduse și unul blocat), 3 la 1 (trei impulsuri conduse și unul blocat) și așa mai departe.
- **blocul atrioventricular de grad înalt** conține două sau mai multe unde P consecutive blocate. Rata de conducere poate fi de 3 la 1 sau mai mare, iar intervalul PR al impulsurilor conduse este constant. Se diferențiază de blocul atrio-ventricular total (blocul atrioventricular de grad III) prin faptul că undele P conduse apar la intervale fixe. În cazul blocului atrioventricular total nu există nicio relație între undele P și complexe QRS.

Blocul atrioventricular de gradul III (blocul atrioventricular total) este diagnosticat atunci când impulsurile supraventriculare nu sunt conduse la ventriculi, între atri și ventriculi existând un fenomen numit disociere atrioventriculară. Pe ECG undele P reflectă o frecvență a nodului sinusal independentă de cea a complexelor QRS. Acestea reprezintă un ritm de scăpare, joncțional sau ventricular. Ritmul de scăpare cu sediul la nivel joncțional sau al regiunii septale înalte se caracterizează prin complexe QRS înguste cu o frecvență de 40 – 50/min, pe când ritmul de scăpare

cu sediul ventricular distal este caracterizat de complexe QRS largi și o frecvență de 30-40/minut. Nu există nicio relație între frecvența undelor P și complexe QRS (disociere atrio-ventriculară). Frecvența undelor P (atrială) este mai mare decât frecvența complexelor QRS (ventriculară).

Disociația atrioventriculară este un ritm caracterizat printr-o activare atrială și ventriculară de către doi pacemakeri diferiți. Disociația atrio-ventriculară nu indică neapărat prezența unui bloc atrioventricular, fiind prezent și în alte aritmii (TV). Activarea ventriculară se realizează fie de la un pacemaker joncțional sau unul infranodal. Disociația atrioventriculară poate apărea în prezența unei conduceri atrioventriculare intacte, în special atunci când ritmul pacemaker-ului joncțional sau ventricular depășește ritmul atrial. În disociația atrioventriculară fără bloc atrioventricular, ritmul ventricular poate depăși ritmul atrial, iar ocazional, conducerea poate apărea dependent de legătura temporală dintre unda P și complexe QRS.

Intervalele R-R pot fi regulate în fibrilația atrială în prezența blocului atrioventricular (care apare în general la frecvențe lente, regulate).

Principalele cauze sunt:

- Blocul atrioventricular de grad I poate să apară la indivizi sănătoși, bine antrenați, ca o manifestare fiziologică a unui tonus vagal crescut. Blocul atrioventricular II de tip Mobitz I (Wenckenbach), de asemenea, poate apărea fiziologic în cazul ritmului cardiac accelerat (în special cu pacing), ca urmare a creșterii perioadei refractare a nodului atrioventricular ce protejează împotriva conducerii unui ritm rapid la ventriculi.
- Blocurile atrioventriculare pot fi determinate de ischemia miocardică acută sau de infarctul de miocard. Infarctul miocardic acut inferior poate conduce spre un bloc atrioventricular de grad III, de obicei la nivelul nodului atrioventricular și, prin alte mecanisme, via reflexului Bezold-Jarisch. Infarctul miocardic inferior este asociat de obicei cu un bloc atrioventricular de grad III, ca rezultat al ischemiei sau al necrozei.
- Modificările degenerative în nodul atrioventricular sau în ramurile fasciculului (de exemplu, fibroză, calcificare, infiltrat) sunt cele mai frecvente cauze ale blocurilor atrioventriculare de cauză nonischemică.
- Sindromul Lenegre este un bloc atrioventricular total dobândit, cauzat de fibroza și de calcificarea idiopatică a sistemului de conducere atrioventricular. În mod obișnuit, este întâlnit la vârstnici și frecvent este descris ca o degenerare senilă a sistemului de conducere și poate determina bloc atrioventricular de grad III. Modificările degenerative în sistemul de conducere atrioventricular au fost corelate și cu mutațiile genei canalelor de sodium SCN5A (mutații ale aceleiași gene pot cauza sindromul QT lung congenital, bloc atrioventricular de gradul III și sindromul Brugada).
- Bolile infiltrative miocardice, ce pot determina apariția blocurilor atrioventriculare, sunt sarcoidoza, mixedemul, hemocromatoza și calcificări progresive legate de calcificările anulare ale valvelor mitrală și aortică.
- Endocardita și alte infecții ale miocardului, cum ar fi boala Lyme cu o infiltrare activă a sistemului de conducere atrioventriculară, pot induce diverse grade de bloc atrioventricular.

- Bolile sistemice, cum ar fi spondilita anchilozantă și sindromul Reiter, pot afecta țesutul de conducere al NAV.
- Intervențiile chirurgicale (de exemplu, înlocuirea valvelor aortice, repararea unui defect congenital) sau alte proceduri terapeutice (ablația prin cateter la pacienții cu aritmii supraventriculare, ablația septală cu alcool la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) pot cauza apariția unor blocuri atrioventriculare. Pacienții cu transpoziția corectată a vaselor mari prezintă o deplasare anterioară a NAV și sunt predispuși la instalarea unui bloc atrioventricular total în timpul cateterizării cardiace sau a manipulării chirurgicale.
- Conducerea atrioventriculară poate fi influențată de o varietate de medicamente. Dintre cele mai comune, se descriu glicozidele digitale, beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu și alți agenți antiaritmici.

Mecanismul de apariție a blocurilor atrioventriculare

Blocul atrioventricular de gradul I și de gradul II Mobitz I sunt cauzate de o întârziere la nivelul nodulului atrioventricular. Blocul atrioventricular de gradul II Mobitz II este produs de un blocaj în fasciculul Hiss sau mai distal în sistemul de conducere. Blocul atrioventricular de grad III este cauzat de tulburări de conducere, iar blocul atrioventricular de gradul III de tulburări de conducere în NAV sau în sistemul Hiss-Purkinje. În cele mai multe cazuri, un ritm de scăpare este inițiat în ventriculi, cu complexe QRS largi și un ritm lent și regulat de 30-40/min. O localizare mai înaltă a blocului atrioventricular rezultă într-o localizare mai înaltă a pacemaker-ului ritmului de scăpare, cu un ritm de scăpare mai rapid (40 – 60/min în regiunea fasciculului Hiss) și complexe QRS mai înguste.

- Blocul atrioventricular de gradul I poate să apară la adulții sănătoși, iar incidența sa crește odată cu vârsta. La vârsta de 20 de ani, intervalul PR poate depăși 0,20 secunde la 0,5 – 2% din persoanele sănătoase. La vârsta de 60 de ani, mai mult de 5% dintre persoanele sănătoase au intervale PR ce depășesc 0,20 secunde.
- Blocul atrioventricular de gradul II Mobitz II apare rar la indivizii sănătoși, în timp ce blocul atrioventricular de gradul II Mobitz I (Wenckenbach) este observat la 1-2% dintre persoanele tinere sănătoase, în special în timpul somnului.
- Blocul atrioventricular de gradul III congenital este rar, aproximativ 1 caz la 20 000 de nașteri. Această formă de bloc atrioventricular, în absența unor anomalii structurale majore, este asociat cu prezența anticorpilor materni anti-Ro și anti (sunt autoanticorpi prezenți în organism în asociere cu un număr de boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren, sindromul overlap lupus eritematos sistemic – sindrom Sjogren; prezența acestor anticorpi la gravidele cu lupus eritematos sistemic este asociată cu risc crescut de apariție a lupusului eritematos neonatal la copii). Cel mai frecvent este diagnosticat între 18 și 24 de săptămâni de gestație și poate fi de gradul I, II sau III. Mortalitatea este de aproape 20%, iar cei mai mulți dintre copiii supraviețuitori necesită pacemaker.

Blocurile atrioventriculare nu sunt asociate, în general, cu o morbiditate majoră. Blocurile atrioventriculare de grade progresive produc o morbiditate și o mortalitate în

creștere. Ritmul cardiac lent observat în blocul atrioventricular de gradul III sau de gradul II Mobitz II poate determina episoade sincopale cu consecințe majore (de exemplu, traumatism cranian, fractură de șold), exacerbara insuficienței cardiace congestive sau a simptomelor de ischemie cardiacă ca urmare a debitului cardiac scăzut.

Tabloul clinic în blocurile atrioventriculare

Examenul clinic obiectiv al pacientului cu bloc atrioventricular de gradul I este normal. **Blocul atrioventricular de gradul I** nu se asociază cu o anumită simptomatologie și este descoperit întâmplător pe electrocardiogramă. Persoanele recent diagnosticate cu bloc atrioventricular de gradul I pot fi sănătoase cu un ton vagal crescut (de exemplu, atleții antrenaji) sau pot avea un istoric de infarct miocardic, sau miocardită. Blocul atrioventricular de gradul I mai poate reprezenta primul semn al unui proces degenerativ în sistemul de conducere atrioventriculară.

Blocul atrioventricular de gradul II este asimptomatic. Cu toate acestea, o parte dintre pacienți prezintă bradicardie, presincope sau sincope. Ultimele se observă mai ales în cazurile cu tulburări de conducere atrioventriculară mai avansate cum ar fi blocul atrioventricular de gradul II tip Mobitz II. Inclusiv medicamentele care afectează funcția nodului atrioventricular (de exemplu, digitalicele, beta-blocantele, blocante ale canalelor de calciu) pot fi implicate.

Blocul atrioventricular de gradul III este frecvent simptomatic prezentând oboseală, bradicardie importantă, cu excepția cazului în care blocul este localizat în porțiunea proximală a nodulului atrioventricular. Exacerbara bolii ischemice cardiace sau a insuficienței cardiace cauzate de bradicardia asociată blocului atrioventricular și reducerea debitului cardiac pot determina simptome clinice specifice (de exemplu, durere toracică anterioară, dispnee, confuzie, edem pulmonar acut). Undele „a” pot fi observate intermitent în pulsul venos jugular, atunci când atriul drept se contractă împotriva valvei tricuspide închise ca urmare a disociației atrioventriculare.

La pacienții cu bloc atrioventricular de gradul III pot fi amețeli, presincope și sincope. Episoadele sincopale, cauzate de ritmul cardiac scăzut, poartă numele de episoade Adams-Stokes. Pacienții cu bloc atrioventricular de gradul III pot asocia simptome ale infarctului miocardic care produce blocul sau apar în legătură cu debitul cardiac scăzut determinat de bradicardia asociată instalării bolii aterosclerotice coronariene avansate.

Investigațiile de laborator

- Nivelul electroliților și al medicamentelor (de exemplu, digitalicele) poate fi evaluat în cazul blocului atrioventricular de gradul II sau III atunci când se suspectează un nivel crescut al potasiului sau toxicitate medicamentoasă.
- În cazul în care blocul atrioventricular de gradul II sau III ar putea fi o manifestare a infarctului miocardic acut, se indică evaluarea enzimelor cardiace în dinamică.
- Dacă evaluarea clinică sugerează o boală sistemică, trebuie efectuate examenele de laborator specifice pentru infecție, mixedem sau boală a țesutului conjunctiv.

- Evaluarea ECG de rutină și monitorizarea cardiacă, cu aprecierea atentă a legăturii dintre undele P și complexe QRS, sunt testele standard ce duc la un diagnostic corect al blocurilor atrioventriculare (la tipurile de bloc atrioventricular sunt prezentate principalele modificări electrocardiografice pentru fiecare în parte).
- Identificarea episoadelor tranzitorii de bloc atrioventricular cu pauze bruște și/sau ritm cardiac lent ce determină episoade sincopale, poate necesita monitorizare Holter 24 de ore, multiple înregistrări ECG, înregistrări ECG ambulatorii și/sau de lungă durată.
- Testele electrofiziologice sunt indicate pacienților cu suspexție de bloc atrioventricular paroxistic drept cauză a unei sincope.

BLOCURILE INTRAVENTRICULARE

Definiție

Tulburări de conducere intraventriculară localizate la nivelul fascicului Hiss, fie pe ramura dreaptă, fie pe trunchiul comun al ramurii stângi, rezultând în **blocul de ramură dreaptă, respectiv, blocul de ramură stângă**.

Blocul major de ramură dreaptă (BRD) reprezintă blocarea conducerii intraventriculare pe ramura dreaptă a sistemului Hiss-Purkinje. Activarea ventriculului lui drept este întârziată față de activarea ventriculului stâng, cu alterarea secvenței normale de repolarizare cu modificări tipice în precordialele drepte.

Modificări ECG: complexul QRS lărgit $> 0,12s$, imagine „rSR' „ (rareori deflexiunea în jos nu coboară sub linia izoelectrică și avem imagine „M”) în V1 și V2, opoziție de fază terminală (ST subdenivelat și T negativ) în V1 și V2, S lărgit, adânc în V5 și V6.

Blocul major de ramură stângă (BRS) reprezintă blocarea conducerii intraventriculare pe ramura stângă a sistemului Hiss-Purkinje înainte de bifurcație cu activarea ventriculului stâng întârziată.

Criterii ECG:

- complexul QRS lărgit $> 0,12 s$, imagine „M” (rareori deflexiunea în jos coboară sub linia izoelectrică și avem imagine „rSR”) în V5 și V6, precum și aVL, DI;
- opoziție de fază terminală (ST subdenivelat și T negativ) în V5, V6, aVL, DI;
- S lărgit, adânc sau chiar aspect QS în V1 și V2.

Hemiblocurile reprezintă blocarea conducerii intraventriculare doar pe unul din cele două fascicule ale ramurii stângi. Ventriculul stâng se activează concomitent cu cel drept, dar după o altă direcție medie față de normal, cu modificări tipice în derivațiile planului frontal.

Clasificare:

- Hemibloc anterior stâng (este blocat fasciculul anterosuperior). Criterii ECG: QRS îngust ($< 0,12 s$), cu ax electric deviat la stânga (-45°) cu imagine „divergentă” în DI, DIII = RI, SIII.
- Hemibloc posterior stâng (este blocat fasciculul posteroinferior). Criterii ECG: QRS îngust ($0,12 s$), cu ax electric deviat la dreapta (peste $+110^\circ$) cu imagine „convergentă” în DI, DIII=SI, RIII.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013; 34: 2281–2329 doi:10.1093/eurheartj/eh150.
2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
3. Caproș N., Matcovschi S., Dumitraș T. et al. The frequency of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical*. 2016, vol. 51, p.106-109. ISSN 0041-6940
In: *Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical*. 2016, vol. 51, p.106-109. ISSN 0041-6940
4. Ginghină C., Călin C., Soare O, Stanciu P. Compendiu de ghiduri ESC prescurtate – Comitetul ESC pentru ghiduri de practică medicală pentru îmbunătățirea calității practice clinice și îngrijirii pacientului în Europa / (red.). – Ed. a 5-a. – București: Media Med Publicis, 2014 ESC prescurtate. 2014.
5. Grosu A., David L., Răducan A. et al. Fibrilația atrială la adult. Protocol clinic național PCN-60 Chișinău, 2017. 59 p.
6. Grosu A., David L., Răducan A. et al.. Aritmiile ventriculare și prevenția morții subite cardiace la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2017. 30 p.
7. Grosu A., Răducan A. Răcilă V. et al. Bradiaritmiile și stimularea cardiacă la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2017. 28 p.
8. Grosu A., David L., Palii I. Tahicardii supraventriculare. Protocol clinic național. Chișinău. 2021.62 p.
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893-2962.
10. Mann D., Zipes P., Libby P., Bonou R. Braunwald’s Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th Edition. Saunders. 2015.2040 pps.
11. Priori S. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. Ghidurile ESC 2015 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace. Grupul Operativ pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenția morții subite cardiace al Societății Europene de Cardiologie (ESC), *Romanian Journal of Cardiology*. Vol. 26, No. 4, 2016, 499-597.
12. Scharf C., Duru F. Arrhythmias. In: Siegenthaler W. with contributions by Aeschlimann A., Baechli E., Bassetti C. et al. *Differential diagnosis in internal medicine from symptom to diagnosis*. 2007, Georg Thieme Verlag, 1104 pps.
13. Zipes D., Camm J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006; 114: e385-e484.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Definiție

Hipertensiune arterială (HTA) persistentă egală sau mai mare ca 140/90 mmHg în repaus la persoanele adulte luate în condiții de cabinet medical.

Conform rezultatelor studiilor clinice, specialiștii europeni au rezumat valoarea prag a presiunii arteriale sistolice normale la 140 mmHg și diastolice la 90 mmHg, la care beneficiile unui tratament hipertensiv depășesc riscurile acestuia.

Fiziopatologie

Hipertensiune arterială primară reprezintă 90% din totalul HTA. Cauza nu este cunoscută, dar există o serie de factori ce contribuie la instalarea HTA esențiale printre care factorii: genetici, de mediu, neurogeni, neuromorali, hemodinamici.

Factorii genetici – anumite variante genetice cu rol în apariția acestei afecțiuni. Epidemiologic s-a dovedit frecvența mai înaltă a HTA în familiile cunoscute cu HTA.

Factorii de mediu – consumul de sare mai mare decât cantitatea necesară zilnică (6g/zi), consumul de alcool în exces, fumatul, sedentarismul și obezitatea.

Factorii neurogeni – anumite structuri nervoase centrale implicate precum hipotalamusul, centrul vasomotor bulbar, nucleii tractului solitar, sistemul nervos simpatic, baroreceptori. Toate aceste structuri inițiază, mențin și influențează progresia HTA.

Factorii neuromorali – sistemul RAA (renină-angiotensină-aldosteron) este mecanismul principal de reglare a cantității de sare și de apă din organism. Alte sisteme implicate sunt: sistemul bradikinin-kinină, medulina, hiperinsulinemie.

Factorii hemodinamici – debitul cardiac și rezistența vasculară periferică, ce cresc odată cu evoluția bolii.

Clasificarea HTA în funcție de etiologie:

- I. Hipertensiune arterială primară (esențială):** boală cu etiologie neidentificată definitiv, care se stabilește prin excluderea unor cauze certe de majorare a valorilor tensiunii arteriale și a maladiilor, care ar putea genera instalarea hipertensiunii arteriale.
- II. Hipertensiune arterială secundară:** reprezintă un sindrom din cadrul maladiilor cu etiologie bine determinată: renale, endocrine, neurologice, cardiovasculară, în sarcină și în unele intoxicații.

Paterne ale HTA:

- **Hipertensiune sistolică izolată:** tensiunea arterială sistolică persistent egală sau mai mare decât 140 mmHg, tensiunea arterială diastolică egală sau mai mică decât 89 mmHg constituie o particularitate a tensiunii arteriale la vârstnici.
- **Hipertensiune izolată de cabinet sau hipertensiune „de halat alb”:** trebuie diagnosticată când tensiunea arterială măsurată în cabinet este $\geq 140/90$ mmHg

la minimum trei determinări. La unii pacienți (aproximativ 15% din populația generală), TA de cabinet este crescută persistent, în timp ce tensiunea arterială pentru 24 ore sau TA măsurată la domiciliu sunt în limite normale.

Clasificarea HTA secundare

- Renală:
 - Renoparenchimatoasă
 - Renovasculară
- Endocrină
- Neurogenă
- Cardiovasculară
- Exogenă
- De sarcină
- Sindromul de apnee în somn (SAS) de tip obstructiv

Renoparenchimatoasă

- Glomerulonefrită
- Pielonefrită cronică
- Nefropatie diabetică
- Nefropatie interstițială medicamentoasă
- Nefropatie în bolile de sistem, în gută
- Nefrolitiază, nefropatie obstructivă
- Polichistoză renală
- Tuberculoză renală
- Boli renale congenitale
- Tumori renale

Renovasculară

- Ateroscleroza stenoizantă a arterelor renale
- Displazia fibromusculară a arterelor renale
- Aortoarterită nespecifică
- Tromboembolii ale arterelor renale
- Nefroptoză
- Anomalii congenitale ale arterelor renale (hipoplazie, anevrism)
- Compresiune externă a arterelor renale

Endocrină

- Aldosteronism primar (sindrom Conn)
- Feocromocitom
- S-mul Cushing
- Acromegalie
- Tireotoxicoză
- Hiperparatireoză
- Tumori secretante de renină

Cardiovasculară

- Ateroscleroza aortei
- Coarctarea aortei
- Insuficiență aortală severă
- Persistența canalului arterial
- Sindrom hiperkinetic β -adrenergic
- Fistule arteriovenoase
- Eritemie

Neurogenă

- Tumori cerebrale
- Traumatism cerebral
- Encefalite
- S-m diencefalic
- Hemoragii subarahnoidale
- Stenoza arterelor cerebrale cu ischemia creierului
- Neurita nervului glosfaringian
- Sindromul Guillain-Barre

Exogenă

- Intoxicație cu metale (plumb)
- Utilizare de contraceptive orale
- Glicocorticoizi, mineralocorticoizi

De sarcină

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindromului hipertensiv

Întâlnite mai des:

1. Hipertensiunea arterială esențială.
2. Bolile renoparenchimotoase (2-6% din numărul total al cazurilor de HTA).
3. Bolile renovasculare: stenoza uni- sau bilaterală de arteră renală (2- 4,0%).
4. Hiperaldosteronismul primar (0,5%).
5. Sindromul de apnee în somn (SAS) – circa 30% dintre pacienții hipertensivi suferă de SAS și circa 50% dintre pacienții cu SAS sunt hipertensivi.
6. Feocromocitomul (0,1 – 0,2%).
7. Sindromul Cushing (0,1 – 0,2%).
8. Hipertiroidismul.
9. Hipotiroidia.

Întâlnite mai rar:

1. Hiperparatiroidismul.
2. Acromegalia.

3. Hiperplazia adrenală congenitală.
4. Tumorile secretante de renină.
5. Hipertensiunea arterială la vârsnici.
6. Coarctăția de aortă.
7. Insuficiența aortală.
8. Hipertensiunea arterială exogenă (utilizare de licorice, estrogeni, eritropoietină, ciclosporină, anorexigene, antidepresive triciclice, antiinflamatoare nesteroidiene).
9. Meningoencefalitele.
10. Sindromul Guillain-Barre.
11. Hipertensiunea arterială în sarcină.
12. Intoxicația cu plumb.
13. Porfirie acută.
14. Sindromul Liddle.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROM HIPERTENSIV

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Stabilirea diagnosticului de HTA include pași obligatori inițiali: determinarea gradului HTA, investigarea obligatorie a factorilor de risc, a diabetului zaharat, a sindromului metabolic, a afectării organelor-țintă în HTA și a condițiilor clinice asociate.

Criteriul major de diagnostic al HTA esențiale este valoarea TA persistent egale sau mai mari de 140/90 mmHg, în repaus, la persoanele adulte în condiții de cabinet medical. Se stabilește prin excluderea unor cauze certe de majorare a valorilor tensiunii arteriale și a maladiilor, care ar putea genera instalarea hipertensiunii arteriale. Valorile inițiale ale TA trebuie confirmate prin cel puțin două măsurări la oficiul medicului. Pentru estimarea corectă a valorilor tensionale este importantă măsurarea TA în condiții standard.

Anamneza cu evaluarea antecedentelor personale și eredocolaterale include:

- Durata și nivelul creșterii TA, înregistrate anterior;
- Elemente de hipertensiune secundară:
 - antecedente eredocolaterale de boală renală (rinichi polichistic);
 - boală renală, infecție a tractului urinar, hematurie, abuz de analgezice (afecțiune renală parenchimatooasă);
 - ingestie de medicamente/substanțe: contraceptive orale, carbenoxolonă, decongestante nazale;
 - cocaină, amfetamine, steroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, eritropoietină, ciclosporină;
 - episoade de transpirație, cefalee, anxietate, palpitații (feocromocitom);
 - episoade de slăbiciune musculară și tetanie (aldosteronism);

- Factori de risc: antecedente personale și eredocolaterale de hipertensiune și afecțiune cardiovasculară, dislipidemie, antecedente personale și eredocolaterale de diabet zaharat, fumat, obezitate, gradul de sedentarism, sforăit, apnee în somn (informații și de la partenerul de viață), tipul de personalitate.

Examenul clinic trebuie orientat către evidențierea factorilor de risc adițional, semnelor sugestive pentru hipertensiune secundară, precum și a leziunilor organelor-țintă. Circumferința abdominală se va măsura în poziția verticală a pacientului. De asemenea se va obține greutatea și înălțimea pentru a calcula indicele de masă corporală printr-o formulă standard ($IMC = \text{kg}/\text{m}^2$).

Măsurarea tensiunii arteriale în condiții de ambulatoriu și la domiciliu

TA în condiții de ambulatoriu

- Deși TA măsurată în cabinet sau în spital ar trebui utilizată ca referință, TA măsurată în ambulatoriu ar putea îmbunătăți predicția riscului cardiovascular la pacienții netratați și tratați.
- Valorile normale sunt diferite pentru TA de cabinet și ambulatorie.
- Monitorizarea ambulatorie pe 24 ore a TA trebuie luată în considerare în caz de:
 - variabilitate marcată a TA de cabinet în cursul aceleiași consultații sau la consultații diferite;
 - TA de cabinet crescută la subiecți cu un risc cardiovascular total scăzut;
 - o discrepanță marcată între valorile TA măsurate în cabinet și la domiciliu;
 - rezistență la tratamentul medicamentos;
 - episoade hipotensive, mai ales la pacienții vârstnici și la cei diabetici;
 - TA de cabinet crescută la gravide și suspecție de preeclampsie.

TA la domiciliu

Autoevaluarea TA la domiciliu are valoare clinică și prognostică.

Aceste determinări au scopul de a:

- furniza mai multe informații despre efectul hipotensiv al tratamentului la concentrație serică minimă și, ca urmare, despre acoperirea terapeutică de-a lungul intervalului de timp dintre doze;
- îmbunătăți complianța pacientului la regimurile terapeutice;
- exclude dubiile despre informațiile date de măsurarea TA în ambulatoriu.

Automăsurarea TA la domiciliu ar trebui descurajată atunci când:

- induce anxietate pacientului;
- determină automodificarea regimului terapeutic;
- valorile normale sunt diferite pentru TA de cabinet și cea măsurată la domiciliu.

Simptome și semne care sugerează existența leziunii de organ:

- factori personali, familiali și de mediu.
- creier și ochi: cefalee, vertij, tulburări vizuale, atacuri ischemice tranzitorii, deficit motor sau senzitiv, sufluri la nivel carotidian, deficit motor sau senzitiv;

- retină: anomalii la examenul fundului de ochi
- cord: palpitații, durere precordială, dispnee, localizarea și caracteristicile șocului apexian, aritmie, galop ventricular, raluri pulmonare, edeme periferice;
- rinichi: sete, poliurie, nicturie, hematurie;
- artere periferice: extremități reci, claudicație intermitentă, absența, reducerea sau asimetria pulsului, leziuni ischemice cutanate;
- terapie antihipertensivă anterioară:
- medicamente utilizate, eficacitatea acestora și reacțiile adverse raportate.

Investigații paraclinice obligatorii (de rutină)

Glicemia *à jeun*, colesterolul total seric, LDL-colesterol seric, HDL-colesterol seric, trigliceride serice *à jeun*, acid uric seric, creatinina serică, hemoglobina și hematocritul, analize urinare (completate prin microalbuminurie prin dipstick și examenul microscopic), electrocardiograma, potasiemia, clearance-ul creatininei estimat sau rata filtrării glomerulare.

Investigații recomandate

Ecocardiografia, ultrasonografia carotidiană 2D duplex, ultrasonografia arterelor periferice/abdominale, monitorizarea Holter în caz de aritmii, testul de efort, proteiuria cantitativă, viteza undei pulsului, Indicele gleznă-braț, examenul fundului de ochi, testul de toleranță la glucoză (dacă glicemia *à jeun* > 5,6 mmol/l (100 mg/dl)), hemoglobina A1c (dacă glicemia *à jeun* > 5,6 mmol/l (100 mg/dl) sau diabet diagnosticat anterior, monitorizarea TA ambulatorii timp pe 24 de ore și la domiciliu.

Investigații complementare

Evidențierea suplimentară a leziunilor cerebrale, cardiace, renale și vasculare – obligatorie în hipertensiunea complicată. Evidențierea hipertensiunii secundare, când aceasta este sugerată de antecedente, examenul fizic. Măsurarea reninei, aldosteronului, corticosteroizilor, catecolaminelor plasmatice, urinare. Arteriografie, ecografie renală și suprarenală, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară.

Identificarea leziunilor subclinice ale organelor-țintă

Semnele afectării organelor-țintă trebuie căutate cu atenție, prin metode adecvate:

1. Cord – *electrocardiograma* trebuie să facă parte din toate evaluările de rutină ale subiecților cu HTA, pentru a detecta hipertrofia ventriculară stângă, tipurile de suprasolicitare, ischemia și aritmiile.

Ecocardiografia este recomandată pentru detecția mai sensibilă a hipertrofiei ventriculare stângi. Modelele geometrice pot fi definite ecocardiografic, dintre acestea hipertrofia concentrică având prognosticul cel mai prost. Disfuncția diastolică poate fi evaluată prin eco-Doppler transmitral.

2. Vase sanguine – *evaluarea ultrasonografică* a arterelor carotide este recomandată pentru detecția hipertrofiei vasculare sau a aterosclerozei asimptomatice. Îngroșarea arterelor mari (ea determină apariția hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici) poate fi măsurată prin viteza undei pulsului. Un indice gleznă-braț scăzut semnalează o afecțiune periferică avansată.

3. Rinichi – diagnosticul de afectare renală legată de hipertensiune bazat pe identificarea funcției renale reduse sau a excreției urinare crescute de albumină. Estimarea funcției renale se face pe baza creatininei serice, a ratei filtrării glomerulare sau a clearance-ului creatininei. Proteinuria trebuie căutată la toți pacienții hipertensivi prin metoda calitativă și dacă testul este pozitiv, atunci se va determina proteinuria nictemerală.

4. Examenul fundului de ochi este recomandat numai în hipertensiunea severă și la pacienții tineri. Hemoragiile, exsudatele retiniene și edemul papilar, prezente numai în hipertensiunea severă, sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut.

5. Creier. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografia computerizată (CT) pentru detectare de infarcte cerebrale silențioase, lacunare, microhemoragii și leziuni ale substanței albe.

Calcularea riscului adițional pentru pacienții cu hipertensiune arterială

Riscul cardiovascular este stratificat în patru categorii. Riscul mic, moderat, înalt și foarte înalt se referă la riscul de evenimente cardiovasculare fatale și nefatale la 10 ani. Termenul „adițional”, indică faptul că pentru toate categoriile riscul este mai mare decât media.

- 1. Factori care condiționează riscul adițional** nivelul TA sistolice și diastolice $\geq 140/90$ mmHg, nivelul tensiunii pulsatile (la vârstnici) ≥ 60 mmHg, vârsta (B ≥ 55 ani; F ≥ 65 ani), fumatul, dislipidemia: Colesterol total $> 4,9$ mmol/l (190mg/dl) sau LDL-colesterol > 3 mmol/l (115 mg/dl) sau HDL-colesterol: B < 1 mmol/l (40mg/dl), F $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl) sau: trigliceride $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl), glicemia à jeun 5,6-6,9 mmol/l (102-125mg/dl), testul de toleranță la glucoză alterat, obezitatea de tip abdominal (circumferința abdominală > 102 cm la bărbați, > 88 cm la femei), IMC ≥ 30 kg/m², istoric familial de afecțiune cardiovasculară prematură (B < 55 ani; F < 65 ani).
- 2. Semne de afectare subclinică a organelor-țintă (AOȚ):**
 - HVS electrocardiografic (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440 mm/ms) sau
 - HVS ecocardiografic (IMMVS B ≥ 115 g/m², F ≥ 95 g/m²)
 - Dovezi ultrasonografice de îngroșare a peretelui carotidian (IMT $> 0,9$ mm) sau placă aterosclerotică
 - Viteza carotido-femurală a undei pulsului > 10 m/s
 - Indicele tensional gleznă/braț $< 0,9$
 - Creșterea ușoară a creatininei serice: B:115-133 μ mol/l (1,3-1,5 mg/dl); F: 107-124 μ mol/l (1,2-1,4 mg/dl)
 - Rata estimată a filtrării glomerulare scăzută (< 60 ml/min/1,73 m²) sau clearance-ul creatininei scăzut (< 60 ml/min)
 - Microalbuminuria 30-300 mg/24 h sau raportul albumină/creatinină: ≥ 22 (B); sau ≥ 31 (F) mg/g creatinină ($\geq 2,5$ (B); sau $\geq 3,5$ (F) mg/mmol creatinină)

3. Diabet zaharat:

- Glicemia à jeun ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) la măsurători repetate sau
- Glicemia postprandială > 11 mmol/l (198mg/dl)
- Hemoglobina glicolizată (HbA1c) $> 7\%$

Sindromul metabolic este caracterizat prin prezența a trei din cinci factori de risc, printre care obezitatea de tip abdominal, glicemia *à jeun* alterată, TA $> 130/85$ mmHg, HDL-colesterol scăzut și hipertrigliceridemie. Subiecții cu sindrom metabolic au de asemenea o prevalență mai mare a microalbuminuriei, hipertrofiei ventriculare stângi și rigidității arteriale decât cei fără sindrom metabolic. Riscul lor cardiovascular este înalt și șansa de a dezvolta diabet este marcat crescută.

4. Afecțiuni cardiovasculară sau renală constituită – condiții clinice asociate:

- Afecțiuni cerebrovasculară: accident vascular cerebral (AVC) ischemic, hemoragie cerebrală, accident ischemic tranzitoriu
- Afecțiuni cardiacă: infarct miocardic, angină pectorală, revascularizare coronariană, insuficiență cardiacă
- Afecțiuni renală: nefropatie diabetică; disfuncție renală (creatinina serică B > 133 , F $> 124\mu\text{mol/l}$); proteinurie (> 300 mg/24 h)
- Arteriopatie periferică
- Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, edem papilar.

Criterii de risc înalt/ foarte înalt în HTA

- TAs ≥ 180 mmHg și/sau TAd ≥ 110 mmHg
- TAs > 160 mmHg cu TAd scăzută (< 70 mmHg)
- Diabet zaharat
- Sindrom metabolic
- ≥ 3 factori de risc cardiovascular
- Unul sau mai multe dintre următoarele afectări subclinice ale organelor-țintă: hipertrofia ventriculului stâng electrocardiografic sau ecocardiografic (în special concentrică)
- Prezența ultrasonografică a îngroșării peretelui arterelor carotide sau a plăcii aterosclerotice
- Rigiditatea arterială crescută
- Creșterea moderată a creatininei serice
- Reducerea ratei filtrării glomerulare sau a clearanceului creatininei estimate
- Microalbuminuria sau proteinuria
- Afecțiuni cardiovasculară sau renală constituită

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

Definiție: reprezintă un sindrom din cadrul maladiilor renale, endocrine, neurologice, cardiovasculare, în sarcină și în unele intoxicații, având astfel o etiologie bine determinată

Evaluarea inițială a unui pacient hipertensiv sugestiv cu HTA secundară ar trebui să cuprindă:

- o anamneză completă, compusă din:

- antecedente heredocolaterale de boală renală (boala polichistică renală);
- antecedente personale patologice de boală renală (boala renală cronică, litiază renală, pielonefrite, glomerulonefrite), abuz de analgezice (HTA renoparenchimotoasă);
- tratamentul cu contraceptive orale, abuz de picături nazale, AINS, steroizi, cocaină, amfetamină, eritropoietină, ciclosporină.
- identificarea simptomatologiei sugestive:
 - creșteri episodice ale TA asociate cu cefalee, palpitații, transpirații, senzație de constricție toracică, anxietate (feocromocitom);
 - sforăit, hipersomnolență diurnă, somn neodihnit, cefalee matinală, treziri nocturne frecvente cu nicturie (SAS);
 - episoade de tetanie și de slăbiciune musculară (hiperaldosteronism).
- la examenul clinic trebuie avut în vedere:
- aspectul fizic:
 - dacă pacientul prezintă obezitate faciotronculară, facies de lună plină, vergeturi roșiatice, hipotrofie musculară – pentru sindromul Cushing;
 - dacă rinichiul are dimensiuni crescute la palpare – pentru rinichiul polichistic;
 - semne cutanate de neurofibromatoză (feocromocitom), auscultația unor sufluri precordiale sau interscapulovertebrale – pentru insuficiența aortică sau coarctația de aortă;
 - cercetarea suflurilor abdominale la toți pacienții cu ateroscleroză sistemică – pentru stenoza de artere renale;
 - puls femural diminuat și tardiv asociat cu TA crescută la nivelul membrelor superioare și scăzută la nivelul membrelor inferioare – pentru coarctația de aortă.

Elementele-cheie care cresc suspecția unei posibile cauze secundare a HTA:

- debut la vârstă foarte tânără, uneori sub 20 de ani
- antecedente de afecțiuni renale
- modificarea aspectului fizic al pacientului
- episoade de tetanie și de slăbiciune musculară
- TA > 180/110 mmHg, uneori refractară la tratament
- afectare precoce de fund de ochi > gradul 2
- creatinina serică > 1,5 mg/dl, apărută curând după debutul HTA
- semne precoce de hipertrofie ventriculară stânga (HVS) sau cardiomegalie
- variații mari ale TA, tremur, tahicardie, transpirații
- senzație de constricție toracică, anxietate
- sforăit, somnolență diurnă, cefalee matinală, treziri nocturne frecvente cu nicturie (sindrom de apnee în somn)
- răspuns slab la un tratament care în mod uzual este eficient
- utilizarea unor medicamente sau substanțe (alcool, droguri) care pot crește valorile tensionale
- sarcină
- utilizare nepotrivită a anticoncepționalelor.

Investigațiile de laborator cele mai utile:

- hemogramă completă, uree, creatinină serică (cu evaluarea ratei de filtrare glomerulară, RFG), acid uric seric, glicemie *a jeun*, profil lipidic (colesterol total, HDL și LDL-colesterol, trigliceride), sodiu și potasiu seric; examenul sumar de urină: urmărind existența hematuriei, leucocituriei și proteinuriei, prezența glucozei în urină; scăderea RFG; dozările hormonale:
- hormonii tiroidieni (TSH, FT3, FT4, ATPO) – în suspiciunea de distiroidie, metanefrinele plasmatiche libere – pentru diagnosticul de feocromocitom, aldosteronul plasmatic și renina în condiții standard și calculul raportului aldosteron/renină – pentru hiperaldosteronismul primar, determinarea excreției urinare de cortizol/24 ore (valoarea peste 110 mmol (40 μg) – înalt sugestivă pentru sindrom Cushing).
- examenele imagistice de prima intenție:
 - pentru HTA renoparenchimatoasă – ecografia renală, în cadrul căreia se observă forma, dimensiunile rinichilor, grosimea corticalei, obstrucții de tract urinar, tumori renale;
 - pentru HTA renovasculară (stenoza de arteră renală) – ecografia Doppler de artere renale, determinându-se indicele de rezistivitate.

Ulterior se mai pot recomanda ca investigații suplimentare:

- CT abdominală cu substanță de contrast; are dezavantajul nefrotoxicității substanței de contrast.
- AngioIRM cu substanță de contrast, cu sensibilitate și specificitate bună și nefrotoxicitate redusă.
- Angiografia reprezintă standardul de aur în confirmarea diagnosticului de stenoză de artere renale.
- Examenul CT sau IRM abdominal cu substanță de contrast, util în diagnosticarea tumorilor suprarenale.
- Ecocardiografia, pentru diagnosticul coarctației de aortă.
- Polisomnografia, pentru suspiciunea de sindrom de apnee în somn.

BOLILE RENOPARENCHIMATOASE

Toate bolile renale pot cauza hipertensiune arterială secundară. Sunt cele mai frecvente forme de HTA secundară (2-6% din numărul total al cazurilor de HTA). Cele mai frecvente cauze sunt nefropatia diabetică (42,9%), a doua cea mai frecventă glomerulonefrita cronică (25,6%) și a treia nefroscleroza (9,4%).

Pot fi provocate de: chisturi renale, boală polichistică, uropatie obstructivă (inclusiv prin litiază renală), tumori renale, pielonefrite cronice. Istoricul de infecții de tract urinar, de obstrucție, hematuria, abuzul de analgezice, istoricul familial de rinichi polichistic pot atrage atenția asupra unei astfel de patologii. Peste 80% dintre pacienții cu boala renală cronică (BRC) au HTA, fie că e vorba despre HTA secundară, fie de HTA inițial esențială, ulterior complicată de BRC. În general, HTA secundară este mai severă în cazul afecțiunilor glomerulare, decât în cele interstițiale. Uneori nu se poate stabili dacă afecțiunea inițială a fost HTA sau boală renală. Primele semne, care indică o afectare renală, sunt: proteinuria >1000 mg/zi și modificarea sedimentului urinar. Ecografia are indicație de prima intenție.

Pacienții cu **glomerulonefrită cronică** dezvoltă frecvent hipertensiune arterială încă din stadiul incipient. Tensiunea arterială crește în continuare cu progresia disfuncției renale și apare la aproape toți pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal. Hipertensiunea arterială se observă mai des la exacerbarea rezultatelor biopsiei renale. Aceasta poate fi cauzată de expansiunea fluidului corporal ca urmare a retenției Na (sensibilitate crescută la sare), activarea necorespunzătoare a sistemului RA și implicarea sistemului nervos simpatic.

În cazul **tulburărilor interstițiale renale**, pielonefrită cronică tipică, hipertensiunea arterială este observată rar într-un stadiu incipient și apare numai după ce disfuncția renală a progresat, spre deosebire de bolile glomerulare, cum ar fi glomerulonefrita și nefropatia diabetică. Este a șasea boală cea mai frecventă care duce la starea renală finală (0,8%), ca urmare a glomerulonefritei progresive rapide. Presiunea capilară glomerulară este în general normală sau scăzută, iar nivelul proteinelor urinare este scăzut.

Pielonefrita cronică prezintă adesea câteva simptome, spre deosebire de pielonefrita acută. Rareori prezintă simptomele cauzate direct de infecții ale tractului urinar și de bacteriuria asimptomatică. Simptomele tractului urinar inferior, cum ar fi polakiuria, disconfortul regiunii lombare laterale sau dorsale și febră ușoară intermitentă pot fi singurele constatări. Dacă progresează leziunea tubulointerstițială, se dezvoltă hipertensiunea arterială, pierderea de Na, afectarea capacității de concentrare a urinei, hiperkaliemia și acidoza. Din punct de vedere clinic, deoarece capacitatea de concentrare a urinei este redusă, pacienții sunt susceptibili să dezvolte deshidratare. Hipertensiunea apare numai după ce disfuncția renală a progresat considerabil. Dacă nivelul proteinei urinare este de 1 g/1 sau mai mare, glomeruloscleroza focală, bazată pe leziuni tubulointerstițiale, este posibilă.

Polichistoza (PKD) renală este o boală în care un număr mare de chisturi se dezvoltă în rinichi bilateral. Genele responsabile pentru PKD sunt PKD1 (brațul scurt al cromozomului 16) și PKD2 (brațul lung al cromozomului 4); boala este moștenită autozomal dominant la majoritatea pacienților și rareori autozomal recesiv. PKD1 reprezintă 80-90% din boală, iar PKD2 restul. Hipertensiunea arterială se observă la aproximativ 60% dintre pacienți într-un stadiu incipient, când funcția renală rămâne normală, și apare la toți pacienții cu insuficiență renală în stadiul terminal. Chisturile înlocuiesc vasele de sânge, provocând ischemia în țesuturile renale locale și produc creșterea secreției de renină, implicată în apariția HTA. Confirmarea prezenței multor chisturi în rinichi prin tomografie cu ultrasunete sau CT este necesară pentru diagnosticare.

Momente-cheie:

- HTA renală apare în tulburări renale parenchimale și este una dintre cele mai frecvente forme de HTA secundară.
- HTA apare la un stadiu incipient al tulburărilor glomerulare, în stadiul terminal al tulburărilor interstițiale renale și la o etapă timpurie în tulburările tubulointerstițiale.
- În tulburările glomerulare (glomerulonefrita și nefropatia diabetică), presiunea capilară glomerulară crește în general, iar nivelul proteinelor urinare rămâne ridicat.
- În tulburările interstițiale renale (pielonefrită) și nefroscleroza hipertensivă, presiunea capilară glomerulară este în general normală sau scăzută, iar nivelul proteinelor urinare redus.

BOLILE RENOVASCULARE

HTA determinată de obstrucția unei artere renale, denumită și HTA renovasculară, este o formă de HTA secundară potențial curabilă. De obicei sunt pacienți cu forme severe de HTA, aparent cu HTA rezistentă la tratament, însoțită de deteriorarea funcției renale. Cam 50% dintre pacienții cu HTA renovasculară prezintă un suflu anormal la nivel abdominal sau în flanc.

HTA renovasculară este hipertensiunea cauzată de stenoză sau de obstrucția arterei renale și se observă la aproximativ 1% dintre pacienții hipertensivi. Mecanismul său etiologic este activarea sistemului RA prin reducerea presiunii perfuziei renale. Cea mai frecventă cauză a stenozei arterei renale este ateroscleroza, frecventă la vârstnici, urmată de displazia fibromusculară, care apare mai frecvent la tineri. HTA renovasculară poate fi cauzată și de malformații congenitale, disecția aortică, comprimarea arterei renale de către masele extrarenale și de tromboembolism. Stenoza este unilaterală sau bilaterală. Ateroscleroza apare, de obicei, la originea arterei renale, în timp ce displazia fibromusculară la nivelul părții mediane și distale.

Există două tipuri de patologii care duc la obstrucția arterelor renale:

- persoane vârstnice cu boală aterosclerotică, când o placă aterosclerotică obstruează artera renală, de obicei la originea acesteia;
- persoane cu displazie fibromusculară, uzuală la femei tinere de rasă albă.

Ateroscleroza arterei renale sugerează o arterioscleroză sistemică avansată și este adesea complicată de alte boli vasculare aterosclerotice. Conform rapoartelor din Japonia, stenoza arterei renale a fost dezvăluită prin autopsie în 7-27% din cazuri. Displazia fibromusculară are subtipuri, cum ar fi îngroșarea intimală și mediană, și poate fi însoțită de alte leziuni ale stenozei vasculare. Sindromul aortic este însoțit de constatări de inflamație, stenoză sau dilatare a altor vase mari, și de diferențele laterale sau verticale ale tensiunii arteriale.

HTA renovasculară se caracterizează prin evoluția spre hipertensiune malignă. Funcția renală poate fi normală, dar este afectată dacă stenoza există bilateral. Insuficiența renală cauzată de stenoza bilaterală a arterelor renale se numește nefropatie ischemică. Nefropatia ischemică reprezintă aproximativ 10% din bolile subiacente ale insuficienței renale în stadiul terminal, cauzează progresia rapidă a leziunilor renale la vârstnici și poate duce la edem pulmonar.

Leziunile sunt frecvent bilaterale și afectează zonele distale ale arterelor renale. Ecografia, ecografia Doppler, angiografia IRM sunt investigații extrem de utile, mai ales dacă se pune problema de a decide intervenția chirurgicală.

Momente-cheie:

1. HTA renovasculară este hipertensiunea cauzată de stenoză sau de obstrucție a arterei renale și se observă la aproximativ 1% dintre toți pacienții hipertensivi. Cauza sa principală este ateroscleroza la pacienții de vârstă mijlocie și vârstnici, și displazia fibromusculară la pacienții mai tineri. HTA renovasculară aterosclerotică este adesea complicată de alte boli vasculare, cum ar fi boala cardiacă ischemică, bolile arteriale carotide și periferice. Stenoza/obstrucția arterei renale bilaterale determină insuficiență renală progresivă numită nefropatie ischemică.

2. HTA renovasculară apare adesea ca hipertensiune severă sau rezistentă. Sufleurile vasculare abdominale, diferențele laterale în mărimea rinichilor, disfuncția renală și hipopotasemia sunt indicii pentru diagnostic, dar nu sunt observați la toți pacienții. În cazul în care funcția renală se deteriorează după administrarea unui inhibitor al sistemului imunitar, se suspectează afectare bilaterală.
3. Angiografia CT, angiografia cu rezonanță magnetică și arteriografia renală sunt importante pentru diagnosticul definitiv al HTA renovasculare.

Scintigrafia renală (renografia) este utilă pentru evaluarea funcției renale divizate și a diferenței laterale în fluxul sangvin renal. În cazul încărcării cu captopril, diferența dintre laturile stenozate și cele intacte devine mai clară. Măsurarea activității reninei în plasmă se indică înainte și după administrarea de captopril. Activitatea reninei în plasmă crește, de obicei, la pacienții cu stenoză unilaterală a arterelor renale, dar este ocazional normală la pacienții cu un curs clinic lung și la cei cu stenoză bilaterală. Hipertensiunea arterială este considerată rezultatul stenozei arterei renale dacă activitatea reninei în plasmă pe partea stenozată este de ½ de ori mai mare decât pe cea intactă.

Ultrasonografia cu Doppler renal este utilă atât pentru screeningul morfologic, cât și pentru cel funcțional. Stenoza arterei renale este evaluată prin detectarea indicelui de rezistență în fluxul sangvin la originea arterei renale și în arterele segmentare și interlobulare ale rinichiului. Angiografia CT și angiografia cu rezonanță magnetică au fost raportate a fi utile, dar indicarea ambelor examinări trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu funcție renală redusă. Examinarea morfologică confirmată se face prin aortografie sau arteriografie.

HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

Hiperaldosteronismul primar reprezintă secreția excesivă de aldosteron ca urmare a unei tulburări adrenale și nu a excesului de renină. În hiperaldosteronismul primar, expansiunea volumului extracelular și hipertensiunea determină supresia secreției de renină. Sediul producției de aldosteron este în mai mult de jumătate din cazuri un adenom adrenal (de regulă de mici dimensiuni, < 2 cm), iar în restul cazurilor hiperplazia adrenală bilaterală (așa-numitul hiperaldosteronism idiopatic). Poate apărea la orice vârstă, dar cel mai frecvent între 30 și 50 de ani. Prevalența reală a hiperaldosteronismului este de 10% dintre pacienții hipertensivi, reprezentând astfel cea mai frecventă cauză de hipertensiune arterială secundară endocrină. Mineralocorticoizii acționează la nivelul tubului contort distal, unde stimulează reabsorbția sodiului și a apei libere concomitent cu excreția potasiului și protonilor. Consecința este creșterea volumului extracelular și a presiunii arteriale, dar și scăderea kaliemiei – elemente ce vor fi regăsite în tabloul clinic al hiperaldosteronismului.

Elementele clinice care descriu clasic hiperaldosteronismul primar sunt hipertensiunea și hipokaliemia, dar hipokaliemia nu este prezentă la toți pacienții și nu este severă decât în cazuri rare și doar atunci se manifestă prin slăbiciune musculară, până la paralizie hipokaliemică, crampe musculare, poliurie/polidipsie. Hipertensiunea este una de fond, iar paroxismele nu sunt caracteristice. Pacienții cu hiperaldosteronism dezvoltă hipertrofie ventriculară stângă și insuficiență cardiacă mai

rapid decât pacienții cu hipertensiune esențială. A fost demonstrat că aldosteronul are acțiune profibrotică și crește stresul oxidativ, determinând fenomene de remodelare vasculară și cardiacă. Hiperaldosteronismul primar este o cauză frecventă de hipertensiune rezistentă la tratament și ar trebui considerat ca diagnostic posibil la orice pacient cu hipokaliemie ușoară spontană sau hipokaliemie severă după administrarea unor doze uzuale de diuretice.

Tabloul biochimic clasic descris asociază natriemie normală cu hipokaliemie și hiperkaliurie. Hormonal: aldosteronul plasmatic și urinar crescut se asociază cu renină sau cu activitate reninică a plasmei reduse. Atunci când nu sunt îndeplinite aceste criterii se pot efectua aceleași teste după încărcarea cu sare: persistența excreției urinare crescute de aldosteron indică o secreție autonomă a acestui hormon (dozarea plasmatică este mai puțin relevantă), deoarece încărcarea cu sare supresează în mod normal sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Pentru efectuarea testelor trebuie ținut cont de faptul că medicația hipotensoare uzuală interferează cu rezultatele: diureticele, inhibitorii enzimei de conversie, β -bloccantele. Un alt test folosit și considerat de elecție pentru screening este raportul aldosteron/renină cu valoare diagnostică atunci când este > 30 .

Producția crescută de aldosteron în hiperaldosteronismul primar provoacă o formă potențial reversibilă de HTA secundară. La acești pacienți, producția crescută de aldosteron este independentă de sistemul renină-angiotensină și această producție provoacă HTA, reprezentând cea mai frecventă cauză de HTA secundară endocrină, retenție de sodiu, hipopotasemie. Anamneza și examenul clinic oferă puține informații, majoritatea bolnavilor fiind asimptomatici. Pacienții au istoric familial de HTA, evenimente cerebrovasculare precoce, sub vârsta de 40 ani, la rude de gradul 1, relativ tineri (20-50 de ani), acuză slăbiciune musculară, uneori cu paretezii. Clinic pot apărea aritmii (la cei cu hipopotasemie severă), frecvent cu HTA refractară la tratament.

Elemente clinice de suspiciune:

- pacienți cu HTA stadiul 2-3 ($> 160-179/100-109$ mmHg);
- HTA aparent rezistentă la tratament;
- HTA asociată cu hipopotasemie (fie spontană, fie indusă de diuretice);
- tumori suprarenale descoperite incidental;
- afectarea organelor-țintă (de exemplu, HVS) disproporționată față de nivelul TA;
- HTA cu debut precoce și istoric familial de HTA cu debut precoce sau AVC la tineri ($< 40-50$ de ani);
- rude de gradul I ale pacienților cu hiperaldosteronism primar.

Cele mai elocvente rezultate de laborator se referă la dozarea potasemiei, la raportul aldosteron-renină, iar dintre cele imagistice, de elecție sunt CT sau IRM de suprarenale.

SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV

Sindromul de apnee în somn (SAS) reprezintă o tulburare de respirație asociată somnului, caracterizată prin episoade repetitive de flux inspirator redus sau apnee apărute din cauza obstrucției căilor respiratorii superioare în timpul somnului. HTA

asociată cu apneea în somn este diagnosticată la peste 50% dintre pacienții cu SAS obstructivă severă.

Cauzele fiziopatologice ale SAS variază considerabil în funcție de individ. Printre componentele importante se regăsesc anatomia căilor respiratorii superioare, posibilitatea mușchilor dilatatori ai căilor respiratorii superioare de a răspunde la respirație în timpul somnului, stabilitatea sistemului respirator de control și potențialul de schimbare în volumele pulmonare. Desaturările nocturne de oxigen activează sistemul nervos simpatic și implicit duc la creșterea valorilor tensionale.

Mecanismele posibile prin care SAS contribuie la HTA la persoanele obeze includ activarea simpatică, hiperleptinemia, rezistența la insulină, niveluri crescute de angiotensină II și de aldosteron, stres oxidativ și inflamator, disfuncție endotelială, funcția baroreflex alterată și, probabil, efectele asupra funcției renale. Diagnosticul se confirmă prin polisomnografie.

FEOCROMOCITOM

Mai puțin de 1% dintre pacienții hipertensivi au feocromocitom. Poate apărea la orice vârstă, dar este mai frecvent diagnosticat la vârste cuprinse între 40 și 50 de ani. Este o tumoră de origine neuroectodermală localizată în zona medulară a glandelor suprarenale ce produce excesiv catecolamine: adrenalină/ epinefrină, noradrenalină/ norepinefrină, dopamină. Poate fi benignă sau malignă, uni- sau bilaterală și poate apărea ca și componentă a unor sindroame genetice (neoplazie endocrină multiplă MEN 2A și 2B, boala von Hippel-Lindau). Paraganglioamele sunt feocromocitoame extraadrenale, dezvoltate din țesutul cromafin al ganglionilor simpatici. Catecolaminele acționează prin intermediul receptorilor membranari de tip α și β , determinând efecte complexe cardiovasculare, dar și asupra musculaturii netede cu orice localizare (bronhii, căi urinare, uter, iris), precum și efecte metabolice.

Diagnosticul se bazează pe suspiciune clinică, confirmare biochimică și localizare imagistică a tumorii. Din punct de vedere clinic, nu există un patern unic pentru hipertensiunea din feocromocitom: hipertensiune susținută, cu valori mari, rezistentă la tratament, sau pusee cu valori mari pe fond de hipertensiune cronică cu valori medii sau pusee pe fond de tensiune arterială normală. Hipotensiunea ortostatică apare la mai mult de 50% dintre pacienți și de aceea asocierea cu hiperhipotensiune ortostatică impune screeningul pentru feocromocitom. Vasoconstricția cronică cu reducerea volumului plasmatic și down-regulation-ul receptorilor adrenergici sunt mecanismele responsabile pentru apariția hipotensiunii ortostatice. În crize, hipertensiunea este însoțită de triada clasică descrisă: cefalee, transpirații profuze, palpitații. Cronic, pacienții pot prezenta tulburări metabolice, incluzând semne de hipermetabolism cu scădere ponderală în prezența unui apetit alimentar păstrat și hiperglicemie prin stimularea gluconeogenezei hepatice și creșterea rezistenței periferice la insulină.

Simptomele nu depind de volumul tumorii, iar crizele nu se produc după un patern regulat, factorii declanșatori putând fi: modificări ale poziției, stresul psihic, creșterea presiunii intraabdominale, palparea abdomenului în cursul examenului fizic, exercițiul fizic, micțiunea, ingestia anumitor alimente sau medicamente.

Diagnosticul se confirmă pe evidențierea unor niveluri crescute plasmatic sau urinare de catecolamine sau metaboliți ai acestora. Diagnosticul diferențial se poate

face cu: atacul migrenos, atacul de panică, hipoglicemia acută, boala coronariană acută, consumul de simpatomimetice, de cocaină. Diagnosticul biochimic: măsurarea metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatice și urinare (metaboliți ai catecolaminelor) reprezintă metoda cea mai sensibilă. Pot fi măsurate și catecolaminele plasmatice și urinare, dar acestea pot fi în limite normale între crizele hipertensive. Metaboliții sunt generați și eliberați în sânge în mod continuu. Diagnosticul se pune cu certitudine în prezența unor valori care depășesc de 2-3 ori limita superioară a normalului. Dozarea acidului vanilmandelic urinar este la ora actuală cu valoare mai mult istorică. După stabilirea diagnosticului de feocromocitom este obligatorie localizarea tumorii prin tomografie sau IRM abdominal superior și inferior. Cea mai mare sensibilitate (98-100%) o are TC, în special imagistica cu rezonanță magnetică (RMN), deși specificitatea acesteia este redusă (50%). Pentru localizarea feocromocitoamelor extrasuprarenaliene și a metastazelor determinate de cele 10% dintre feocromocitoame ce sunt maligne sau pentru analiza funcțională a feocromocitoamelor descoperite de TC sau de RMN se poate asocia o scanare izotopică, utilizând metaiodobenzilguanidină.

Elemente-cheie:

- HTA paroxistică sau o criză suprapusă peste HTA susținută: cefalee, transpirații, palpitații, paloare; istoric familial de feocromocitom;
- Stigmate cutanate de neurofibromatoză (pete „cafea cu lapte,, neurofibroame);
- Descoperirea accidentală de tumori adrenale (sau uneori extraadrenale);
- Determinarea metanefrinelor urinare fracționate sau a metanefrinelor plasmatice;
- CT/IRM de abdomen și pelvis; scanare izotopică cu I 123-metaiodobenzilguanidină și screening genetic pentru mutații patogene.

SINDROMUL CUSHING

Cea mai frecventă formă este sindromul Cushing exogen/iatrogen, ce se instalează la pacienții care primesc tratament îndelungat cu doze mari de glucocorticoizi de sinteză. Intervalul de vârstă la care apar cele mai multe cazuri este 25-40 de ani.

Prezentarea clinică tipică a pacientului cu sindrom Cushing include: obezitate cu dispoziție faciotronculară, membre subțiri prin redistribuție adiposă și hipotrofie musculară, facies pletoric „în lună plină,, miopatie proximală, tegumente subțiri cu echimoze la traumatism minim, vergeturi, tulburări psihice – depresie; femeile pot prezenta semne de hiperandrogenism: acnee, hirsutism.

Aproximativ 0,1% dintre pacienții hipertensivi au sindrom Cushing, dar hipertensiunea apare la marea majoritate a pacienților diagnosticați cu hiperandrogenism. Hipertensiunea din sindromul Cushing este cronică, rezistentă la tratament și lipsită de paroxisme caracteristice din feocromocitom. Asociază: intoleranță la glucoză/diabet zaharat secundar, status protrombotic, osteoporoză. Creșterea presiunii arteriale în sindromul Cushing poate fi explicată prin patru mecanisme:

1. Angiotensina: glucocorticoizii cresc sinteza hepatică de angiotensinogen care, sub acțiunea reninei, generează angiotensina II.
2. Mineralocorticoid: în concentrații mari, glucocorticoizii activează receptorii renali ai aldosteronului, determinând hipertensiune și, uneori, hipokaliemie.

3. Reactivitatea vasculară: cortizolul crește reactivitatea vasculară la alți stimuli presori.
4. Rezistența la insulină: similar sindromului metabolic. Sindromul metabolic și sindromul Cushing au în comun multe elemente clinice, paraclinice și metabolice, necesitând uneori diagnostic diferențial.

Diagnosticul paraclinic: dozarea cortizolului din urină/24 de ore, a cortizolului plasmatic la ora 8.00 și la ora 23.00, ACTH-ului, testele dinamice de supresie la dexametazonă (dozarea matinală a cortizolului plasmatic după administrarea a 1 mg dexametazonă în seara precedentă).

HIPERTIROIDISMUL

Excesul de hormoni tiroidieni, indiferent de mecanismul prin care apare, determină același spectru de modificări cardiovasculare, având ca fond patogenic o activitate adrenergică crescută. Concentrația plasmatică a catecolaminelor este normală, dar numărul de receptori adrenergici este crescut, expresia acestora fiind stimulată de hormonii tiroidieni. Stimularea adrenergică determină la nivel cardiac creșterea forței de contracție și a frecvenței cardiace, ceea ce se soldează cu creșterea volumului bătaie. De aceea, în mod caracteristic, hipertensiunea este sistolică, apărând prin creșterea fracției de ejeție. Tensiunea diferențială este mare, presiunea diastolică fiind scăzută datorită vasodilatației de fond. Clinic, pacienții asociază celelalte elemente caracteristice hipertiroidiei: tahicardie supraventriculară, hiperhidorație, intoleranță la căldură, tremor fin al extremităților, scădere ponderală, slăbiciune musculară, hiperkinezie, tranzit intestinal accelerat.

Investigațiile paraclinice includ hemoleucograma: microcitoză, policitemie, scăderea conținutului de hemoglobină, neutropenie, creșterea eozinofilelor și a limfocitelor, reducerea trombocitelor, hiperglicemie. Examenul radioimunologic și imunoenzimatic includ hormonii serici: T3, fT3, T4, fT4, TSH care se notează alterați. Markerii proceselor autoimune tiroidiene (Anti-TPO, Anti-TG, Anti-rTSH) sunt prezenți în boala Graves-Basedow (frecvent), dar și în tiroidita Hashimoto (rareori).

Ecografia glandei tiroide permite măsurarea volumului tiroidian, studiul raportului tiroidei cu structurile anatomice cervicale, modificărilor nodulare tiroidiene, modificărilor ducturilor limfatice regionale, aprecierea stării funcționale tiroidiene.

Scintigrafia tiroidiană, realizată cu izotopi ai iodului sau cu tehneciū (99Tc), permite studiul tireotoxicozei asociate cu formațiuni nodulare ale glandei tiroide, pentru a diferenția gușa difuză toxică de adenomul tireotoxic, și autonomiei funcționale a glandei tiroide, nodulilor tiroidieni („calzi” și „reci”), metastazelor neoplazice ganglionare sau la distanță și radicalității tratamentului chirurgical în cancerul tiroidian, în formațiuni de volum cervicale suspecte pentru cancer tiroidian, anomalii de sediu ale tiroidei (în special retrosternală).

HIPOTIROIDIA

Deficitul de hormoni tiroidieni are consecințe asupra sistemului cardiovascular. Hipotiroidia se asociază cu creșterea rezistenței vasculare periferice, agravată de profilul lipidic aterogen care accelerează procesele de ateroscleroză. Reducerea

ratei filtrării glomerulare duce și la incapacitatea eliminării excesului de apă cu retenție hidrică, hiponatriemie de diluție și hipervolemie. Hipertensiunea din hipotiroidie este diastolică sau sistolodiastolică și se însoțește de celelalte semne clinice caracteristice: bradicardie, tegumente infiltrate, uscate, intoleranță la frig, bradikinezie, bradilalie, constipație, creștere ponderală.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindromului de hipertensiune arterială întâlnite mai rar

HIPERPARATIROIDISMUL

Hiperparatiroidismul primar se caracterizează prin hipercalcemie persistentă consecutivă unei secreții autonome de parathormon (PTH) prin adenom sau hiperplazie paratiroidiană. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu hiperparatiroidism primar au hipertensiune arterială, dar relația cauzală nu este clară, deoarece pacienții au, în majoritatea cazurilor, peste 50 de ani și asociază hipertensiune esențială. După paratiroidectomie, mai mult de jumătate dintre pacienți rămân hipertensivi. Mecanismele prin care excesul de PTH ar determina creșterea presiunii arteriale nu sunt clare. Din punct de vedere patogenetic, profilul hemodinamic se caracterizează prin creșterea rezistenței vasculare periferice. Factorii posibil implicați sunt creșterea concentrației de calciu din peretele vascular și a reactivității vasculare la factorii presori.

ACROMEGALIA

Acromegalia este consecința secreției excesive de factor de creștere (GH), cel mai frecvent la nivelul unui adenom hipofizar. Tabloul clinic este complex, asociind modificări fenotipice caracteristice (creșterea în volum a extremităților, pomeților, sinusurilor frontale, nasului, buzelor, limbii, creșterea diametrului cranian, îngroșarea tegumentelor etc.), cu tulburări metabolice (intoleranța la glucoză/diabet zaharat, dislipidemie) și cardiovasculare (hipertensiune, cardiomegalie).

Hipertensiunea este o importantă complicație a acromegaliei, contribuind la creșterea mortalității. Mecanismele prin care apare hipertensiunea arterială în acromegalie nu sunt pe deplin elucidate, dar sunt implicate efectul antinatriuretic al GH-ului, ce determină creșterea capitalului de sodiu al organismului și consecutiv a volemiei, hiperinsulinismul care stimulează retenția renală de sodiu și activitatea simpatoadrenergică, dar și acțiunea de factor de creștere a GH și la IGF1, ce determină remodelare vasculară.

Din punct de vedere clinic, hipertensiunea este una de fond, paroxismele nefiind caracteristice. Dezvoltă rapid hipertrofie ventriculară stângă, fenomene ischemice și disfuncție diastolică în contextul metabolic și dishormonal complex.

HIPERPLAZIA ADRENALĂ CONGENITALĂ

Sindroamele de hiperplazie adrenală congenitală sunt sindroame genetice rare, caracterizate prin mutații ale genelor care codifică unele enzime implicate în steroidogeneză – procesele de sinteză a hormonilor corticosuprarenali – cortizol,

aldosteron, androgeni – care nu sunt izolate, ci interconectate. Prin deficitul unei enzime rezultă producția insuficientă a moleculelor din aval și acumularea produsilor precursori, deviați către alte căi de sinteză. Dacă producții acumulați au acțiune mineralocorticoidă, sindroamele respective asociază hipertensiune și hipokaliemie. Deficitul de 17α hidroxilază asociază excesul de deoxicorticosteron (cu acțiune puternic mineralocorticoidă) cu deficitul de cortizol și de androgeni, determinând virilizare pubertară insuficientă. Deficitul de 11β hidroxilază asociază excesul de deoxicorticosteron cu deficit de cortizol și exces de androgeni, generând virilizare încă din copilărie.

TUMORILE SECRETANTE DE RENINĂ

Tumorile secretante de renină cresc tensiunea arterială ca urmare a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, situație în care atât aldosteronul, cât și renina vor avea concentrații crescute.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA VÂRSTNICI

Ghidurile europene (ESH/ESC, NICE și ASH/ISH) dau ca limită comună vârsta de 80 de ani. Există o serie de mecanisme fiziopatologice particulare la grupa de vârstă înaintată.

a. Îmbătrânirea peretelui arterial prin arterioscleroză, aceasta fiind diferită de ateroscleroză. Arterioscleroza este un proces fiziopatologic care se referă la procesul difuz de la nivelul mediei vasculare. Acest mecanism este substratul rigidizării arteriale, care favorizează creșterea tensiunii diferențiale și a rezistenței vasculare din periferie. Mecanismele combinate ale arteriosclerozei cu cele ale aterosclerozei sunt, din păcate, sinergice la vârstnic și duc la frecvența apariție a AVC, dar și a anevrismelor. Rigidizarea arterială reprezintă un marker al îmbătrânirii vasculare și este efectul impactului combinat al factorilor de risc individuali asociați vârstei.

b. Modificarea echilibrului vegetativ. La vârstnici apare o schimbare a raportului activității simpatică/parasimpatică, în favoarea creșterii celei simpatică. Noradrenalina este secretată în exces, ca și adrenalina. Aceste mecanisme explică vasodilatația deficitară și scăderea activității receptorilor beta, în favoarea alfa-receptorilor. Putem astfel explica mai corect profilul hemodinamic al vârstnicului, care include creșterea tensiunii arteriale diferențiale, funcția cardiacă optimă în repaus, dar cu disfuncție la efort, precum și variabilitatea marcată a valorilor tensionale.

c. Alterări ale funcției renale. Modificarea este consecința rigidizării arteriale renale și a reducerii activității sistemului renină-angiotensină. Practic, apar deficitul de excreție a potasiului și creșterea sensibilității la sare. Acest fapt explică răspunsul bun al vârstnicului la tratamentul cu diuretice.

Există anumite particularități ale manifestării HTA la vârstnici:

- frecvența mare a HTA sistolice izolate;
- creșterea diferenței dintre TAs și TAd, din cauza rigidității vasculare;
- hipertensiune ortostatică frecventă;
- hipertrofia ventriculară stângă care apare adesea prin rezistența crescută la ejecție;

- scăderea irigației coronariene prin TA diastolică scăzută;
- rigiditatea arterială reprezintă un factor de risc important pentru apariția AVC;
- formele de HTA esențială sistolodiastolică sunt o prelungire a HTA apărute la vârsta medie sau presenescentă, fiind vorba de hipertensivi ajunși la vârsta senescentei. HTA la vârstnic este frecvent urmarea unei durate de evoluție îndelungate a bolii hipertensive;
- femeile vârstnice au o incidență mai mare a HTA, dar acest lucru trebuie corelat și cu diferența de supraviețuire în favoarea femeilor la vârstele înaintate;
- HTA este adesea concomitentă cu insuficiența funcțională a sistemului nervos central (SNC), cu insuficiența cardiacă și cu insuficiența renală;
- creșterea rezistenței vasculare periferice;
- simptome neurologice frecvente: hipotensiune ortostatică;
- frecvența dereglărilor metabolice asociate (dislipidemii, diabet zaharat, gută etc.);
- poate coexista cu HTA secundară prin stenoză de arteră renală.

Diagnosticul corect al HTA la vârstnic implică următoarele aspecte:

- Măsurarea TA la cabinet trebuie efectuată la ambele brațe (apar frecvent diferențe mai mari din cauza stenozei de arteră subclavie).
- Măsurarea TA trebuie să fie „seriată”, cu măsurători multiple.
- Măsurarea obligatorie a TA în ortostatism, cu brațul susținut (pentru eliminarea riscului de hipotensiune ortostatică). Scăderea cu minimum 20 mmHg în primele trei minute indică hipotensiune ortostatică. Incidența acesteia este în jur de 20-25% la populația de peste 80 de ani.
- Umflarea suficientă a manșetei tensiometrului, pentru a evita „gaura auscultatorie”, care generează subestimări ale valorilor TAS.
- Recunoașterea unei eventuale prezențe a HTA rezistente la tratament. Este vorba despre diferențierea între HTA real rezistentă și cea pseudorezistentă (cea mai frecventă, din cauza lipsei complianței la tratament sau a unor cauze iatrogene, sau a HTA secundare).
- Măsurarea TA la domiciliu trebuie să țină cont de instruirea pacientului, de tipul de tensiometru utilizat, dar și de capacitatea cognitivă a vârstnicului sau de eventualele dizabilități fizice. În ultimii ani se recomandă utilizarea unor aplicații pe telefon.
- MATA (măsurarea automată a TA), Holter de TA, are indicații pentru eliminarea situațiilor legate de HTA „de halat alb”, a HTA mascate, dar și pentru identificarea profilului de „non-dipper”.

COARCTAȚIA DE AORTĂ

Coarctăția de aortă (CoA) se caracterizează prin îngustarea arcului aortic, distal de locul de inserție a ductului arterial. Severitatea acestui defect merge de la o ușoară îngustare a capătului distal al arcului aortic până la hipoplazia severă a întregului arc aortic. CoA însumează 8% din defectele congenitale cardiace, apărând la 0,2-0,6% dintre nou-născuții vii. Mecanismul exact al producerii CoA nu este clar îndeajuns. Cel mai frecvent sunt amintite teoria hemodinamică, care propune drept

cauză a CoA reducerea fluxului prin arcu aortic, și teoria țesutului ductal ectopic, care sugerează că îngustarea aortică este dată de migrarea țesutului ductal către aortă. Similar multor forme de boală cardiacă congestivă, etiologia CoA poate fi explicată de ipoteza moștenirii multifactoriale. Prevalența CoA în anomaliile genetice, precum sindromul Turner (45,X), este de 15-20%. La făt, consecințele hemodinamice sunt reduse pentru că istmul primește doar 10% din debitul cardiac. După naștere, odată cu închiderea ductului arterial, apar modificări hemodinamice, cu atât mai importante, cu cât îngustarea este mai mare: de la HTA sistemică ușoară la insuficiență cardiacă congestivă.

Mecanismul HTA nu este bine cunoscut, fiind incriminate obstrucția mecanică și mecanismele mediate de renină-angiotensină.

Analizele de laborator la pacienții în vârstă cu HTA includ: analiza generală a urinei, ionograma, ureea, creatinina, glicemia.

Ecocardiografia poate arăta existența șuntului dreapta-stânga, în special la nou-născuți.

Electrocardiograma la nou-născuți și la sugari cu debut precoce al CoA poate indica semne de hipertrofie ventriculară dreaptă. La pacienții cu debut întârziat, ECG-ul poate fi normală sau poate releva HVS și semne de ischemie de ventricul stâng.

La pacienții cu debut precoce, radiografia toracică poate arăta cardiomegalie, edem pulmonar și alte semne de ICC.

La pacienții cu debut întârziat, radiografia toracică poate prezenta cardiomegalie. Pot fi observate semnul „3” inversat al esofagului plin cu bariu sau un semn „3” în fereastră frontală. Impresuniile costale, secundare vaselor colaterale dezvoltate, pot fi de asemenea prezente.

Scanarea prin MRI și CT sunt utile la pacienții în vârstă sau postoperator pentru a evalua obstrucția reziduală a arcului aortic, hipoplazia arcului sau anevrisme. Peakul sistolic al gradientului de presiune poate fi calculat utilizând dinamica fluidelor computerizate bazate pe MRI.

Cateterizarea cardiacă și cineangiografia selectivă permit evaluarea severității CoA, natura anatomică a obstrucției aortice (segment scurt sau lung) și anatomia arcului, incluzând hipoplazia arcului transvers sau istmul.

INSUFICIENȚA AORTICĂ

Prin insuficiența aortică (IA) se înțelege regurgitarea sângelui din aortă în ventriculul stâng în timpul diastolei, ca urmare a închiderii incomplete a orificiului aortic.

Reumatismul poliarticular acut este cauza frecventă a IA. Leziunea valvulară apare timpuriu în cursul acestei boli. Sifilisul este întâlnit din ce în ce mai rar în etiologia IA, iar când este prezentă IA coexistă cu leziuni ale aortei și ale coronarelor. IA congenitală se întâlnește: în bicuspidia aortica, asociată cu coarctarea de istm aortic, sau în cazul supraadăugării la această anomalie a unei endocardite bacteriene. IA poate apărea în sindromul Marfan, ca urmare a unui anevrism al sinusului Valsalva sau a unui anevrism disecant al aortei. IA este regăsită și în sindromul Hurler (depunerea de substanțe polimucozaharide la nivelul sigmoidelor). În cazul aortei disecante, IA este frecventă, iar în ateromatoză este rezultatul atât al dilatației aortei inițiale, cât și al leziunilor ateromatoase valvulare. În IA și în unele cazuri de spon-

dilartrită anchilopoietică, leziunea valvulară este determinată de plăcile fibroase depuse la acest nivel și pe o mică distanță a aortei inițiale. IA traumatică poate fi provocată de traumatisme ale toracelui. Endocardita bacteriană, instalată pe fondul unui aparat valvular aortic indemn, poate produce o IA. Dilatările importante ale ventriculului stâng, întâlnite mai ales în cadrul unor hipertensiuni arteriale severe sau al unor paroxisme de hipertensiune, duc la apariția IA funcționale.

În IA, refluarea diastolică este urmarea alterărilor valvei aortice sau a dilatării aortei, sau a inelului orificial. Gradul refluării depinde de importanța deteriorării valvulare, de starea miocardului și a fundului aortic, acesta din urma având rol în închiderea orificiului aortic.

În IA, volumul sistolic total al ventriculului stâng este alcătuit din volumul sistolic efectiv și din volumul refluat. Mărima volumului refluat depinde de suprafața orificiului de refluare, de durata diastolei și de diferența de presiune dintre aortă și ventriculul stâng. Tahicardia, scăzând durata diastolei, reduce volumul de sânge refluat, constituind astfel un mecanism de compensare. În cursul diastolei, ventriculul stâng primește volumul de sânge normal din atriul stâng, la care se adaugă volumul de sânge refluat. Dacă ventriculul stâng se găsește în faza de compensare, el reușește să ejecteze un volum de sânge sistolic total crescut față de cel normal (volumul de sânge primit din atriul stâng plus volumul regurgitat). Creșterea volumului de sânge telediastolic duce la alungirea fibrelor miocardice care, conform legii lui Starling, sporește energia contracției ventriculului stâng. În felul acesta, creșterea suprafeței peretelui ventricular permite acestuia să ejecteze același volum de sânge, cu o scurtare mică a fibrelor. Fibrele alungite însă trebuie să dezvolte o tensiune mai mare pentru a menține aceeași presiune intracavitară. Aceste fenomene se exprimă prin dilatarea ventriculului stâng, la care se adaugă, în mai mică măsură, și o hipertrofie. La aceste fenomene se adaugă și dilatarea inelului aortic, care permite ventriculului stâng să ejecteze volumul sistolic cu un consum de energie mai mic.

În momentul în care mecanismele de compensare sunt depășite, ventriculul stâng nu mai este capabil să mențină un volum sistolic eficient, apărând semnele insuficienței ventriculare stângi, care corespund unui grad important de dilatație și de hipertrofie ventriculară.

În ceea ce privește circulația coronariană, ca urmare a creșterii tensiunii intraparietale și a hipertrofiei ventriculului stâng, se mărește consumul de O_2 și în urma scurgerii retrograde a sângelui prin coronare în timpul diastolei, produse de scăderea presiunii intraaortice și, poate, de fenomenul de aspirație, se realizează un dezechilibru între nevoile de O_2 ale miocardului și aportul coronarian, apărând astfel o insuficiență coronariană funcțională. Uneori, la bolnavii mai în vârstă, se adaugă și ateromatoza coronariană, care explică existența angorului pectoral. În IA luetică, insuficiența coronariană este determinată de procesul de aortită luetică, care interesează și ostiile coronariene.

Semne și simptome: dispnee, angină pectorală, cardialgii, palpitații cardiace, pulsații arteriale periferice exagerate, *puls altus et celer*, tensiunea sistolică crescută, iar tensiunea diastolică foarte scăzută (zgomotele Korotcoff uneori până la 0 mmHg), tensiunea arterială sistolică măsurată la nivelul arterei poplitee depășește cu peste 60 mmHg presiunea arterială măsurată la nivel brahial (norma 10-20 mmHg), șoc apexian deplasat lateral și inferior, suflu diastolic descrescendo, aspirativ în spațiul III-IV intercostal stâng, suflul Austin-Flint uruitura diastolică apexiană în regiunea

valvei mitrale (SM funcțională), suflu sistolic aortic de însoțire, zgomotul 1 diminuat, zgomotul 2 poate fi normal sau accentuat, apariția zgomotului 3.

Tulburările subiective mai frecvente sunt senzațiile de pulsații puternice, de bătaii violente ale vaselor gâtului (mai accentuate în poziția de decubit dorsal), senzații de „pulsatii în gât” ca urmare a pulsațiilor luetei. Ca urmare a variațiilor de presiune din vasele cerebrale mai pot apărea amețeli la schimbarea de poziție, cefalee pulsatilă, zgomote în urechi. Apariția dispneei de efort exprimă instalarea decompensării ventriculului stâng.

La inspecție, șocul vârfului apare amplu, întins pe o suprafață mai mare. La palpare, șocul apexian poate fi găsit mai jos (spațiul al VI-lea sau chiar al VII-lea spațiu intercostal stâng). Prezența unui șoc globulos „en dôme” exprimă o mărire de volum a ventriculului stâng.

Semnele periferice în IA includ: paloarea feței prin vasoconstricție reflexă. Hiperpulsatilitatea arterială – bătaii ample ale carotidelor, constituind „dansul arterial”. Mișcarea capului în ritmul bățăilor arteriale poartă denumirea de „semnul Musset”. Pulsul carotidian exagerat poate fi transmis amigdalelor, apărând astfel „pulsul amigdalian”. Se mai pot întâlni „pulsul luetei”, hipusul pupilar (mioza în sistolă și midriază în diastolă), pulsul exagerat al arterelor retiniene la examenul oftalmoscopic. Orice arteră vizibilă poate fi hiperpulsatilă. La palpare, pulsul arterial este amplu, zvâcnitor și depresibil (pulsul Corrigan). Se percep bătaii puternice arteriale („semnul manșetei” sau „semnul ciocanului de apă”) pe fața anterioară a antebrațului. Pulsul capilar se poate evidenția la nivelul dermului subunghial fie prin comprimarea ușoară a marginii unghiei, fie prin frecarea pielii frunții până la apariția unei zone eritematoase. Semnul constă în alternanța dintre culoarea roșie și paloarea pielii, ritmată de pulsul arterial. Puls „celer et altus”. Cel mai important semn periferic este creșterea presiunii diferențiale, realizată prin scăderea presiunii diastolice și, într-o oarecare măsură, prin creșterea presiunii sistolice. Tensiunea sistolică este crescută, iar tensiunea diastolică este foarte scăzută (zgomotele Korotcoff uneori până la 0 mmHg)

Tensiunea arterială sistolică, măsurată la nivelul arterei poplitee, depășește cu peste 60 mmHg presiunea arterială măsurată la nivel brahial (norma 10-20 mmHg). La auscultația arterei femurale, exercitând o ușoară presiune cu pavilionul stetoscopului, se aude un dublu suflu – sistolic și diastolic (descriș de Duroziez) – datorită vitezei crescute a unei sangvine, cu schimbarea direcției în sistolă și în diastolă. Dublul ton (descriș de Traube) constă în perceperea a două zgomote – unul sistolic și altul diastolic, mai slab – dacă se auscultă artera femurală, fără să se exercite presiune.

Examenul radiologic: mărirea ventriculului stâng este exprimată în poziția frontală de alungire a arcului inferior stâng al inimii. Arcul superior stâng poate fi proeminent și aorta ascendentă dilatată. În insuficiența cardiacă, cordul este global mărit în volum, cu predominanța cavității stângi, și însoțit de semne de stază pulmonară.

ECG constată semne de hipertrofie ventriculară stângă, deviația axului QRS la stânga, cu modificări secundare ST, unde R înalte în precordialele stângi și unde S adânci în precordialele drepte. La acestea se pot adăuga semne de ischemie – leziune (subnivelari ST, cu unde T negative adânci), cu localizare anterioară sau anterolaterală.

Ecocardiografia este examinarea de bază pentru confirmarea diagnosticului: defect larg de coaptare, jetul de regurgitare la Doppler color mare, reflux holodias-tolic în aorta descendentă.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ EXOGENĂ

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), glucocorticoizii, ciclosporina, eritropoietina, contraceptivele orale, antidepresivele tri- sau tetraciclice, inhibitorii de monoaminoxidază, simpatomimeticele și glicirizinele au efecte hipertensive, induc hipertensiunea arterială și atenuează efectele de scădere a tensiunii arteriale ale medicamentelor antihipertensive dacă sunt utilizate concomitent. Dacă administrarea tensiunii arteriale a fost adecvată, dar a devenit dificilă, sau în cazul hipertensiunii arteriale puțin controlate, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hipertensiunii arteriale induse de medicamente.

Antiinflamatoarele nesteroidiene determină retenția de apă și de Na și suprimă vasodilatarea prin inhibarea ciclooxigenazei (COX) în procesul de producere a prostaglandinei din acidul arahidonic în rinichi. La pacienții vârstnici și la pacienții cu disfuncție renală, prostaglandinele renale asigură funcția renală ca mecanism compensator și contribuie la prevenirea creșterii tensiunii arteriale. Cu toate acestea, AINS inhibă producția de prostaglandine și măresc tensiunea arterială prin suprimarea funcției renale. COX are două izoforme, COX-1 și COX-2, indusă în inflamație. Deși AINS clasice inhibă neselectiv ambele, există, de asemenea, inhibitori selectivi ai COX-2. Efectele adverse ale inhibitorilor COX-2 neselectivi și selectivi asupra sistemului cardiovascular sunt legate de raportul de suprimare între COX-1 și COX-2, de distribuția COX specifică a țesuturilor și mai departe decât de selectivitate.

Glucocorticoizii rareori produc hipertensiune arterială (la 37%), chiar și la doze mici și în tratamentul pe termen lung al astmului bronșic sau al artritei reumatoide, mai ales la pacienții vârstnici cu creșterea dozei de prednisolon de 20 mg/zi și mai mare. Mecanismul hipertensiunii induse de glucocorticoizi rămâne neclar, deși există o creștere a angiotensinei II ca urmare a creșterii producției substratului de renină, vasoconstricția generată de creșterea producției de eritropoietină, inhibarea producției de monoxid de azot și afectarea funcției endoteliale vasculare ca rezultat al inhibării utilizării monoxidului de azot de către excesul de superoxizi.

Ciclosporina și tacrolimusul, utilizate pentru imunosupresie după transplantul de organe și de măduvă osoasă, provoacă frecvent hipertensiune arterială, deși frecvența variază în funcție de doză, de perioada de tratament și de starea patologică. Deși mecanismul de apariție a hipertensiunii arteriale nu a fost suficient clarificat, se suspectează implicarea nefrotoxicității, stimularea sistemului nervos simpatic, inhibarea calcineurinei și disfuncția endotelială.

Eritropoietina atenuează anemia renală și crește tensiunea arterială la 29% dintre pacienți. Mecanismul său implică creșterea hematocritului, viscozității sângelui, asociate cu o creștere rezultată a rezistenței vasculare periferice, creșterea concentrației de Na intracelular, disfuncție endotelială vasculară și predispoziție genetică.

Hipertensiunea estrogen-indusă. Este cunoscut faptul că tensiunea arterială crește la femeile în postmenopauză, chiar dacă rămâne în limite normale. Deoarece menopauza înseamnă oprirea producției de estradiol, între cele două fenomene trebuie să existe o legătură. Pe parcursul ciclului menstrual, cea mai mică valoare presională se înregistrează în faza luteală, concomitent cu concentrația crescută a estrogenilor. Și în sarcina normală, în care producția de estradiol este mult crescută, tensiunea arterială este mai mică. Ca și mecanisme responsabile de acest efect

sunt recunoscute: efectul vasodilatator direct, dar și mediat prin producția de NO în endoteliul vascular, inhibarea proceselor de remodelare vasculară, stimularea sintezei de bradikinină cu efect vasodilatator. Dacă estrogenii endogeni reduc presiunea arterială, nu la fel stau lucrurile cu estrogenii exogeni.

Contraceptivele orale cresc tensiunea arterială și tromboembolismul la doze mari. Detaliile mecanismului hipertensiunii induse de estrogen nu au fost clarificate, deși a fost propusă o creștere a producției de substrat de renină în ficat. Din punct de vedere patogenic, este implicat sistemul renină-angiotensină, dozele mari de estrogeni metabolizate hepatic stimulează sinteza hepatică de angiotensinogen, generând angiotensină II. Chiar și contraceptivele orale, ce conțin doze scăzute de estrogen, sunt asociate cu risc crescut de hipertensiune, accident vascular cerebral și infarct miocardic.

Oprirea administrării de contraceptive orale duce la normalizarea tensiunii în 3-6 luni, depinzând însă și de alți factori de risc asociați (obezitate, dislipidemie, fumat). Contraceptivele actuale, care conțin doze mult mai mici de etinilestradiol și progestative cu influență minimă asupra profilului metabolic sau preparatele cu administrare transdermică nu determină, decât excepțional, creșterea tensiunii arteriale.

Antidepresivele tri- sau tetraciclice pot inhiba efectele antihipertensive ale medicamentelor simpatolitice periferice prin inhibarea absorbției catecolaminelor de către terminațiile nervoase simpatice și prin inducerea unei crize hipertensive.

Inhibitorii de monoaminooxidază, utilizați pentru tratamentul bolii Parkinson, și antidepresivele triciclice nu trebuie utilizate simultan. Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de monoaminooxidază cu efedrină sau metilefedrină poate provoca o creștere a tensiunii arteriale și tahicardie.

Dacă hipertensiunea arterială este indusă de aceste medicamente, este necesară o reducere a dozei sau întreruperea administrării.

Lemnul-dulce este folosit în industria alimentară ca îndulcitor și substanță aromatizantă, fiind consumat sub formă de bomboane, de batoane. În medicina tradițională chineză este folosit în preparatele laxative, în ceaiuri. Consumul în cantități apreciabile a lemnului-dulce duce la manifestări de tipul hipokaliemiei și hipertensiunii arteriale, prin inhibiția enzimei 11beta-hidroxisteroid dehidrogenază.

Manifestările hiperaldosteronismului indus de lemnul-dulce *Glycyrrhiza glabra* sunt frecvent denumite pseudohiperaldosteronism: hipokaliemie, hipertensiune arterială, edeme, retenție salină, alcaloză metabolică, scăderea activității reninei plasmatică. Efectele fiziopatologice pot duce, în funcție de cantitatea ingerată, la hipokaliemie severă, asociată cu rabdomioliză intensă, și la hipertensiune arterială medie. Modificările clinico-biologice corespund unui hiperaldosteronism secundar ingestiei de lemn-dulce, care se normalizează după oprirea consumului.

MENINGOENCEFALITELE

Meningoencefalitele, caracterizate prin inflamația meningelui, au un simptom comun de intoxicație infecțioasă, modificări patologice în lichidul cefalorahidian și sindromul meningeal.

Semne de intoxicație generală infecțioasă: dificultăți de respirație, creșterea frecvenței cardiace și o creștere semnificativă a tensiunii arteriale.

Metodă de diagnostic este studiul lichidului cefalorahidian în laborator pentru conținutul majorat de proteine, concentrație scăzută de glucoză. PCR – pentru detectarea de antigene bacteriene, frotiuri din cavitățile nazale și orale. Pot fi proiectate TC cerebral și imagistica prin rezonanță magnetică.

SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ

Sindromul Guillain-Barré, cunoscut și sub denumirea de poliradiculonevrită, reprezintă cea mai comună și mai severă formă de polineuropatie acută demielinizantă. Este un sindrom neurologic caracterizat prin slăbiciune musculară progresivă și pierderea sau diminuarea reflexelor tendinoase, ca urmare a afectării sistemului nervos periferic.

Incidența sindromului Guillain-Barre la nivel mondial este de 1-3 persoane la 100000 de locuitori. Sindromul Guillain-Barré afectează persoane de toate vârstele, fiind mai frecvent la persoanele în etate de gen masculin.

Etiologia acestui sindrom nu este pe deplin elucidată, dar se pare că acesta poate fi precedat de o infecție sau de o stimulare a sistemului imunitar care determină un răspuns autoimun exagerat, cu afectarea nervilor periferici sau a rădăcinilor măduvei spinării.

Aproximativ 60% dintre pacienții cu sindrom Guillain-Barré au în antecedente infecții virale sau bacteriene ce implică sistemul digestiv sau respirator. *Campylobacter jejuni* și virusul citomegalic sunt cele mai frecvente cauze ale acestor infecții.

Din cauza faptului că aceste molecule prezintă similarități cu gangliozidele prezente în structura mielinei, substanță ce acoperă axonii neuronilor, răspunsul imun împotriva bacteriei va determina formarea de anticorpi care reacționează încrucișat cu gangliozidul GM1 din structura mielinei, determinând demielinizare segmentară și multifocală, cu afectarea, în special, a ramurii proximale a rădăcinilor nervoase.

Forma tipică de sindrom Guillain-Barré se manifestă prin alterarea sensibilității la nivelul degetelor, amorteală și ulterior slăbiciune acută, simetrică, progresivă a musculaturii extremităților. Membrele inferioare, de obicei, sunt afectate înaintea membrelor superioare, iar musculatura proximală înaintea celei distale. Starea de slăbiciune poate progresa în câteva ore sau chiar săptămâni, ducând în cele din urmă la afectarea și la paralizia membrelor, trunchiului, a nervilor cranieni sau a mușchilor respiratori.

Cei mai afectați nervi cranieni sunt III-VII și IX-XII și pot determina: paralizie facială, diplopie, dizartrie, disfagie, oftalmoplegie. Afectarea sistemului nervos autonom determină manifestări precum: tahicardie, bradicardie, hipotensiune ortostatică, hipertensiune paroxistică, anhidroză sau diaforeză.

Puncția lombară și examenul de laborator al lichidului cefalorahidian relevă o disociere albumino-citologică tradusă prin prezența unui nivel crescut de proteine, asociat cu un nivel normal de celule. Electroneurografia arată o reducere a vitezei de conducere nervoasă, prelungirea perioadei de latență, sugestive pentru fenomenul de demielinizare.

Investigațiile imagistice (IRM, CT) sunt utile pentru a exclude alte afecțiuni neurologice. Examine biochimice sunt indicate pentru determinarea nivelului de: creatinfosfokinază, electroliți, teste pentru determinarea funcției hepatice, teste serolo-

gice pentru determinarea anticorpilor împotriva microorganismelor care au indus o infecție în antecedente și determinarea anticorpilor anti-GM1. Determinarea funcției respiratorii, a volumelor și a capacităților pulmonare, oferă indicații asupra forței mușchilor abdominali și ai diafragmei.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ÎN SARCINĂ

Fiziologic, în trimestrul II de sarcină, tensiunea arterială scade cu aproximativ 15 mmHg față de valoarea anterioară. În trimestrul III aceasta revine sau poate crește comparativ cu valoarea anterioară. Hipertensiunea în sarcină prezintă 7-9 % dintre femeile gravide.

HTA în sarcină este definită la ridicarea tensiunii arteriale sistolice ≥ 140 mm Hg și/sau a celei diastolice ≥ 90 mm Hg, determinate de 2 ori la interval de cel puțin 4 ore sau la constatarea valorilor TA diastolice ≥ 110 mm Hg, într-o singură evaluare. Proteinuria este definită ca excreția a peste 300 mg de proteină în 24 de ore.

În sarcină pot fi diagnosticate următoarele forme de stări hipertensive:

1. *Hipertensiune cronică* – hipertensiune arterială preexistentă sarcinii sau HTA detectată până la 20 săptămâni de gestație.
2. *Hipertensiunea gestațională* – creșterea TA după a 20-a săptămână de gestație fără proteinurie la o femeie normotensivă anterior.
3. *Preeclampsia* – sindromul clinic compus din HTA și proteinurie (peste 300 mg în 24 ore) apărute după 20 săptămâni de gestație. În lipsa proteinuriei, preeclampsie se consideră asocierea HTA cu semne și cu simptome de afectare multiplă de organe.

La femeile cu HTA cronică (preexistentă sarcinii), diagnosticul de preeclampsie este stabilit în caz de HTA severă rezistentă la tratament, apariția sau creșterea nivelului proteinuriei, ori prezența unuia sau a mai multor semne și simptome de afectare a organelor.

La femeile cu HTA gestațională, diagnosticul de preeclampsie este stabilit la asocierea proteinuriei sau a unuia sau a mai multor semne și simptome de afectare a organelor.

Preeclampsia severă este preeclampsia asociată cu următoarele semne și simptome de afectare a organelor-țintă:

- simptome materne: cefalee severă persistentă sau nou apărută, dereglări de vedere, dureri abdominale sau sub rebordul costal drept, greață și vomă, dureri toracice sau dispnee;
- semne clinice de afectare a organelor: hipertensiune severă (peste 160/110 mm Hg), eclampsie, edem pulmonar, dezlipire de placentă;
- teste patologice de laborator: creșterea creatininei de cel puțin de 2 ori, creșterea cel puțin de 2 ori a transaminazelor, trombocitopenie $< 100\ 000$ mm, oligurie persistentă;
- suferință fetală: oligohidramnioză, restricția de creștere intrauterină, flux diastolic nul sau revers în artera ombilicală, ori deces intrauterin.

Forme particulare de preeclampsie severă:

1. *Sindromul HELLP* (*Hemolysis* – hemoliză, *Elevated Liver enzymes* – activitatea mărită a enzimelor hepatice, *Low Platelet count* – trombocitopenie)

2. *Eclampsia* – dezvoltarea pe fond de preeclampsie a convulsiilor și/ori a comei, ce nu pot fi atribuite altor cauze.

HTA în sarcină este divizată în ușoară, moderată și severă:

- Hipertensiune ușoară: TA diastolică 90-99 mm Hg, TA sistolică 140-149 mm Hg;
- Hipertensiune moderată: TA diastolică 100-109 mm Hg, TA sistolică 150-159 mm Hg;
- Hipertensiune severă: TA diastolică ≥ 110 mm Hg, TA sistolică ≥ 160 mm Hg.

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Canada nu recomandă de a utiliza ca criterii ale preeclampsiei severe oliguria și proteinuria > 3 g/l, deoarece:

a. Oliguria este un simptom nespecific și are multe alte cauze, așa ca nivel înalt al hormonului antidiuretic după stresul din naștere sau ca rezultat al efectuării operației cezariene. De asemenea, diagnosticul de oligurie poate duce la administrare de lichide (infuzii), pe când edemul pulmonar este una din cauzele principale de deces la femeile cu preeclampsie. Oliguria (< 15 ml/oră) trebuie tolerată, cel puțin primele 6 ore postpartum, la femeile care nu au afecțiuni renale preexistente. Din aceste considerente, oliguria va fi considerată ca criteriu de preeclampsie severă doar atunci când diureza va fi mai mică de 25 ml oră 4 ore consecutive.

b. Deși pierderea de proteină corelează cu morbiditatea maternă și fetală, nu este determinat un nivel clar la care sarcina ar fi trebuit întreruptă numai din cauza că este înaltă proteinuria. În calitate de criteriu nou de severitate a preeclampsiei este propusă creșterea creatininei (reflectă afectarea severă a rinichilor).

INTOXICATIA CU PLUMB

Intoxicatia cu plumb este periculoasă pentru multe organe și țesuturi, incluzând inima, oasele, intestinele, rinichii, sistemele de reproducere și cel nervos. Simptomele includ hipertensiune arterială, durere abdominală, confuzie, cefalee, anemie, iritabilitate în cazuri grave, convulsii, comă și deces.

Cauze: expunere industrială, poluarea aerului sau a apei, alimentelor, precum peștele pescuit din zone cu concentrații mari de plumb, medicamente pe bază de plante care conțin metale grele, ingerarea vopselelor pe bază de plumb sau expunerea îndelungată la vaporii acestora.

Pentru diagnosticul intoxicației cu plumb sunt utile: anamneza, care confirmă expunerea la plumb, semnele clinice și o serie de investigații paraclinice. Confirmarea diagnosticului și stabilirea severității intoxicației se face, în principal, prin măsurarea cantității de plumb din sânge (plumbemie).

PORFIRIA ACUTĂ

Porfirie acută constituie o boală genetică/dobândită, cauzată de anomalii ale căii de biosinteză a hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici, responsabilă de manifestările clinice și de modificările histologice. Cinci dintre acestea (porfirie acută intermitentă, coproporfirie ereditară, porfirie variegată, porfirie cutanea tardă și protoporfirie eritropoietică ereditară) se transmit autozomal dominant și se caracterizează prin reducerea cu 50% a activității enzimei care a suferit mutația. Când intervin factori suplimentari, precum creșterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activității enzimatice, apar manifestările

clinice, fie sub formă de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele.

Clinic, porfiriile se divid în două categorii: porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice și porfiriile cutanate, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea. Porfirie acută intermitentă, porfirie variegată și coproporfirie ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale. Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenței unui deficit enzimatic, amplificat de acțiunea unor factori dobândiți (de exemplu: cure de slăbire, consum de alcool și de anumite medicamente: estrogeni) și sunt rezultatul afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu hipertensiune arterială, tahicardie, hiponatremie (consecința pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă). Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitația, confuzia ori halucinațiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.

SINDROMUL LIDDLE

Sindromul Liddle este cauzat de mutații în gena SCNN1B (*sodium voltage-gated channel alpha subunit 1*) sau SCNN1G (*sodium channel subunit gamma*), ce codează canalele de transport ale sodiului epitelial. Aceste canale se găsesc pe suprafața celulelor epiteliale pe tot corpul, inclusiv rinichii, plămânii și glandele sudoripare. Ca urmare a mutațiilor în genele SCNN1B și SCNN1G, sporește numărul canalelor la suprafața celulară și, respectiv, crește anormal reabsorbția de sodiu, ceea ce duce la hipertensiune arterială. Deoarece îndepărtarea potasiului din sânge este legată de reabsorbția de sodiu, reabsorbția de sodiu în exces duce la hipopotasemie.

Sindromul Liddle este adesea suspectat pe baza prezenței hipertensiunii arteriale precoce, în special la persoanele cu antecedente familiale ale afecțiunii. Sindromul Liddle este caracterizat, în primul rând, prin hipertensiune arterială severă. Persoanele afectate pot avea, hipokaliemie și alcaloză metabolică. Deși, inițial, starea nu poate fi asociată cu semne și cu simptome, hipertensiunea netratată poate duce în cele din urmă la accident vascular cerebral. Testele suplimentare pot fi comandate pentru confirmarea diagnosticului: detectarea nivelului scăzut de potasiu, de renină și de aldosteron în ser, de sodiu și de aldosteron în urină, testarea genetică.

BIBLIOGRAFIE

1. Anestiadi Z., Zota L., Vuđu L. Hipotiroidia. Protocol clinic național. 2008. 30p.
2. Anestiadi Z., Zota L., Vuđu L. Tireotxicoza Hipotiroidia. Protocol clinic național. 2008. 30p.
3. Baglivo HP, Sánchez RĂ. Secondary Arterial Hypertension: Improvements in Diagnosis and Management în the Last 10 Years. 2011;18(5):403-15.
4. Butalia S., Audibert F., Côté A. et al. Canadian Guidelines Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy Journal of Cardiology 34 (2018) 526-531. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.021>
5. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
6. Friptu V., Bologan I., Burnuscu C. et al. Stările hipertensive în timpul sarcinii. Protocol clinic național PCN-202. 2013

7. Ghemigian A., Popescu E., Petrov A. et al. Hipertensiunea arterială secundară endocrină. *Revista medicală română*. 2015, Vol. LXII 3,222-228.
8. Ghidul ESH/ESC Managementul hipertensiunii arteriale 2013. *Romanian Journal of Cardiology*, Vol. 23, Supplement C, 2013.
9. Ghidul ESH/ESC Managementul hipertensiunii arteriale. *Romanian Journal of Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
10. Kaplan N M, Ronald G – *Kaplan's Clinical Hypertension, Tenth edition, 2010, 469 pagini, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins*.
11. Theodore A. Kotchen-Harrison. *Medicina cardiovasculară*. 2013, 430-450. Compendiu ghiduri prescurtate ESC 2016, 29-30.
12. Siegenthaler W. With contributions by Aeschlimann A., Baechli E., Bassetti C. et al. *Differential diagnosis in internal medicine from symptom to diagnosis*. 2007, Georg Thieme Verlag, 1104 pps.
13. Kasper D., Hauser S., Fauci A. et al. *Disorders of the heart*. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. McGraw-Hi11 Professional's MediaCenter. 2015. 2758 pps.
14. Sasu B., Cornea N., Vlasov L. *Sindromul nefrotic la adult Protocol clinic național*. Chișinău 2017, 54p.
15. Vataman E., Curocichin Gh., Grosu A., et al. *Hipertensiunea arterială la adult. Protocol clinic național*. Chișinău 2016, 66p.www.clinmedjournals.org/articles/ijccem (accesat 20.01.2018).

INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Definiție

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) reprezintă un sindrom clinic caracterizat de simptomatologie tipică (dispnee, edeme gambiene, fatigabilitate la efort mic). Aceasta poate fi acompaniată de semne (distensia venelor jugulare, raluri pulmonare subcrepitante, edeme gambiene), cauzate de o anomalie structurală/ sau funcțională ce duce la scăderea debitului cardiac cu presiuni intracardiace crescute în repaus sau la stres suplimentar. Prevalența IC este de aproximativ 2-3% din populația adultă, crescând la $\geq 10\%$ în rândul persoanelor > 70 de ani.

Fiziopatologie

Insuficiența cardiacă rezultă din acțiunea mai multor determinante ale debitului cardiac (contractilitate, presarcină, postsarcină, frecvență cardiacă), tinzând să ducă la scăderea acestuia.

Indiferent de multitudinea lor, factorii cauzali primari ai IC acționează prin trei mecanisme principale:

- suprasolicitatea pompei cardiace, prin rezistență crescută (postsarcină) sau prin volum crescut (presarcină);
- scăderea contractilității și/sau eficienței contracției;
- perturbări ale umplerii cordului (de origine cardiacă).

Orice afecțiune care declanșează unul sau mai multe dintre aceste mecanisme poate produce insuficiență cardiacă. O serie de mecanisme compensatorii sunt activate în prezența leziunilor cardiace și/sau disfuncției ventriculului stâng (VS) care permit pacienților să mențină și să moduleze funcția LV pentru o perioadă de la câteva luni până la câțiva ani.

Mecanisme compensatorii:

- activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron (RAA) și a sistemelor nervoase adrenergice responsabile de menținerea debitului cardiac printr-o retenție crescută de sare și de apă,
- contractilitatea miocardică crescută.

Activarea moleculelor vasodilatatoare, incluzând peptidele natriurice atriale și cerebrale (ANP și BNP), prostaglandinele (PGE și IGP) și oxidul nitric (NO), contravin vasoconstricției vasculare periferice excesive. Înainte ca simptomele clinice să devină evidente, pacienții pot prezenta anomalii cardiace structurale sau funcționale asimptomatice (disfuncție sistolică sau diastolică ventriculară), care sunt precursori ai IC. Se realizează remodelarea structurală a cordului și modificarea funcțională a pompei cardiace (hipertrofie, dilatație), tendința de mărire a volemiei (retenție hidrosalină) și adaptarea circulației periferice (redistribuirea debitului). La modificările semnalate se adaugă adaptări metabolice tisulare (creșterea extracției de O_2 , metabolismul anaerob).

Acțiunea mecanismelor compensatorii, cel mai evident a mecanismului diastolic, determină creșterea presarcinii, adică a presiunii de umplere în cavitatea respec-

tivă, cu transmiterea retrogradă a presiunii în sistemul venos respectiv (sistemic sau pulmonar), dilatarea pasivă a venelor și stază. Astfel apare tabloul clinic al IC drepte sau stângi. IC globală presupune creșterea presiunii de umplere în ambele sisteme.

Clasificare

În baza fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng:

- Insuficiența cardiacă cu FE a VS redusă (IC-FER)
- Insuficiența cardiacă cu FE a VS intermediară (IC-FEI)
- Insuficiența cardiacă cu FE a VS păstrată (IC-FEP)

În funcție de modul de afectare a funcției cardiace:

- Insuficiența cardiacă sistolică
- Insuficiența cardiacă diastolică

Clasificarea NYHA bazată pe simptome și pe activitate fizică: clasele funcționale I, II, III, IV.

Clasificarea pe stadii a ICC (ACC/AHA) bazată pe modificările structurale ale mușchiului cardiac (2005): Stadiile A, B, C, D.

Variante evolutive ale ICC

Lista variantelor clinice pentru diagnosticul diferențial al insuficienței cardiace cronice:

- Disfuncție sistolică asimptomatică a VS – absența simptomelor tipice și/sau semne de IC și cu FE a VS redusă;
- IC cronică – prezența simptomelor și semnelor tipice de IC de ceva timp;
- IC stabilă – simptome neschimbate și semne de IC timp de cel puțin 1 lună;
- IC – cronică decompensată, simptome și semne de IC deteriorate;
- IC avansată – simptome severe, decompensare recurentă și disfuncție cardiacă severă;
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Insuficiența cardiacă cronică avansată (ICCA).

Lista bolilor cardiace ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindromului de insuficiență cardiacă

Întâlnite mai des:

Afectarea miocardului

Cardiopatia ischemică:

- Miocard postinfarct, miocard siderat/hibernat, afectarea arterelor coronare epicardice, afectarea microcirculației coronariene, disfuncția endotelială

Sarcină perturbată:

- Valvulopatii, boli pericardice, hipertensiunea arterială, hipertensiunea arterială pulmonară, malformații congenitale

Tulburări de ritm:

- Tahiaritmii (aritmii supraventriculare, ventriculare) și bradiaritmii (boala nodului sinusal, tulburări de conducere).

Întâlnite mai rar:

Afectarea toxică

- Expunere la metale grele precum: cupru, fier, plumb, cobalt, expunere la radiație; abuzul de substanțe de agrement: alcool, cocaină, amfetamină, steroide anabolice; utilizare de medicamente: citostatice (antraciclin), imunomodulatoare (interferon), anticorpi monoclonali (trastuzumab, cetuximab), antidepresante, antiaritmice, antiinflamatoare nonsteroidene, anestezice.

Afectare autoimună sau inflamatoare:

- Infecții: bacterii, spirochete, fungi, protozoare, paraziți (boala Chagas), rickettsii, virusuri (HIV/SIDA)
- Nu sunt legate de infecții: miocardita cu celule gigante, maladiile autoimune (boala Graves, artrita reumatoidă, bolile țesutului conjunctiv, lupus eritematos), miocardita eozinofilică (Churg-Strauss)

Boli infiltrative:

- Afecțiuni maligne: tumori ale miocardului sau metastaze
- Fără legătură cu afecțiunile maligne: amiloidoza, sarcoidoza, hemocromatoza, boala de stocare de glicogen (boala Pompe), boala de stocare lizozomală (boala Fabry).

Deregări metabolice:

- Endocrine: acromegalia, deficiența hormonului de creștere uman, hipercortizolemie, boala Conn, boala Addison, diabetul zaharat, sindromul metabolic, feocromocitomul, patologii legate de perioada de sarcină și peri-partum.
- Nutriționale. Deficiențe de: tiamină, de L-carnitină, de selenium, de fier, de fosfați, de calciu; malnutriție; obezitate.

Anomalii genetice

- Cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, miocard necompact al VS, cardiomiopatia aritmogenică a ventriculului drept, cardiomiopatia restrictivă, distrofiile musculare, laminopatiile.

Lista bolilor necardiace:

Întâlnite mai des:

- Boala obstructivă cronică pulmonară, pneumonia, tromboembolismul pulmonar, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, vârsta înaintată/inactivitatea fizică

Întâlnite mai rar:

- Anemii severe, tireotoxicoza, pneumopatii interstițiale difuze, sindromul obezitate-hipoventilație

Manifestări clinice

Simptome și semne tipice: dispnee, edeme gambiene, oboseală, jugulare turgescențe. Simptome atipice: tusea nocturnă, wheezing, lipsa de apetit, confuzie, depresie, palpitații, vertij, sincopă.

Semne nespecifice: creșterea masei corporale (>2 kg/s), scăderea masei corporale, cașexia, suflurile cardiace, crepitațiile pulmonare, epașament pleural, tahicardia, tahipneea, respirația Cheyne-Stokes, hepatomegalie, ascită, extremități reci, oliguria, scăderea presunii pulsatile.

PARTICULARITĂȚILE CRITERIILOR SINDROMULUI DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă cu FE a VS redusă (IC-FER) este un sindrom clinic caracterizat prin prezența:

- simptomelor tipice de insuficiență cardiacă (dispnee în efort fizic și în repaus, fatigabilitate, edeme la gambe);
- semnelor tipice de insuficiență cardiacă (tahicardie, tahipnoe, raluri pulmonare, pleurezie, dilatarea venelor jugulare, edeme periferice, hepatomegalie);
- dovezilor obiective de reducere a FE a VS (<40%).

Insuficiența cardiacă cu FE a VS păstrată (IC-FEP) este un sindrom clinic care se caracterizează prin prezența:

- simptomelor tipice de insuficiență cardiacă (dispnee în efort fizic și în repaus, fatigabilitate, edeme la gambe);
- semnelor tipice de insuficiență cardiacă (tahicardie, tahipnoe, raluri pulmonare, pleurezie, dilatarea venelor jugulare, edeme periferice, hepatomegalie),
- FE a VS $\geq 50\%$;
- majorarea nivelului peptidelor natriuretice în ser;
- dovezilor obiective de alterare structurală sau funcțională a cordului (hipertrofia VS/dilatarea AS) și/sau disfuncție diastolică.

Pacienții cu IC-FEP sunt mai în vârstă decât cei cu IC-FER, mai frecvent de gen feminin și cu o istorie de hipertensiune arterială și fibrilație atrială, cu antecedente mai puțin frecvente de infarct miocardic.

Insuficiența cardiacă cu FE a VS intermediară (IC-FEI) este un sindrom clinic caracterizat prin prezența:

- simptomelor tipice de insuficiență cardiacă (dispnee în efort fizic și în repaus, fatigabilitate, edeme la gambe);
- semnelor tipice de insuficiență cardiacă (tahicardie, tahipnoe, raluri pulmonare, pleurezie, dilatarea venelor jugulare, edeme periferice, hepatomegalie);
- FE a VS 40 – 49%;
- majorarea nivelului peptidelor natriuretice în ser;
- dovezilor obiective de alterare structurală sau funcțională a cordului (hipertrofia VS/dilatarea AS) și/sau disfuncție diastolică.

Caracteristicile pacienților cu IC-FEI sunt între cei cu IC-FER și cei cu IC-FEP.

Insuficiența cardiacă stângă: defect al cordului stâng cu presiune de umplere crescută și presiune atrială stângă crescută, și stază pulmonară („în spatele” atriului stâng).

Insuficiența cardiacă dreaptă: defectul funcțional aparține cordului drept și, deci, există stază sistemică („în spatele,” atriului drept, presiune de umplere crescută).

Insuficiența cardiacă globală comportă presiuni de umplere crescute ale ambilor ventriculi și, deci, stază și sistemică, și pulmonară.

Disfuncția sistolică asimptomatică a VS este un precursor al ICC simptomatice asociat cu o mortalitate ridicată. Majoritatea pacienților cu IC au disfuncție sistolică și diastolică în repaus și în efort fizic. Pacienții cu IC diastolică au simptome / semne de IC, fracția de ejeție a VS păstrată (>45-50) și anomalii cardiace structurale relevante (hipertrofia VS/dilatarea AS).

În funcție de modul de afectare a funcției cardiace se deosebesc **insuficiența sistolică și diastolică (prin mecanism sistolic și diastolic)**. În **insuficiența sistolică** există o afectare marcată a contractilității globale a unui ventricul, cu o scădere relativ mai mică a complianței, adică a proprietăților diastolice. Mecanismul diastolic compensator este foarte solicitat, dilatația cavitară este mare și numai după depășirea acestui mecanism devine evidentă creșterea presiunii de umplere și scăderea debitului (exemplul tipic este cardiomiopatia dilatativă).

Spre deosebire de această formă (mai frecventă), în **insuficiența diastolică** funcția contractilă este relativ bine păstrată, dar complianța este scăzută, determinând creșteri mari ale presiunii de umplere în condițiile unei dilatări minimale și cu un debit prezervat. Apare staza retrogradă a unei cavități puțin sau deloc dilatate (de exemplu unele stenoze aortice, cardiomiopatia hipertrofică).

Insuficiența cardiacă cronică avansată (ICCA):

- Simptome severe de IC cu dispnee și/sau fatigabilitate în repaus sau în efort fizic minimal (CF III sau IV NYHA);
- Episoade de retenție hidrică (congestie pulmonară și/sau sistemică, edeme periferice) și/sau debit cardiac redus în condiții de repaus (hipoperfuzie periferică);
- Disfuncție cardiacă severă demonstrată prin cel puțin una dintre următoarele dovezi:
 - fracția de ejeție a VS redusă (≤ 30) și/sau volumul telesistolic > 60 ml/m²,
 - dereglarea severă a funcției cardiace la Doppler-EcoCG cu patern mitral pseudonormal sau restrictiv,
 - presiunile de umplere a VS înalte (presiunea de inclavare la nivelul capilarului pulmonar (PCWP) > 16 mm Hg, și/sau presiunea în atrul drept > 12 mm Hg obținute prin cateterismul arterei pulmonare,
 - nivele plasmatiche înalte ale peptidelor natriuretice (BNP și NTproBNP) în lipsa cauzelor noncardiace.
- Afectare severă a capacității funcționale dovedită prin:
 - incapacitatea efectuării exercițiilor fizice,
 - distanța parcursă în testul mers plat 6 min < 300 metri sau mai puțin de către femei și/sau persoane ≥ 75 de ani,
 - consumul maximal de oxigen în efort (peak VO₂) $< 12 - 14$ ml/kg/min.
- Istoric de spitalizări repetate (\geq de o spitalizare în ultimele 6 luni) din cauza IC.

Clasele funcționale ale ICC NYHA bazate pe simptome și pe activitate fizică

Clasa I. Fără limitarea activității fizice: efortul fizic obișnuit nu produce fatigabilitate, dispnee sau palpitații.

Clasa II. Limitare minimă a activității fizice: asimptomatic în repaus, dar efortul fizic obișnuit determină apariția fatigabilității, palpitațiilor sau a dispneei.

Clasa III. Limitare importantă a activității fizice: asimptomatic în repaus, dar un efort fizic mai redus decât cel obișnuit determină apariția simptomatologiei.

Clasa IV. Incapacitatea de a efectua orice activitate fizică fără apariția disconfortului: simptomele IC sunt prezente chiar și în repaus cu accentuarea lor de către orice activitate fizică.

Stadii ale ICC (ACC/AHA) bazate pe modificările structurale ale mușchiului cardiac (2005):

Stadiul A. Riscul înalt pentru dezvoltarea IC. Nu se determină modificări structurale sau funcționale în mușchiul cardiac. Lipsesc semne și simptome de IC.

Stadiul B. Prezența maladiei cardiace cu modificări structurale în mușchiul cardiac ce poate determina dezvoltarea IC, dar fără semne și simptome de IC.

Stadiul C. IC simptomatică, asociată cu disfuncție cardiacă.

Stadiul D. Disfuncție cardiacă avansată cu simptome de IC în repaus în pofida tratamentului efectuat.

Diagnostic

Evaluări de rutină pentru stabilirea prezenței și etiologiei insuficienței cardiace:

Anamneza clinică: Istoric de CPI (IM sau revascularizare), istoric de hipertensiune arterială, expunerea la medicamente cardiotoxice/radiație, administrarea diureticelor, ortopnee/dispnee paroxistică nocturnă.

Examenul fizic: raluri, edeme bilateral la glezne, suflu cardiac, dilatarea venelor jugulare, șoc apexian dilatat lateral/lărgit.

ECG pentru determinarea ritmului cardiac, FCC, morfologiei și duratei complexului QRS și detectării altor modificări.

Dacă cel puțin un element este modificat, se recomandă măsurarea peptidelor natriuretice (PN) plasmaticе, pentru a identifica pacienți care au nevoie de ecocardiografie. Ecocardiograma este indicată atunci când nivelul PN trece de pragul de excludere (NT-proBNP ≥ 125 pg/ml și BNP ≥ 35 pg/ml) sau când nivelurile plasmaticе ale PN nu pot fi evaluate.

Diagnosticul de laborator include: o hemoleucogramă completă (hemoglobină, leucocite, plachete), electroliți serici, creatinină serică, dozarea hormonilor tiroi-dieni, rata de filtrare glomerulară (RFG), glicemia, testele funcționale hepatice și sumarul de urină.

Anomaliile hematologice sau electrolitice marcate sunt neobișnuite în IC ușoară sau moderată netratată, deși o anemie ușoară, hiponatremie, hiperkaliemie și funcția renală redusă sunt obișnuite, în special la pacienții tratați cu diuretice și terapie cu IECA/BRA/antagoniști de aldosteron.

Radiografia toracică relevă congestia pulmonară sau cardiomegalia.

Troponina I sau T trebuie dozată la pacienții cu IC suspectată când tabloul clinic sugerează un sindrom coronarian acut (SCA). O creștere a troponinei poate apare și în miocardita acută. Creșteri ușoare ale troponinelor sunt frecvent întâlnite în IC severă sau în timpul episoadelor de decompensare IC la pacienți fără dovezi de ischemie miocardică ca urmare a SCA și în situații cum ar fi sepsisul. Un nivel crescut al troponinei reprezintă un marker de prognostic puternic în IC, mai ales în prezența unor peptide natriuretice crescute.

Ecocardiografia oferă informații despre anatomia cardiacă (volume, geometrie, mase) mișcarea pereților și funcția valvulară. Investigația asigură informații esențiale despre etiologia IC. Cea mai practică măsurătoare a funcției ventriculare pentru diferențierea pacienților cu disfuncție sistolică și a pacienților cu funcție sistolică prezervată este FEVS (normal $>45-50\%$). FEVS nu este sinonimă cu indicele

de contractilitate pentru că este strâns dependentă de volume, de presarcină, de postsarcină, de frecvență cardiacă și de funcția valvulară. Volumul bătaie poate fi menținut prin dilatare cardiacă și volume crescute.

Aprecierea funcției diastolice folosind evaluarea paternului de umplere ventriculară este importantă pentru detectarea anomaliilor de funcție diastolică sau de umplere la pacienții cu IC. Acestea pot fi anomalia funcțională predominantă a cordului, astfel îndeplinind a treia componentă necesară pentru diagnosticul de insuficiență cardiacă. Acest lucru este adevărat mai ales la pacienții simptomatici cu FEVS prezervată.

La pacienții la care ecocardiografia în repaus nu oferă suficiente informații și la pacienții care asociază o afecțiune coronariană (de exemplu, insuficiență cardiacă refractară și afecțiune coronariană) se pot efectua și unele dintre următoarele investigații.

Ecocardiografia de stres (la efort sau farmacologic) poate fi utilă pentru detectarea prezenței ischemiei ca o cauză reversibilă sau persistentă de disfuncție, pentru evaluarea viabilității miocardului akinetic și în unele situații clinice la pacienți ca valvulopatii, de exemplu: regurgitare mitrală dinamică sau stenoză aortică cu gradient mic în cazul fluxului sangvin scăzut.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este o tehnică imagistică multilaterală, cu o mare acuratețe și reproductibilitate pentru evaluarea volumelor ventriculare stângi și drepte, funcției globale, motilității parietale regionale, grosimii miocardice, îngroșării, masei miocardice și valvelor cardiace. Metoda este utilă pentru detectarea defectelor congenitale, maselor și tumorilor, evaluării valvelor și afecțiunilor pericardice, afectărilor infiltrative și inflamatorii ale miocardului.

Ventriculografia cu radionuclizi oferă o determinare cu o acuratețe suficient de mare a fracției de ejeție a ventriculului stâng, mai puțin a celui drept, precum și a volumelor cardiace. Poate fi analizată de asemenea și dinamica umplerii ventriculului stâng. Nici una dintre aceste măsurători nu este însă fidelă în contextul prezenței fibrilației atriale.

Scintigrafia miocardică plană sau SPECT (*single photon emission computed tomography*) poate fi efectuată în condiții de repaus sau la efort folosind diferiți agenți cum ar fi Taliu (Tl 201) și Tehnețiu (Tc 99m) sestamibi. Pot fi evaluate atât prezența, cât și extinderea ischemiei.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este utilă pentru evaluarea ischemiei și a viabilității. Deși fiecare dintre aceste tehnici imagistice pot avea o oarecare valoare diagnostică și prognostică, nu este recomandată utilizarea lor de rutină.

Evaluarea funcției pulmonare este recomandată pentru excluderea cauzelor respiratorii de dispnee. Spirometria poate fi utilă la evaluarea extinderii unei afecțiuni obstructive a căilor aeriene ce reprezintă o comorbiditate des întâlnită la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Testul de mers 6 min. este un test simplu pentru estimarea capacității funcționale a pacientului cu IC și evaluarea răspunsului la terapia aplicată. Testele de efort au o valoare limitată pentru diagnosticul insuficiența cardiacă. Un test de efort normal la un pacient care nu primește tratament pentru insuficiență cardiacă exclude acest diagnostic. Principala utilitate a testelor de efort, în special prin măsurarea schimbului de gaze și determinarea VO_2 max, în insuficiența cardiacă cronică

se regăsește în evaluarea funcțională a pacientului, a eficienței tratamentului, în stratificarea prognostică, pentru optimizarea indicațiilor despre volumul de antrenamente fizice și pentru a exclude prezența ischemiei în efort fizic.

Angiografia coronariană trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă acută, la cei cu insuficiență cardiacă cronică decompensată acută și la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (șoc sau edem pulmonar acut), care nu răspund la tratamentul inițial. La pacienții cu angină pectorală sau cu elemente sugestive pentru ischemia miocardică, dacă aceștia nu răspund la tratamentul antiischemic adecvat, pentru pacienții cu aritmii ventriculare simptomatice și la cei resuscitați după un stop cardiac (dacă vor fi potriviți ulterior pentru revascularizare coronariană).

Cateterismul arterial pulmonar: monitorizarea variabilelor hemodinamice prin intermediul acestei metode este indicată la pacienții spitalizați cu șoc cardiogen sau la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică care nu răspund prompt la tratamentul inițial adecvat.

Biopsia endomiocardică poate ajuta la diferențierea etiologiei constrictive de cea restrictivă și poate fi utilă la pacienți selecționați cu insuficiență cardiacă de etiologie neexplicată (prezența ischemiei miocardice fiind exclusă).

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ

Lista bolilor cardiace:

- Boli miocardice
- Sarcină cardiacă perturbată
- Aritmii cardiace.

Lista bolilor noncardiace:

Întâlnite mai des:

- Boala pulmonară obstructivă cronică
- Pneumonia
- Tromboembolismul pulmonar
- Ciroza hepatică
- Sindromul nefrotic
- Vârsta înaintată/inactivitate fizică

Întâlnite mai rar:

- Anemii severe
- Tireotoxicoza
- Sindromul obezitate-hipoventilație
- Pneumopatii interstițiale difuze

Pretează la diagnostic diferențial:

- **dispneea paroxistică izolată**, în special astmul cardiac, care poate fi confundată cu dispneea paroxistică din **boli respiratorii**. Dispneea din bolile respiratorii apare deseori nocturn și obligă bolnavul să respire în poziție așezat, pentru a putea oferi un punct de sprijin mușchilor respiratori accesorii. Diagnosticul diferențial se face prin totalitatea tabloului clinic (istoric, caracterele sputei, examenul aparatului respirator), dar uneori este necesară proba terapeutică cu tratament diuretic, care duce la ameliorarea dispneei cardiace;

- **hemoptizia cardiacă** necesită excluderea altor cauze de bemoptizie. Hemoptizia cardiacă este rareori o manifestare izolată, astfel încât diagnosticul se face în context;
- **staza pulmonară** (focar de raluri subcrepitante) poate preta la diagnostic diferențial cu o **pneumopatie** când este unilaterală, dar contextul clinic permite ușor diagnosticul. Nu trebuie omis însă că bolnavii cu insuficiență cardiacă pot face complicații pulmonare, ca **suprainfecții sau embolii**, care dau modificări auscultatorii și hemoptizii, similare cu cele găsite în pneumopatiile acute;
- **hepatalgia și simptomele digestive ale insuficienței drepte** pot sugera o suferință abdominală, dar evidențierea stazei hepatice permite diagnosticul;
- **retenția hidrosodată generalizată** poate sugera o altă cauză, cum ar fi cea **renală sau hepatică**, cu atât mai mult cu cât insuficiența cardiacă poate produce insuficiență renală funcțională, iar staza hepatică cronică – ciroză cardiacă.

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o comorbiditate frecventă a IC, prevalența variind între 20 și 30%. Alterările funcției pulmonare de tip restrictiv și obstructiv sunt frecvente.

Pacienții cu BPOC au un risc crescut de IC, BPOC fiind un factor de risc puternic și independent pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Coexistența BPOC agravează mai departe prognosticul pacienților cu IC.

Evaluarea diagnostică a IC în prezența BPOC este o încercare în practica clinică. Există o întrepătrundere semnificativă în semne și în simptome, cu o sensibilitate relativ scăzută a testelor diagnostice ca radiografia toracică, ECG, ecocardiografie și spirometrie.

Evaluarea nivelelor peptidelor natriuretice (BNP sau NTproBNP) poate fi de ajutor la această populație, dar rezultatele sunt deseori intermediare. Testele funcției pulmonare vor oferi o diagnosticare definitivă a unei boli pulmonare obstructive. Nivelele de peptidă natriuretice de tip B pot fi intermediare (100 până la 400 picogramme/ml) în BPOC.

PNEUMONIA

Pacienții pot prezenta febră, tuse și spută productivă, cu semne focale de consolidare (creșterea frecvenței vocale și respirației bronșice). Examenul radiologic poate prezenta semne de consolidare. Evaluarea biologică (de laborator) poate prezenta leucocitoză, iar culturile de sânge pot fi pozitive pentru agentul etiologic.

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Tromboembolismul pulmonar (TEP) rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acestora. Cauza principală este tromboza venoasă profundă cu prezența sau formarea unui tromb în venele profunde ale membrelor inferioare (iliacă, femurală și poplitee), ale pelvisului sau ale membrelor superioare.

Factorii de risc pentru tromboembolismul pulmonar sunt reprezentați de chirurgie, trauma majoră, proteza de șold sau a genunchiului, fracturi, repaus prelungit la pat, imobilizare prelungită, cancer, utilizarea de anticoncepționale oral sau terapia de substituție hormonală și sarcina. Manifestările clinice posibile în TEP includ simptome clinice: dispnee, durere toracică (de tip pleural sau atipică), tuse, subfebrilitate/febră, hemoptizie, sincopă. Semne clinice: frecătură pleurală, tahipnee, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului II, cianoză centrală și periferică, hipotensiune arterială și șoc cardiogen, tahicardie, jugulare turgescențe, galop ventricular drept, pulsație sistolică palpabilă a VD, hepatomegalie de stază.

Investigațiile de prima treaptă prin evaluare biologică (de laborator): leucocitoză, prezența markerilor biologici de inflamație, valori anormale ale D-dimerilor plasmatici, troponinele cardiace pozitive, peptidul natriuretic de tip B(BNP) sau NT-proBNP; determinarea gazelor sangvine: hipoxemie, normo sau hipocapnie.

Examen radiologic: modificări cu specificitate crescută – dilatarea AP unilaterală cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilar, dilatare a cavităților drepte ale cordului, dilatarea venei azigos și venei cave superioare, opacitate triunghiulară semicirculară cu baza la pleură și vârful spre hil, ascensiunea unui hemidiafragm. Modificări cu specificitate redusă: revărsat pleural, atelectazii subsegmentare, infiltrate pulmonare, olighemia focală (semnul Westermark).

Electrocardiograma: ax QRS deviat la dreapta, bloc de ramură dreaptă tranzitoriu complet sau incomplet, unde T negative în V1-V3, aspect de P pulmonar, aspect S1Q3T3, Qr în V1; R/S>1 în V1, supradenivelare ST în DIII, modificare ST în derivațiile precordiale drepte, tahicardie sinusală.

Investigațiile de treapta a doua prin ecocardiografie transtoracică: dilatarea VD, septul interventricular cu mișcare paradoxală sau aplatizat, diskinezia sau akinezia peretelui mediu liber și bazal al VD în prezența normo- sau hiperkineziei porțiunii apicale a acestuia, prezența HTP, vizualizarea materialului trombotic în cavitățile drepte sau AP.

Ultrasonografia prin Doppler a venelor periferice relevă lipsa compresibilității venei. Scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie: prezența zonei „reci,, și zonelor hipoventilate. Tomografia computerizată: defect de umplere parțial sau total în lumenul arterial; prezența opacității de aspect triunghiular cu baza la pleură și vârful spre hil (infarct pulmonar). Angiografia pulmonară: evidențierea directă a trombului ca defect de umplere sau de amputare a unui ram arterial pulmonar.

CIROZA HEPATICĂ

Simptomele cirozei hepatice pot releva hipertensiune portală (disconfort abdominal, balonare, creșterea în volum a abdomenului, edeme vesperale) sau insuficiență hepatică (astenie, gingivoragii, epistaxis).

Obiectiv se determină: rubeoza palmară, aspectul palpatoric al ficatului (margine ascuțită, fermitate), splenomegalie, circulație colaterală, ascită.

Procesul anatomic caracteristic de ciroză poate fi dovedit prin puncție hepatică, care este contraindicată în ascitele voluminoase, tulburări de coagulare (trombocite sub 60 000). Elastografia impulsională (EI) reprezintă o tehnică imagistică elastogra-

fică neinvazivă capabilă să determine elasticitatea țesutului hepatic prin generarea unei unde elastice de (50 Hz) și un val de ultrasunete (1500 m/s).

Hipertensiunea portală se evidențiază clinic prin prezența circulației colaterale, ascitei. Ecografic se confirmă ascita, comportamentul venei porte, splenomegalia și endoscopic – varicele esofagiene.

Insuficiența hepatică în investigațiile de laborator se relevă prin scăderea factorilor de coagulare (timp protrombină, INR), amoniemia și semnele de encefalopatie portală.

Ciroza hepatică se exclude prin lipsa anamnezei de afecțiune hepatică, stigmelor hepatice, excluderea factorilor de risc ale afecțiunilor hepatice.

SINDROMUL NEFROTIC

Sindromul nefrotic apare în cursul evoluției diverselor leziuni morfologice din cadrul unor nefropatii glomerulare primitive sau secundare. Este definit prin: proteinurie mai mare de 3,5 g/24 ore, proteine serice totale scăzute (< 6 g/dl), albumina serică sub 3 g/dl, lipemie peste 1000mg/dl, colesterol seric total mai mare de 300 mg/dl și edeme.

Elementul principal al sindromului nefrotic este reprezentat de proteinuria masivă, fiind determinată de creșterea permeabilității membranei glomerulare. Marea majoritate a pacienților (90%) cu sindrom nefrotic prezintă o boală de sistem, așa cum este diabetul zaharat, amiloidoza, lupusul eritematos sistemic, iar restul o afecțiune renală.

Glomerulonefrita se însoțește cu hipertensiune arterială și cu insuficiență ventriculară stângă. Clinic se caracterizează prin prezența afecțiunilor renale, edemelor asimptomatice, proteinuriei în anamneză. Simptomele subiective și obiective: cardiovasculare – dispnee, dureri precordiale; digestive – inapetență, greață, vărsături, sughit, gust neplăcut persistent; genito-urinare – poliurie, nicturie, scăderea libidoului, impotență sexuală; neuropsihice – crampe musculare, senzații de arsuri ale membrilor inferioare. Din semnele obiective generale: scădere ponderală, hipotermie. Sunt caracteristice semnele cutaneo-mucoase: paloare, echimoze, polineuropatie periferică.

Confirmă diagnosticul datele de leucociturie, hematurie, proteinurie, urocultura pozitivă la pacienții cu infecții urinare, anemia normocromă, normocitară, nivelul crescut de uree și creatinina serică, nivelul scăzut al ratei filtrării glomerulare, acidoza metabolică și hiperlipidemia.

VÂRSTA ÎNAINȚATĂ / INACTIVITATEA FIZICĂ

Îmbătrânirea, decon condiționarea, obezitatea pot determina o reducere a toleranței la efort ca urmare a dispneei și/sau oboselii, dar fără criteriile suplimentare majore și minore pentru diagnosticarea insuficienței cardiace.

Elucidarea motivului precis al intoleranței la efort poate fi dificilă, deoarece mai multe tulburări pot coexista la același pacient. Diagnosticul pozitiv include tulburări ale ECG, creșterea peptidelor natriuretice și schimbări structurale ecocardiografice cu semne caracteristice ale insuficienței cardiace. Cu toate acestea, o diferențiere

clară poate fi făcută uneori doar prin măsurători ale schimbului de gaze sau saturației oxigenului din sânge sau prin măsurări hemodinamice invazive în timpul exercițiului gradat (testul cardiopulmonar cu VO_2 max).

ANEMIA

Prevalența raportată a anemiei în IC variază larg de la 4 până la 70% ca urmare a lipsei unei definiții consistente a anemiei în IC. Prevalența anemiei crește cu severitatea IC, cu vârsta, în cazul genului feminin, a bolilor cronice renale și a altor comorbidități.

Anemia la pacienții cu IC este frecvent asociată cu scăderea substanțială a capacității aerobe și a pragului de oboseală, cu reducerea statusului funcțional și a calității vieții. Anemia, este un factor de risc independent pentru spitalizări și mortalitate. Cele mai importante cauze includ: hemodiluția, disfuncția renală, malnutriția, inflamația cronică, disfuncția măduvei osoase, deficit de fier și terapia medicamentoasă.

Anemia poate agrava IC, afectând nefavorabil funcția miocardului, activând sistemele neurohormonale și compromițând funcția renală, contribuind la insuficiența circulatorie.

TIREOTOXICOZA

Manifestările cardiovasculare în sindromul tireotoxic se manifestă prin: tahicardie, extrasistolie, sufluri cardiace, hipertensiune arterială sistolică, fibrilație atrială paroxistică sau permanentă digitalorezistentă, insuficiență cardiacă cu debit crescut și viteză de circulație crescută (cord tireotoxic). Manifestări neuropsihice: irascibilitate, nervozitate, anxietate, tremur generalizat, insomnie. Manifestări cutanate și ale fanerelor: tegumente calde, umede, uneori edeme la membrele inferioare. Manifestări digestive: apetit crescut, hepatomegalie moderată, uneori icter. Manifestări musculare: astenie musculară, în formele grave – paralizii tireotoxice tranzitorii. Tulburări endocrine: insuficiență corticosuprarenaliană relativă cu melanodermie, adinamie, hipotensiune arterială. Examenul radioimunologic și imunoenzimatic: hormonii serici (T3, fT3, T4, fT4, TSH) se notează alterați. Markerii proceselor autoimune tiroidiene (Anti-TPO, Anti-TG, Anti-rTSH) se găsesc în boala Graves-Basedow (frecvent), dar și în tiroidita Hashimoto (rareori).

Ecografia glandei tiroide: permite măsurarea volumului tiroidian, depistarea modificărilor nodulare tiroidiene. Scintigrafia tiroidiană permite studiul tireotoxicozei asociate cu formațiuni nodulare ale glandei tiroide, pentru a diferenția gușa difuză toxică de adenomul tireotoxic, și autonomiei funcționale a glandei tiroide, nodulilor tiroidieni.

SINDROMUL OBEZITATE-HIPOVENTILAȚIE

Sindromul obezitate-hipoventilație (SOH) este definit prin: obezitate și hipercapnie diurnă excesivă, în absența unei alte cauze de hipoventilație. Criterii de diagnostic în sindromul obezitate-hipoventilație: obezitate centrală cu IMC (indice masă corporală) $> 30 \text{ kg/m}^2$, hipercapnie diurnă ($PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$), hipoxie ($PaO_2 <$

70 mmHg) în absența unei afecțiuni pulmonare sau a mușchilor respiratori. Diagnosticul se confirmă polisomnografic, poligrafic: indice apnee-hipopnee > 30/oră de somn. Explorarea funcțională respiratorie este modificată, gazometria arterială sau nivelul de bicarbonați în sânge este crescut.

PNEUMOPATIILE INTERȘTIȚIALE DIFUZE

Pneumopatiile interștițiale difuze formează un grup mare și eterogen de afecțiuni, caracterizate prin îngroșarea difuză a pereților alveolari ca urmare a infiltrației celulare, fibrozei și/sau dezorganizării arhitectonicii parenchimului pulmonar.

Factori de risc potențiali ocupaționali includ fermierii, coaforii, lucrătorii la carierele de piatră, cei din industria avicolă, legumicultorii, metalurgiștii, poluanții atmosferici, tabagismul, refluxul gastroesofagian cu aspirație cronică, unele medicamente, virusurile (proteinele virale și/sau anticorpii antivirali): Epstein-Barr, gripal A, paragripal 1 și 3, hepatitei C, HIV-1.

Clinic, percuția relevă submatitate bazal bilateral, hipersonoritate în cazul asocierii emfizemului pulmonar. Auscultativ se determină murmur vezicular diminuat sau respirație aspră, crepitație, inițial depistată la baze, ulterior se auscultă pe toată aria pulmonară („plămân de celofan”). Odată cu progresarea maladiei și dezvoltarea hipertensiunii pulmonare secundare poate apărea accentul zgomotului II în focarul arterei pulmonare. Manifestările de insuficiență cardiacă dreaptă apar în stadiile tardive.

Modificările radiografiei toracelui se încadrează în sindromul interștițial, în sindromul umplerii alveolare sau prezintă trăsături ale ambelor (modificări mixte). Sindromul interștițial se prezintă prin opacități nodulare, reticulonodulare, imagine „în sticlă mată” sau aspect de „fagure de miere”. Deseori se observă o îmbinare a opacităților alveolare cu opacități interștițiale.

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ

Definiție

Insuficiența cardiacă acută (ICA) este incapacitatea cordului de a genera un flux sangvin adaptat, ce asigură un aport de oxigen și de substanțe nutritive suficient pentru satisfacerea necesităților metabolismului aerob al sistemelor de organe sau asigură aceste necesități prin creșterea presiunii de umplere a camerelor cordului.

Fiziopatologie

În ICA lipsesc mecanismele de compensare, caracteristice pentru ICC (hipertrofia ventriculară, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron). Ea nu se asociază întotdeauna cu un debit cardiac scăzut și nu este sinonimă cu insuficiența contractilă, cca 40% dintre pacienți au o funcție contractilă normală. Cauza ICA este scăderea complianței ventriculare, cunoscută sub denumirea de disfuncție diastolică. Drept urmare, o umplere cardiacă insuficientă compromite formarea debitului cardiac, în timp ce forța de contracție este normală. Insuficiența cardiacă acută poate fi asociată cu insuficiența cardiacă cronică; în acest caz, mecanismele acute de compensare sunt „suprapuse” celor cronice.

Manifestări clinice

Simptome/semne de congestie (insuficiență ventriculară **stângă**): ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, raluri pulmonare bilateral, edeme periferice bilateral.

Simptome/semne de congestie (insuficiență ventriculară **dreaptă**): dilatarea venelor jugulare, edeme periferice bilateral, hepatomegalie din congestie, reflux hepatojugular, ascită, simptome de congestie intestinală.

Simptome/semne de hipoperfuzie. Clinic: extremitățile transpirate și reci, oligurie, confuzie mentală, amețeală, puls periferic diminuat. Date de laborator: acidoză metabolică, majorarea nivelului seric de lactat și de creatinină.

LISTA VARIANTELOR CLINICE CE NECESITĂ DIFERENȚIERE ÎN CAZUL PREZENȚEI ICA

Întâlnite mai des:

1. Exacerbarea sau decompensarea ICC.
2. ICA hipertensivă.
3. Edem pulmonar.
4. Sindrom coronarian acut și insuficiență cardiacă.
5. Șoc cardiogen.
6. Insuficiență cardiacă dreaptă.

Întâlnite mai rar:

1. ICA prin debit cardiac crescut.

Diagnostic

Diagnosticul inițial de ICA se bazează pe evaluarea istoricului simptomatologiei și a patologiei cardiovasculare a pacientului, pe prezența potențialilor factori precipitanți cardiovasculari sau noncardiovasculari, și o evaluare a semnelor/simptomelor de congestie și/sau hipoperfuzie, realizate prin examenul clinic și confirmate prin investigații adiționale potrivite precum ECG, radiografie toracică, examene biologice (inclusiv biomarkeri specifici), precum și ecocardiografia.

Simptomele și semnele de ICA reflectă supraîncărcarea lichidiană (congestia pulmonară și/sau edeme periferice) sau, mai puțin frecvent, debitul cardiac redus cu hipoperfuzie.

Investigații adiționale:

- Radiografia toracică relevă cele mai specifice semne radiologice: congestia venoasă pulmonară, efuziunea pleurală, edemele interstițiale, alveolare și cardiomegalia, deși până la 20% dintre pacienții cu ICA pot prezenta o imagine radiologică toracică normală.
- ECG: arată eventual hipertrofie ventriculară, dereglări de ritm și depolarizare/repolarizare (FbA rapidă, ischemie miocardică acută).
- Ecocardiografia poate pune în evidență: anomalii cardiace structurale sau funcționale amenințătoare de viață (complicații mecanice, regurgitare valvulară acută, disecție aortică).
- Ultrasonografia toracică (efectuată la patul pacientului) este utilizată pentru depistarea semnelor de edem interstițial și de efuziune pleurală.

- Teste de laborator:
 - Peptidele natriuretice (PN): valorile normale la pacienții suspectați cu ICA infirmă diagnosticul (valori prag: BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL). Cu toate acestea, nivele crescute de PN nu confirmă automat diagnosticul de ICA, deoarece pot fi asociate și cu o varietate mare de cauze cardiovasculare și noncardiovasculare. Nivele reduse de NP pot fi detectate la unii pacienți cu IC avansată decompensată, edem pulmonar fulminant sau ICA dreaptă.

În scopul diagnosticului diferențial se recomandă: testele funcției hepatice, dozarea hormonilor tiroidieni, TSH. Evaluarea hemodinamică invazivă se recomandă doar pacienților instabili hemodinamic, cu etiologie necunoscută a deteriorării stării acestora.

PARTICULARITĂȚILE VARIANTELOR CLINICE CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ

1. **Exacerbarea sau decompensarea ICA** (edeme periferice/congestie): există, de obicei, un istoric de agravare progresivă a **ICA** cunoscute sub tratament și evidențe de congestie sistemică și pulmonară.
2. **ICA hipertensivă**: semnele și simptomele de ICA sunt însoțite de tensiune arterială crescută și funcție VS relativ prezervată în prezența semnelor de majorare a tonusului simpatic – tahicardie și vasoconstricție. Răspunsul la tratamentul administrat este rapid, iar mortalitatea spitalicească joasă.
3. **Edemul pulmonar** este însoțit de dispnee severă, cu raluri subcrepitante, tahipnoe și ortopnee, cu saturația de oxigen de regulă < 90% înaintea tratamentului cu oxigen.
4. **Sindrom coronar acut și insuficiența cardiacă** – aproximativ 15% dintre pacienții cu sindrom coronar acut au semne și simptome de insuficiență cardiacă acută. Episoadele de **ICA** sunt frecvent asociate cu/sau precipitate de aritmii (bradicardie, FbA, TV).
5. **Șocul cardiogen** este definit ca evidență de hipoperfuzie tisulară determinată de IC, după corectarea adecvată a presarcinii și a tulburărilor de ritm grave. Semnele de hipoperfuzie tisulară și de congestie pulmonară se dezvoltă rapid. Șocul cardiogen este caracterizat prin tensiune arterială scăzută (TAs < 90 mm Hg sau o scădere a TA medii cu > 30 mm Hg) și/sau debit urinar scăzut (< 0,5 ml/kg/h).
6. **Insuficiența cardiacă dreaptă** se caracterizează prin sindrom de debit cardiac scăzut, cu presiune crescută în venele jugulare, hepatomegalie, hipotensiune și lipsa congestiei pulmonare.
7. **IC prin debit cardiac crescut**, de regulă cu frecvență cardiacă crescută (prin aritmii, tireotxicoză, anemie, boală Paget, iatrogen sau prin alte mecanisme), cu periferie caldă, congestie pulmonară și cu presiune arterială scăzută ca în șocul septic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ

Exacerbarea sau decompensarea ICA. Evaluarea clinică, asociată cu măsurarea biomarkerilor serici PN confirmă, în general, diagnosticul clinic. Cu toate acestea, condiții precum insuficiență renală, embolie pulmonară pot provoca o creștere a nivelurilor BNP sau NT-pro-BNP, deși în general într-o măsură mai mică.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței exacerbării sau decompensării ICA

Întâlnite mai des:

- Sindromul coronarian acut (diagnosticul diferențial este expus în capitolul Durerea toracică)
- Insuficiența renală acută
- Bronhopneumopatia obstructivă cronică
- Astmul bronșic
- Bronșiectazia
- Pneumonia cu epanșament pleural

Întâlnite mai rar:

- Embolism pulmonar
- Aspirare de corpi străini

Insuficiența renală acută (IRA) este o alterare rapidă a funcției renale, care duce la retenția azotată, dereglări hidroelectrolitice și acido-bazice. IRA este definită ca un sindrom patologic complex poli etiologic, caracterizat clinic prin creșterea bruscă a valorilor de creatinină pe parcurs a mai puțin de 48 de ore, a creatininei serice cu 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) sau cu 50%, și/sau oliguria documentată (diminuarea diurezei sub 0,5 ml/kg/oră timp de mai mult de 6 ore). În condițiile când măsurarea debitului urinar este imposibilă, insuficiența renală acută (IRA) este definită ca o creștere rapidă a creatininei serice de 3 ori peste valorile inițiale sau ca o creatininemie peste $\approx 360 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) asociată cu o creștere absolută cu cel puțin $\approx 45 \mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) asociată sau nu cu oligoanurie.

Acuzele includ: hipovolemia intravasculară – sete, xerostomie, oligurie, pierderi hidrice extrarenale excesive în antecedente (poliurie, diaree, transpirații); hipervolemie intravasculară – edeme periferice, creștere ponderală, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă. Sindromul uremic include modificări ale debitului urinar, aspectului urinei, dereglările conștiinței, semne caracteristice pentru afectarea altor organe și sisteme.

Examenul clinic la pacienții cu IRA include stabilirea cauzei potențiale a IRA în baza anamnesticii și a acuzelor acumulate (de exemplu, melenă în hemoragie gastrointestinală superioară masivă, semnele de strivire musculară în Crush-syndrom, manifestările locale ale degerăturilor, ale arsurilor, ale semnelor de șoc, sindromul nefritic/nefrotic în glomerulonefrite, colică renală în nefrolitiază etc.). Statusul volemic: hipovolemia se manifestă prin turgorul cutanat redus, mucoasele uscate, lipsa transpirațiilor axilare, presiune jugulară redusă, tahicardie, hipotensiune posturală (la trecere în ortostatism FCC > 10 bătăi/minut, TA scade > 20 mm Hg).

Semnele, caracteristice pentru hipervolemie, cuprind: edeme periferice, distensiunea venelor jugulare, apariția celui de-al treilea zgomot cardiac, edemul pulmonar incipient, efuziune pleurală. Prezența semnelor de reacție inflamatoare generalizată (SIRS): febră, frisoane, focare de infecție, focare purulente.

Examenul clinic la pacienți cu IRA dovedită include: precizarea evoluției manifestărilor maladiei de bază (sepsis, nefrolitiază, sindromul hepatorenal, intoxicație exogenă etc.) Evaluarea factorilor, care pot agrava evoluția IRA (hipo- sau hipervolemie, administrarea preparatelor potențial nefrotoxice etc.). Depistarea semnelor de severitate a sindromului uremic (asterix, convulsii, dereglări de conștiență, grețuri, vomă, pericardită uremică etc.). Aprecierea clinică a statusului volemic (semne de exicoză, edeme tegumentare și efuziunile în cavitățile corpului).

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) prezintă următoarele caracteristici sugestive: debut la maturitate, istoric de fumat. Simptome lent progresive, ca tusea (cel mai frecvent și constant simptom): cu caracter periodic, mai des vespérală, mai rar în orele nocturne. Sputa este prioritar matinală, în cantități mici (până la 60 ml/24 ore), cu caracter seros. Dispneea în BPOC este progresivă, permanentă, variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate până la insuficiență respiratorie severă în repaus, agravare la efort fizic, limitare ireversibilă a permeabilității bronhiilor. BPOC se caracterizează prin disfuncție ventilatorie obstructivă, cu raport VEMS/CV scăzut <50%.

Testul de reversibilitate bronhodilatatoare pentru bolnavii cu BPOC este caracteristică în majoritatea cazurilor $\Delta VEMS$ (ΔFEV_1) $\leq 12\%$ (≤ 20 ml) și reducerea VEMS (FEV_1) > 50ml/an.

Semnele radiologice ale BPOC includ: semnele emfizemului pulmonar: transparență moderată a ariilor pulmonare, coborârea limitelor pulmonare, limitarea mobilității diafragmului, mărirea spațiului retrosternal, prezența bulelor pulmonare, micșorarea și alungirea umbrei cordului în secțiunea frontală și cord „în picătură”. Semnele formei clinice cu predominarea componentului bronșitic: îngroșarea pereților bronșici în formă de „șine de tramvai”, accentuarea desenului bronhovascular în lobii inferiori, dilatarea arterelor pulmonare, cardiomegalie.

ECG denotă semnele hipertrofiei miocardului atriului drept: P-pulmonare în II, III, aVF, V1-V2. Semnele hipertrofiei miocardului ventriculului drept: devierea axului electric al inimii spre dreapta, creșterea amplitudinii R în III, aVF, V1-V2, subdenivelarea segmentului S-T în II, III, aVF, V1-V2, unda T negativă și asimetrică în II, III, aVF, V1-V2.

Semne ecocardiografice ale hipertrofiei ventriculului drept: creșterea grosimii peretelui VD (norma 4-5 mm), dilatarea VD. Semne ale hipertensiunii pulmonare: creșterea presiunii arteriale în AP peste 25 mm Hg, diminuarea amplitudinii unde „a” la vizualizarea valvulei AP, care este în corelație cu gradientul presiunii diastolice între VD și AP, creșterea vitezei de deschidere a valvulei AP și a diametrului ramurii drepte a AP peste 17,9 mm.

Fibrobronhoscopia identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator, afectarea mucoasei bronșice și bronhii pline de conținut purulent.

Microscopia sputei în evoluția stabilă a BPOC evidențiază macrofagi alveolari și neutrofile, bacterii.

Astmul bronșic se caracterizează cu debut precoce, frecvent în copilărie, și manifestare prin accese de dispnee, tuse, wheezing, simptome de obstrucție bron-

șică nocturnă/dimineța devreme, cu variații zilnice, prezența alergiilor, rinitelor și/sau eczemelor, istoric familial de astm, limitare reversibilă a permeabilității bronhiilor. Simptomele astmatice apar împreună (opresiunea toracică este mai puțin constantă) și au drept caractere comune: variabilitatea în timp (sunt episodice), apar sau se agravează în prezența unui factor declanșator (efortul fizic, expunerea la un alergen, râsul puternic, alergeni profesionali) sau fără factor declanșator, se ameliorează sau dispar spontan ori sub tratament. Caracteristicile crizei astmatice: se instalează rapid cu dispnee expiratorie cu expirație prelungită și șuierătoare (wheezing), senzație pronunțată de o presiune toracică, lipsă de aer (senzație de sufocare) cu durata de la 20-30 minute până la câteva ore, se jugulează spontan sau la administrarea β_2 -agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune. Crizele apar și se termină brusc, printr-o tuse supărătoare, cu eliminarea unei spute mucoase, vâscoase, „perlate”, în cantități mici.

Examenul fizic în astmul bronșic: semne de afectare a sistemului respirator pot lipsi, la inspecție: poziția șezândă (ortopnoe) cu angajarea mușchilor respiratori accesorii, tahipnee, Percutor: hipersonoritate difuză și diafragma coborât; auscultativ: murmur vezicular diminuat, raluri uscate sibilante polifonice, diseminate, predominant în expir, care eventual se pot auzi și la distanță (*wheezing*); raluri ronflante și raluri sibilante în hipersecreția bronșică mai avansată.

Momente-cheie în diagnosticul diferențial al astmului bronșic și al insuficienței ventriculare stângă (astmul cardiac): astmul bronșic survine la vârste mai tinere. Anamnezic și prin examen nu se atestă factorii etiologici ai insuficienței ventriculare stângi: infarct miocardic, valvulopatii, tulburări de ritm, miocardite etc.

Examenul radiologic toracic: semne de hiperinflație pulmonară (diafragma aplătată cu mișcări reduse, hipertransparența câmpurilor pulmonare, lărgirea spațiului retrosternal, orizontalizarea coastelor). PEF-metria permite aprecierea obstrucției bronșice. La spirometrie/spirografie se va aprecia gradul și reversibilitatea obstrucției bronșice. Testul cu β_2 -agonist (testul bronhodilatator) va completa spirometria/spirografia.

Bronșiectazia este o boală respiratorie progresivă a căilor aeriene, definită anatomic prin dilatație anormală și progresivă a bronhiilor, manifestată clinic prin tuse, expectorații și infecții respiratorii recurente. Debut la vârstă fragedă la prezentare; antecedente de simptome pe parcursul mai multor ani; lipsa istoricului de fumat; expectorație zilnică de volume mari de spută purulentă; hemoptizie; colonizarea sputei cu *Pseudomonas aeruginosa*; BPCO cu ≥ 3 exacerbări infecțioase pe an.

Examenul fizic relevă volume mari de spută purulentă, asociere frecventă cu infecții bacteriene, raluri ronflante, buloase de calibru diferit și crepitații asociate wheezing-ului.

Semnele imagistice, apreciate la radiografia toracelui, sunt cele ce caracterizează sindromul bronșic: îngroșarea pereților bronșici realizând imaginea în „șine de tramvai”, asociată dilatării lumenului bronșic, exprimată radiologic prin hipertransparențe tubulare, imagini chistice de dimensiuni variabile, unele dispuse în formă de rozetă („rozeta Ameuille”), uneori cu nivel hidroaeric sau opacități nodulare când sunt pline cu secreții, imagini ale bronhiilor pline cu secreții: opacități tubulare ramificate în formă de V sau de Y, sau imaginea în „degete de mânășă”, „ciorchine”, opacități nodulare (bronhomucocele); uneori imaginea unui arbore bronșic.

„Standardul de aur” este tomografia computerizată pulmonară, indispensabilă pentru stabilirea diagnosticului de bronșiectazii, dar și în evidențierea complicațiilor, evaluarea și monitorizarea severității bolii. La persoanele sănătoase, diametrul bronhiei are aceleași dimensiuni ca artera adiacentă, cu un raport bronhoarterial (BAR) < 1, în cazul bronșiectaziilor se va evidenția un BAR >1 (semnul „inelului cu pecete”), diminuarea și dispariția ramificării normale a bronhiilor și identificarea acestora la periferia pulmonului (1 cm de la pleură).

Pneumonia cu epansament pleural este o afecțiune inflamatoare acută a parenchimului pulmonar de origine infecțioasă variată (de obicei, bacteriană), caracterizată prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial, care realizează condensare pulmonară (exprimată clinic și radiologic) și manifestări de impregnare infecțioasă.

Semnele obiective ale pneumoniei includ: sunetul percutor submat/mat fix local, asimetric, cu nuanță inegală de cutie, lărgire unilaterală a submatității parahilare. Zgomotele respiratorii: suflu tubar, diminuare locală a inspirului, înăsprirea expirului pe aceeași arie, raluri buloase mici sonore, crepitație stabilă sau cu recurență după tuse, crepitație fină (nesonoră) sau pe o arie limitată bronhofonie, pectorilocvie afonă, freamăt vocal accentuat.

Examenul radiologic permite vizualizarea infiltrației pneumonice, eventual a colecției lichidiene pleurale, distrucției pulmonare. Tomografia computerizată este de folos pentru depistarea complicațiilor, evidențierea eventualei necrotizări, diferențierea naturii infiltrației pulmonare: indurarea pneumonică cu bronhogramă aerică sau condensarea pulmonară, secundară obstrucției bronhiei centrale. Leucocitoza peste $15 \times 10^9/l$ sugerează etiologia bacteriană a pneumoniei, deși nivelul mai mic al leucocitelor serice nu o exclude. Evaluarea globală a schimbului gazos este necesară la pacienții cu semne de insuficiență respiratorie, la cei cu SaO_2 sub 90%. Examenul ecografic al cavității pleurale este sensibil în depistarea epansamentului pleural mic (cantitatea minimă de aproximativ 20 ml) și în aprecierea cantității de lichid. Hemoculturile și culturile din lichidul pleural au o valoare diagnostică în cazul în care se va documenta majorarea de 4 ori a titrului de anticorpi în seruri perechi și foarte probabil în cazul probelor valide de spută cu rezultate pozitive ale sputoculturii și documentarea titrului crescut al IgM către agenții atipici.

Aspirare de corpi străini. Clinic, în faza de inhalare simptomatologia este zgomotoasă, dramatică, cu agitație, cianoză, dispnee majoră, accese de tuse repetate, uneori asfixie și moarte. Ulterior este posibilă o atenuare a simptomelor, cu perioade de acalmie.

Uneori, episodul inițial de inhalare rămâne neobservat, fiind mai puțin zgomotos, dar după o perioadă se instalează un tablou clinic asemănător unei bronșite cu tuse productivă, cu expectorație purulentă sau sangvinolentă, febră, stare generală alterată.

Examenul radiologic stabilește sediul, mărimea corpului străin și semnele locale de intoleranță sau complicație. Certitudinea este furnizată de examenul endoscopic (bronhoscopia), ocazie cu care se face tratamentul – extracția corpului străin. Corpii străini se pot opri în toate etajele arborelui respirator.

ICA HIPERTENSIVĂ

Semnele și simptomele ICA hipertensive sunt însoțite de tensiunea arterială ridicată și funcția ventriculului stâng conservată, în prezența semnelor de tahicardie tonică simpatică și de vasoconstricție.

Diagnostic: ECG poate releva hipertrofie de ventricul stâng – indicele Sokolov Lyon – suma dintre undele S din V1 și R din V5 sau V6 – mai mare de 35 mm.

Radiografia pulmonară pune în evidență dilatarea ventriculului stâng (mărirea arcului inferior stâng, vârf cardiac care se distinge de cupola stângă), opacități floconoase, imprecise, bazale și perihilare (edem alveolar), îngroșarea peretelui bronșic.

EDEMUL PULMONAR

Edemul pulmonar se dezvoltă atunci când extravazarea de lichid depășește reabsorbția de către capilare și capacitatea de drenare limfatică. Viteza de reabsorbție a fluidelor este determinată de presiunea oncotică intravasculară și interstițială. Presiunea capilară pulmonară normală este de 8-12 mmHg, iar presiunea oncotică normală a plasmei este de aproximativ 25 mmHg. Această diferență de presiune asigură reabsorbția completă a fluidului. Atunci când presiunea hidrostatică intravasculară (capilară pulmonară) crește și se apropie de 18-25 mmHg, edemul interstițial apare inițial, iar edemul alveolar se dezvoltă la presiuni mai mari. Edemul pulmonar poate rezulta, și din deteriorarea membranei capilare alveolare sau dintr-o cădere a presiunii oncotice. Drenajul limfatic insuficient este rareori o cauză a edemului pulmonar. Simptomele tipice sunt dezvoltarea dispneei severe cu tuse productivă de spută albă, spumoasă sau de sânge.

Alte caracteristici comune sunt transpirațiile reci, paloarea și cianoza. Auscultarea pulmonară dezvăluie raluri umede și wheezing. La auscultarea cardiacă poate fi auzit Z3 cardiac și un Z2 cardiac cu componentul pulmonar crescut. Testele de laborator pot oferi dovezi ale unei infecții, tulburări ale electroliților, posibilă insuficiență renală și hipoproteinemie. Analiza gazelor din sânge evaluează gradul de hipoxemie. Ecocardiografia și cateterizarea inimii drepte confirmă sau exclud cauza cardiacă a edemului pulmonar. Cateterismul cardiac drept, de obicei cu un cateter Swan-Ganz, poate măsura presiunea pulmonară capilară pentru a determina dacă edemul provine dintr-o presiune venoasă pulmonară ridicată, ceea ce indică o cauză cardiacă. Măsurările de oximetrie și de presiune în camerele cardiace fac posibilă și detectarea cauzelor cardiace.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței edemului pulmonar

Întâlnite mai des:

- Edem pulmonar cardiogen
- Edem pulmonar noncardiogen
- Regurgitare mitrală acută
- Sindrom de detresă respiratorie acută

Întâlnite mai rar:

- Edem pulmonar de mare altitudine
- Edem pulmonar neurogen
- Preeclampsie sau eclampsie
- Supradozaj cu heroină
- Anestezie generală
- Anxietate

Edemul pulmonar noncardiogen este cauzat de o serie de infecții virale, bacteriene și parazitare. Edemul pulmonar infecțios este precedat de febră, de tuse, de stare de rău și de simptome gastrointestinale. Caracteristicile clinice sunt similare cu cele din edemul pulmonar cardiogen, dar nu există o distensie venoasă jugulară, un galop S3. Radiografia toracică arată infiltratele de distribuție mai periferică decât perihilară. Oximetrie: volum mare de șunt intrapulmonar. Peptida natriuritică este negativă. Presiunea capilară pulmonară sub 18 mmHg.

Edemul pulmonar de mare altitudine apare la sănătoși, de obicei indivizi tineri, care urcă rapid la o altitudine mai mare de 2500 m și apoi se implică într-o activitate fizică intensă. Creșterea indusă de hipoxie în presiunile arteriale pulmonare, factorii imunologici, predispoziția genetică pot fi implicați în proces.

Edemul pulmonar neurogen apare într-o serie de afecțiuni cerebrale (epilepsie, traume, hemoragii subarahnoidiene). Se presupune că stimularea centrală a sistemului nervos simpatic determină o redistribuire a fluxului de sânge de la sistemul circulator la cel pulmonar, ducând secundar la o creștere a presiunii capilare pulmonare.

Edemul pulmonar într-un cadru de preeclampsie sau de eclampsie se găsește la aproximativ 3% dintre femeile cu eclampsie. Este mai frecvent la femeile multipare mai în vârstă și cu hipertensiune arterială preexistentă.

Edemul pulmonar după supradozaj de heroină este rezultatul unei leziuni a membranei. Alte narcotice, care pot provoca edem pulmonar, sunt metadona, morfina, cocaina și dextropropoxifenul.

Edemul pulmonar după anestezie generală poate fi un efect secundar al agenților anestezici, dar mai probabil rezultatul laringospasmului, hipoxiei sau o stare hiperadrenergică.

Regurgitarea mitrală acută este asociată cu infarctul miocardic inferior al mușchiului papilar, mușchiul papilar posteromedial fiind implicat mai frecvent decât cel anterolateral. Este recunoscută prin murmurul regurgitant holosistolic al insuficienței mitrale. Murmurul poate lipsi dacă s-a produs ruperea mușchiului papilar, provocând o afecțiune cunoscută sub numele de „insuficiență mitrală silențioasă.” Insuficiența mitrală acută se întâmplă la 2-7 zile de la IM. Ecocardiografia arată valva mitrală defectuoasă, iar studiul Doppler pune în evidență severitatea regurgitării mitrale.

Anxietatea reprezintă o modificare a stării emoționale în sensul apariției nesiguranței, neliniștii, dar fără ca acest sentiment să fie clar și ușor de descris. O formă de anxietate apare în preajma unor provocări tip examen care, de cele mai multe ori, impulsionează subiectul să obțină performanță. Diagnostic: dispnee, transpirație, agitație, palpitații, amețeală, tremurături ale extremităților, uscăciunea gâtului și gurii, pierderea vocii. Pot apărea și senzația de frică fără un motiv foarte clar, presimțirea unui pericol fără ca ceea ce se întâmplă în jur să confirme acest lucru.

Sindromul de detresă respiratorie acută este o formă de insuficiență respiratorie acută, având cauze diverse. Poate fi definit ca o formă specială de edem pulmonar acut necardiogen, care asociază multiple suferințe organice din cauza unui proces inflamator difuz. Tabloul clinic este acut, sever, pacienții prezentând dispnee severă, cianoză și hipoxemie.

Stabilirea diagnosticului presupune coroborarea datelor: anamnestice (istoric sugestiv- traumatism, transfuzii de sânge, septicemie etc.); clinice (pacient intens dispneic, cianotic); radiologice: infiltrate alveolare difuze bilateral; de laborator: gazometrie arterială care pune în evidență hipoxemia.

SINDROMUL CORONARIAN ACUT (SCA) ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Sindroamele coronare acute evoluează în infarctul miocardic acut cu undă Q, cel non Q și angina pectorală instabilă. Cauza lor comună: ruperea/fisura plăcii aterosclerotice. Factori de risc: hipertensiunea arterială, dislipidemia, fumatul, diabetul zaharat, ereditatea. Diagnosticul este bazat pe triada: markeri enzimatici, semne clinice, date ECG. Clinic: durere anginoasă (68%), anxietate, dispnee. Simptomele de asociere includ greață, vomă, sincopă, palpitații, confuzie. Modificările ECG sunt prezente numai în 40% din cazurile de IMA: undă Q, supradenivelare ST >1mV în 2 sau mai multe derivații. Markeri enzimatici recomandați: troponina T (TnTc), creatinfosfokinaza (CPK-MB) crescuți.

Cea mai frecventă cauză de șoc cardiogen este SCA cu insuficiența pompei ventriculare stângi, înregistrată la aproximativ 5% dintre pacienții cu IM. Aproximativ 1-3% din IM acute sunt asociate cu ruperea septului ventricular. Cele mai multe rupturi de sept apar în prima săptămână de IM. Pacienții cu insuficiența pompei ventriculare stângi sau ruptură de mușchi papilar se prezintă inițial cu murmur holosistolic și parasternal stâng, dispnee, edem pulmonar, tahicardie și hipotensiune. Pacienții cu infarct ventricular predominant drept sau cu ruptură de sept ventricular prezintă inițial semne de debit cardiac scăzut și insuficiență cardiacă dreaptă. Datele Eco Doppler denotă șunt intracardiac de la stânga la dreapta.

ȘOCUL CARDIOGEN

Este definit ca dovada perfuziei tisulare inadecvate, după corectarea corespunzătoare a tulburărilor de ritm. Șocul cardiogen, ca și alte tipuri de șoc, se caracterizează printr-un aport insuficient de oxigen către țesuturi. În majoritatea absolută a cazurilor este acompaniat de hipotensiune arterială (< 90 mmHg), nerespensivă la administrarea de amine vasopresoare, de debit cardiac scăzut, cu presiuni de umplere cardiacă normală sau crescută, și de semne de hipoperfuzie tisulară: confuzie, oligurie, vasoconstricție periferică.

Cauzele șocului cardiogen includ: IMA extins pe peretele anterior și complicațiile mecanice ale IMA (insuficiență mitrală acută, ruptura de sept ventricular), insuficiența cardiacă cronică decompensată, boli cardiace valvulare, miocardită acută, sindrom Takotsubo sau aritmii.

Semnele hipoperfuziei tisulare și congestiei pulmonare se dezvoltă rapid. Dezvoltarea șocului cardiogen este asociată cu dovezi de activare a sistemului nervos

simpatic cu vasoconstricție periferică (extremități reci) și semne de perfuzie necorespunzătoare de organ, tensiune arterială redusă, tahicardie, oligurie, anurie, comă, acidoză metabolică și debit urinar mai mic de 30 ml/o sau extremități reci și criteriile hemodinamice: indexul cardiac sub $2,2 \text{ l/min/m}^2$ și presiunea capilară pulmonară $\geq 15 \text{ mmHg}$.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței șocului cardiogen

Întâlnite mai des:

Cauze cardiace:

- Sindroame coronariene acute (diagnosticul diferențial este expus în capitolul *Durerea toracică*)
- Regurgități valvulare
- Ruptură de mușchi papilar
- Cardiomiopatii (diagnosticul diferențial este expus în capitolul *Afecțiuni necoronarogene ale miocardului*)
- Pericardită, tamponadă cardiacă (diagnosticul diferențial este expus în capitolul *Bolile pericardului*)

Cauze noncardiace:

- Consolidarea pulmonară (diagnosticul diferențial este expus în capitolul *Sindromul de condensare pulmonară*)
- Sepsisul/ sindromul de răspuns inflamator sistemic
- Șoc hipovolemic

Întâlnite mai rar:

- Șoc septic/anafilactic
- Criza Addison
- Mixedem

Regurgitățile și stenozele valvulare acute sunt cele mai frecvente boli care duc la șoc cardiogen. O insuficiență mitrală severă poate rezulta din ruptură parțială sau completă a hordelor tendinoase din cauza unei valve mitrale mixomatoase sau a unei endocardite infecțioase. Insuficiența aortică acută se poate dezvolta ca urmare a endocarditei sau a unei disecții aortice. La pacienții cu valvă cardiacă protetică, disfuncția valvulară este cauza șocului cardiogen până când nu se dovedește contrariul. Decompensarea stenozei aortice severe sau a stenozei mitrale, sau obstrucția mecanică a umplerii ventriculare printr-un mixom atrial sunt alte cauze potențiale ale șocului cardiogen.

Șocul noncardiogen. Sindromul de răspuns inflamator sistemic este un răspuns clinic la ischemie, la inflamație, la traume și la infecții. Simptomele și semnele comune sunt: febră mai mare de 38°C sau mai mică de 36°C , frecvență cardiacă mai mare de 90 de bătăi pe minut, frecvență respiratorie mai mare de 20 de respirații pe minut sau presiunea dioxidului de carbon (PaCO_2) mai puțin de 32 mmHg și leucocitoză ($> 12.000/\mu\text{L}$ sau $< 4.000/\mu\text{L}$ sau $> 10\%$ forme imature).

Sepsisul este o manifestare patologică cauzată de răspunsul imun masiv/dereglat (denumit și sindromul de răspuns inflamator sistemic, SRIS) al organismului uman în cadrul unor infecții de diferite etiologii, cel mai adesea infecții bacteriene. SRIS este un fenomen nespecific, putând fi cauzat de infecții de diverse etiologii, dar și de afec-

țiuni neinfecțioase (pancreatită, ischemie, traumatisme multiple, leziuni tisulare, șoc hemoragic); în toate aceste situații, SRIS prezintă aceleași simptome clinice.

Pentru diagnostic, pacientul trebuie să prezinte cel puțin două dintre următoarele simptome, cauzate de SRIS, și o infecție probabilă sau confirmată: temperatura corpului $> 38,3^{\circ}\text{C}$ sau $< 36^{\circ}\text{C}$, ritmul cardiac > 90 de bătăi pe minut, rata respiratorie > 20 de respirații pe minut, numărul leucocitelor $> 12000/\mu\text{L}$ sau $< 4000/\mu\text{L}$, alterarea funcției renale, ajungând până la insuficiență renală, alterarea funcției sistemului nervos central, cu schimbarea bruscă a stării mintale, confuzie, dezorientare, agitație, amețeli, alterarea funcției sistemului respirator, durere abdominală (peritonită, apendicită, afecțiuni hepatice, intestinale etc.).

Studiile de laborator pot include: hemoleucograma completă (leucocitoză, anemie, trombocitopenie). Culturi bacteriene – pentru izolarea și identificarea agenților microbieni cauzali ai infecției severe, precum și testarea susceptibilității la antibiotice a acestora. Identificarea tulpinilor bacteriene izolate din hemocultură ne poate furniza date importante privind infecția-sursă a sepsisului și situsul infecției (de exemplu, *Bacteroides fragilis* sugerează o sursă colonică sau pelviană, iar *Klebsiella spp.* sau enterococii – vezica biliară sau tractul urinar). Analiza urinei (frotiu din sediment – colorat Gram, sumar de urină, urocultură) poate furniza date despre implicarea tractului urinar într-o eventuală infecție. Biomarkeri, precum proteina C reactivă, procalcitonina, pot fi utili în diagnosticul precoce al sepsisului și aprecierea prognosticului bolii. Metode moderne pentru un diagnostic rapid al sepsisului sunt cele moleculare (de exemplu, PCR), utile pentru detectarea rapidă a agenților microbieni direct din prelevatele biologice (sânge, lichid cefalorahidian, diverse exsudate sau secreții din situsurile infecțiilor – situsuri sterile în mod normal). Radiografia toracică se indică pentru excluderea pneumoniei și diagnosticarea altor cauze de infiltrate pulmonare.

Șocul hipovolemic în urma traumatismelor, arsurilor, fracturilor osoase și diareei sau vărsăturilor copioase este, în general, ușor de recunoscut pe baza condițiilor asociate. Dacă se suspectează șoc hipovolemic, dar nu există semne externe de sângerare, pacientul trebuie examinat pentru sângerare intestinală sau alte hemoragii interne.

Șocul septic este cel mai frecvent cauzat de infecția cu bacterii Gram-negative. Examenul dezvăluie adesea o periferie caldă, semne hematologice de infecție și de acidoză metabolică, ceea ce sugerează diagnosticul corect.

Insuficiența corticosuprarenaliană acută sau criza addisoniană este consecința secreției inadecvate de hormoni glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Se manifestă, cel mai frecvent, prin colaps cardiovascular, pierdere de sare și hipoglicemie. Etiologia insuficienței corticosuprarenaliene primare a fost predominant tuberculoza, ulterior (circa 90% din cazuri) etiologia autoimună.

Criza adrenală este dominată de hipotensiune arterială, dar tabloul clinic este mult mai complex, pe de o parte, ca urmare a asocierii altor semne și simptome ale insuficienței corticosuprarenale, cum ar fi cele digestive, iar pe de altă parte, din cauza simptomelor ce țin de etiologia acutizării insuficienței corticosuprarenaliene: sepsis, traumatism, hemoragie hipofizară sau corticosuprarenală.

Manifestările cardiovasculare sunt cele mai severe: hipotensiune arterială severă, asociată cu tahicardie, frecvent cu vomă. Pacientul prezintă deshidratare

severă care, dacă nu este rapid corectată, poate duce, alături de rezistența la medicația vasopresoare, la colaps cardiovascular, la puls rapid și filiform, la aritmii grave. Electrocardiograma poate prezenta tulburări nespecifice de repolarizare, hipopotasemie și semne ale insuficienței cardiace. Manifestări digestive: anorexia deja prezentă se accentuează, scădere ponderală bruscă, greață, vărsături, dureri abdominale cu caracter acut, diaree. Manifestări neuropsihice și neurologice: tulburări de termoreglare, frecvent hipertermie, care poate fi surprinzătoare în absența infecției, hipotermie în stadiile finale, convulsii; encefalopatia Addisoniană: agitație, anxietate, stări confuzionale urmate de obnubilare, prostrație; psihoze, paranoia, schizofrenie, automutilări. Manifestări respiratorii: dispnee, uneori respirație acidotică. Manifestări musculare: crampe musculare; dureri musculare, paralizie periodică hipokaliemică.

Testele de laborator se prelevă odată cu punctia venoasă, necesară instituirii tratamentului (nivelul cortizolului plasmatic și cortizolul liber urinar, cortizolul salivar, sodiu, potasiu, rezerva alcalină, glicemie, uree, hemoleucogramă).

Mixedemul reprezintă o tulburare produsă prin absența sau insuficiența secreției hormonilor tiroidieni. Este o formă severă a hipotiroidiei, caracterizată printr-un tablou clinic complex și infiltrat mucoproteic, dezvoltată mai frecvent la femei, raportul fiind de 5-6 femei față de 1 bărbat. Cauze frecvente: infecții acute și cronice, carența iodică etc.

Un simptom caracteristic al mixedemului este infiltrația mucoproteică a țesutului subcutanat și submucos (edemul mucos). Fața bolnavului prezintă o înfățișare specifică, tegumentele sunt infiltrate (mixedematoase), palide, gălbui, cu aspect de ceară, are o formă rotunjită, cu trăsăturile șterse, inexpressivă, pielea îngroșată, deschizătura palpebrală redusă, ochii par înfundați și somnoroși, nasul și buzele sunt îngroșate.

Tegumentele trunchiului și membrilor sunt îngroșate, uscate, cu descuamare accentuată, reci, ușor cianotice și cu un colorit gălbui, mai ales la palme și la tălpi. Limba este infiltrată, mărită în volum. Infiltrația mucoproteică nu se limitează numai la față, extinzându-se asupra oricărei regiuni a corpului. Astfel, edemul mucos apare la ceafă, la abdomen, la membre. Tulburări cardiovasculare: în mod constant există bradicardie (puls 45-60 contracții pe minut) puțin modificată în efort, uneori lichid pericardic și angină pectorală.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DREAPTĂ

Insuficiența cardiacă dreaptă se caracterizează prin sindrom de debit cardiac scăzut, creșterea presiunii venei jugulare, hepatomegalie, hipotensiune arterială și lipsa congestiei pulmonare, sindrom abdominal cu greață, vărsături, durere abdominală dreaptă (ca semn al congestiei hepatice), balonare, anorexie și scădere semnificativă în greutate. În cazuri avansate, pacienții pot fi icterici din cauza cirozei cardiace. Constipația este frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă și poate fi o manifestare a scăderii tranzitului intestinal, secundar unei perfuzii slabe.

Lista bolilor pentru diagnosticul diferențial al insuficienței cardiace drepte include următoarele cauze

Întâlnite mai des:

- Ciroză hepatică
- Sindrom nefrotic

Întâlnite mai rar:

- Boli ale pericardului
- Hipertensiune pulmonară
- Afecțiuni necoronarogene ale miocardului

Ciroza hepatică: provoacă icter, oboseală, greață, edem periferic, ascită, echimoze și sângerare prelungită, ginecomastie și hematemeză. Testele funcționale ale ficatului sunt anormale. Ecografia poate detecta ascită și anomalii hepatice. Biopsia hepatică prezintă fibroză caracteristică cirozei.

Sindromul nefrotic: provoacă edem periferic, oboseală, dispnee și pierderea poftelor de mâncare. Analiza urinară arată proteinurie: > 3,5 g proteine în 24 ore de colectare a urinei și albumina serică redusă. Ureea serică și clearanceul creatininei pot fi anormale în etapele ulterioare. Pot fi crescute nivelul colesterolului seric și al trigliceridelor. Ecografia renală și biopsia pot confirma diagnosticul de bază.

Boala pericardică: poate apărea cu durere în piept, mai gravă în decubit dorsal, la înghițire sau tuse, în tahicardie, în dispnee, tuse, edem, oboseală și febră de grad scăzut. Se poate auzi frotaja pericardică la fricțiunea sternală sau la vârful stâng. ECG poate prezenta alternanțe electrice sau elevarea segmentului ST și o aplatizare sau inversare a undei T. Ecocardiografia poate detecta revărsat pericardic, tamponadă și fibroză pericardică. Scanarea CT sau RMN poate confirma diagnosticul.

Infarct ventricular drept. Diagnosticul se stabilește prin identificarea unei supradenivelări a segmentului ST în derivatele precordiale drepte (V3 sau V4R) și descoperiri tipice hemodinamice după cateterismul cardiac drept. Acestea sunt presiuni diastolice atriale și ventriculare drepte, cu presiune în artera pulmonară normală până la scăzută și debit cardiac scăzut.

Hipertensiunea pulmonară. Cauzele obstrucției arterelor mici ale plămânului: afecțiuni cardiace stângi, ereditare, hematologice, boli pulmonare, țesut conjunctiv și boli metabolice, legate de droguri, infecție cu HIV și hemangiomatoză capilară pulmonară. Principalele simptome: dureri toracice, dispnee, sincopă. Semnele clinice: componentă pulmonară accentuată a S₂, murmur sistolic de regurgitare tricuspida, murmur diastolic al insuficienței pulmonare, hepatomegalie, ascită și edem periferic. Constatări ECG: dilatarea inimii drepte (atriului și ventriculului), unda T negativă în conductele V1-V3. Datele radiografiei toracice: hilul drept mărit, scăderea spațiului aerian retrosternal, indicând cardiomegalie ventriculară dreaptă. Ecocardiografie: hipertrofie ventriculară dreaptă, dilatarea atrială și ventriculară dreaptă, aplatizare septică interventriculară sau VS în formă de D. Cateterismul cardiac drept relevă creșterea presiunii arteriale pulmonare medii > 25 mmHg în repaus.

IC PRIN DEBIT CARDIAC CRESCUT

IC prin debit cardiac crescut cu periferie caldă, congestie pulmonară și cu presiune arterială scăzută ca în șocul septic.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței IC prin debit cardiac crescut

Întâlnite mai des:

- Dereglări de ritm și de conducere
- Anemie
- Tireotoxicoză

Întâlnite mai rar:

- Boala Paget

Dereglările de ritm și de conducere cu potențial letal imediat includ tahicardii supraventriculare (TSV) și ventriculare (TV). Cele mai comune sunt TSV necontrolată, fibrilația atrială tahisistolică (FbA) și flutterul atrial (FIA), tahicardia atrială multifocală (TAM), tahicardia de reintrare atrioventriculară. ECG nu asigură elucidarea mecanismelor concrete de declanșare.

Cauzele cele mai frecvente pentru FbA și FIA: trombembolia arterei pulmonare, hipertensiunea arterială, valvulopatii, febra, pericardita, miocardita, hipertiroidia. Tahicardia atrială multifocală se caracterizează printr-un ritm cardiac neregulat, cu o frecvență >100 bpm și cu minim 3 morfologii distincte ale undei P. Cel mai frecvent, TAM se observă la pacienții cu boli respiratorii, tratați cu bronhodilatatoare inhalatoare sau metilxantine. Fibrilația atrială mai comportă și un risc trombembolic important. Tahicardia ventriculară, monomorfă, sinusoidală sau polimorfă, este o aritmie cu complex QRS larg (> 0,12 sec), care apare pe o durată de cel puțin 3 băți consecutive și are o frecvență minimală de 100 bpm. Mecanismul producerii este cel de reintrare (reentry). Tahicardia ventriculară cu o durată de 30 sec este una susținută. Produce des hipotensiune, sincopă, edem pulmonar, moarte subită. Torsada vârfurilor este o TV polimorfă, cu interval QT mai mare de 500 ms și poate duce la fibrilație ventriculară.

Anemia fierodeficitară se definește prin dereglarea de formare a eritrocitelor în care are loc deficitul de sinteză a hemoglobinei ca rezultat al scăderii cantității totale a fierului din organism. Semnele clinice ale sindromului anemic sunt: slăbiciune, fatigabilitate, dispnee la efort fizic, vertijă, palpitații. Semnele clinice ale sindromului sideropenic sunt: piele uscată, unghii fragile, fisuri calcaneale, stomatită angulară, disfagie sideropenică, gusturi și mirosuri perverse numite pica clorotică. Anamneza denotă aport insuficient de fier, necesități sporite în fier, pierderi crescute de fier, dereglare a absorbției fierului.

Cauzele: conținut insuficient de fier în produsele alimentare consumate, solicitările crescute ale organismului în fier (sarcina și lactația, perioada de adolescență), sângerările gastrointestinale (ulcer gastric și duodenal, hernie hiatală, gastrită erozivă, polipoză, colită ulceroasă, cancerul stomacului sau al colonului, hemoroizi etc.), menoragiile, metroragiile, donarea sistematică de sânge, tulburările de hemos-

tază, dereglarea absorbției fierului (rezecția vastă a intestinului subțire în regiunea proximală, sindromul de malabsorbție, enterită cronică, hipo- atransferinemia).

Diagnosticul de laborator este esențial. Analiza generală a sângelui permite identificarea anemiei. Se înregistrează o micșorare a conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite. O importanță deosebită are studierea morfologică a eritrocitelor pe frotiul sangvin. Se depistează microcitoza și hipocromia eritrocitelor. Fierul seric permite a diagnostica deficitul de fier în stadiul latent de deficit al acestui microelement. Conținutul fierului seric este redus (norma 12,5-30,4 $\mu\text{mol/l}$), iar conținutul feritinei permite a diagnostica precoce deficitul prelatent de fier (norma 25-250 $\mu\text{g/l}$).

Examinările imagistice (radioscopia stomacului cu pasaj pe intestinul subțire, irigoscopia, fibrogastroduodenoscopia, fibrocolonoscopia, rectoromanoscopia) sunt necesare pentru confirmarea cauzelor anemiei.

Boala Paget reprezintă degradarea osoasă prin mărirea de volum și calcificarea masivă cu etiologie necunoscută. Aspectul electromicroscopic al osului afectat sugerează infecția virală și familială. Oricare dintre oasele corpului pot fi afectate, dar cel mai frecvent: pelvisul, femurul, craniul, tibia, vertebrele, clavicula și humerusul.

Patofiziologic, leziunile sunt active metabolic și au o implicare vasculară crescută. Osteoblastele sunt mai active, producând lamele și trabecule îngroșate, neregulate, grosiere. Această structură anormală are ca efect fragilitatea osului, în ciuda mării de volum și a calcificării masive. Modificările de dimensiuni ale osului duc la compresiunea nervilor sau a altor structuri. Pot să apară artroza articulațiilor adiacente osului afectat. Simptomele au o instalare insidioasă, cu durere, rigiditate, fatigabilitate și deformare osoasă. Deformările osoase apar ca urmare a angulării oaselor lungi sau artrozei. Pot exista fracturi patologice.

Durerea poate fi cauzată de neuropatia de compresiune sau de artroză. Când craniul este afectat pot să apară cefaleea și surditatea. Semnele includ mărirea craniului anterior, la nivelul oaselor frontale și temporale (boselare frontală), dilatarea vaselor scalpului, surditatea uni- sau bilaterală, striuri angioide ale fundului de ochi, torace cifotic, scurtat, cu aspect simian, mers șchiopătat, angulare antero-laterală a coapsei sau a membrului inferior, frecvent însoțită de senzație de căldură și de sensibilitate dureroasă. Poate să apară stenoza spinală sau compresiunea măduvei spinării.

Leziunile masive sau numeroase pot duce la IC cu debit crescut. Acesta apare ca urmare a unui flux crescut de sânge la nivelul oaselor afectate.

Testele de laborator au următoarele modificări caracteristice: valori crescute ale fosfatazei alcaline serice (rezultatul activității anabolice crescute a osului) cu valori normale ale fosfatului seric.

Hipercalcemia favorizează apariția hipertensiunii arteriale, a slăbiciunii musculare, a calculilor urinari sau a dereglărilor tractului intestinal.

Modificările radiologice caracteristice: densitatea osoasă crescută, arhitectura anormală cu trabecule corticale grosiere sau îngroșate, angulație sau mărirea de volum a osului. Pot exista microfracturi de stres ale tibiei sau ale femurului. Scintigrafia cu bifosfonați marcați radioactiv cu tehneciū poate fi folosită pentru evaluarea extinderii bolii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th edition, edited by Douglas Zipes, Peter Libby, Robert Bonow, Eugene Braunwald: Heart Failure. Volume I, Chapters 19-26, 2005; p.457-652.
2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
3. Caproș N., Matcovschi S., Sîrbu I., Cașcaval V., Romaniuc I., Dumitraș G., Popa A., Dumitraș T. Particularitățile clinico-imagistice ale insuficienței cardiace asociate cu afectarea neoplazică a pericardului. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. 2020, 1(65), pag. 246-250.
4. Corcimaru I., Robu M., Musteață L. et al. Anemia fierodeficitară la adult. Protocol clinic național. Chișinău 2008, 30p.
5. Crespo-Leiro M. G. ,et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HFLT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. European Journal of Heart Failure (2016) 18, 6 13–625.
6. Dumbrava V., Țurcanu A., Lupașco I. et al. Ascita în ciroza hepatică la adult. Protocol clinic național. Chișinău 2009, 44p.
7. Eberli F. R. Chronic Heart Failure. In: Siegenthaler W. With contributions by Aeschlimann A., Baechli E., Bassetti C. et al. Differential diagnosis in internal medicine from symptom to diagnosis. 2007, Georg Thieme Verlag, 1104 pps.
8. Grosu A., David L., Răducan A. et al. Tromboembolismul pulmonar. Protocol clinic național. Chișinău 2020, 56p.
9. Kasper D., Hauser S., Fauci A. et al. Disorders of the heart. In: Harrison's principles of internal medicine.19th edition. McGraw-Hi11 Professional's MediaCenter. 2015. 2758 pps.
10. Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology Developed with the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129-2200. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>. (accesat 20.01.2019).
11. Sasu B., Cornea N., Vlasov L. Sindromul nefrotic la adult Protocol clinic național. Chișinău 2017, 54p.
12. Vataman E., Curocichin Gh., Grosu A., et al. Hipertensiunea arterială la adult. Protocol clinic național. Chișinău 2020, 73p.
13. Vataman E., Lîsîi D., Filimon S. et al. Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult. Protocol clinic național. Chișinău 2017, 72p.
14. Vataman E., Lîsîi D., Manolache G. și al. Bolile pericardului. Protocol clinic național. Chișinău, 2016.40p.
15. Țerna E., Matcovschi S. Bronhopneumopatia cronică obstructivă. Chișinău, 2013, 34 p.
16. Țerna E., Matcovschi S. , Tcaciuc E., Caproș N. Dereglările hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia cronică obstructivă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2016, nr. 1(50), p. 88-91.
17. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Heart Failure Focused Update 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHAGuideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation, 2017; 136: e137-e16.

SINDROMUL DE DISFAGIE

Definiții

Disfagia **înseamnă înghițire** (*degluțiție*) dificilă și constă în afectarea tranzitului bolului alimentar din cavitatea bucală, prin orofaringe și esofag, în stomac.

Disfagia este o plângere comună în centrele de îngrijire primară, în special la persoanele în vârstă. Până la 10% dintre adulți trecuți de 60 de ani, 25% dintre pacienți spitalizați și 30-40% dintre cei asistați medical la domiciliu prezintă probleme de înghițire; 7% dintre americani vor avea disfagie în timpul vieții lor.

Odinofagia se definește ca durerea ce apare în timpul deglutiției (poate fi însoțită de disfagie sau poate exista fără dereglarea deglutiției).

Fiziopatologie

Disfagia poate fi cauzată de două mecanisme: perturbarea aparatului neuromuscular de control al deglutiției (disfagia motorie) sau prezența anomaliilor anatomice pe traiectul esofagului care duc la îngustarea lumenului esofagian.

Deglutiția (înghițirea) este un act fiziologic care constă din câteva etape succesive:

- 1) transferul bolului alimentar din cavitatea bucală în esofag;
- 2) transportul bolului alimentar de-a lungul esofagului;
- 3) evacuarea bolului alimentar în stomac.

Etapa de transfer al bolului alimentar din cavitatea bucală în esofag este o reacție neuromusculară cu component voluntar și involuntar, desfășurată în 2 faze: faza bucală și faza faringiană. Faza bucală este preponderent voluntară și începe atunci când cavitatea bucală este închisă în partea anterioară de buze și bolul alimentar se formează în proiecția centrului limbii. Bolul alimentar format este propulsat în direcție posterioară, până la palatul dur. Răspunsul reflector al faringelui este inițiat de contactul bolului alimentar cu partea posterioară a limbii, iar contracțiile musculare ulterioare sunt, în cea mai mare parte, involuntare. În faza faringiană are loc închiderea nazofaringelui, în urma constricției palatului moale, deplasarea laringelui în direcție superioară și anterior, pentru a preîntâmpina aspirația alimentelor, închiderea laringelui în epiglotă, de coardele vocale adevărate și false, relaxarea sfincterului esofagian superior, stimularea contracției faringelui cu pasajul ulterior al bolului alimentar spre esofagul deschis.

Clasificare

Clasificarea etiologică a disfagiei

I. Îngustarea mecanică

A. Îngustarea intrinsecă

1. Stările inflamatoare care determină edem și infiltrație (stomatită, faringită, epiglotită și esofagită)
 - Virală (*Herpes simplex, Varicella zoster, Cytomegalovirus*)

- Bacteriană
 - Fungică (candida)
 - Afecțiuni buloase mucocutanate
 - Arsuri chimice, termice
 - Alergice
 - 2. Membranele și inelele
 - Faringian (sindromul Plummer-Vinson)
 - Esofagian (congenital, inflamator)
 - Inelul mucoasei esofagului inferior (inelul Schatzki)
 - 3. Stricurile benigne
 - Peptice
 - Caustice și induse de medicamente
 - Inflamatoarea (boala Crohn, candidoza)
 - Ischemice
 - Postoperatorii
 - Congenitale
 - 4. Tumorile maligne
 - a. Carcinom primar (carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinom, carcinosarcom, pseudosarcom, limfom, melanom, sarcom Kaposi)
 - b. Carcinom metastatic
 - 5. Tumorile benigne (leiomiom, lipom, angiom, polip fibroid inflamator, papilom epitelial)
 - B. Compresiuni externe
 - a. spondilita cervicală
 - b. osteofite vertebrale
 - c. glanda tiroidă mărită
 - d. diverticulul Zenker,
 - e. Compresiunea vasculară:
 - mărirea atrului stâng
 - anevrism aortic
 - artera subclaviană aberantă dreaptă
 - f. tumori pancreatice, pancreatită
 - g. hematom și fibroză postvagotomică
- II. *Disfagia motorie*
- A. Dificultate în inițierea reflexului de înghițire
 - Paralizia limbii
 - Anestezia orofaringiană
 - Lipsa salivei (sindrom Sjogren)
 - Leziuni ale componentelor senzoriale ale vagului și ale nervilor glosolaringeni
 - Leziuni ale centrului de înghițire (tumori, traume, infecții ale SNC)
 - B. Tulburări ale mușchilor faringieni și esofagieni striati
 1. Leziunile neuronilor motori inferiori (paralizie bulbară) (accident cerebrovascular, poliomielite, polinevrita, scleroza amiotrofică laterală).
 2. Patologiile neuromusculare autoimune (miastenia gravis, scleroza multiplă)

3. Dereglări musculare (poli- și dermatomiozita, miopatii inflamatoare)
4. Conracțiunile nonperistaltice sau afectarea inhibării deglutive
 - Faringele și esofagul superior
 - Rabia
 - Tetanusul
 - Boala Parkinson
 - Leziuni ale neuronului motor superior (paralizie pseudobulbară)
 - Alte tulburări neurodegenerative (boala Alzheimer severă, boala Huntington, bolile prionice)
 - Sfincterul esofagian superior
 - Paralizia mușchilor suprahioidieni
 - Acalazia cricofaringiană

C. Tulburările musculaturii netede a esofagului

- Sclerodermia și vasculitele colagenoase
- Miopatiile viscerale
- Neuromiopatiile metabolice (amiloidoză, alcoolism, diabet zaharat, sindromul Cushing, hipertiroidism, hipotiroidism, anemie B₁₂)
- Spasm esofagian difuz
- Acalazia: primară și secundară (boala Chagas, carcinom, limfom, intoxicații)
- Inel muscular al esofagului inferior (contractil)

III. *Disfagia ca efect secundar al medicamentelor* (colinolitice, H1-antihistaminice, spasmolitice, tetraciline, antidepresive etc.)

IV. *Cauze congenitale* (atrezie coanală, despicătura de palat și de buză, paralizia unilaterală a cordului vocal, fisura laringiană, fistula traheoesofagiană, atrezia esofagiană, inelele vasculare)

V. *Disfagia cauzată de procedurile medicale* (intubație endotraheală, traheostomie, laringectomie, faringectomie, chirurgie a capului și a gâtului.)

VI. *Disfagia psihogenică*

Disfagiile iau naștere prin tulburarea uneia din etapele deglutiției și pot fi divizate clinic în:

- *disfagia „de transfer”* sau orofaringiană – imposibilitatea formării bolului alimentar în cavitatea bucală sau imposibilitatea trecerii bolului din orofaringe în esofag;
- *disfagia „de transport”* sau esofagiană – imposibilitatea trecerii bolului alimentar de-a lungul esofagului;
- *disfagia „de evacuare”* – imposibilitatea evacuării bolului alimentar din treimea inferioară a esofagului în stomac.

Manifestările clinice

Disfagia acută apare brusc, fără o suferință prealabilă, și reprezintă o senzație de oprire a bolului alimentar la un anumit nivel pe traiectul esofagului, cu imposibilitatea reluării actului alimentar. Uneori disfagia acută e însoțită de fenomene dramatice ca senzație de sufocare, de moarte iminentă. De regulă, apare în plină sănătate aparentă și poate fi cauzată de un spasm, de un bol alimentar voluminos, insuficient masticat sau mai consistent.

Disfagia cronică are întotdeauna un substrat patologic și survine pe un fond de suferință anterioară. În funcție de evoluția tabloului clinic, poate fi divizată în:

- Disfagia progresivă
- Disfagia intermitentă
- Disfagia paradoxală – mai exprimată pentru lichide

Raportarea de către pacient a locului de reținere a bolului alimentar poate fi utilă în găsirea locației, cauzei, dar percepția pacientului poate fi înșelătoare. În cazurile de disfagie faringiană, senzație de retenție este raportată la nivelul gâtului. Patologia esofagiană distală, care determină disfagie, poate da senzația de prindere a bolului fie în regiunea cervicală, fie în cea retrosternală. Prin urmare, percepția din partea pacientului de aparentă reținere a bolului în gât nu ajută clinicianul să facă distincție între cauzele faringiene și esofagiene ale disfagiei. Cu toate acestea, reținerea percepută în regiunea retrosternală joasă exclude o cauză faringiană pentru disfagie.

În disfagia orofaringiană, pacienții întâmpină dificultăți în inițierea unei înghițituri și, de obicei, identifică zona cervicală ca zonă problematică. La pacienții neurologici, disfagia orofaringiană este o afecțiune comorbidă asociată cu efecte negative asupra sănătății, inclusiv deshidratare, malnutriție, pneumonie, anxietate crescută și frică, depresie și izolare. Simptomele însoțitoare frecvente includ: dificultăți la inițierea unei înghițituri, înghițire repetitivă, hipersalivație, senzație de sufocare, pacientul se înecă, regurgitare pe nas în timpul înghițirii, tuse deglutitive care indică aspirația, pneumonii recurente, vorbirea pe nas, disfonia, slăbirea, reflex de tuse diminuat, dizartrie și diplopie (în bolile neurologice), halitoză (la pacienții cu reziduuri mari – conținând diverticul Zenker sau la pacienți cu acalazie avansată sau obstrucție pe termen lung, cu acumulare luminală a reziduurilor care se descompun). Expectorația imediată (mai degrabă decât regurgitarea) a unui bol alimentar infrațional indică reținerea alimentelor în regiunea hipofaringiană sau cricofaringiană. Regurgitarea întârziată a alimentelor vechi este tipică unui diverticul faringian voluminos.

Disfagia esofagiană, denumită și disfagie „inferioară”, se referă la o locație probabilă în esofagul distal. Disfagia, care apare în mod egal cu substanțele solide și lichide, implică adesea o problemă a motilității esofagiene. Această suspiciune este întărită atunci când disfagia intermitentă pentru substanțele solide și lichide este asociată cu dureri retrosternale și regurgitații. Regurgitarea în timpul mesei, precum și regurgitarea spontană între mese sau noaptea sunt foarte sugestive pentru dereglarea motilității. Spre deosebire de regurgitarea legată de refluxul gastroesofagian, lichidul/alimentul regurgitat în contextul dismotilității nu are gust schimbat și este, descris ca salivă spumoasă sau mucus. Disfagia care apare la produse solide și nicio dată la lichide, sugerează posibilitatea unei obstrucții mecanice, cu o stenoză lumenală la un diametru de < 15 mm. Dacă disfagia este progresivă, ar trebui luată în considerare, în special, strictura peptică sau carcinomul. Pacienții cu stricturi peptice au, de obicei, disfagie lent progresivă cu o istorie lungă de pirozis și de regurgitare, dar fără pierdere în greutate. Pacienții cu cancer esofagian sunt preponderent bărbați mai în vârstă, cu pierderi semnificative în greutate și progresia rapidă a disfagiei.

Disfagia de lungă durată, intermitentă, non-progresivă, numai pentru produsele solide, este caracteristică pentru leziuni structurale fixate, cum ar fi un inel esofagian distal sau o membrană mucoasă esofagiană proximală sau o esofagită eozinofilă. În cazul disfagiei intermitente, cu impactarea bolului alimentar, în special la tineri, trebuie suspectată o esofagită eozinofilică.

LISTA BOLILOR CE NECESITĂ DIFERENȚIERE ÎN CAZUL PREZENȚEI SINDROMULUI DE DISFAGIE

I. Disfagia de transfer (orofaringiană)

1. Cauzele anatomice:
 - Tumori ale gurii sau ale limbii, ale faringelui sau ale gâtului cu obstrucție mecanică sau compresiune
 - Mase inflamatoare
 - Traumatisme / rezecție chirurgicală
 - Diverticul Zenker voluminos
 - Spondiloza cervicală
 - Osteofit al coloanei vertebrale.
2. Afecțiuni neuromusculatoare:
 - Poliomiелita
 - Miastenia gravis
 - Tireotxicoza
 - Neuropatia periferică
 - Poli- și dermatomiozita
 - Distrofia musculară.
3. Afecțiunile cerebrale:
 - Scleroza multiplă
 - Scleroza laterală amiotrofică
 - Tumorile cerebrale
 - Boala Parkinson
 - Boala Huntington
 - Accidente cerebrovasculare

II. Disfagia esofagiană (de transport)

1. Cauzele anatomice:
 - 1.1. Leziuni structurale intrinseci
 - Cancer esofagian
 - Tumori benigne (hamartoame, leiomiome)
 - Stricturi benigne (pe fond de boala de reflux gastroesofagian)
 - Stricturi induse de iradiere, substanțe chimice și medicamentoase
 - Inele esofagiene
 - Membrane esofagiene
 - Corpi străini
 - 1.2. Leziuni structurale extrinseci
 - Compresiune vasculară
 - Aorta sau atricul stâng dilatat
 - Mase mediastinale
 - Limfadenopatie
 - Tiroidă substernală
2. Cauzele funcționale:
 - Spasmul esofagian difuz
 - Esofagul în „clește de spart nuci”
 - Tulburări motorii în diabet zaharat
 - Sclerodermie

III. Disfagia „de evacuare”

- Acalazia cardiei
- Cancerul cardiei

Evaluare

Istoricul clinic. Durata simptomelor este un indiciu important pentru aprecierea dacă cauza de bază este benignă sau malignă, sau dacă este rezultatul unui eveniment recent, acut, cum ar fi un accident vascular cerebral. Disfagia malignă apare cu un istoric scurt de disfagie progresivă pe parcursul a câteva săptămâni sau câteva luni, frecvent asociat cu pierderea în greutate. Un debut brusc al disfagiei, adesea în asociere cu alte simptome sau semne neurologice, indică o cauză neurologică, cum ar fi accidentul vascular cerebral. Disfagia frecventă, progresivă și predominant pentru solide este mai probabil rezultatul unei tulburări structurale de bază, cum ar fi o structură peptică sau o tumoră.

O istorie lungă de obstrucție intermitentă cu alimentația solidă, non-progresivă, este semnul distinctiv al unui inel al mucoasei esofagiene. La un pacient cu vârsta peste 40 de ani, poate fi prezent un singur inel al mucoasei (Schatzki), la nivelul joncțiunii squamocolumnare. La un bărbat tânăr, cauza poate fi esofagial-eozinofilă.

Disfagia intermitentă, atât pentru lichide, cât și pentru solide, este caracteristică unei tulburări de motilitate cum ar fi acalazia, spasmul esofagian difuz sau esofagul sclerodermic. În acalazie poate exista și regurgitarea pasivă nocturnă a mucusului sau a alimentelor; problema cu deglutiție existând timp de mai multe luni sau ani; pacientul luând măsuri suplimentare pentru a promova trecerea alimentelor cum ar fi utilizarea lichidelor la înghițirea bolului alimentar sau schimbarea poziției corpului (Figura 16.1). Este important să se obțină istoricul consumului de alcool, de tutun și de medicamente. Medicamentele pot provoca leziuni esofagiene directe, dismotilitate, scăderea tonusului sfincterului esofagian inferior cu reflux sau xerostomie cu disfagie ulterioară (Tabelul 16.1).

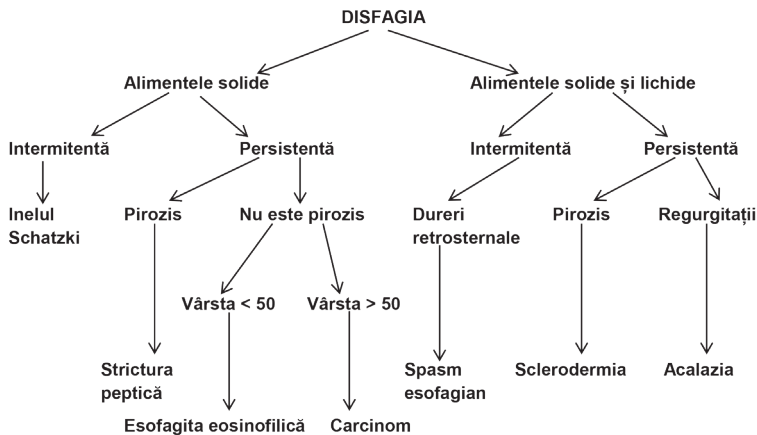


Figura 16.1. Algoritm de diagnostic al disfagiei în funcție de simptome
(Abdel Jalil A.A., Katzka D.A., Castell D.O. Approach to the patient with dysphagia.
The American Journal of Medicine 2015; 128: 1138.e17-1138.e23)

Tabelul 16.1

Medicamentele asociate cu disfagie	
Medicamentele care pot cauza lezarea directă a mucoasei esofagiene	
Zidovudină Acid ascorbic Clorură de potasiu Teofilină Gluconat de chinidină Sulfat feros	Doxiciclină Tetraciclină Clindamicină Trimetoprim-sulfametoxazol Antiinflamatoare nesteroidiene Alendronat
Medicamente asociate cu scăderea tonusului sfincterului esofagian inferior și reflux	
Antispastice, butilscolamină Metilxantinele (teofilină, cofeină) Estroprogestative Aminofilină Anticolinergice Neuroleptice	Nitrați Blocantele canalelor de calciu Dopamină Adrenoblocante Tranchilizante și somnifere
Medicamente asociate cu xerostomie	
Anticolinergice, atropină, scopolamină Blocante alfa-adrenergice Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei Blocante ale receptorilor angiotensinei II Antiaritmice Disopiramidă	Mexiletine Bromură de ipratropium Antihistaminice Diuretice Opiacee Antipsihotice

Examinarea fizică a pacientului poate juca un rol important în determinarea cauzei disfagiei, mai ales la pacienții la care se suspectează o cauză neuromusculară de dificultate la înghițire. În cazul dat trebuie efectuată o simplă examinare a nervilor cranieni și a implicării mai generalizate a unor tulburări, ca slăbiciune proximală sau asimetrică în extremități, dizartria, fasciculările, tremorul și disfuncția cognitivă. Diagnosticarea precisă este posibilă în prezența unei afecțiuni neurologice definită care însoțește disfagia orofaringiană cum ar fi:

- Hemipareză după un accident cerebrovascular anterior
- Ptoza pleoapelor și oboseala din miastenia gravis
- Rigiditate, tremor și disautonomie din boala Parkinson

Este necesară și o examinare orală. Indicii pentru cauza disfagiei ar putea include dentiția, leziunile bucale, fasciculările limbii, altitudinea asimetrică a palatului moale și căderea asimetrică a colțului gurii. Examinarea gâtului poate fi utilă dacă se detectează o formațiune de volum sau o adenopatie precum nodul Virchow asociat cu cancer esofagian. Unii pacienți cu sclerodermie și stricturi secundare peptice pot prezenta sindromul CREST (calcinoză, fenomenul Raynaud, implicare esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie).

Testarea la pat prin testul de înghițire a apei este un test de screening de bază util, alături de dovezile obținute din istoricul clinic și examinarea fizică. Pacientul testat trebuie să bea 150 ml de apă cât mai repede posibil, iar examinatorul înregistrează timpul și numărul de înghițituri. Pe baza datelor obținute se calculează viteza de înghițire și volumul mediu pe înghițire. Urmează „testul alimentar”, utilizând o cantitate mică de budincă plasată pe dorsul limbii. Pacienții subestimează frecvent gradul

lor de dificultate, dar pot fi evidențiate prin observații cum ar fi înghițituri multiple necesare pentru un bol unic, folosirea unor picături mici de lichid sau a unor mușcături mici de solid, curățarea post-deglutitivă a gâtului și o teamă generală de înghițire.

Radiografia esofagului cu bariu evidențiază paralizia faringiană, acalazia cricofaringiană și esofagiană, spasmul esofagian difuz, inelul esofagian, esofagul sclerodermic, îngustarea inelară tipică cu margini proeminente și distrugerea mucoasei în tumorile maligne și un defect de umplere bine delimitat cu pliuri adiacente nemodificate în tumorile benigne și stricturile peptice.

Videofluoroscopia este standardul de aur pentru evaluarea disfagiei orofaringiene. Înghițirea este înregistrată pe video în timpul fluoroscopiei, oferind detalii despre mecanica înghițirii pacientului și ajută la prognozarea riscului de pneumonie de aspirație.

Nazoendoscopia este standardul de aur pentru evaluarea cauzelor structurale ale disfagiei și inspecția secrețiilor sau alimentelor colectate. Această metodă nu este una sensibilă pentru detectarea funcției anormale de înghițire. Nu reușește să identifice aspirația în 20-40% din cazuri atunci când este urmată de videofluoroscopie, din cauza absenței reflexului tusei.

Evaluarea endoscopică fibrooptică a înghițirii este o abordare endoscopică modificată, care implică vizualizarea structurilor laringiene și faringiene printr-un endoscop fibrooptic flexibil, transnazal, în timp ce pacientul înghite alimente și bolusuri lichide.

Esofagogastroscoopia permite vizualizarea directă a mucoasei esofagiene și obținerea biopstatului în cazul unei tumori.

Ecografia endoscopică este utilizată pentru un tratament dependent de stadiu:

1. Pentru a diferenția invazia mucoasei de invazia submucoasei în cancerul esofagian timpuriu (etapa T1) în care poate fi luată în considerare stabilirea terapiei locale (laser sau chirurgie minim invazivă).
2. Pentru a stratifica pacienții cu metastaze limfatice locale (N1) pentru chimioterapie preoperatorie și radioterapie.
3. Pentru diagnosticarea fiabilă a stadiului cancerului esofagian T4 în care tumoarea se infiltrază în organele și structurile adiacente, cum ar fi aorta, inima, plămânul și coloana vertebrală. Eliminarea acestor tumori nu este curativă și prezintă riscuri chirurgicale semnificative.
4. Pentru diagnosticarea fiabilă a ganglionilor limfatici din axa celiacă, clasificați ca M1, astfel prevenind intervențiile chirurgicale curative sau chimioterapia preoperatorie.

Măsurarea pH-ului esofagian, standardul de aur pentru boala de reflux gastroesofagian, are următoarele indicații: evaluarea bolii de reflux gastroesofagian suspectat sau stabilit la un pacient cu simptome atipice, de exemplu astm, durere toracică noncardiacă; boala de reflux cu control scăzut și înainte de procedura antireflux. Măsurători: procentul de timp al pH-ului < 4, numărul de episoade de reflux, numărul de episoade mai lungi de 5 minute, durata celui mai lung episod de reflux, corelația dintre simptome și episoadele de reflux.

Manometria esofagiană, standardul de aur pentru tulburările de motilitate, are următoarele indicații: pentru a determina poziția sfincterului esofagian inferior în monitorizarea pH-ului timp de 24 de ore; înainte de procedura antirefluxului și evalu-

area tulburărilor de motilitate care duc la disfagie sau la dureri în piept noncardiace. Măsurători: sfincterul superior și inferior, și presiunea bazală a corpului, presiunea de vârf, durata, frecvența și modelul contracției. Manometria esofagiană în acalasia cardiei arată lipsa de peristaltism al esofagului și a relaxării sfincterului esofagian inferior. Manometria esofagiană în spasmul esofagian difuz prezintă unde sincrone de înaltă presiune cu vârfuri multiple.

Manometria de înaltă rezoluție cu impedanță este o adaptare modernă a manometriei esofagiene tradiționale, dar cu o mai mare precizie și cu o vizualizare bazată pe 32 de măsurători ale tractoarelor de presiune care acoperă esofagul mai precis decât manometria esofagiană simplă. Ca urmare, poate fi generată o trasare clară a presiunii panesofagiene și apoi descrisă printr-o prezentare grafică colorimetrică. Aceasta oferă o citire mai clară a funcției peristaltice și a sfincterului. Această tehnică a fost completată cu măsurarea impedanței. Astfel, electrozii pe bază de cateter măsoară conductivitatea unei substanțe în funcție de caracteristici și de viteza bolului. O înghițire de bol pe bază de lichid va conduce mai bine electricitatea și, prin urmare, va genera un semnal cu impedanță scăzută, în concordanță cu peristaltismul esofagian. Deoarece direcția fluxului este măsurată cu ușurință și refluxul conținutului din stomac în esofag poate fi ușor de văzut. În mod ideal, această combinație a manometriei și a măsurării impedanței asigură evaluarea tulburărilor de motilitate esofagiană.

Scintigrafia Tc^{99m} arată hiperacumularea Tc^{99m} în cazul tulburărilor de motilitate a esofagului.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE DISFAGIE

Diverticulul Zenker apare ca urmare a anomaliei sfincterului cricofaringian, lipsa de deschidere în timpul deglutiției, și reprezintă o „îndoire” a membranei mucoase deasupra sfincterului, în punctul de slăbiciune relativă a peretelui muscular al faringelui în partea posterioară. De obicei este localizat la nivelul peretelui posterior al esofagului, în dreptul vertebrei C6. Apariția diverticulului Zenker accentuează disfagia. Diverticulele mici de acest tip au tendința de a provoca disfagie, în timp ce diverticule mari provoacă regurgitarea alimentelor, uneori complicată de aspirație. Este posibil să fie auzit gâlgâit în gât în timpul deglutiției și halitoză. Inspecția și palparea pot pune în evidență o proeminență localizată în regiunea cervicală sau supraclaviculară care crește în volum după fiecare alimentație, scade după regurgitare, acompaniată de un zgomot hidroaeric. În timpul deglutiției se deplasează vertical și poate fi golită prin palpate sau masaj. Este diagnosticat ușor la examenul radiologic cu bariu și endoscopic.

Diverticulul Killian-Jamieson rareori este mai mare de 1,5 cm și este mai puțin frecvent decât diverticulul Zenker, se localizează anterolateral, la nivelul corpurilor vertebrale C5-C6, ca urmare a unei slăbiciuni congenitale a esofagului cervical, chiar sub mușchiul cricofaringian. De obicei are dimensiuni mai mici decât diverticulul Zenker și, este asimptomatic. Deși este congenital, în majoritatea cazurilor debutează la pacienții vârstnici cu disfagie, cu tuse sau cu aspirație.

Diverticulele de tracțiune, spre deosebire de diverticulele de pulsione (de exemplu, Zenker și Killian-Jamieson), se dezvoltă din cauza tracției de la modificările

inflamatoare adiacente. Acestea se găsesc la nivelul esofagului mijlociu până la cel inferior și provoacă rareori simptome. Sunt observate, cel mai frecvent, la pacienții cu dismotilitate esofagiană, presiune de contracție crescută și un perete muscular esofagian îngroșat. Sunt recunoscuți la investigația radiologică prin aspectul caracteristic.

Disfagia sideropenică (sindrom Plummer-Vinson) este rezultatul prezenței unui inel membranos în esofagul superior. Apare, preponderent, la femei de vârstă mijlocie care suferă de anemie ferodeficientă de lungă durată. De obicei este asimptomatică și rareori provoacă o obstrucție pronunțată, dar debutul disfagiei poate fi brusc. Disfagia este intermitentă sau progresivă de-a lungul anilor, limitată la produsele solide și uneori asociată cu pierderea în greutate și manifestări adiționale generate de anemia ferodeficientă ca glosita, cheilita angulară și coilonichia. Poate fi observată și creșterea volumului splinei și al tiroidei.

Sindromul Plummer-Winson este asociat cu o șansă de 15% de carcinom cu celule scuamoase a orofaringelui sau a esofagului. Stabilirea diagnosticului se efectuează utilizând radiografia cu bariu și endoscopia. O esofagogramă cu bariu dezvăluie un defect de umplere de tip „raft anterior”. La endoscopie se evidențiază inelul ca o membrană subțire, mucoasa acoperită cu epiteliu scuamos normal. Mai des sunt localizate pe pereții anterior, în formă de semilună, și puține sunt concentrice.

Spasmul esofagian difuz, boală care se dezvoltă din cauza unui dezechilibru între neuronii motori excitatori și inhibitori, este caracterizat prin contracții puternice, etajate, neperistaltice ale esofagului. Apare preponderent la vârstnicii (debutul, are loc după 40 de ani) de gen feminin. Spasmul esofagian difuz poate fi asociat cu scleroza amiotrofică laterală, neuropatia diabetică, neuropatia etanolică, stări psihologice alterate (depresii, anxietate). Disfagia poate fi însoțită de dureri retrosternale (cu iradiere în spate, în umeri și în mandibulă) care durează de la câteva minute până la ore, uneori are caracter tipic anginos, mai rar pacienții acuză regurgitații, arsuri, tulburări de ritm și sincopă vasovagală. Accesele de disfagie și durerile retrosternale sunt provocate de alimentele prea solide sau concentrate, de băuturile alcoolice, de alimentele prea calde sau reci. Testul cu nitroglicerina nu este edificator în diagnosticul diferențial cu angorul pectoral deoarece acest medicament calmează ambele tipuri de durere. Examenul radiologic cu substanța de contrast constată anomalia și exclude prezența obstacolului. Diagnosticul definitiv este stabilit prin studii manometrice care arată contracții nonperistaltice, simultane (ca răspuns la mai mult de 30% din deglutiții), intense, repetitive, a duratei și amplitudinii undelor peristaltice, creșterea presiunii bazale esofagiene.

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) constituie o entitate clinică independentă cauzată de mecanisme complexe de perturbare a motilității tractului digestiv superior cu retropulsia conținutului gastric sau intestinal în esofag. Esofagita de reflux reprezintă leziuni ale mucoasei din partea distală a esofagului, condiționate de refluxul gastroesofagian – fenomenul fiziologic de trecere a conținutului gastric în esofag care devine patologic atunci când mecanismele antireflux sunt incompetente.

BRGE reprezintă 75% din patologia esofagiană. Spectrul afecțiunii cuprinde pacienții ce prezintă pirozis sau alte simptome de reflux, fără modificări evidente de esofagită, și pacienții cu ulcer, stricturi sau esofagul Barrett. Caracteristicile clinice ale BRGE includ:

A. *Manifestări digestive*: pirozis, regurgitații (de obicei acide, amare sau alimentare, mai frecvente după mese și în poziție culcat pe spate), hipersalivație, senzație

de creștere a volumului de lichid în cavitatea bucală, sialoree, eructații cu aer, odinofagie, disfagie, durere toracică (presiune toracică, glob retrosternal migrator). Poate imita angina pectorală, infarctul miocardic și anevrismul aortic. Iradierea cea mai comună este spațiul interscapular. Pot fi prezente simptomele digestive atipice ca gust metalic, dureri epigastrice postprandiale cu iradiere atipică în mandibulă, baza gâtului sau brațe și interscapular, grețuri, vome, meteorism care, de obicei, sunt expresia întârzierii evacuării gastrice.

B. Manifestări extradigestive: 1) Manifestări respiratorii: dispnee expiratorie și tuse nocturnă, respirație șuierătoare, pneumonii recurente localizate, la baza dreaptă, bronșite cronice, dezvoltarea bronșectaziilor, abceselor pulmonare, fibrozei pulmonare idiopatice, hemoptizii, atelectazii pulmonare. La copii – manifestările respiratorii apărute ca rezultat al refluxului gastroesofagian și aspirarea lui în arborele bronșic se asociază cu dezvoltarea pneumoniilor prin aspirație, asfixiei, apnoei nocturne astmului bronșic, cianozei. 2) Manifestări cardiace: dureri precordiale (angina-like) noncardiace; dereglări de ritm. 3) Manifestări stomatologice: carie, cu dezvoltarea ulterioară a halitozei, erozii dentare, senzație de arsură pe limbă, sialoree abundentă. 4) Manifestări otorinolaringologice: (disfonie, faringite, laringite, arsuri linguale, halenă, otalgie) 5) Manifestări hematologice: anemie.

Dintre metodele instrumentale, pentru stabilirea diagnozei de BRGE pot fi utilizate următoarele:

- Examen radiologic baritat (permite vizualizarea RGE)
- Examen endoecografic (oferă rezultate slabe în diagnosticul RGE, dar permite de a diagnostica întârzierea evacuării gastrice prin stenoza pilorică).
- Examen scintigrafic cu Te^{99} – reținerea izotopului în esofag mai mult de 10 minute, dă dovadă de o întârziere a clearanceului esofagian. De asemenea caracterizează tranzitul și golirea gastrică.
- Monitorizarea pH-ului esofagian de la 24 până la 48 de ore prezintă „standardul de aur” pentru diagnosticarea RGE. Pentru refluxul acid testul se consideră pozitiv dacă pH-ul scade sub 4,0 pe o durată de cel puțin 5 minute, iar pentru refluantul alcalin – când pH-ul crește peste 6,5.
- Testarea impedanței este un nou instrument de diagnostic care permite detectarea refluxului de gaze și de lichide în esofag independent de măsurarea acidului. Poate fi util la cei care au simptome clasice, dar cu rezultatele normale la endoscopie și la monitorizarea pH-ului.
- Endoscopia digestivă nu este considerată o metodă de diagnosticare primară din cauza sensibilității scăzute și trebuie luată în considerare în cazuri selectate: simptome de lungă durată (mai mult de 5-10 ani), eșecul terapiei inhibitorilor pompei de protoni empirici, prezența semnelor de alarmă pentru complicații (odinofagie, disfagie, hematemeză, melenă și scădere în greutate). Endoscopic poate fi apreciată prezența și gradul esofagitei de reflux (Clasificarea endoscopică a esofagitei de reflux, Los-Angeles, 1998):
 - A. – unul sau mai multe defecte de mucoasă, nu mai mari de 5 mm, care nu se extind între vârfulurile a două pliuri ale mucoasei
 - B. – unul sau mai multe defecte de mucoasă, mai mari de 5 mm, care nu se extind între vârfulurile a două pliuri ale mucoasei
 - C. – unul sau mai multe defecte de mucoasă care se extind între vârfulurile a două sau mai multe pliuri ale mucoaselor, dar care implică mai puțin de 75% din circumferința esofagiană

D. – unul sau mai multe defecte de mucoasă care implică cel puțin 75% din circumferința esofagiană

- Bilimetria esofagiană pentru a detecta refluxurile alcaline.

Esofagul Barrett (EB) este o complicație a BRGE ce constă în metaplazia epitelului esofagian distal cu transformarea epitelului scuamos în epitelul de tip cilindric (columnar) (gastric și intestinal). Epitelul de tip cilindric este mai rezistent la pH-ul acid decât cel esofagian. Inițial, EB reprezintă o modalitate de apărare față de reflux, dar este o stare premalignă și poate să se complice cu adenocarcinom al esofagului. Endoscopic, în funcție de mărimea zonei de metaplazie, EB se clasifică în 2 categorii:

- segment scurt de EB la care zona de metaplazie este sub 3 cm.
- segment lung de EB, la care zona de metaplazie depășește 3 cm

Confirmarea diagnozei de Esofagul Barrett se efectuează prin analiza histologică a biopsatului.

Stricturile esofagiene pot fi clasificate ca simple sau complexe pe baza diametrului lor și a anomaliilor anatomice asociate. O strictură simplă este definită ca o strictură scurtă cu un lumen simetric sau concentric și un diametru de ≥ 12 mm care poate fi trecută cu ușurință cu un endoscop. O strictură complexă, mai lungă de 2 cm, poate fi angulată sau neregulată și are un diametru de < 12 mm. Poate fi asociată cu o hernie hiatală mare, diverticul esofagian sau fistulă traheoesofagiană. Stricturile complexe au o rată mai mare de recidivare și un risc crescut pentru evenimente adverse legate de dilatație, comparativ cu stricturile simple. Severitatea unei stricturi poate fi estimată prin rezistența întâlnită la trecerea endoscopului de diagnosticare, care are un diametru extern tipic de 9 mm: o strictură ușoară permite trecerea endoscopului fără rezistență; o strictură moderată opune o rezistență crescută, în timp ce o strictură severă nu poate fi trecută. Diametrul unei stricturi poate fi măsurat obiectiv pe radiografia baritată sau prin determinarea dimensiunii maxime a tabletei de bariu care poate trece prin lumen.

Inelul Schatzki sau Inelul mucos al esofagului inferior, o cauză rară a disfagiei, reprezintă un inel membranos care îngustează lumenul esofagian inferior, de obicei la nivelul joncțiunii esofagogastrice. Disfagia este intermitentă, epizodică și apare numai la solide, de obicei la începutul mesei, sau apare o obstrucție bruscă a bolusului alimentar („sindromul steak house”). În afară de dereglarea deglutiției, pacientul poate suferi de durere toracică sub stern, regurgitații. Diagnosticul este precizat prin examen baritat sau endoscopie care pun în evidență inelul esofagian inferior. Explorarea manometrică aduce rezultate variabile; în general, presiunea este normală și rareori diminuată.

Esofagita eozinofilică se manifestă la adulții cu istoric îndelungat de disfagie, uneori accentuată cu impactarea bolusului alimentar. Fiziopatologia se bazează pe o alergie alimentară a esofagului mediată de T-helperi 2, care duce la infiltrare eozinofilică cronică, inflamație și fibrogeneză. Un criteriu important este îmbunătățirea stării pacientului după eliminarea alimentelor cauzative sau controlul medical al răspunsului alergic prin utilizarea de steroizi topici sau sistemici.

Acalazia cardiei este o tulburare motorie a musculaturii netede a esofagului definită prin trei elemente: diminuarea sau absența undelor peristaltice primare în 2/3

inferioare ale esofagului; relaxarea incompletă a sfincterului esofagian inferior (SEI) în cursul deglutiției; hipertonia SEI în repaus. De obicei sunt afectați pacienții de vârstă a treia și a patra, dar sunt și cazuri de afectare a pacienților pediatrici. Etiologia este necunoscută. Prezența unor markeri genetici a determinat susținerea ipotezei predispoziției ereditare (incidența mai mare la gemeni monoziгоți, la părinți și copii, asocierea cu insuficiența suprarenală familială sau cu antigen specific DQW1). Există și ipoteza autoimună și infecțioasă. Modificările de bază de la nivelul sistemului nervos sunt următoarele: diminuarea celulelor ganglionare în plexul mezenteric Auerbach; leziuni degenerative ale nervului vag; modificări ale nucleului dorsal al vagului; scăderea marcată a numărului fibrelor nervoase intramusculare; scăderea numărului de vezicule în neuroni. Cauza primară a leziunilor neurologice poate fi un proces degenerativ sau proces infecțios cu virus neurotrop sau un alt agent.

Disfagia este simptomul de bază al acalaziei și apare precoce (atât pentru solide, cât și pentru lichide). În afară de disfagie, pacienții suferă de durere retrosternală generată de contractiile nonperistaltice ale mușchilor esofagului (sindromul algic odată cu dilatarea esofagului tinde să se diminueze), regurgitația care apare tardiv, când esofagul este suficient de dilatat (se agravează în poziția orizontală) și poate fi complicată de pneumonie de aspirație, pirozismul este produs de acidul lactic rezultat din fermentația alimentelor stagnate (pirozismul nu se ameliorează după administrarea preparatelor antiacide sau antisecretoare), sughițul, un simptom tardiv în evoluția bolii determinat de dilatarea importantă și dereglarea inervației esofagului.

Radiografia toracică evidențiază mediastinul lărgit, cu contur dublu pe dreapta, nivel hidroaeric corespunzător $\frac{1}{3}$ mijlocii a esofagului și micșorarea sau dispariția bulei de gaz a stomacului. Examenul radiologic cu bariu evidențiază esofag dilatat, aspect de „cioc de pasăre” al esofagului distal, pierderea peristalticii corpului esofagian, golire esofagiană întârziată. Manometria esofagiană apreciază creșterea presiunii intraluminale, lipsa peristalticii la nivelul corpului și relaxarea incompletă a sfincterului esofagian inferior. Endoscopia este un instrument valoros pentru a investiga prezența pseudoacalaziei – o tumoare la joncțiunea gastroesofagiană care provoacă obstrucții parțiale și imită tabloul clinic, radiografic și manometric al acalaziei.

În cancerul esofagian, disfagia este cel mai frecvent simptom. Alte simptome includ anorexie, scădere în greutate, oboseală, tuse, dureri în gât, arsuri la stomac, răgușeală și odinofagie. Gradația disfagiei în cancerul esofagian în funcție de capacitatea pacientului de a înghiți alimente este următoarea:

- gr. 0 – pacientul poate ingera dieta obișnuită
- gr. 1 – pacientul este incapabil să înghită anumite alimente solide
- gr. 2 – pacientul poate înghiți numai dieta semilichidă
- gr. 3 – pacientul poate înghiți numai produsele lichide
- gr. 4 – pacientul este incapabil să înghită lichide în cantități fiziologice adecvate

Standardul de aur pentru stabilirea diagnozei este endoscopia cu biopsia unei leziuni suspecte. Tomografia computerizată a toracelui și a abdomenului este utilă pentru aprecierea stadiului bolii. Ecografia endoscopică ajută la evaluarea profunzimii leziunii și implicarea ganglionilor limfatici regionali. Tomografia cu emisie de pozitroni este aplicată pentru stadializarea cancerului, iar bronhoscopia este necesară dacă tumora se află la sau deasupra carinei, pentru a exclude invazia traheei sau a bronhiilor este rezultatul.

Miastenia gravis producției de anticorpi împotriva receptorilor acetilcolinei din mușchi. Simptomele includ slăbiciune crescândă cu activitatea fizică, slăbiciune musculară în membre și în mușchii respiratori, diplopie, disfagie, ptoză, disartrie. Tomografia toracică computerizată demonstrează prezența timomei. Testele serologice pot releva prezența anticorpilor împotriva receptorilor acetilcolinei. Electromiografia arată scăderea răspunsului muscular la stimularea repetitivă. Testul cu edrofoniu este util pentru diagnostic: administrarea de anticolinesterază cu acțiune scurtă ameliorează starea de slăbiciune.

Esofagopatia sclerodermică, indusă de înlocuirea parțială a mușchiului neted esofagian (două treimi inferioare) cu țesut colagen, este o parte a sindromului CREST (calcinoză, sindrom Raynaud, esofagopatie, sclerodactilie, teleangiectazie). Aceasta duce la scăderea sau abolirea peristaltismului în zona afectată și reducerea semnificativă a tonusului în repaus al sfincterului esofagian inferior. Pacienții se plâng de disfagie și de reflux acid. Diagnosticul este stabilit prin studii manometrice. Endoscopia este indicată pentru a investiga și a trata complicațiile refluxului acid. Scintigrafia Tc 99m prezintă hiperacumulare de Tc 99m în treimea inferioară a esofagului.

Scleroza laterală amiotrofică este cea mai frecventă formă de boală a neuronilor motori cu implicare atât a neuronului motor superior, cât și a celui inferior. Disfagia orofaringiană se caracterizează prin slăbiciune și oboseală a mușchilor orofaringieni și laringieni cu aspirații. Hipersalivația este frecventă și apare din cauza dificultăților de înghițire a salivei. Implicarea respiratorie are ca rezultat un reflex de tuse slăbit, cu o incapacitate de a preveni penetrarea și aspirația în laringe.

Scleroza multiplă este o boală inflamatoare mediată de imunitate care atacă axonii mielinizați din sistemul nervos central (SNC), distrugând mielina și axonul. Prezentarea clinică include pierderi senzoriale (parestezii), disfagie, crampe musculare secundare spasticității, disfuncții ale vezicii urinare, intestinului și sexuale, triada lui Charcot (vorbire scandată, nistagmus, tremor intenționat), neurită optică, nevralgie trigeminală, miochimie facială (spasme neregulate ale mușchilor faciali), diplopia privirii laterale, intoleranța la căldură, dificultăți cognitive în ceea ce privește intervalul de atenție, concentrare, memorie și judecată, depresie. Scleroza multiplă este diagnosticată pe baza descoperirilor clinice și a testelor auxiliare: imagistica prin rezonanță magnetică pentru a confirma și monitoriza evoluția bolii în SNC; potențiali evocați pentru identificarea leziunilor subclinice; puncția lombară pentru evaluarea lichidului cefalorahidian în funcție de benzile oligoclonale și producția intratecală de IgG.

Patologii neurodegenerative. *Boala Parkinson (BP)* este una neurodegenerativă progresivă idiopatică, caracterizată prin tremor, rigiditate musculară și bradicinezie. Prevalența disfagiei orofaringiene este consemnată la cel puțin o treime dintre pacienți. Persoanele cu BP au de trei ori mai des tulburări de înghițire decât persoanele sănătoase. Insuficiența cognitivă se dezvoltă pe măsură ce boala progresează. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată cu emisiune de un singur foton pot pune în evidență schimbări în concordanță cu BP (o scădere de aproximativ 30% a absorbției de 18Fluorodopa pe imagistica PET în putamenul contralateral), iar testarea olfactivă poate dezvălui hiposmie, care poate preceda semnele motorii ale BP cu câțiva ani. Un răspuns substanțial și susținut la agoniștii dopaminei ajută la confirmarea diagnosticului.

Boala Huntington este una neurodegenerativă moștenită, caracterizată prin tulburări motorii, comportamentale și cognitive. Disfagia orofaringiană în această patologie sugerează că nu există o coordonare a înghițirii și a mișcărilor coreice ale limbii, cu întârziere la inițierea înghițirii faringiene. Dificultatea de alimentație din cauza mișcărilor coreice și existenței unei deficiențe cognitive, agravează disfagia orofaringiană pe măsură ce boala progresează. Pneumonia de aspirație este raportată a fi cauza principală de deces pentru ambele patologii.

Bolile prionice sunt un grup de afecțiuni neurodegenerative care la om includ boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Straussler-Schneiker și insomnia fatală. Disfagia orofaringiană în boala Creutzfeldt-Jakob se caracterizează printr-o acumulare de proteine anormale de tip prion în sistemul nervos central care afectează, în primul rând, cortexul cerebral și se confirmă, de obicei, la autopsie. Disfagia orofaringiană poate fi unul dintre semnele inițiale ale bolii, în asocieri cu o paralizie bulbară sau pseudobulbară cu progresie rapidă. Insuficiența cognitivă de asemenea poate fi un factor semnificativ. Prezentările clinice ale disfagiei orofaringiene variază: disfagie progresivă caracterizată printr-un control slab al bolusului alimentar, întârziere la inițierea înghițirii faringiene și reținerea reziduurilor în vallecula și în sinusul piriform după înghițire. Caracteristica comună a tuturor cazurilor descrise este evoluția rapidă a disfagiei orofaringiene, pe măsură ce boala progresează, până la moarte iminentă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Koch W.M., Swallowing disorders. Diagnosis and therapy. Med Clin North Am 1993; 77: 571.
2. Boyce H.W. Drug induced esophageal damage: diseases of medical progress. Gastrointest Endosc. 1998; 47:547-550
3. Palmer J.B., Drennan J.C., Baba M. Evaluation and treatment of swallowing impairments. Am Fam Physician 2000; 61(8): 2453-62.
4. Dusick A. Investigation and management of dysphagia. Semin Pediatr Neurol 2003; 10: 255-264.
5. Clavé P., Terré R., De Kraa M., Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 119-131.
6. Martino R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. Stroke 2005; 36: 2756-2763.
7. Roy N., Stemple J., Merrill R. M., Thomas L. Dysphagia in the elderly: preliminary evidence of prevalence, risk factors, and socioemotional effects. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007; 116: 858-865.
8. Roden D.F., Altman K.W. Causes of dysphagia among different age groups: a systematic review of the literature. Otolaryngol Clin North Am 2013; 46: 965-987.
9. Pasha S.F., Acosta R.D., Chandrasekhara V., et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia. Gastrointestinal Endoscopy 2014; 79 (2): 191-201.
10. Abdel Jalil A.A., Katzka D.A., Castell D.O. Approach to the patient with dysphagia. The American Journal of Medicine 2015; 128: 1138.e17-1138.e23.
11. Kawaguchi S., Takeuchi T., Inoue Y., et al. Exploratory Research on Latent Esophageal Motility Disorders in Dysphagia Patients. Digestion 2017; 95 (4): 269-74.

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Definiție

Malabsorbția este definită ca o modificare gastrointestinală care afectează serios capacitatea de a digera, de a absorbi și de a transporta nutrienții prin peretele gastrointestinal. Aceste tulburări de absorbție constituie un spectru larg de afecțiuni, cu etiologii multiple și manifestări clinice variate.

Conform Ghidului Practic al Organizației Mondiale de Gastroenterologie, maldigestia este o degradare deteriorată a substanțelor nutritive (carbohidrați, proteine, grăsimi) în produse divizate absorbabile (mono-, di- sau oligozaharide; aminoacizi; oligopeptide; acizi grași; monogliceride), iar malabsorbția este defectarea absorbției mucoase și transportului de nutrienți digerați, inclusiv de vitamine și de oligoelemente. Întrucât procesele digestive și de absorbție sunt strâns legate, a fost propus un al treilea termen – malasimilarea. În ciuda acestor distincții, care reflectă fiziopatologia de bază, malabsorbția este încă utilizată pe scară largă ca termen global pentru toate afecțiunile digestiei și absorbției.

În Europa și în Statele Unite ale Americii, prevalența malabsorbției variază de la 1:250 până la 1:133 de persoane. Tulburarea este foarte rar raportată la persoanele de origine africană, caraibă, chineză sau japoneză. Malabsorbția este mult mai frecventă la femei decât la bărbați, predilecția de vârstă nu a fost constatată.

Fiziopatologie

Principiile absorbției normale

Capacitate absorbantă. Eficiența generală a absorbției intestinale variază pentru fiecare dintre clasele de nutrienți. Unii compuși, cum ar fi componentele fibrelor dietetice, nu sunt absorbite nici la persoane sănătoase. Altele, în mod normal, sunt aproape complet absorbite, dar în boală absorbția este insuficientă pentru a face față încărcăturii, ceea ce dă simptome de diaree, din excesul de apă fecală, sau steatoree, din excesul de grăsime fecală. Principalii factori determinanți ai capacității maxime de absorbție sunt zona mucoasei intestinale și funcția mecanismelor individuale de transport celular. Ca parte a procesului de absorbție totală, intestinul trebuie să reabsoarbă secrețiile endogene pentru a ajuta digestia. Aproximativ șapte litri de lichide digestive, din surse salivare, gastrice, biliare, pancreatice și intestinale, se adaugă semnificativ la cerințele absorbante pentru apă, electroliți, proteine și grăsimi. Diareea secretorie și enteropatia cu pierdere de proteine sunt condițiile în care producția endogenă depășește capacitatea de absorbție a intestinului.

Locurile de absorbție. În pasajul gastrointestinal, substanțele nutritive sunt expuse în zone specializate ale intestinului cu funcții digestive sau absorbționale specifice. Duodenul și jejunul proxim sunt implicate, în cea mai mare parte, în digestia și secreția de lichide. pH-ul mai acid în această zonă înseamnă solubilitatea și, prin urmare, absorbția ridicată a cationilor polivalenti, cum ar fi fierul și calciul.

Cea mai mare parte a absorbției de nutrienți are loc în jejun și ileonul distal. Ileonul terminal este specializat în absorbția cobalaminei (vitamina B₁₂) și a sării biliare. Colonul salvează lichidul și electroliții care nu au fost absorbiți de intestinul subțire și absoarbe acizii grași cu lanț scurt, produși de bacteriile colonice din carbohidrații insuficient digerați. Pierderea zonelor specializate prin rezecție chirurgicală sau activitatea bolii poate produce modele specifice de malabsorbție. Celulele epiteliale intestinale se diferențiază pe măsură ce trec de la criptă la vârful vilozității. Enterocitele vilozitare vechi îndeplinesc majoritatea funcțiilor de absorbție, deși unele enzime digestive se găsesc în celulele mai puțin mature. Secreția de fluide apare din cripte. Celulele Goblet secretă mucus, prinzând un strat de apă nelegat, care este o barieră relativă la difuzarea moleculelor mari, dar permite ca produsele mai mici ale digestiei să ajungă la suprafața epitelului.

Mecanisme de absorbție. Absorbția are loc pe căile transcelulare și paracelulare. Călea paracelulară se face prin joncțiunile strânse care leagă celulele epiteliale. În cazul acestei căi, absorbția pasivă a moleculelor mici are loc prin difuziune după gradientii electrici și ai concentrației. Transportul activ se produce prin celula epitelială împotriva acestor gradienti și necesită cheltuirea energiei generate în interiorul celulei. Prin acest mecanism se absorb majoritatea tipurilor de nutrienți.

Digestia și absorbția au loc în patru faze:

- Hidroliza intraluminală a grăsimilor, a proteinelor și a carbohidraților de către enzime
- Digestia prin enzime de marginea în perie și absorbția produselor finale
- Transport transepitelial
- Transport limfatic de substanțe nutritive

Termenul de malabsorbție este utilizat în mod obișnuit atunci când oricare dintre aceste faze este afectată. Într-un sens mai restrâns, afectarea fazei 1 este mai degrabă maldigestie, decât malabsorbție.

Digestia grăsimilor. Enzimele pancreatice (lipază și colipază) scindează trigliceridele cu lanț lung în acizi grași și monogliceride, care se combină cu acizii biliari și fosfolipidele pentru a forma micellele care trec prin enterocitele jejunale. Acizii grași absorbiți sunt resintetizați și combinați cu proteine, colesterol și fosfolipide pentru a forma chilomicroni care sunt transportați de sistemul limfatic. Trigliceridele cu lanț mediu sunt absorbite direct. Grăsimile neabsorbite captează vitaminele liposolubile (A, D, E, K) și, eventual, unele minerale, provocând deficiență. Suprasolicitarea bacteriană determină deconjugarea și deshdroxilarea sărurilor biliare, limitând absorbția grăsimilor. Sărurile biliare neabsorbite stimulează secreția de apă în colon, provocând diaree.

Digestia carbohidraților. Enzimele pancreatice amilaza și enzimele de marginea în perie de pe microvili scindează carbohidrații și dizaharidele în monozaharide constitutive. Bacteriile colonice fermentează carbohidrații neabsorbiți în dioxid de carbon, metan, hidrogen și acizi grași cu lanț scurt. Acești acizi grași provoacă diaree, iar gazele distensiune abdominală și balonare.

Digestia proteinelor. Pepsina gastrică inițiază digestia proteinelor în stomac și stimulează eliberarea de colecistokinină. Enterokinaza activează tripsinogenul în tripsină, ceea ce transformă multe proteaze pancreatice în formele lor active. Enzi-

mele pancreatice active hidrolizează proteinele în oligopeptide care sunt absorbite direct sau hidrolizate în aminoacizi.

Etiologie și clasificare

Malabsorbția are multe cauze (vezi tabelul 17.1), unele (de exemplu, boala celiacă) afectează absorbția majorității nutrienților, vitaminelor și mineralelor (malabsorbție globală); altele (de exemplu, anemie pernicioasă) sunt mai selective. Insuficiența pancreatică provoacă malabsorbție dacă se pierd mai mult de 90% din funcție. Aciditatea luminală crescută (de exemplu, sindromul Zollinger-Ellison) inhibă lipaza și digestia grăsimilor. Ciroza și colestaza reduc sinteza hepatică a bilei sau livrarea sărurilor biliare în duoden, provocând malabsorbție. Infecțiile acute bacteriene, virale și parazitare pot provoca malabsorbție tranzitorie, ca urmare a deteriorării temporare superficiale a vilozităților și microvililor. Infecțiile bacteriene cronice ale intestinului subțire sunt mai puțin frecvente, în afară de ansa oarbă, scleroza sistemică și diverticulele. Bacteriile intestinale pot folosi vitamina B₁₂ și alți nutrienți, pot interfera cu sistemele enzimatice și pot provoca leziuni ale mucoasei.

Factorii, care pot crește riscul de malabsorbție, includ:

- Stările medicale care afectează intestinul
- Utilizarea excesivă de antibiotice
- Medicamente care provoacă malabsorbție:
 - Colchicina – inhibă diviziunea celulelor criptelor și lactaza
 - Neomicina – precipitarea sărurilor biliare în intestin, inhibarea lactazei
 - Metotrexat – antagonist al acidului folic care determină inhibarea diviziunii celulelor criptelor
 - Colestiramina – leagă sărurile biliare
 - Laxativele
- Chirurgia intestinală
- Consumul excesiv de alcool
- Călătoriile în țările cu incidență ridicată a paraziților intestinali
- Boli sistemice asociate cu malabsorbția:
 - Boala Addison
 - Tireotoxicoză
 - Hipotiroidismul
 - Diabetul zaharat
 - Boala vasculară a colagenului

Tabelul 17.1

Cauzele malabsorbției	
Mecanisme	Cauze
Mixare gastrică inadecvată, golire rapidă sau ambele	Fistula gastrocolică Gastroenterostomie Gastrectomia Billroth II
Agentei digestivi insuficienți	Obstrucție biliară și colestază Ciroză Pancreatită cronică Pierderea acizilor biliari induși de colestiramină

Continuare

Mecanisme	Cauze
	Fibroză chistică Deficiență de lactază Cancer pancreatic Rezecție pancreatică Deficiență de sucrase-izomaltază
Mediu anormal	Motilitate anormală secundară (diabet, sclerodermie, hipotiroidism sau hipertiroidism) Suprapopularea bacteriană indusă de ansele oarbe (deconjugarea sărurilor biliare), diverticului intestinului subțire Sindromul Zollinger-Ellison (pH duodenal scăzut)
Epiteliu anormal acut	Alcool Neomicină Infecții intestinale acute
Epiteliu anormal cronic	Amiloidoza Boala celiacă Boala Crohn Ischemie Enterită de radiații Sprue tropical Boala Whipple
Intestinul scurt	Rezecție intestinală Bypass jejunoleal pentru tratamentul obezității
Transportare afectată	Abetalipoproteinemie Boala Addison Blocarea capilarelor limfatice din cauza limfomului sau tuberculozei Deficiență de factor intrinsec (de exemplu, anemie pernicioasă) Limfangiectazie

Clasificare etiologică:

I. Tulburări ale digestiei intraluminală

- Insuficiențe pancreatice:
 - Fibroză chistică
 - Pancreatită cronică
 - Carcinom al pancreasului
- Insuficiența sărurilor biliare:
 - Icter obstructiv
 - Suprapopulare bacteriană
- Inactivarea enzimelor (sindromul Zollinger-Ellison)
- Tranzitul rapid al alimentelor prin intestin
 - Gastroenterostomie
 - Gastrectomie parțială
- Pierderea crescută a sărurilor biliare cu masele fecale
 - Ileită terminală (boala Crohn)
 - rezecție ileală terminală

- Lipsa factorului intrinsec (anemie pernicioasă)
- II. Tulburări de transport în celula mucoasei intestinale
 - Defect în hidroliza marginii în perie (deficit de lactază)
 - Defect în transportul epitelial
 - Boala celiacă
 - Sprue tropical
 - Limfom
 - Boala Whipple
- III. Tulburări de transport de la mucoasă
 - Obstrucție limfatică
 - Limfom abdominal
 - Tuberculoză
 - Limfangiectazie
 - Defect în procesarea epitelială (abetalipoproteinemie)
- IV. Boli sistemice asociate cu malabsorbția
- V. Malabsorbție indusă de medicamente

Manifestări clinice

Efectele substanțelor neabsorbite, în special în malabsorbție globală, includ diaree, steatoree, balonare abdominală și meteorism. Alte simptome rezultă din deficiențele nutriționale. Principalele efecte ale prezenței substanțelor neabsorbite în tractul gastrointestinal sunt indicate după cum urmează:

1. Diareea cronică apare ca cel mai frecvent simptom al malabsorbției și determină, de obicei, evaluarea pacientului. Este rezultatul prezenței lichidelor neabsorbite în tractul gastrointestinal care oferă scaunelor un aspect apos. Diareea este agravată de acțiunea bacteriană, care produce acizi grași hidroxilați și crește secreția netă de lichid.

2. Steatoree asigurată de prezența grăsimilor neabsorbite în scaune. Apare atunci când sunt excretate mai mult de 7 g/zi de grăsime. De obicei, scaunele sunt palide, voluminoase, grase și mirositoare.

3. Alimentele neabsorbite sunt digerate prin fermentație de flora bacteriană din tractul gastrointestinal, cu generarea de produse gazoase precum hidrogenul și metanul care provoacă *flatulență*. Aceasta poate duce, de asemenea, la *distensiune abdominală și crampe*.

4. Pierderea în greutate este foarte frecventă, deși poate fi ascunsă prin creșterea consumului alimentar. La pacienți pediatrici putem observa și întârziere în dezvoltarea fizică.

5. Deficiențe nutriționale. Cele mai frecvente sunt deficiențele grave de vitamine și de minerale, iminente în cazurile avansate de malabsorbție. Simptomele aferente depind de specificul nutrientului în cauză. De exemplu, deficiența de fier poate provoca anemie, deficiența vitaminei D – afecțiuni osoase, în timp ce deficiența de calciu poate provoca hiperparatiroidism. În orice caz, pacientul se află într-o stare generală de slăbiciune, unde pot fi observate și dureri osoase, și fracturi. Alte simptome posibile în deficiența de nutrienți sunt slăbiciunea motorie (acid pantotenic),

neuropatia periferică (tiamina), senzația de pierdere (cobalamina), orbirea nocturnă (vitamina A), convulsiile (biotină) și sângerarea (vitamina K). Deficiențele de electroliți, cum ar fi hipocalcemia și hipomagnezemia, duc frecvent la tetanie și pot fi foarte severe. Anemia rezultă și din deficiența de vitamina B₁₂ din care motiv poate fi microcitică (din cauza deficitului de fier) și macrocitică (din cauza deficitului de vitamina B₁₂).

Evaluare

Pașii pentru diagnosticul malabsorbției sunt următorii:

- Diagnosticul clinic rezultă dintr-un istoric detaliat al pacientului
- Testele de sânge pentru a detecta consecințele malabsorbției
- Testarea grăsimii în scaune pentru a confirma malabsorbția (dacă nu este clar)
- Diagnosticarea cauzei cu utilizarea endoscopiei, radiografiei de contrast sau altor teste pe baza constatărilor

Malabsorbția este suspectată la un pacient cu diaree cronică, scădere în greutate și anemie. Etiologia este uneori evidentă. De exemplu, pacienții cu malabsorbție, din cauza pancreatitei cronice, au probleme anterioare de pancreatită acută. Pacienții cu boală celiacă se pot prezenta cu diaree clasică pe tot parcursul vieții, exacerbată de produsele cu gluten, și pot avea dermatite herpetiforme. Pacienții cu ciroză și cu cancer pancreatic se pot prezenta cu icter. Distenția abdominală, flatulența excesivă și diareea apoasă, care apare la 30 până la 90 min. după ingestia de carbohidrați, sugerează deficiența enzimelor dizaharidaze, de obicei a lactazei. Intervențiile abdominale extinse anterioare sunt sugestive pentru sindromul intestinului scurt.

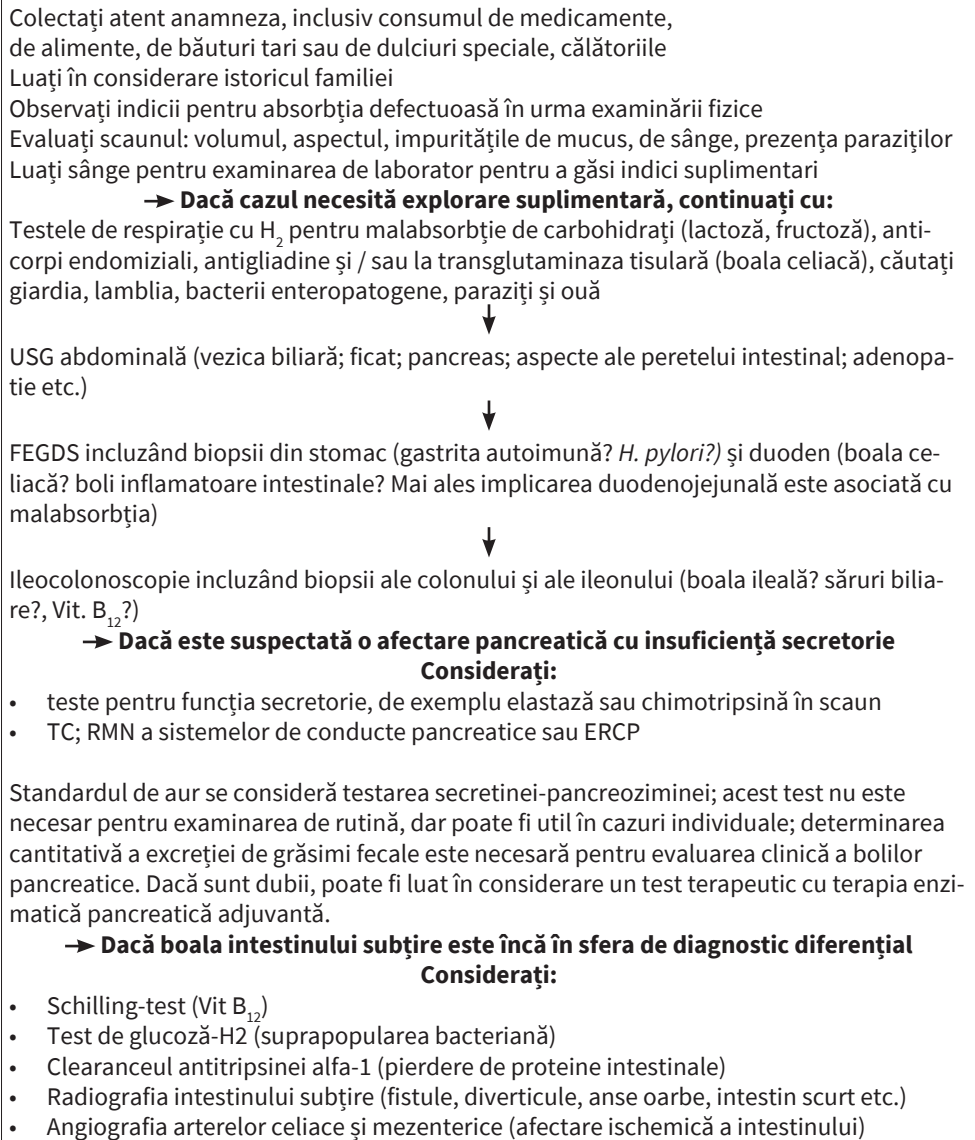
Dacă istoricul sugerează o cauză specifică, testarea ar trebui direcționată către acea condiție. Dacă nicio cauză nu este ușor aparentă, testele de sânge pot fi utilizate ca instrumente de screening (de exemplu, analiza generală a sângelui, feritina, vitamina B₁₂, folații, calciul, albumina, colesterolul, timp protrombinic). Rezultatele testelor pot sugera un diagnostic și o investigație ulterioară. Anemia macrocitică ar trebui să determine măsurarea folatului seric și a nivelului de vitamină B₁₂. Deficitul de folat este frecvent în afecțiunile mucoasei care implică intestinul subțire proximal (de exemplu, boala celiacă, sprue tropical, boala Whipple). Nivelurile scăzute de vitamina B₁₂ pot apărea în anemia pernicioasă, pancreatita cronică, suprapopularea bacteriană și ileita terminală. O combinație de vitamina B₁₂ scăzut și niveluri ridicate de folat este sugestivă pentru suprapopularea bacteriană, deoarece bacteriile intestinale folosesc vitamina B₁₂ și sintetizează folatul. Anemia microcitică sugerează deficiență de fier, care poate apărea cu boala celiacă. Albumina este un indicator general al stării nutriționale. Albumina scăzută poate rezulta din aportul deficitar, scăderea sintezei în ciroză sau pierderea proteinelor. Carotenu scăzut în ser indică la malabsorbție dacă aportul este adecvat.

Abordarea diagnostică are ca scop principal să stabilească diagnosticul bolilor de bază, dar nu să dovedească sau să excludă „sindromul de malabsorbție”. Următorul algoritm de diagnostic se bazează pe experiența practică și integrează arbitrar concepte fiziopatologice, teste funcționale și investigații morfologice.

Tabelul 17.2

Algoritmul de diagnosticare a malabsorbției

(WGO Practice Guideline: Malabsorption, 2006)



Confirmarea malabsorbției. Testele de confirmare a malabsorbției sunt adecvate atunci când simptomele sunt vagi și etiologia nu este aparentă. Majoritatea testelor pentru malabsorbție evaluează malabsorbția grăsimilor. Confirmarea malabsorbției de carbohidrați nu este utilă dacă este documentată steatoreea. Testele de malabsorbție proteică sunt rareori utilizate, deoarece azotul fecal este greu de măsurat.

Teste cantitative. Standardul pentru măsurarea malabsorbției lipidelor este coeficientul de absorbție a grăsimilor, care reprezintă procentul de grăsimi absorbite din dietă. În mod normal este de aproximativ 90%. Testul constă în măsurarea

directă a grăsimilor fecale dintr-o colecție de scaune de 72 de ore. Este inutil în steatoreea avansată și evidentă. Scaunul este colectat timp de 3 zile în care pacientul consumă ≥ 100 g grăsime/zi. Se măsoară grăsimea totală din scaun. Grăsimea fecală mai mare de 7 g/zi este anormală. Deși malabsorbția severă a grăsimilor (grăsimea fecală ≥ 40 g/zi) sugerează insuficiență pancreatică sau boala mucoasei intestinului subțire, acest test nu poate determina cauza specifică de malabsorbție. Deoarece testul este neplăcut și consumă mult timp, este inacceptabil și dificil pentru majoritatea pacienților.

Teste calitative:

- Colorarea unui frotiu de scaun cu Sudan III este un test de screening simplu și direct, dar necantitativ pentru grăsimea fecală. Depistează steatoreea clinic semnificativă în mai mult de 90% din cazuri.
- Acidul steatocrit este un test gravimetric efectuat pe o singură probă de scaun; are o sensibilitate și o specificitate raportate ridicate (folosind standardul de colectare de 72 de ore). Sensibilitate – 100%, specificitate – 95%, valoare predictivă pozitivă – 90%.
- Analiza reflectării în infraroșu apropiat (NIRA) testează simultan scaunul pentru grăsimi, azot și carbohidrați, și poate deveni testul preferat în viitor, în prezent fiind disponibil doar în câteva centre. Este la fel de exact ca testul de 72 de ore a grăsimii scaunului.

Măsurarea elastasei-1 specifice pancreatice și chimotripsinei în masele fecale poate ajuta la diferențierea cauzelor malabsorbției pancreatice și intestinale; ambele sunt scăzute în insuficiența exocrină pancreatică și normale în cauze intestinale.

Testul de absorbție a d-xilozei se poate face dacă etiologia nu este evidentă. În prezent este rar utilizat din cauza apariției testelor endoscopice și imagistice avansate. Deși poate evalua noninvaziv integritatea mucoasei intestinale și poate ajuta la diferențierea afectării mucoasei de boala pancreatică, un rezultat anormal al testului d-xiloză necesită o examinare endoscopică cu biopsii ale mucoasei intestinului subțire. D-xiloza este absorbită prin difuziunea pasivă și nu necesită enzime pancreatice pentru digestie. Un test normal de d-xiloză, în prezența unei steatorei moderate până la severă, indică, mai curând, o insuficiență exocrină pancreatică decât o boală a mucoasei intestinului subțire. Sindromul de suprapopulație bacteriană poate provoca rezultate anormale, deoarece bacteriile enterice metabolizează pentoza, scăzând astfel d-xiloza disponibilă pentru absorbție. După repaus alimentar, pacientului i se administrează 25 g de d-xiloză în 200 până la 300 ml de apă per os. Urina se colectează peste 5 ore și se obține o probă venoasă după 1 oră. D-xiloza din sânge < 20 mg/dL sau < 4 g în proba de urină indică o absorbție anormală. Niveluri scăzute false pot să apară și în boli renale, în hipertensiune portală, în ascită sau în evacuare gastrică întârziată.

Diagnosticarea cauzei malabsorbției. Testele de diagnostic mai specifice (de exemplu: endoscopie superioară, colonoscopie, radiografii cu bariu) sunt indicate pentru a diagnostica mai multe cauze de malabsorbție.

Endoscopia superioară cu biopsia intestinului subțire se face atunci când se suspectează afectarea mucoasei intestinului subțire sau dacă rezultatul testului d-xiloză este anormal la un pacient cu steatoree masivă. Endoscopia permite evaluarea vizuală a mucoasei intestinului subțire și ajută la dirijarea biopsiilor către zonele afectate. Un aspirat din intestinul subțire poate fi trimis pentru cultura bacte-

riilor și numărul de colonii pentru a documenta suprapopularea bacteriană, dacă există suspiciuni clinice. Endoscopia cu capsule video poate fi folosită acum pentru a examina zonele distale ale intestinului subțire, care nu sunt disponibile unui endoscop regulat. Caracteristicile histologice ale biopsiei intestinului subțire pot identifica boala specifică a mucoasei.

Radiografia intestinului subțire poate detecta afecțiunile anatomice care predispun la suprapopularea bacteriană. Acestea includ diverticulul jejunal, fistulele, ansele oarbe și anastomozele create chirurgical, ulcerările și stricturile. Radiografia simplă abdominală poate prezenta calcificări pancreatice – indicatoare ale pancreatitei cronice. Studiile de contrast cu bariu ale intestinului subțire nu sunt nici sensibile, nici specifice, dar pot decela unele neregularități care sugerează patologia mucoasei (de exemplu, anse dilatate de intestin subțire, pliuri mucoase subțiri sau îngroșate, fragmentarea grosieră a coloanei de bariu). Tomografia computerizată, colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică și colangiopancreatografia retrogradă endoscopică pot facilita stabilirea diagnosticului de pancreatită cronică.

Testele pentru insuficiența pancreatică (de exemplu, testul de stimulare cu secretină, testul cu bentiromidă, testul pancreolauril, tripsinogenul seric, elastasa-1 fecală, chimotripsina fecală, testul respirator cu trigliceride marcate cu ^{13}C) se fac dacă istoricul este sugestiv, dar nu sunt sensibile pentru boli pancreatice ușoare.

Testul de respirație ^{14}C -xiloză ajută la diagnosticarea suprapopulării bacteriene. ^{14}C -xiloza se administrează oral și se măsoară concentrația de $^{14}\text{CO}_2$ expirată. Catabolismul xilozei ingerate de către flora crescută determină apariția $^{14}\text{CO}_2$ în aerul expirat.

Testul de respirație cu hidrogen (H_2) măsoară hidrogenul expirat produs de degradarea bacteriană a carbohidraților. La pacienții cu deficiențe de dizaharidază, bacteriile enterice degradează carbohidrații neabsorbiți în colon, crescând hidrogenul exhalat. Testul de respirație lactoză-hidrogen este util numai pentru a confirma deficiența de lactază și nu este utilizat ca test de diagnostic inițial în evaluarea malabsorbției. Testele de respirație ^{14}C -xiloză și hidrogen au înlocuit culturile bacteriene de aspirate luate în timpul endoscopiei pentru diagnosticul sindromului de suprapopulare bacteriană.

Testul Schilling evaluează malabsorbția vitaminei B_{12} . Cele patru etape ale testului determină dacă deficiența rezultă din anemie pernicioasă, insuficiență exocrină pancreatică, suprapopularea bacteriană sau boală ileală.

- Etapa 1. Pacientul ia 1 mcg de cianocobalamină marcată, per os, și 1000 mcg de cobalamină fără marcaj intramuscular pentru a satura site-urile de legare hepatică. Urina de 24 de ore este analizată pentru radioactivitate; excreția urinară mai mică de 8% din doza orală indică malabsorbția cobalaminei.
- Etapa 2. Dacă etapa 1 este anormală, testul se repetă cu adăugarea factorului intrinsec. Anemia pernicioasă este prezentă dacă factorul intrinsec normalizează absorbția.
- Etapa 3 se face după adăugarea enzimelor pancreatice; normalizarea în această etapă indică malabsorbția cobalaminei, secundară insuficienței pancreatice.
- Etapa 4 urmează după terapia antibacteriană cu efect antianaerob; normalizarea stării sugerează suprapopularea bacteriană.

Deficitul de cobalamină, secundar bolii ileale sau rezecției ileale, are ca rezultat anomalii în toate etapele.

Testele pentru cauze mai rare de malabsorbție includ gastrina serică (sindromul Zollinger-Ellison), factorul intrinsec și anticorpul la celulele parietale (anemie pernicioasă), clorură de transpirație (fibroză chistică), electroforeza lipoproteinelor (abetalipoproteinemie) și cortizolul seric (boala Addison). Pentru a diagnostica malabsorbția acidului biliar, care poate apărea în boli ale ileonului terminal (de exemplu, boala Crohn, rezecția extinsă a ileonului terminal), pacienților li se poate face un studiu terapeutic cu rășină de legare a acidului biliar (de exemplu, colestiramină). Alternativ se poate face testul cu acid taurocolic marcat cu selen (SeHCAT). În acest test, acidul biliar sintetic marcat cu ⁷⁵Se este administrat oral și după 7 zile acidul biliar reținut este măsurat cu o scanare a corpului întreg sau într-o gama cameră.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Fibroza chistică (FC) este o patologie ereditară a glandelor exocrine care afectează, în principal, sistemul gastrointestinal și cel respirator. Conduce la boli pulmonare cronice, insuficiență exocrină pancreatică, boală hepatobiliară și transpirarea anormală a electroliților. FC este cea mai frecventă boală genetică care pune în pericol viața populației albe, fiind purtată autozomal recesiv de aproximativ 3% din aceasta. Gena responsabilă este localizată pe brațul lung al cromozomului 7 și codifică o proteină asociată membranei numită regulator al conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR). CFTR este un canal de clorură reglat cu adenozină 3',5'-monofosfat (cAMP), responsabil de transportul de sodiu de-a lungul membranelor epiteliale. Boala se manifestă numai la homozigoții după această genă care pot prezenta anomalii subtile ale transportului electroliților epiteliali, dar nu sunt afectați clinic. Aproape toate glandele exocrine sunt afectate într-o distribuție și un grad de severitate variat. Lumenul acestora poate fi obstrucționat de material eozinofilic viscid sau solid (pancreas, glandele intestinale, căile biliare intrahepatice, vezica biliară și glandele submaxilare); pot fi anormale din punct de vedere histologic și să producă secreții excesive (glandele traheobronșice și Brunner); histologic normale, dar secretă excesiv sodiu și clorură (glandele sudoripare, parotidele și glandele salivare mici). La nivel gastrointestinal:

- Pancreas – absența CFTR limitează funcționarea schimbătorului de clor-bicarbonat pentru a secreta bicarbonat ceea ce duce la reținerea enzimelor în pancreas, la distrugerea țesutului pancreatic.
- Intestin – scăderea secreției de apă duce la creșterea mucusului și a conținutului intraluminal desecat; obstrucția intestinului subțire și gros.
- Arbore biliar – retenția secreției biliare; ciroza biliară focală; proliferarea ducturilor biliare; colecistită cronică, colelitiază.

Manifestări gastrointestinale ale FC. *Meconium ileus*, ca urmare a obstrucției ileonului prin meconiu viscid, poate fi cel mai timpuriu semn prezent la 13-18% dintre nou-născuții afectați de FC. Se manifestă cu distensiune abdominală, vărsături și eșecul de a trece meconiumul. Unii sugari au perforație intestinală, cu semne de peri-

tonită și de șoc. Bebelușii cu acest sindrom au o trecere întârziată a meconiului. Pot avea semne similare de obstrucție sau simptome foarte ușoare și tranzitorii care trec neobservate. Pacienții mai în vârstă pot avea episoade de constipație sau episoade recurente, uneori cronice de obstrucție intestinală mică sau parțială, sau completă (sindrom de obstrucție intestinală distală). Simptomele includ dureri abdominale crampice, modificarea scaunului, scăderea poftei de mâncare și, uneori, vărsături.

La sugarii fără ileus meconial, debutul bolii poate fi atestat prin *întârzierea redobândirii greutatei la naștere* și a creșterii în greutate inadecvate la vârsta de 4 până la 6 săptămâni. Ocazional, sugarii subnutriți, în special cei hrăniți cu un amestec hipoaergen sau din soia, prezintă *edem generalizat, secundar malabsorbției proteice*.

Insuficiența pancreatică este clinic evidentă la începutul vieții și poate fi progresivă. Manifestările includ scaune voluminoase frecvente, cu miros neplăcut, grase; protuberanță abdominală și creștere redusă cu scăderea țesutului subcutanat și a masei musculare la un apetit normal sau vorace. Manifestările clinice pot apărea secundar deficitului vitaminelor liposolubile. *Prolapsul rectal* apare la 20% dintre sugarii și copiii mici netratați. Refluxul gastroesofagian este relativ frecvent la copii și la adulți.

Diagnostic. Screeningul universal al nou-născuților pentru FC este standard în țările dezvoltate. În pofida progreselor înregistrate în testarea genetică, testul clorurii de transpirație (clorură de transpirație crescută la ≥ 2 ocazii) rămâne standardul pentru confirmarea diagnosticului de FC în majoritatea cazurilor, datorită sensibilității, specificității, simplității și disponibilității sale. În cazuri atipice poate fi confirmat prin demonstrarea transportului anormal de ioni în epiteliul nazal.

Sindromul de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire poate rezulta din modificări ale anatomiei intestinale sau a motilității gastrointestinale, sau din lipsa secreției de acid gastric. În condiții normale, intestinul subțire proximal conține $< 10^5$ bacterii/ml, în majoritate bacterii aerobe gram-pozitive. Acest număr mic de bacterii este menținut de peristaltismul normal, de secreția normală de acid gastric, de mucus, de IgA secretoare și de o valva ileocecală intactă. Alterările anatomice ale stomacului și/sau ale intestinului subțire promovează staza conținutului intestinal, ceea ce duce la suprapopulare bacteriană. Provoacă sau asigură modificări anatomice diverticuloza intestinului subțire, ansele chirurgicale oarbe, stările după gastrectomie (în special în bucla aferentă în Billroth II), stricturile sau obstrucțiile parțiale. Tulburările de motilitate intestinală asociate cu neuropatie diabetică, scleroză sistemică, amiloidoză, hipotiroidism și pseudoobstrucție intestinală idiopatică pot afecta, de asemenea, clearanceul bacterian. Aclorhidria și modificările idiopatice ale motilității intestinale pot induce la suprapopularea bacteriană la vârstnici. Excesul de bacterii consumă substanțe nutritive, inclusiv carbohidrați și vitamina B₁₂, ceea ce duce la deprivarea calorică și deficiența de vitamina B₁₂. Cu toate acestea, deoarece bacteriile produc folat, această deficiență este rară. Bacteriile deconjugă sărurile biliare, determinând eșecul formării micelilor și malabsorbției ulterioare a grăsimilor. Suprasolicitarea bacteriană severă afectează, și mucoasa intestinală. Malabsorbția grăsimilor și afectarea mucoasei pot provoca diaree.

Simptome și semne. Mulți pacienți sunt asimptomatici și prezintă doar pierdere în greutate sau deficiențe de nutrienți. Cele mai frecvente simptome sunt disconfortul abdominal, diareea, balonarea și flatulența excesivă. Unii pacienți prezintă diaree sau steatoree semnificativă. Cu scop diagnostic se utilizează:

- Testul de respirație ^{14}C -xiloză sau cultura cantitativă a aspiratului intestinal
- Uneori, radiografia gastrointestinală superioară cu urmărirea intestinului subțire
- Unii clinicieni susțin răspunsul la antibioterapia empirică ca test de diagnostic. Cu toate acestea, deoarece suprapopularea bacteriană poate imita alte tulburări malabsorbitive (de exemplu, boala Crohn) și efectele adverse ale antibioticelor pot agrava simptomele, este preferată stabilirea unei etiologii definitive.

Standardul pentru diagnosticul sindromului de suprapopulare bacteriană este cultura cantitativă a aspiratului de lichid intestinal care prezintă un număr de bacterii $> 10^5/\text{ml}$. Această metodă necesită endoscopie. Testele respiratorii, folosind substraturi precum glucoza, lactuloza și xiloza, sunt neinvazive și ușor de făcut. Testul de respirație ^{14}C -xiloză pare să funcționeze mai bine decât celelalte teste de respirație. Dacă modificările anatomice nu sunt rezultatul unei intervenții chirurgicale anterioare, trebuie făcută o radiografie gastrointestinală superioară cu urmărirea intestinului subțire pentru a identifica leziunile anatomice predispușe.

Intoleranța la carbohidrați este incapacitatea de a digera anumiți carbohidrați din lipsa uneia sau mai multor enzime intestinale. Dizaharidele sunt, în mod normal, împărțite în monozaharide prin dizaharidaze (de exemplu, lactază, maltază, izomaltază, zaharasă) situate în marginea în perie a enterocitelor intestinului subțire. Dizaharidele nedigerate provoacă o încărcătură osmotică care atrage apă și electroliți în intestin, provocând diaree apoasă. Fermentarea bacteriană a carbohidraților din colon produce gaze (hidrogen, dioxid de carbon și metan), rezultând în flatulența excesivă, balonare, distensiune și dureri abdominale.

Deficiențele enzimelor pot fi:

- Congenitale (de exemplu, deficiențe rare de lactază sau de sucrază-izomaltază)
- Dobândite (primare)
- Secundare

Deficitul de lactază dobândit (hipolactazie primară la adulți) este cea mai frecventă formă de intoleranță la carbohidrați. Nivelul de lactază este crescut la nou-născuți, permițând digestia laptelui; în majoritatea grupurilor etnice (80% dintre populația de origine africană și hispanică, $> 90\%$ de origine asiatică), nivelul scade în perioada post-înțârcare, ceea ce face copiii mai mari și adulții incapabili să digere cantități semnificative de lactoză. Cu toate acestea, 80 până la 85% din populația albă din descendența Europei de Nord-Vest produc lactază pe parcursul vieții și sunt astfel capabili să digere laptele și produsele lactate. Deficitul secundar de lactază apare în afecțiuni care vizează mucoasa intestinului subțire (de exemplu, boala celiacă, sprue tropical, infecții intestinale acute). La sugari, deficitul temporar de dizaharidază poate complica infecțiile enterice sau chirurgia abdominală. Recuperarea după boala de bază este urmată de o creștere a activității enzimei.

Simptomele și semnele intoleranței la carbohidrați sunt similare în toate deficiențele dizaharidazei. Un copil, care nu poate tolera lactoza, dezvoltă diaree după ce a ingerat cantități semnificative de lapte și poate să nu crească în greutate. Un adult afectat poate avea diaree apoasă, balonare, flatulență excesivă, greață, borborisme și crampe abdominale după ingerarea lactozei. Simptomele apar la ingestia a mai mult decât echivalentul a 250 până la 375 ml de lapte. Diareea poate fi suficient de

severă pentru a elimina alți nutrienți înainte de a putea fi absorbiți. Simptomele pot fi similare și pot fi confundate cu sindromul intestinului iritabil. Majoritatea persoanelor cu deficit de lactază pot tolera până la 250 – 375 ml de lapte, iar simptomele care apar după consumarea unor cantități mult mai mici de lapte pot sugera un alt diagnostic.

Intoleranța la lactoză poate fi diagnosticată cu un istoric susținut de o provocare dietetică. Pacienții au, de obicei, antecedente de diaree și/sau de gaze după ingestia de lapte și de alimente lactate. Simptome precum erupții cutanate, respirație șuierătoare sau alte simptome anafilactice (în special la sugari și copiii) sugerează alergii la laptele de vacă. Acest tip de alergii, rar la adulți, poate provoca vărsături și simptome de reflux esofagian care nu sunt manifestări de intoleranță la carbohidrați. Diagnosticul este sugerat și de diareea cronică sau intermitentă acidă ($\text{pH} < 6$) și poate fi confirmat printr-un test de respirație H_2 sau un test de toleranță la lactoză.

În testul de respirație cu hidrogen, 50 g de lactoză sunt administrate pe cale orală, iar hidrogenul, produs prin metabolismul bacterian al lactozei nedigerate, este măsurat cu un contor de respirație la 2, 3 și 4 ore după administrare. Majoritatea pacienților afectați au o creștere a hidrogenului expirat cu > 20 ppm peste valoarea inițială. Sensibilitatea și specificitatea testului constituie $> 95\%$.

Testul de toleranță la lactoză este mai puțin sensibil, aproximativ 75% , deși specificitatea este $> 95\%$. Se administrează lactoză orală (1,0 până la 1,5 g/kg greutate corporală). Glicemia serică se măsoară înainte de ingestie și la 60, și 120 min. după. Pacienții intoleranți la lactoză dezvoltă diaree, balonare abdominală și disconfort în 20-30 de minute, iar nivelul de glucoză serică nu este în creștere în comparație cu nivelul inițial.

Boala celiacă (celiachie) este mediată imunologic la persoanele genetic susceptibile cauzată de intoleranța la gluten, care are ca rezultat inflamația mucoasei și atrofia vilozităților, ce provoacă malabsorbție. Boala celiacă este o tulburare ereditară cauzată de sensibilitatea la fracția de gliadină a glutenului, o proteină care se găsește în grâu; proteine similare sunt prezente în secară și orz. La o persoană genetic susceptibilă, celulele T sensibile la gluten sunt activate în prezența epitopurilor peptidice derivate de la gluten. Răspunsul inflamator determină o atrofie caracteristică a vilozităților mucoasei intestinului subțire

Boala celiacă afectează în principal persoanele de origine nord-europeană. Estimările de prevalență, bazate pe testările serologice în rândul donatorilor de sânge (uneori confirmate prin biopsie), indică faptul că tulburarea poate fi prezentă în aproximativ 1:150 în Europa, în special în Irlanda și în Italia, și 1:250 în unele părți ale SUA. Estimările prevalenței actuale în unele regiuni ajung la 1:100. Boala afectează aproximativ 10% până la 20% dintre rudele de gradul 1. Raportul femei: bărbați este de 2:1. Debutează în copilărie, dar poate apărea și mai târziu. Pacienții cu anumite patologii imune și cu tulburări genetice riscă să dezvolte boala celiacă. Factorii de risc pentru dezvoltarea acesteia sunt: colita limfocitară, sindromul Down, sindromul Turner, diabetul zaharat tip 1, tiroidita autoimună (tiroidita Hashimoto), artrita reumatoidă, boala Addison, boala lui Sjogren, lupusul, intoleranța la lactoză, limfomul intestinal.

Tablou clinic variază; nu există o prezentare tipică. Unii pacienți sunt asimptomatici sau au doar semne de deficiență nutrițională, în timp ce alții prezintă simp-

tome gastrointestinale semnificative. Boala celiacă se poate manifesta în pruncie și în copilărie după introducerea cerealelor în dietă. Copilul cu acest diagnostic nu reușește să se dezvolte, suferă de apatie, anorexie, paloare, hipotonie generalizată, distensiune abdominală și pierdere musculară. Scaunele sunt moi, voluminoase, de culoarea argilei și ofensatoare. Copiii mai mari pot prezenta anemie sau eșecul să crească normal. La adulți, fatigabilitate, slăbiciunea și anorexia sunt cele mai frecvente. Diareea ușoară și intermitentă este uneori simptomul prezentator. Steatoarea variază de la ușoară la severă (7 până la 50 g/zi de grăsimi). Unii pacienți au pierderi în greutate, dar destul de rar pentru a deveni subponderali. Anemia, glosita, stomatita unghiulară și ulcerările aftoase sunt deficiențe de vitamina D și de calciu (de exemplu, osteomalacia, osteopenia, osteoporoza) sunt frecvente la acești pacienți. Atât bărbații, cât și femeile pot avea fertilitate redusă; la femei poate lipsi ciclul menstrual. Aproximativ 10% dintre pacienți prezintă dermatită herpetiformă, indusă probabil de o dietă bogată în gluten.

Diagnosticul bolii celiace este suspectat clinic și de anomalii de laborator sugestive de malabsorbție. Incidența în familie este un indiciu valoros. Boala celiacă trebuie suspectată la un pacient cu deficiență de fier, fără sângerare gastrointestinală evidentă. Pentru confirmarea diagnozei este necesară biopsia intestinului subțire de la partea a doua a duodenului. Descoperirile includ lipsa sau scurtarea vililor (atrofie vilozitară), hiperplazia criptelor și infiltrat inflamator. Astfel de descoperiri pot apărea și în sprue tropical, suprapopulare bacteriană intestinală severă, enterită eozinofilică, enterită infecțioasă (de exemplu, giardioză) și limfom. Deoarece biopsia nu are specificitate, markerii serologici pot ajuta diagnosticul. Anticorpi antitransglutaminază tisulară (tTG) și anticorpi antiendomisiu au sensibilitate și specificitate mai mare de 90%. Acești markeri pot fi utilizați și pentru a detecta populațiile cu prevalența ridicată a bolii celiace, inclusiv rudele de gradul I ale pacienților afectați și pacienții cu boli care apar cu o frecvență mai mare în asociere cu boala celiacă. Dacă oricare dintre teste este pozitiv, trebuie efectuată o biopsie de intestin subțire de diagnostic. Dacă ambele sunt negative, boala celiacă este extrem de puțin probabilă. Acești anticorpi scad în titru la pacienții cu o dietă fără gluten și, prin urmare, sunt utili în monitorizarea respectării dietei. Toate testele serologice de diagnostic trebuie făcute cu pacienții care urmează o dietă cu gluten.

Testarea HLA-DQ2 și -DQ8 a fost utilă pentru excluderea bolii celiace la pacienții cu o constatare histologică echivocă a intestinului subțire sau la cei care urmează o dietă fără gluten, și a riscului genetic de dezvoltare a bolii celiace în rândul rudelor apropiate.

Printre alte anomalii de laborator se numără anemia (anemia cu deficit de fier la copii și anemia cu deficit de folat la adulți); nivelul scăzut de albumină, de calciu, de potasiu și de sodiu; fosfataza alcalină și timpul de protrombină crescuți. Testele de absorbție nu sunt specifice bolii celiace. Rezultatele obișnuite includ steatoarea de 10 până la 40 g/zi, rezultate anormale cu d-xiloză și (în boala severă a ileonului) teste Schilling pozitive.

Printre complicațiile bolii celiace se numără formele refractare ale patologiei, sprue collagen și limfoamele intestinale. Limfoamele intestinale afectează 6-8% dintre pacienții cu boală celiacă, manifestându-se după 20 – 40 ani de boală. Crește și incidența altor tipuri de cancer gastrointestinal (de exemplu, carcinomul cu

celule scuamoase al esofagului sau al orofaringelui, adenocarcinomul intestinului subțire, limfomul non-Hodgkin). Respectarea unei diete fără gluten poate reduce semnificativ riscul de cancer. Dacă persoanele care s-au descurcat bine cu o dietă fără gluten de mai mult timp dezvoltă din nou simptome ale bolii celiace, este necesară biopsia intestinului subțire pentru a verifica semnele limfomului intestinal. La diagnosticarea inițială, biopsia intestinului subțire trebuie repetată după 3-4 luni de la începutul dietei fără gluten. Dacă anomaliile persistă ar trebui luate în considerare alte cauze ale atrofiei vilozitare (de exemplu, limfomul). Reducerea simptomelor și îmbunătățirea morfologiei intestinului subțire sunt însoțite de o scădere a anticorpilor antitransglutaminază tesulară și de anticorpi antiendomisiu. Dacă un pacient răspunde slab la retragerea glutenului, atunci fie diagnosticul este incorect, fie boala a devenit refractară. Corticosteroizii pot controla simptomele în boala refractară.

Limfangiectazia intestinală este o afecțiune rară, caracterizată prin obstrucția sau malformația limfatică intramucoasă a intestinului subțire. Malformația sistemului limfatic este congenitală sau dobândită. Cazurile congenitale se manifestă la copii (mai des diagnosticate înainte de vârsta de 3 ani) și mai puțin frecvent la adolescenți sau adulți tineri. Bărbații și femeile sunt la fel de afectați. În cazurile dobândite, defectul poate fi secundar fibrozei retroperitoneale, pericarditei constrictive, pancreatitei, tumorilor neoplazice și tulburărilor infiltrative care blochează limfa. Drenajul limfatic deteriorat duce la creșterea presiunii și la scurgerea limfei în lumenul intestinal. Deteriorarea absorbției de chilomicroni și lipoproteine are ca rezultat malabsorbția de grăsimi și de proteine. Deoarece carbohidrații nu sunt absorbiți prin sistemul limfatic, absorbția lor nu este afectată. Primele manifestări ale limfangiectaziei intestinale includ edem periferic masiv și deseori asimetric, diaree intermitentă, greață, vărsături și dureri abdominale. Unii pacienți au steatoze ușoară până la moderată. Pot fi prezente revărsatele pleurale chilice (chilotorax) și ascită chiloasă. Dezvoltarea fizică este întârziată dacă debutul are loc în prima decadă de viață. Ameliorarea stării pacienților se produce prin scăderea fluxului limfatic ca urmare a reducerii aportului alimentar de lipide și de suplimentare cu trigliceride cu lanț lung.

Diagnosticul limfangiectaziei intestinale necesită biopsie endoscopică a intestinului subțire, care arată dilatarea și ectazia marcată a vaselor limfatice ale mucoasei și stratului submucos. În mod alternativ, limfangiografia de contrast poate prezenta ducturile limfatice intestinale anormale. Anomaliile de laborator includ limfocitopenie și niveluri scăzute de albumină serică, de colesterol, de IgA, IgM, IgG, de transferrină și de ceruloplasmină. Radiografia cu bariu poate arăta pliurile mucoasei îngroșate și înnodate, ce seamănă cu monedele pliate. Absorbția d-xilozei este normală. Pierderea de proteine intestinale poate fi demonstrată prin utilizarea albuminei marcate cu crom-51.

Sindromul intestinului scurt este o malabsorbție rezultată din rezecția extinsă a intestinului subțire (mai mult de două treimi din lungimea intestinului subțire). Motivele comune pentru rezecția extinsă sunt boala Crohn, infarctul mezenteric, enterita de iradiere, cancerul, volvulusul și anomaliile congenitale. Deoarece jejunul este locul de digestie și de absorbție primară pentru majoritatea nutrienților, rezecția jejunală duce la pierderea zonei absorbante și reduce semnificativ absorbția de nutrienți. Ca răspuns, ileonul se adaptează prin creșterea lungimii și funcției de

absorbție a vilozităților sale, rezultând îmbunătățirea treptată a absorbției de nutrienți. Ileonul este locul de absorbție a vitaminei B₁₂ și a acizilor biliari. Diareea severă și malabsorbția acizilor biliari se dezvoltă atunci când > 100 cm de ileon este rezecat. În special, nu există o adaptare compensatorie a jejunului rămas (spre deosebire de cel al ileonului în rezecția jejunală). În consecință, are loc malabsorbția de grăsimi, vitamine liposolubile și vitamina B₁₂. În plus, acizii biliari neabsorbiți în colon duc la diaree secretorie. Rezecția ileonului terminal și a valvei ileocecale poate predispuce la suprapopulare bacteriană.

Sprue tropical apare în Caraibe, în sudul Indiei și în Asia de Sud-Est, afectând atât nativii, cât și vizitatorii. Boala este rară la vizitatorii care petrec <1 lună în zonele în care boala este endemică. Deși etiologia este neclară, se crede că rezultă din infecția cronică a intestinului subțire de tulpinile toxigenice ale bacteriilor coliforme. Malabsorbția folatului și deficiența de vitamina B₁₂ determină anemie megaloblastică. Spruele tropical a fost rar raportat în SUA, iar incidența la nivel mondial a scăzut în ultimele decenii poate din cauza utilizării tot mai ample a antibioticelor pentru diareea acută a călătorilor. În mod obișnuit, pacienții prezintă diaree acută cu febră și cu stare de rău. Urmează o fază cronică de diaree mai ușoară, greață, anorexie, crampe abdominale și oboseală. Steatoreea este frecventă. Deficiențele nutriționale, în special de folat și de vitamina B₁₂, se dezvoltă după câteva luni până la câțiva ani. Pacientul poate avea și pierderi în greutate, glosită, stomatită și edem periferic.

Spruele tropical este suspectat la persoanele care trăiesc sau au vizitat zone în care boala este endemică și care prezintă anemie megaloblastică și simptome de malabsorbție. Testul definitiv este endoscopia gastrointestinală superioară cu biopsia intestinului subțire. Modificările histologice caracteristice implică întregul intestin subțire și includ tocirea vilozităților cu infiltrarea celulelor inflamatoare cronice în epiteliu și lamina propria. Trebuie exclusă boala celiacă și infecția parazită. Spre deosebire de boala celiacă, anticorpii antitransglutaminazei tisulare (tTG) și anticorpii anti-endomisium (EMA) sunt negativi la pacienții cu sprue tropical. Studiile suplimentare de laborator (de exemplu, analiza generală de sânge; albumină; calciu; timp de protrombină; fier, folat și niveluri de B₁₂) ajută la evaluarea stării nutriționale. Evaluarea intestinului cu bariu poate indica segmentarea bariului, dilatarea lumenului și îngroșarea pliurilor mucoasei. Absorbția d-xilozei este anormală în > 90% din cazuri.

Boala Whipple, boală sistemică rară cauzată de bacteria *Tropheryma whipplei*, afectează predominant bărbații albi cu vârsta cuprinsă între 30 și 60 de ani. Deși afectează multe sisteme ale organismului (de exemplu, inima, plămânul, creierul, cavitățile seroase, articulațiile, ochiul, tractul gastrointestinal), mucoasa intestinului subțire este aproape întotdeauna implicată. Pacienții afectați pot avea defecte subtile ale imunității celulare care predispuce la infecția cu *T. whipplei*. Aproximativ 30% dintre pacienți au HLA-B27.

Tabloul clinic variază în funcție de sistemele de organe afectate. Cele patru simptome cardinale ale bolii Whipple sunt: artralgia, diareea, durerea abdominală și pierderea în greutate. Primele simptome sunt artrita și febra. Simptomele intestinale (de exemplu, diaree apoasă, steatoree, dureri abdominale, anorexie, pierdere în greutate) se manifestă mai târziu, uneori peste ani după manifestările inițiale. Pot apărea sângerări intestinale semnificative sau oculute. Malabsorbția severă poate fi prezentă

la pacienții diagnosticați târziu în cursul clinic. Alte descoperiri includ pigmentarea pielii, anemie, limfadenopatie, tuse cronică, serozite, edem periferic și simptome ale sistemului nervos central.

Diagnosticul este confirmat prin endoscopie cu biopsia intestinului subțire. Diagnosticul de boală Whipple poate fi ratat la pacienții fără simptome gastrointestinale proeminente și trebuie suspectat la bărbații albi de vârstă mijlocie care au artrită și dureri abdominale, diaree, scădere în greutate sau alte simptome de malabsorbție. Asemenea pacienți ar trebui supuși endoscopiei superioare cu biopsia intestinului subțire, leziunile intestinale fiind specifice și diagnostice. Cele mai severe și consistente modificări sunt în intestinul subțire proxim. Microscopia periodic arată macrofage acid-Schiff pozitive care distorsionează arhitectura vilozităților. Bacilii gram-pozitivi (*T. whipplei*) sunt observați în lamina proprie și în macrofagi. Dacă *T. whipplei* nu este văzută, dar boala Whipple este încă suspectată clinic, trebuie efectuată testarea PCR și imunohistochimică. Boala Whipple trebuie diferențiată de infecția intestinală cu *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), care are descoperiri histologice similare. Pentru a confirma răspunsul la tratament, se poate efectua testarea PCR a maselor fecale, a salivei sau alt țesut. Recidivele sunt frecvente și pot apărea ani mai târziu. Dacă este suspectată recidiva, trebuie efectuată biopsia intestinului subțire sau testarea PCR (indiferent de sistemele de organe afectate) pentru a determina prezența bacililor liberi.

Ischemia intestinală trebuie luată în considerare la adulții cu dureri abdominale, mai ales dacă au vârsta mai mare de 50 de ani sau au antecedente de boli vasculare periferice. Majoritatea pacienților cu ischemie mezenterică acută se vor prezenta cu dureri abdominale severe, urmate uneori de o mișcare rapidă și puternică a intestinului. Alți pacienți pot avea ischemie mezenterică cronică, cu dureri abdominale cronice intermitente de până la câteva luni (angină intestinală), urmate de un atac acut de durere. Acești pacienți pot prezenta pierderi în greutate, precum și diaree ocazională, și balonare. Sângele fecal ocult este prezent la 75% dintre pacienți. Diareea sângeroasă poate apărea la pacienții cu colită ischemică, iar la cei cu ischemia intestinului subțire aceasta va fi voluminoasă. Risc crescut de boală ischemică a intestinului includ pacienții cu hipovolemie, sepsis, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă congestivă și cei care utilizează medicamente vasoconstrictive sau droguri (de exemplu, digitalis, pseudoefedrină, cocaină, amfetamine). Ischemia poate progresa până la infarct, dacă nu este detectată și tratată precoce.

BIBLIOGRAFIE

1. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116 (6): 1461-1436.
2. Habba S.F. Chronic diarrhea: identifying a new syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (8): 2140-2141.
3. Choi Y.K., Johlin F.C. Jr, Summers R.W., et al. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (6): 1348-1353.
4. Tischendorf J.J., Wopp K., Streetz K.L., et al. The value of duodenal biopsy within routine upper endoscopy: a prospective study in 1000 patients. *Z Gastroenterol* 2008; 46 (8): 771-775.

5. Savvidou S., Goulis J., Gantzrou A., Ilonidis G. Pneumobilia, chronic diarrhea, vitamin K malabsorption: a pathognomonic triad for cholecystocolonic fistulas. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (32): 4077-4082.
6. Schiller L.R. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *GastroenterolClin North Am.* 2009; 38 (3): 481-502.
7. Bhat D.S., Thuse N.V., Lubree H.G., et al. Increases in plasma holotranscobalamin can be used to assess vitamin B-12 absorption in individuals with low plasma vitamin B-12. *J Nutr.* 2009; 139 (11): 2119-2123.
8. Walters J.R., Tasleem A.M., Omer O.S., et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (11): 1189-1194.
9. Rubio-Tapia A., Barton S.H., Rosenblatt J.E., Murray J.A. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (2): 157-161.
10. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th ed, Feldman M., Friedman L., Brandt L. (Eds), Saunders, Philadelphia, PA 2010, 2480 p.
11. Juckett G., Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. *AmFam Physician.* 2011; 84 (10): 1119-1126.
12. Leeds J.S., Oppong K., Sanders D.S. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8 (7): 405-415.
13. World Gastroenterology Organization (WGO-OMGE) Practice Guideline: Malabsorption, 2006, 8 p. www.omge.org (accesat 10.01.2020)
14. Charles K. Mansbach. Diseases producing malabsorption and maldigestion. <http://hungacp.blogspot.com/2011/08/0411-diseases-producing-malabsorption.html> (accesat 10.01.2020).

HEPATOMEGALIA

Definiție

Hepatomegalia sau mărirea dimensiunilor ficatului este o constatare fizică asociată cu boli hepatobiliare. Nu este specifică sau sensibilă pentru o cauză și definiția poate fi ambiguă din cauza dimensiunii foarte variabile a ficatului care face stabilirea normalului oarecum dificilă. Ficatul normal de adult are dimensiune medioclaviculară de 8-12 cm pentru bărbați și de 6-10 cm pentru femei. Cele mai multe studii care definesc hepatomegalia ca fiind mai mare de 15 cm pe linia medioclaviculară. Mărirea ficatului la examenul fizic este doar o aproximare și trebuie măsurată cu exactitate cu ajutorul ecografiei abdominale, tomografiei sau RMN. Trebuie avute în vedere și alte anomalii care pot induce plasarea mai joasă a ficatului fără creșterea dimensiunilor, cum ar fi ptoza ficatului (de exemplu, în emfizem pulmonar sau în abces subdiafragmal) sau alte mase abdominale.

Fiziopatologie

Hepatomegalia poate avea mai multe căi fiziopatologice. Creșterea de volum apare precoce în răspunsul inflamator hepatic la patogeni virali, la substanțe toxice, precum și la alte stimulente și este urmată de fibrozarea și scăderea în condiții cronice. Infiltrarea grăsoasă cauzează mărirea ficatului în obezitate și în sindromul metabolic. Congestia vasculară determină edemațierea ficatului în bolile cardiace acute și cronice, precum și în condiții cu debit cardiac vascular scăzut. Leziuni focale de mărire a ficatului pot fi chisturile vasculare, infecțioase, excrescențele canceroase. Depunerea anormală de amidon, de lipide, de fier sau de cupru poate duce, de asemenea, la mărirea ficatului. Cauzele frecvente ale hepatomegaliei sunt listate în tabelul 18.1.

Tabelul 18.1

Cauze frecvente de hepatomegalie

Metabolice	<ul style="list-style-type: none">• Infiltrație grăsoasă a ficatului:<ul style="list-style-type: none">o <i>Steatoza hepatică nonalcoolică</i>o <i>Steatoza hepatică alcoolică</i>o <i>Steatohepatita</i>• Boala Wilson• Hemocromatoza• Deficit de alpha-1-antitripsină• Porfirie• Boala Gaucher• Boala von Gierke• Boala Niemann-Pick• Boala Weber-Christian• Galactozemia• Amiloidoză• Sarcoidoză
-------------------	--

Continuare

Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Secundare (carcinom metastatic) • Tumoră hepatică primară (carcinom hepatocelular) • Leucemia/limfom • Mielom multiplu • Hepatite granulomatoase
Maladii biliare	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucții extrahepatice • Colangita biliară primitivă • Colangita sclerozantă primară
Maladii inflamatoare / infecțioase	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitele virale (acute și cronice) • Mononucleoza (virus Epstein-Bar) • Tbc miliară • Histoplasmoza • Sarcoidoza • Malaria • Schistosomiaza • Leishmanioza • Toxocaroză • Sifilis • Leptospiroza • Maladiile granulomatoase cronice ale perioadei de copilărie • Abces piogenic • Abces amoebic
Congestie venoasă	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiența cardiacă • Pericardita constrictivă • Sindromul Budd-Chiari (boala venoocluzivă hepatică) • Criza hemolitică
Alte cauze	<ul style="list-style-type: none"> • Bolile hepatice autoimune • Bolile hepatice polichistice • Sindromul Reye • Degenerescența grăsoasă acută a gravidelor • Hepatitele induse de medicamente • Supradozarea vitaminei A.

Evaluare

Examinarea clinică. Hepatomegalia este un semn clinic care poate fi asociat cu alte semne și simptome precum:

- icter în anemii hemolitice, hepatită toxică sau infecțioasă, obstrucția canalului biliar din cauza calculilor, carcinomul pancreasului sau al ampulei lui Vater, ciroză biliară;
- febră în hepatitele virale, mononucleoză infecțioasă, colangită ascendentă (sepsis), abces hepatic și alte boli infecțioase;
- splenomegalia în ciroza alcoolică, sepsis, amiloidoză, diverse anemii hemolitice, ciroza biliară, metaplazie mieloidă;
- splenomegalia masivă în boala Gaucher și în metaplazia mieloidă;
- prezența unei alte mase abdominale în carcinom metastatic; sensibilitatea ficatului în timpul palpării sugerează hepatită virală, hepatită toxică, insuficiență cardiacă congestivă, colangită ascendentă;

- prescurtarea respirației, apariția edemelor și a distensiunii venelor jugulare sugerează insuficiență cardiacă congestivă;
- tusea cronică, respirația șuierătoare, distensiunea venelor jugulare și edeme dure sugerează cord pulmonar;
- hepatomegalie sensibilă cu febră și cu icter sugerează hepatită virală sau colangită;
- splenomegalia, ascita, „capul meduzei”, steluțele vasculare, hemoroizii atrofia testiculară sugerează ciroză hepatică;
- hepatomegalia nesensibilă la palpare la un pacient de vârstă mijlocie cu obezitate, cu diabet zaharat și cu hiperlipidemie sugerează steatohepatită nonalcoolică;
- culoarea bronzată a pielii, diabetul, infertilitatea, artrita, cardiomegalia, fierul seric crescut sugerează hemocromatoză;
- insuficiența hepatică progresivă, semnele neurologice de degenerescență lenticulară, inelele Kayser-Fleischer în cornee, cupru seric crescut, scăderea ceruloplasminei indică la boala Wilson;
- anemia, sângele vizibil sau ocult în masele fecale sugerează metastaze la nivelul ficatului (cel mai frecvent cancer de colon);
- tusea, dispneea, limfadenopatia hilară, implicarea plămânilor, pielii, ochilor la femeile cu vârste cuprinse între 30 și 40 de ani sugerează sarcoidoză.

Evaluările paraclinice includ în primul rând **investigații inițiale** ca analiza generală a sângelui (anemia, leucopenia, trombocitopenia sugerează hipersplenism; leucocitoza – infecție; anemia severă și VSH crescut – neoplasm); analiza urinei (pigmenți biliari); testele funcției hepatice (ALT, AST, GGTP, albumina) și teste de coagulare (timpul protrombinei, timpul parțial al tromboplastinei, INR); profilul hepatitei virale; radiografia toracică (evaluarea concomitentă a plămânilor, bolilor de inimă, metastazelor, revărsatului pleural), ECG; ultrasonografia abdominală (dimensiunile ficatului și ecogenitatea, dimensiunile splinei, dimetrul venei portă și venei lienalis).

Biochimia sângelui desfășurată (sindroame de laborator de afectare hepatică):

- Sindromul citolitic (nivelul crescut de ALT, AST, 4,5-lactat dehidrogenaza, Fe)
- Sindromul imunoinflamator (nivelul crescut de limfocite, VSH, acizi sialici, haptoglobină, fracția C3 a complementului, gama-globuline)
- Sindromul colestatic (nivelul crescut de bilirubină, acizii biliari, FA, colesterol, trigliceride, GGTP, 5-nucleotidaza)
- Sindromul hepatopriv (nivelul scăzut de proteine, de albumine, de protrombină, de factori de coagulare, de fibrinogen, de acetilcolina serică)
- Sindromul dishormonal (toleranța scăzută la glucoză, nivelul crescut de T3, T4, TSH, estrogen etc.).

Investigații avansate:

- Ecografie Doppler pentru a determina fluxul sangvin.
- Tomografie computerizată (este foarte utilă pentru diagnosticarea formațiunilor de volum ca tumoră primară și metastatică, abces hepatic)
- RMN-ul abdominală este utilă pentru diagnosticarea depunerii excesive de diferite substanțe ca lipide, fier (hemocromatoză) sau cupru (boala Wilson)
- Scanare cu radionuclizi pentru a caracteriza leziunile inflamatoare și neoplazice

- Angiografia este etalonul de aur pentru a diferenția hemangiomul de tumoarea solidă
- Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (pentru a examina canalele biliare intra- și extrahepatice)
- Frotiuri de sânge periferic, aprecierea celulelor falciforme, haptoglobine serice și electroforeza hemoglobinei (pentru anemii hemolitice)
- Analiza maselor fecale la ovule și la paraziți (abces amoebic, cisticercoză și alți paraziți)
- Examenul măduvei osoase (anemii hemolitice, leucemie, metaplazie mieloidă)
- Radiografia gastrointestinală și clisme cu bariu (neoplasm metastatic)
- Laparoscopie (ciroză, neoplasm primar sau metastatic)
- Biopsie hepatică (ciroză, hepatită, carcinom metastatic). Principalele indicații pentru biopsia hepatică percutană sunt hepatomegalia de etiologie necunoscută și persistența valorilor mari ale testelor hepatice, iar contraindicația principală – suspjecția afecțiunilor vasculare.
- α -fetoproteină serică (screening la carcinom hepatocelular)
- Titrul anticorpilor mitocondriali (colangita biliară primară)
- Fibrotest (pentru a evalua gradul de fibroză hepatică și indicații pentru terapia antivirală a hepatitei)
- Aglutininele febrile (febră tifoidă, bruceleză)
- Test monospot la mononucleoza infecțioasă
- Fierul seric și capacitatea de legare a fierului (hemocromatoză)
- Cupru seric și ceruloplasmină (boala Wilson)
- Analiza la anticorpi antinucleari (hepatită lupoidă, boală vasculară de colagen)
- Analiza maselor fecale la sânge ocult (malignitate metastatică).

Particularitățile și diagnosticul diferențial al maladiilor ce se manifestă prin sindromul de hepatomegalie

Cauze metabolice

Steatohepatita nonalcoolică este adesea asimptomatică și se dezvoltă la pacienții cu obezitate, cu diabet, cu hipertensiune arterială, dislipidemie. Rareori pacienții prezintă oboseală, stare de rău, dureri surde și sâcâitoare în cadranul superior drept, prurit. În stadiile avansate se dezvoltă hepatosplenomegalie, ascită, steluțe vasculare, varice esofagiene sau intestinale. Testele de laborator relevă: nivelul crescut de bilirubină directă, AST, ALT și de fosfatază alcalină, de glucoza în sânge pe nemâncate (bazală) este crescută, trigliceride serice și colesterol LDL crescut. Ecografia abdominală dezvăluie zone cu ecogenitate scăzută (ovoidale, rotunde sau liniare) pe fon de ficat cu hiperecogenitate. Tomografia computerizată cu contrast nu prezintă semne de formațiuni sau de deformare a conturului, vasele intrahepatice urmează cursul normal prin leziunile grase, fără deformare. Biopsia hepatică demonstrează prezența steatozei macroveziculare, celulelor inflamatoare, lipsa corpiilor Mallory, stadializarea fibrozei și prezența modificărilor cirotice. RMN (imagini ponderate T1) confirmă prezența zonelor de infiltrare grăsoasă cu intensitatea crescută a semnalului.

Boala hepatică alcoolică (steatoză, hepatită, fibroză, ciroză). Istoricul pacientului este în concordanță cu consumul de alcool mai mult de 5 ani (5 – 6 unități de alcool pur pe zi pentru bărbați și 2-3 unități de alcool pur pe zi pentru femei). Caracteristicile clinice includ dureri abdominale, prurit, stare generală de rău, scădere în greutate, oboseală, anorexie, cașexia, scaune acolice, urină închisă, melenă sau hematemeză. Examinarea fizică dezvăluie epuizarea generalizată, mărirea glandei parotide, contractura lui Dupuytren, ginecomastia, alterarea sensorului, asterixisul sau alterarea reflexelor tendinoase profunde, echimoze sau peteșii, steluțe vasculare, atrofia eminenței tenare, eritemul palmar, capul meduzei, ascita, hepatosplenomegalia sau atrofia hepatică, revărsat pleural, examen rectal pozitiv la sânge. Analiza generală de sânge demonstrează un număr scăzut de trombocite (reflectă hipersplenismul), asociat cu anemie și leucopenie (în ciroza hepatică alcoolică) sau cu macrocitoza globulelor roșii (volumul corpuscular mediu > 100) ca urmare a nivelului redus de folat la pacienții alcoolici, din cauza scăderii absorbției intestinale, sau leucocitoză care reflectă gravitatea leziunilor hepatice. Biochimia sângelui dezvăluie nivelul crescut de AST, de ALT (raportul AST:ALT este mai mare decât 2:1, ca urmare a deficitului de piridoxal-6-fosfat necesar în sinteza enzimei ALT), gamaglutamiltranspeptidaza crescută, bilirubină crescută (directă și indirectă), albumină scăzută, uree crescută, timp de protrombină și INR crescut. Markerul de laborator important pentru aprecierea etiologiei alcoolice a afectării hepatice este creșterea transferinei deficitare în carbohidrat (TDC). Ecografia abdominală arată hepatosplenomegalie, diametrul crescut al venei portale și al venei splenice, hiperecogenitate sau ecogenitate mixtă (la pacienții cirofici). Descoperirile histologice includ corpii Mallory, mitocondrii gigantice, necroza hepatocitelor și infiltrații neutrofile în zona perivenulară.

Boala Wilson (degenerescența hepatică lenticulară) este o boală genetică, autozomal recesivă a metabolismului cuprului, cauzată de absența sau de disfuncția ATP-azei tip P, transportor de cupru, a cărei genă e situată pe cromozomul 13 și se manifestă prin afectare hepatică, neurologică, hematologică, renală și apariția inelului Kayser-Fleischer. Tabloul clinic este polimorf, esențiale fiind suferința hepatică și cea neuropsihică. Deși acumularea cuprului în ficat începe din perioada de sugar, rareori boala este simptomatică până la vârsta de 5 ani, tabloul clinic se desfășoară la adolescenți. Manifestările hepatice preced manifestările neurologice și: hepatomegalie, splenomegalie, icter, steluțe vasculare, ascită, echimoze, hemoragii gingivale, hemoragie variceală. Hepatita acută fulminantă cu anemie hemolitică reprezintă o modalitate de debut a bolii cu icter progresiv, ascită, insuficiență hepatică și renală. Necroza hepatocitelor duce la eliminarea în sânge a cantităților mari de cupru care determină hemoliza. Fenomenul este similar intoxicațiilor acute cu cupru. Manifestările neuropsihice – mișcări coreiforme, sindrom Parkinson, tremurături accentuate la mișcările intenționate, tulburări de mers, dizartrie, deteriorarea activității școlare, mai rar anxietate, scăderea memoriei, demenția, psihoze și chiar manifestări de tip schizofrenic. Anomalia oculară (semn patognomonic) – depunere de cupru la periferia corneei manifestată printr-un inel de culoare cenușie-brună sau verzuie (inelul Kayser-Fleischer).

Analizele de laborator: transaminazele și bilirubina directă crescute, fosfataza alcalină normală, număr scăzut sau normal de trombocite, ceruloplasmina serică scăzută (norma 20-35 mg/dl), cuprul în urină crescut >100 mcg/24 ore (la admi-

nistrarea tratamentului cu chelatori cupruria crește la valori > 1200 mcg/24 ore), cupremia totală este redusă din cauza concentrației serice scăzute a ceruloplasminei (valori normale 700-1500 mcg/l), dar Cu liber, nelegat de ceruloplasmină, este crescut (valori normale 50-100mcg/l). Testul genetic demonstrează un model pozitiv de repetări a di- și trinucleotidelor în jurul ATP7B. Laparoscopic ficatul de culoare verde. Biopsia hepatică arată concentrația crescută de cupru.

Hemocromatoza ereditară este o boală metabolică genetică, transmisă autozomal recesiv, caracterizată prin absorbție excesivă, prin acumulare și distribuire tisulară crescută a fierului în organism. Acumularea progresivă de fier în ficat, rinichi, cord, pancreas și alte organe duce la fibroză, ciroză, diabet zaharat și cardiomiopatie. Este o boală asimptomatică sau se depistează după screening la pacienții cu antecedente familiale pozitive de boală hepatică. În tabloul clinic este des întâlnită triada diagnostică clasică: hepatomegalie, diabet zaharat și pigmentația cutanată (diabet bronzat). Debutul clinic are loc în perioada de maturitate, mai frecvent în decada a treia sau a patra de viață. În fazele avansate apar semnele certe de ciroză hepatică: icter, ascită, ginecomastie, diabet zaharat și pigmentația cutanată, tulburări senzoriale și cașexie. În patologia decompensată, boala hepatică cronică se asociază cu artropatie și cardiomiopatie.

Diagnosticul se stabilește pe baza următorilor indici:

- Bilirubina directă, fosfataza alcalină și gamaglutamiltranspeptaza sunt crescute, INR și timpul de protrombina crescut, numărul scăzut sau normal al trombocitelor.
- Probele hepatice nu sunt specifice pentru HE, dar sunt caracteristice deja pentru ciroză dezvoltată.
- Coeficientul de saturație a transferinei este de peste 45%, dar are o specificitate diagnostică dacă la bărbați depășește valoarea de 60%, iar la femei 50%.
- Feritina este mult crescută, peste 200 ng/ml la bărbați și 250 ng/ml la femei.
- Sideremia este crescută.
- Biopsia hepatică confirmă concentrația crescută de fier în ficat (normală este de 1800 mg/g țesut uscat, iar în HE poate ajunge la 28000 mg/g țesut uscat de ficat).
- Testul genetic pentru hemocromatoză este pozitiv pentru mutația genelor HFE

Deficitul de α_1 -antitripsină (α_1 -AT) este o boală genetică metabolică cu transmitere autozomal dominantă, relativ frecvent întâlnită (1/1600-1/2000 nou-născuți), caracterizată clinic prin suferință cronică hepatică (icter colestatic, ciroză metabolică) și/sau afectare pulmonară (emfizem). La persoanele de rasă caucaziană, boala este mai frecventă decât la persoanele de origine afro-americană sau hispanică. Boala hepatică se manifestă diferit în funcție de varianta de deficit de α_1 -AT și vârsta pacientului.

- Varianta homozigotă Pi (ZZ) la nou-născut îmbracă forma hepatitei neonatale cu: icter, hiperbilirubinemie conjugată, scaune acolice și hepatomegalie, debut în prima săptămână de viață. Evoluția poate fi: favorabilă, sub forma unei hepatite cronice, sau mai gravă – ciroză hepatică. La adult se constată: instalarea cirozei hepatice și a hepatomului (incidența în cazul subiecților Pi (ZZ) este de 15–47% pentru ciroză și 15–29% pentru hepatom). Boala evoluează asimptomatic până la instalarea cirozei hepatice și insuficienței respiratorii. Genul masculin este de două ori mai afectat decât cel feminin.

- Variantele heterozigote PiMZ și PiSZ prezintă risc mai redus pentru ciroză (1,8%) și pentru hepatom (5,7%).

Boala pulmonară – emfizemul pulmonar – se instalează lent, progresiv, în decurs de zeci de ani. Simptomele apar spre sfârșitul celei de a III-a decade sub formă de dispnee cu caracter progresiv, inițial neînsoțită de tuse și expectorație, mai tardiv cu tuse, expectorații și respirație șuierătoare; în cazurile grave apar semnele de hipoxie cronică ca degete hipocractice. Manifestarea cutanată tipică este paniculita necrozantă reprezentată de noduli subcutanați roșii, dureroși, ce apar la adulți predominant la nivelul coapselor, pot ulceriza și elimina un lichid steril.

Testele diagnostice confirmatoare:

- Dozarea concentrației α 1-AT serice care apreciază nivelul scăzut de α 1-AT
- Testarea genotipului demonstrează prezența alelelor Z sau M
- Examenul histopatologic hepatic
- Probele biochimice hepatice pentru aprecierea prezenței bolii hepatice
- Radiografia toracică pentru evidențierea emfizemului și probele funcționale respiratorii.
- Diagnosticul prenatal poate fi precizat prin determinarea α ₁-AT în sângele din cordonul fetal (la fătul de 4 luni) sau prin analiza ADN-ului din corionul vilozitar, biopsiat în luna a doua de sarcină.

Amiloidoza este o depozitare a unei substanțe proteice (amiloid) care determină mărirea ficatului, splinei, rinichilor, limbii, în special la pacienții cu boli cronice (bronșiectazie, artrită reumatoidă etc.). Pacientul poate să nu prezinte alte simptome decât disconfort abdominal. Testele de funcționare a ficatului normale sau afectate minim. Biopsia rectală relevă prezența amiloidului.

Boala Gaucher este o boală ereditară cu transmiterea autozomal recesivă de depozitare a lipidelor. Se caracterizează prin depunerea de glucocerebrozide în celulele sistemului macrofag-monocitar (creier, ficat, splină, măduvă osoasă și alte organe) ca urmare a deficienței unei hidrolaze lizozomale specifice – glucocerebrosidazei. Se caracterizează prin mărirea viscerală rapid progresivă, inclusiv hepatomegalie, și retardare mentală (tip infantil) sau dezvoltarea rapidă a hepatosplenomegaliei fără implicarea creierului (tip juvenil). Diagnosticul trebuie confirmat specific, în mod obligatoriu prin: a) dozarea activității beta-glucocerebrosidazei (în leucocite), care, la pacienții cu boala Gaucher, are o valoare sub 15% din activitatea normală și b) testarea genetică moleculară, care permite identificarea mutațiilor.

Boala Von Gierke (boala de stocare a glicogenului, tip I) este rezultatul deficienței enzimei glucozo-6-fosfatază în ficat, în rinichi și în mucoasa intestinală și se caracterizează prin hepatomegalie masivă, față cu aspect de păpușă (lună plină), retardare staturo-ponderală, hiperurichemie, episoade de hipoglicemie cu convulsii, sângerări, ketonurie și dezvoltarea gutei după pubertate. Diagnosticul este confirmat de biopsia hepatică (depunerea glicogenului) și absența glucozo-6-fosfatazei în sânge.

Cauze infecțioase

Hepatita virală A, B, C, D, E. Factori cauzali pot fi: anamneză epidemiologică nefavorabilă (contact cu un pacient cu hepatită A, E), transfuzie de sânge și de preparate de sânge, manipulări parenterale, injecții repetate, intervenții chirurgicale și

stomatologice, proceduri cosmetologice (hepatită B, C, D) și durata caracteristică a perioadei de incubație a bolii (în hepatita A, E, aceasta este de 1,5-3 săptămâni, în hepatita B, C, D de la 4 săptămâni până la 6 luni). Perioada preicterică se caracterizează prin subfebrilitate, sindrom dispeptic, sindrom cataral (rinită, faringită, laringită), sindrom de intoxicație (slăbiciune, durere în articulații și în oase), sindrom astenovegetativ (slăbiciune generală, apatie, scădere a capacității de lucru, dureri de cap, dereglări de somn), hepatomegalie sensibilă și urină închisă la culoare. În perioada icterică se atestă următoarele anomalii: sindromul insuficienței hepatocelulare, urină închisă, scaun decolorat, icter, prurit, hepatomegalie, sângerare nazală, activitate crescută a transaminazelor (ALT, AST, fracțiunea 3 de lactatdehidrogenază), hiperbilirubinemie (nivelul crescut al bilirubinei conjugate și neconjugate) și disproteinemie (cresc alfa-2 și beta globulinele și scade albumina). Diagnosticul final se bazează pe detectarea markerilor serologici ai hepatitei virale: Anti VHA IgM (virusul hepatitei A), HBs Ag, HBeAg, Anti HBc IgM și ADN-polimerază (virusul hepatitei B), Anti HCV IgM și HCV-RNA (virusul hepatitei C), Anti HDV IgM, markeri pozitivi HDV-ARN (virusul hepatitei D), Anti HEV IgM (virusul hepatitei E).

Hepatita virală cronică este o boală inflamatoare hepatică, cu persistența manifestărilor clinice și a modificărilor biochimice cu durata de cel puțin 6 luni. În patogeneza hepatitelor cronice sunt implicate dominant mecanisme imunologice, predominant de tip celular, amorsate pe agenții etiologici implicați. Manifestările clinice, variate și puțin specifice, pot fi sistematizate în 3 grupuri:

- *generale* (anorexie, astenie, somnolență postprandială, nervozitate, subfebrilități nemotivate);
- *digestive* (dureri abdominale, hepatalgii de efort, sindrom dispeptic, reflux gastroesofagian, esofagite, litiază biliară, colite ulceroase, meteorism, intoleranțe digestive selective, icter, hepatomegalie cu consistența ficatului crescută, cu suprafața regulată);
- *sistemică/extrahepatică*: osteoarticulare (artralgii, artrite, osteoporoză); musculare (mialgii, miozite, hipotonie musculară); renale (urină hiperchromă, glomerulonefrite); cutanate (xantelasma, angioame difuze, eritem palmar, acnee facială, steluțe vasculare, urticarie, vitiligo, vasculite); oculare (uveită, iridoclită); hematologice (anemii hemolitice, trombocitopenii, leucopenii); endocrine (ginecomastie, tiroidită, dismenoree, pubertate întârziată); pleuropulmonare (semne de hipoxie cronică).

Stabilirea diagnosticului poate fi problematică și tardivă în special la pacienți cu hepatite virale care în anamneză nu au avut forma acută sau icterică a patologiei. În datele de laborator vor fi prezente toate sindroamele biochimice de afectare hepatică: citolitic, imunoinflamator, colestatic, hepatopriv și dishormonal. Apar markerii serologici ai cronicizării procesului viral: Anti HCV IgG, Anti-HBcore-IgG, Anti-HBe.

Ciroza hepatică de origine virală se dezvoltă după hepatita virală cronică B, C, D. În faza de replicare, durerea și greutatea în hipocondriul drept apar foarte devreme după o eroare în dietă și exerciții fizice. Restul simptomelor și semnelor includ: sângerare nazală, miros hepatic din gură, teleangiectazii, eritem palmar, atrofie testiculară, ginecomastie, limbă roșietică, icter, febră, encefalopatie hepatică (de la tulburări de somn până la coma hepatică) și hipertensiune portală (varice esofagiene, ascită, splenomegalie). Rezultatele de laborator includ anemie, trombocitopenie, leucopenie,

disproteinemie (hipoalbuminemie, hiper-alfa-2 și gama-globulinemie), creșterea activității ALT, hiperbilirubinemie, hipocolesterolemie, hipoprotrombinemie, markeri serologici pozitivi ai hepatitei virale; urobilinurie, scaune acolice. Pe ecografia abdominală sunt prezente semne de ecodensitate diferită, de structură macronodulară a ficatului, dimensiunea crescută a ficatului și splinei, diametrul crescut al venei portă și a venei lienalis; venele esofagiene dilatate pe fibroesofagogastroduodenoscopie (cu sau fără semne de sângerare) și semne de arhitectonică hepatică perturbată prin fibrozare, necroza hepatocitelor pe biopsia hepatică.

Abcesele hepatice sunt inflamații purulente limitate ale țesutului hepatic, unice și multiple. Conform etiologiei, abcesele pot fi bacteriene (stafilococi, streptococi, *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*, microorganisme anaerobe), protozoice (amebiază) și parazitare (ascaridoza, echinococoza). Sursa infecției este în principal tractul biliar, iar procesul este localizat mai des în lobul drept. Trăsăturile clinice caracteristice sunt debutul gradual, starea de rău, slăbiciunea, greața, febra, durerea permanentă în cadranul superior drept, care iradiază spre piept, umăr, crescând odată cu mișcărilor respiratorii și tusea. Examinarea relevă o creștere a volumului și a sensibilității ficatului, tensiune musculară protectoare în hipocondriul drept, reducerea excursiilor respiratorii ale plămânului drept. Este posibilă o efuziune pe partea dreaptă în cavitatea pleurală. În continuare, tabloul clinic al sepsisului se dezvoltă cu febră hectică, frisoane, hiperhidroză și pierdere în greutate. Rezultatele de laborator includ leucocitoza neutrofilică cu o deviere spre stânga, o creștere a ESR, anemie moderată, fosfatază alcalină crescută, teste de inflamație pozitive (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen, procalcitonină). La examinarea tomografică, abcesele apar ca imagini hipodense, bine delimitate, înconjurate de un inel periferic mai dens. Abscesul hepatic poate fi complicat prin perforarea în cavitatea pleurală, în țesutul pulmonar, în pericard sau în cavitatea abdominală.

Septicemia este responsabilă de hepatomegalie cu implicarea multisistemică. Ar trebui suspectată în caz de febră neexplicabilă îndelungată, frisoane, splenomegalie, sindrom de detresă respiratorie acută, șoc, insuficiență renală acută, ileus, confuzie mentală, coagulare intravasculară diseminată, poliserozită, prezența focarelor de infecție (abces, pneumonie, meningită, osteomielită, endocardită). Diagnosticul este confirmat prin culturi de sânge pozitive și/sau niveluri serice de procalcitonină mai mari de 2 ng/ml.

Mononucleoza infecțioasă este cauzată de virusul Epstein-Barr și duce la hepatomegalie în aproximativ 30% din cazuri. Caracteristicile însoțitoare includ febră, dureri în gât, dureri de cap, greață, vărsături, splenomegalie, limfadenopatie, în special în regiunea cervicală posterioară, peteșii la joncțiunea palatului dur și moale. Analiza generală a sângelui arată limfocite atipice. Testul anticorpului heterofil (de exemplu, testul Monospot) este pozitiv.

Tuberculoza poate fi cauza hepatomegaliei prin răspândire hematogenă izolată sau diseminată. Radiografia toracică este necesară pentru identificarea leziunii primare la plămâni. Biopsia hepatică relevă leziunea granulomatoasă tuberculoasă a ficatului.

Leptospiroza este o boală infecțioasă caracterizată prin implicarea ficatului și a rinichilor. Simptomele includ hepatomegalie sensibilă, icter, durere abdominală în cadranul superior, hematurie, oligurie, peteșii, febră, frisoane, mialgie, greață, vărsături, inapetență și apatie. Investigațiile de laborator dezvăluie hiperbilirubi-

nemie, ALT crescut, AST, proteinurie, azotemie, sediment urinar, hematocrit scăzut. Diagnosticul de infecție se bazează pe identificarea *Leptospira* în fluidele corporale și prin testul serologic.

Bruceloza este o antropozoonoză cauzată de *Brucella spp.* responsabilă pentru hepatomegalie în asociere cu splenomegalie și limfadenopatie. Caracteristicile suplimentare includ febra hectică, mialgia, frisoanele, transpirații, artralgi, artrita, meningita, meningoencefalita și endocardita. Testul de aglutinare la *Brucella* în bolile acute prezintă titruri peste 1:160.

Cauze neoplazice

Carcinom hepatocelular (HCC) apare predominant la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice subiacente și infecție cu virusurile hepatitei B și C. Modelul de răspândire a HCC este expansiunea locală, dar se poate metastaza și pe calea hematogenă și poate fi multifocal. Aceste tumori sunt descoperite fie în timpul screeningului de rutină la pacienții cirofici, fie când leziunile sunt simptomatice (dureri în hipochondriul drept, ascită și pierderea în greutate). Valorile serice de alfa-fetoproteină mai mari de 400 ng/ml sunt considerate diagnostice de HCC. Ecografia abdominală dezvăluie o formațiune rotundă sau ovală în ficat, delimitată net sau cu halou periferic, cel mai frecvent cu structura neomogenă. Ecogenicitatea variază de la hipocogenitate la hiperecogenitate, în funcție de parenchimul din jur și de gradul de infiltrare grăsoasă. Descoperirile clasice de TC trifazică a HCC includ un model hipervascular cu hipercaptarea în faza arterială și fenomenul de wash-out în faza venoasă sau tardivă. La pacienții cu leziuni cu diametrul de 1 cm la până la 2 cm, cu scopul stabilirii diagnozei, trebuie să fie efectuată biopsia.

Metastazele hepatice sunt mult mai frecvente decât tumorile hepatice primare, iar metastazele hepatice colorectale sunt cele mai răspândite. Metastazele hepatice pot fi apreciate prin tomografia computerizată, majoritatea fiind hipoatenuante în comparație cu parenchimul din jur.

Hemangiomul hepatic (malformații venoase hepatice, hemangioame cavernoase hepatice) este cea mai frecventă formațiune benignă a ficatului, de obicei solitară, cu o preponderență feminină (5:1), în special în intervalul de vârstă cuprins între 30-50 de ani, asociată cu unele sindroame genetice (de exemplu, boala Rendu-Osler-Weber). Majoritatea acestor leziuni sunt asimptomatice și descoperite întâmplător în cadrul examenelor imagistice. TC trifazică sau RMN pot caracteriza cu precizie aceste formațiuni, diferențiindu-le de alte leziuni.

Hiperplazia nodulară focală (FNH) este detectată, în general, întâmplător și afectează femeile (cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani) mai des decât bărbații. Deși pacienții sunt rareori simptomatici, FNH poate provoca dureri abdominale și simptome gastrointestinale superioare vagi. RMN-ul în FNH este mai sensibil și mai specifică decât ultrasonografia convențională sau scanarea CT, dar ultrasonografia Doppler și ultrasonografia îmbunătățită prin contrast pot spori mult acuratețea diagnosticului.

Adenomul hepatic sau adenomul hepatocelular este o tumoră rară, de obicei benignă, care apare mai des la femeile de vârstă fertilă, asociată cu utilizarea contraceptivelor orale. La bărbați, adenomul hepatic este asociat cu utilizarea de steroizi

anabolizanți. Prezentarea clinică poate varia de la o constatare incidentală imagistică până la hemoperitoneu de la ruptura adenomului. Există un risc de transformare malignă în HCC, în special dacă formațiunea are dimensiuni mai mari de 5 cm. Adenomul hepatic poate fi diferențiat de alte leziuni cu utilizarea tomografiei trifazice sau RMN.

Cauze vasculare

Tromboza venei portă (TVP). Cauzele TVP includ: ciroza hepatică, carcinomul hepatocelular, cancerul pancreatic, apendicita, diverticulita, pancreatita, boala inflamatoare a intestinului, colangita sclerozantă primară, leucemiile, policitemie vera, hemoglobinuria nocturnă paroxistică, stări de hipercoagulare (mutația factorului V Leiden, deficiență antitrombinei III) deficiență de proteină C, deficiență de proteină S, sindrom antifosfolipidic, utilizarea contraceptivelor orale, sarcină și perioada post-partum, coagulare intravasculară diseminată, sepsis, arsuri), traume. *Ciroza și neoplasmele sunt cauzele majore ale trombozei venei portale.*

În faza acută a TVP, pacienții pot prezenta un debut brusc al durerii în cadranul superior drept, greață, febră, ascită progresivă și ischemie intestinală care rezultă din propagarea trombului. Sângerarea variceală poate apărea acut odată cu dezvoltarea trombozei venei portale, în special în prezența varicelor preexistente cu ciroză. Rezolvarea spontană a trombozei acute este o situație comună și după ce simptomele scad. În faza cronică, pacienții prezintă cel mai adesea complicații legate de hipertensiunea arterială portală. Ascita este mai puțin frecventă, iar encefalopatia hepatică este rară în absența cirozei preexistente. Splenomegalia este semnul cel mai prezent în faza cronică a TVP. Stigmatul bolilor cronice ale ficatului, cum ar fi stelutele vasculare sau eritemul palmar, se găsesc în prezența unei boli hepatice subiacente.

Ultrasonografia abdominală relevă următoarele: hepatosplenomegalie, diametrul crescut al venei portă și splenice. Ecografia Doppler este utilă în detectarea fluxului venei portă și în diagnosticul obstrucției venei portă, trombul este observat ca o leziune ecogenă în vena portă. Tomografia computerizată îmbunătățită prin contrast arată un tromb ca fiind un defect de umplere intraluminală. RMN este utilă dacă sunt necesare detalii parenchimatose hepatice (în cazul malignităților hepatice) și, spre deosebire de TC, poate să cuantifice fluxul portal și al vaselor hepatice, necesar în planificarea intervențiilor, cum ar fi instalarea șuntului portosistemic intrahepatic transjugular sau transplant de ficat.

Sindromul Budd-Chiari (boala hepatică venoocluzivă) este o afecțiune indusă de obstrucția trombotică sau nontrombotică a fluxului venos hepatic. Cauzele sindromului Budd-Chiari includ: afecțiuni hematologice, diateză trombotică moștenită, sarcină și post-partum, contraceptive orale, infecții cronice (chisturi hidatice, aspergiloză, abces amoebic, sifilis, tuberculoză), boli inflamatoare cronice (boala Behcet, boală inflamatoare intestinală, sarcoidoză, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren, boală de țesut conjunctiv mixt), tumori, obstrucție membranoasă congenitală, stenoză venoasă hepatică, hipoplazie a venelor suprahepatice, obstrucție postchirurgicală, obstrucție posttraumatică, alimentație parenterală totală, deficiență de alfa-1-antitripsină. Boala se caracterizează prin durere abdominală, hepatomegalie, ascită, icter, splenomegalie, edemul gleznelor, proeminență a venelor

colaterale, dezvoltarea varicelor esofagogastrice, encefalopatie. Debutul bolii poate fi foarte rapid, în special în formele primare ale sindromului Budd-Chiari generate de tromboza venelor hepatice.

Examinarea lichidului ascitic oferă indicii utili pentru diagnostic: concentrații mari de proteine (> 2 g/dL); numărul leucocitelor mai mic de $0,5 \times 10^9$ /l; gradientul albuminei serice/ascitice mai mare de 1,1. Sindromul Budd-Chiari este cel mai frecvent diagnosticat folosind studiile cu ultrasunete a abdomenului și angiografia retrogradă. Ecografia poate arăta obliterarea venelor hepatice, tromboza sau stenoza, vasele de tip „pânză de păianjen”, vasele colaterale mari sau sunt hiperecoic care înlocuiește o venă normală. Trombii din interiorul lumenului venelor hepatice pot fi vizualizate pe ultrasonografia Doppler cu codaj al culorilor. RMN poate ajuta la diferențierea formelor acute și cronice ale sindromului Budd-Chiari, deoarece poate oferi o imagine mai mare a sistemului vascular, precum și să determine dacă este prezent edemul parenchimului (formă acută). Cateterizarea și venografia pot delimita clar natura și severitatea unei obstrucții. Descoperirile patologice în biopsia hepatică sunt: congestia venoasă de grad înalt și atrofia centrilobulară a celulelor hepatice, trombii din venulele hepatice terminale și fibroza de diferite grade. Cea mai severă descoperire – insuficiență hepatică fulminantă cu necroză centrilobulară masivă. Evaluarea pentru o mutație JAK2 V617F este recomandată pentru aprecierea patologiilor mieloproliferative.

Insuficiență cardiacă dreaptă. Ficatul cu congestie acută este mărit în volum și adesea dureros, în special la palpare. Nivelurile transaminazelor și bilirubinei pot crește semnificativ. Semnele clinice de insuficiență cardiacă dreaptă (vene ale gâtului congestionate, edem al extremităților inferioare sau anasarca), dilatarea venelor hepatice la examinarea cu ultrasunet, absența unui colaps inspirator al venei cavă inferioare sugerează diagnosticul corect. Ecocardiografia este utilă pentru a demonstra creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară, ventriculul drept lărgit și în atriul drept cu sau fără mărirea cavităților cardiace stângi.

Pericardita constrictivă apare la câteva luni sau ani după afectarea primară (tuberculoză, traume, invazie neoplazică, pericardită purulentă). Sugerează diagnosticul: distensia venelor gâtului, pulsul îngust și paradoxal, la auscultare zgomotele cardiace asurzite și se apreciază frecătură pericardică, hepatomegalie și ascită.

Hepatitele medicamentoase sunt provocate de către medicamentele cu efect hepatotoxic pronunțat:

- Antidiabeticele perorale (sulfanilureice – glibenclamida; tiazolidindione – pioglitazona; inhibitorii α -glucozidazei – acarboza)
- Halotan
- Tratament antituberculos (izoniazid, etambutol, pirazinamid)
- Metildopa
- Remedii antibacteriene (amoxicilină-clavulanat, gentamicină, rifampicină, eritromicină)
- Fenitoin și acid valproic
- Preparatele antiretrovirale pentru tratamentul HIV (Zidovudina)
- Fluconazol
- Blocantele canalelor de calciu (nifedipină)
- Antiinflamatoare nesteroidiene (acetaminofen, ibuprofen, indometacină)

- Amitriptilină
- Amiodaronă
- Nitrofurantoin
- Contraceptive orale, estrogene, steroizi anabolizanți
- Alopurinol

Tabloul clinic al hepatitelor induse de medicamente este destul de variabil și depinde de particularitățile fiecărui remediu în parte (de exemplu, acetaminofenul produce leziuni hepatice predictibile și dependente de doza administrării), de reactivitatea individuală a pacientului față de medicament și de interacțiunea medicamentelor primite concomitent. Principalele caracteristici clinice sunt: durere în cadranul superior drept, prurit, icter ușor, stare generală de rău, scădere în greutate, oboseală, anorexie, scaun acolic, urină închisă la culoare, hepatosplenomegalie sensibilă. Testele de laborator dezvăluie o creștere a bilirubinei predominant directe, ALT, AST.

Cauze biliare

Colangita sclerozantă primară (Vezi Diagnosticul diferențial al sindromului icteric).

Colangita biliară primară (vezi Diagnosticul diferențial al sindromului icteric).

Alte cauze

Hepatitele cronice autoimune reprezintă un grup de afecțiuni cronice inflamatoare ale ficatului de etiologie necunoscută, caracterizate prin prezența autoanticorpilor de anumit tip, hipergamaglobulinemie, manifestări clinice hepatice și extrahepatice, răspuns pozitiv la terapia imunosupresivă. Debutul bolii are loc la 20-30 de ani și după 55 de ani. Sunt diferențiate două tipuri de hepatită autoimună conform autoanticorpilor depistați în serul pacientului:

- I. Anticorpi antinucleari (ANA), antifibră musculară netedă (SMA), anticorpi împotriva antigenului hepatic solubil (anti-SLA).
- II. Anticorpi antimicrozom de ficat și de rinichi (anti-LKM₁), anticitozol hepatic (LC-1)

În tabloul clinic putem să întâlnim manifestări hepatice și extrahepatice:

I. Manifestări hepatice: fatigabilitate, grețuri, anorexie, disconfort în abdomen, hepatomegalie, subictericitate (mai rar icter pronunțat), prurit cutanat, mialgii, artralgii, urină hipercromă, în dezvoltarea bruscă – ascită.

II. Manifestări extrahepatice: artralgii/artrite (articulațiilor mari), mialgii, sindrom Raynaud, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie, colită ulceroasă, colangită sclerozantă, diabet zaharat, glomerulonefrită, tiroidită, polimiozite, determinări cutanate (erupții vasculitice cu pigmentații ulterioare, eritem nodos), dereglările hormonale. Pot fi prezente și colecții pleurale, infiltrate pulmonare, alveolită fibrozantă, sindromul Sjögren.

Prin metode de laborator putem să apreciem transaminazele crescute, hiperbilirubinemie directă moderată, fosfatază alcalină și gamaglutamiltranspeptidaza moderat crescute, hipoalbuminemie, anemie normocromă, leucopenie, tromboci-

topenie, VSH accelerat, hipergamaglobulinemie (IgG), autoanticorpii sus-numiți în funcție de tip, dereglările în sistemul imun celular, markerii virali negativi.

Boala polichistică a ficatului reprezintă o patologie ereditară caracterizată prin chisturi multiple de diferite dimensiuni (de la câțiva milimetri până la peste 15 cm în diametru) diseminate în tot ficatul. Ocazional, chisturile se găsesc în ficat în asociere cu prezența bolii renale polichistice autozomal dominante (AD-PKD). Aproximativ jumătate dintre persoanele care au AD-PKD prezintă chisturi hepatice. Clinic poate să apară disconfort abdominal asigurat de creșterea volumului ficatului; cu toate acestea majoritatea persoanelor afectate nu prezintă niciun simptom. Febra poate fi generată de infecție sau de sângerare, dacă a avut loc ruperea chisturilor. Icterul poate apărea dacă canalele biliare sunt comprimate de un chist, iar hipertensiunea portală apare numai dacă vena portă este comprimată de un chist. Pentru diagnosticare se utilizează ecografie abdominală, tomografie computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129 (1): 113-21.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818.
3. Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V., et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54 (1): 328-43.
4. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1): 191-207.
5. Chen S.L., Morgan T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3 (2): 47-52.
6. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372 (9645): 1263-71.
7. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 Suppl 1): S115-20.
8. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease: AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2010; 51 (1): 307-328.
9. Rodriguez-Castro K.I., Hevia-Urrutia F.J., Sturniolo G.C. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015; 7 (29): 2859-70.
10. Tsochatzis E.A., Bosch J., Burroughs A.K. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383 (9930): 1749-61.
11. Valla D.C. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2009; 50(1): 195-203.

SINDROMUL ICTERIC

Definiție

Icterul definește colorarea galbenă a mucoaselor, a sclerelor și a tegumentelor de depunerea pigmentilor biliari. Acesta este expresia clinică a nivelului crescut de bilirubină în sânge. Icterul poate fi detectat clinic când nivelul seric al bilirubinemiei depășește 40 mmol/l (2,4 mg/dl). Icterul poate fi detectat și la niveluri mai joase ale bilirubinemiei la pacienții cu piele subțire, deschisă la culoare sau palidă. Mai greu se evidențiază icterul la subiecții cu piele întunecată sau cu edemele pronunțate.

Termenul subicter definește colorația galbenă a sclerei neasociată cu colorația tegumentelor și exprimă o creștere de peste 30 mmol/l (1,75 mg/dl) a bilirubinemiei, dar mai mică de 40 mmol/l (2,4 mg/dl).

Este necesar de efectuat diferențierea cu stările de colorație galbenă a tegumentelor și a mucoaselor asociată cu valori normale ale bilirubinei serice (pseudicterul):

- colorația galben-oranj în hipercarotenemie (colorația galbenă a tegumentelor, în special a palmelor și a plantelor, dar cu sclerele absolut curate),
- administrare cronică a preparatelor antipaludice,
- ingestie de acid picric,
- colorația gălbui-ocru în insuficiențele renale cronice (din cauza stagnării urocromului);
- colorația galben-pai în cancererele avansate.

Fiziopatologie

Hiperbilirubinemia apare atunci când producția bilirubinei din hem depășește metabolismul și excreția acesteia. Bilirubina se formează în celulele reticuloendoteliale din splină și din ficat. Aproximativ 80% de bilirubină rezultă din hemoglobină degradată, la nivelul sistemului reticuloendotelial, în fier, globină și hem. Hemul, în prezența hemoxigenazei, va fi oxidat și transformat în biliverdină care, sub acțiunea biliverdinreductazei, va fi metabolizată în bilirubină neconjugată, liberă sau indirectă. Aceasta este liposolubilă, nu se filtrează glomerular, fiind transportată în plasmă legată de albumină. Alte surse importante de bilirubină (până la 20%) o reprezintă eritropoieza inefficientă din cauza distrugerii precursorilor eritrocitari în măduvă osoasă și metabolismul proteinelor ce conțin hem – citocromii hepatici, mioglobina musculară, enzime.

După eliberarea din sistemul reticuloendotelial, urmează metabolismul hepatic al bilirubinei, care evoluează în trei etape: preluare; conjugare; excreție. Bilirubina se disociază de albumină la nivelul spațiului Disse și este apoi preluată de către hepatocit, la polul lui sinusoidal, și transportată la microsomi, fiind cuplată cu o proteină citoplasmatică – ligandină (glutathion-S transferaza B), împiedicându-se astfel transportul înapoi în citoplasmă. Pentru a putea fi excretată în bilă, bilirubina trebuie făcută hidrosolubilă prin conjugarea cu acidul glucuronic la nivelul reticulului endoplasmatic neted, sub acțiunea glucuroniltransferazei. Astfel se formează

bilirubina conjugată sau directă excretată la polul biliar al hepatocitului. O alterare a excreției poate duce la scăderea concentrației bilirubinei în bilă și la regurgitarea bilirubinei conjugate prin membrana sinusoidală a hepatocitului în sânge.

La nivelul intestinului, bilirubina este transformată în urobilinogen, sub acțiunea enzimatică a bacteriilor, sau se elimină neschimbată în fecale. Urobilinogenul poate urma mai multe căi: 1) eliminare prin fecale sub formă de stercobilinogen care, în contact cu aerul, se transformă în stercobilină; 2) resorbție la nivelul intestinului subțire și gros (aproximativ 20% din urobilinogenul rezultat), ajungând prin vena portă la ficat și, respectiv, fiind eliminat iarăși în bilă (circuit enterohepatic); 3) o parte din urobilinogenul reabsorbit va ajunge în circulație, fiind apoi excretat la nivel renal sub formă de urobilină.

Disfuncția oricăreia dintre fazele metabolismului bilirubinei (prehepatică, intrahepatică sau posthepatică) poate duce la icter. În mod normal, 96% din bilirubina din plasmă este neconjugată (indirectă). Când creșterea bilirubinei din plasmă este cauzată, în principal, de forma neconjugată, defectul este probabil rezultatul supra-producției, absorbției hepatice sau anomaliilor de conjugare. În cazul în care nivelul din plasmă include o contribuție substanțială de bilirubină conjugată (directă), atunci boala hepatocelulară, excreția canaliculară defectă și obstrucția biliară sunt cauzele mai probabile. Într-un studiu de evaluare a cauzelor icterului, 20% dintre pacienți au avut carcinom pancreatic sau biliar, 13% – litiază biliară și 10% – ciroză alcoolică. Icterul reprezintă rareori o urgență medicală și poate fi cauzat de hemoliză masivă, de icter nuclear, de colangită ascendentă și de insuficiență hepatică fulminantă.

Clasificare

În funcție de nivelul afectării metabolismului bilirubinei, icterele pot fi clasificate în trei grupe:

- I. Icterul prehepatic: hiperproducția bilirubinei, hemoliza
- II. Icterul hepatic: disfuncție de preluare, de transport intracelular, de conjugare și de excreție a bilirubinei.
- III. Icterul posthepatic: disfuncție de excreție canaliculară, boli ale ductelor biliare

În funcție de forma predominant crescută a bilirubinei, putem să divizăm icterele în felul următor:

- I. Icter cu predominanța hiperbilirubinemiei neconjugate:
- II. Icter cu predominanța hiperbilirubinemiei conjugate:

Clasificarea icterelor în funcție de cauză și de mecanismul apariției:

- I. Icterul prehepatic
 - I.1 Hemoliza extravasculară
 - I.1.1 Defecte intracelulare ereditare
 - I.1.1.1 Anomalii ale membranei (sferocitoza ereditară)
 - I.1.1.2 Anomalii ale enzimelor (deficiența glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei, piruvat-kinazei)
 - I.1.1.3 Hemoglobinopatii
 - I.1.1.3.1 Alterarea expresiei genelor globinice (talasemie)

- I.1.1.3.2 Modificări ale proprietăților fizice ale globinelor (anemia falciformă)
- I.1.2 Efecte extracelulare
 - I.1.2.1 Anemii autoimune hemolitice
 - I.1.2.2 Infecții (malaria, piroplazmoza, bartoneloza)
 - I.1.2.3 Microangiopatii (purpură trombotică trombocitopenică, coagulare intravasculară diseminată, sindrom hemolitic-uremic)
 - I.1.2.4 Altele (hipersplenism, icterul nou-născuților)
- I.2 Hemoliză intravasculară
 - I.2.1 Dobândită (hemoglobinurie paroxistică nocturnă)
 - I.2.2 Microangiopatică (stenoza aortică, valve protezate)
 - I.2.3 Infecție (sepsis clostridial, malarie severă)
 - I.2.4 Reacția transfuzională
 - I.2.5 Mușcătură de șarpe
- II. Icterul intrahepatic
 - II.1 Legarea insuficientă a bilirubinei (indusă de medicamente, de circulație redusă prin sinusoid)
 - II.2 Conjugare deficientă a bilirubinei
 - II.2.1 Congenitală (sindrom Gilbert, Crigler-Najar)
 - II.2.2 Icterul nou-născuților
 - II.3 Deficitul excreției bilirubinei
 - II.3.1 Congenital (sindrom Dubin-Johnson, Rotor)
 - II.3.2 Dobândit (hepatite acute și cronice, ciroză hepatică, hepatite induse de medicamente)
- III. Icter posthepatic
 - III.1 Colangiopatii (colecistiază, stricturi biliare, colangită sclerozantă primară, colangită biliară primară)
 - III.2 Infecții (colangiopatie în SIDA, colangită în sepsis, infecții cu citomegalovirus, *Cryptosporidium spp.*, infecție parazitară cu *Ascaris lumbricoides*)
 - III.3 Pancreatită acută și cronică
 - III.4 Tumori (colangiocarcinom, cancer pancreatic, cancerul ampulei Vater, metastaze)

LISTA BOLILOR CE NECESITĂ DIFERENȚIERE ÎN CAZUL PREZENȚEI SINDROMULUI ICTERIC

- I. Ictere cu predominanța hiperbilirubinemiei neconjugate
 - A. Distrugerea eritrocitelor
 - Icterul hemolitic
 - Icterul nou-născuților
 - B. Scăderea conjugării bilirubinei (icter hepatocelular tip microsomial)
 - Sindromul Gilbert
 - Sindromul Crigler-Najjar
- II. Ictere cu predominanța hiperbilirubinemiei conjugate
 - A. Tulburările excreției din hepatocit a bilirubinei conjugate (icter hepatocelular tip postmicrosomial)

1. Cauze familiale
 - Sindromul Dubin-Johnson
 - Sindromul Rotor
2. Cauze dobândite
 - Hepatite acute și cronice
 - Ciroze hepatice
 - Leptospiroza icterohemoragică
 - Colestaza gravidică recidivantă
 - Steatoza hepatică gravidică acută
- B. Ictere posthepatocitare (obstructive, colestatice, posthepatice, mecanice)
 1. Icterus litiazic;
 2. Icterus neoplazic:
 - Cancerul cefalopancreatic
 - Cancerul ampulomului Vaterian
 - Cancerul hilului hepatic
 - Neoplasmul coledocian
 3. Obstrucția căilor biliare mici intrahepatice
 - Colangita biliară primitivă
 - Colangita sclerozantă primitivă;
 4. Etiologii rare de icter
 - Pancreatite
 - Ictere parazitare
 - Obstrucții congenitale

Evaluare

Pacienții cu icter pot să nu prezinte careva simptome concomitente sau pot prezenta o afecțiune care pune viața în pericol. Pacienții care prezintă boală acută, cauzată de infecție, pot solicita îngrijire medicală din cauza febrei, frisoanelor, durerii abdominale și a simptomelor asemănătoare gripei. Pacienții cu icter neinfecțios se pot plânge de pierderea în greutate sau de prurit. Durerea abdominală este cel mai frecvent simptom prezent la pacienții cu cancer pancreatic sau biliar, sau cu calculi biliari. Ocazional, pacienții pot prezenta icter și unele manifestări extrahepatice ale bolii hepatice (de exemplu, piodermie gangrenoasă, poliartalgii). Examinarea fizică ar trebui să se concentreze, în primul rând, asupra semnelor de boală hepatică, altele decât icterul, inclusiv vânătași, steluțele vasculare, ginecomastia, atrofia testiculară și eritemul palmar. Este important un examen abdominal pentru a evalua dimensiunea și sensibilitatea ficatului. Ar trebui remarcată și prezența sau absența ascitelor.

Examenul de laborator și instrumental. Tratamentul inițial al pacientului cu icter depinde de faptul dacă hiperbilirubinemia este conjugată (directă) sau neconjugată (indirectă). O analiză a urinei pozitivă pentru bilirubină indică prezența bilirubinemiei conjugate. Aceasta este solubilă în apă și, prin urmare, poate fi excretată în urină. La un pacient cu icter, testarea de primă linie trebuie să includă analiza generală a sângelui și determinarea bilirubinei (fracții totale și directe), AST, ALT, gamaglutamiltranspeptidazei și nivelurile fosfatazei alcaline.

Analiza generală a sângelui este utilă în detectarea hemolizei, indicată de prezența celulelor roșii fracturate (schistocite) și a reticulocitelor crescute (pe frotiu). AST și ALT sunt markeri ai leziunii hepatocelulare. Fosfataza alcalină și gama-glutamyltranspeptidaza sunt markeri pentru colestază. Pe măsură ce progresează obstrucția biliară, nivelurile acestor doi markeri cresc de câteva ori peste limitele normale. Lactatdehidrogenaza serică crescută și un nivel redus de haptoglobină sunt foarte specifice pentru diagnosticul de hemoliză.

Investigațiile serice de linia a doua pot include teste pentru Anti HAV IgM, HBsAg, Anti HBcore, Anti HCV și markerii autoimuni, cum ar fi anticorpi antinucleari, anti-fibra musculară netedă și anticorpi antimicrosom de rinichi și de ficat. Pacienții cu ciroză biliară primară sunt aproape întotdeauna pozitivi pentru anticorpii antimitocondriali, iar majoritatea celor afectați de colangita sclerozantă primară au anticorpi anticitoplasma neutrofile. Un nivel ridicat de amilază ar confirma prezența pancreatitei atunci când această condiție este suspectată pe baza istoricului sau a examinării fizice.

Ultrasonografia și scanarea tomografică computerizată sunt utile pentru a distinge o leziune obstrucționată de boala hepatocelulară la evaluarea unui pacient icteric. În timp ce ultrasonografia este cea mai sensibilă tehnică de detectare a calculilor biliari, scanarea TC poate oferi mai multe informații despre bolile parenchimatoase hepatice și pancreatice. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) și colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP) sunt necesare pentru a diagnostica boala tractului biliar (de exemplu, colangita sclerozantă primară, strictura biliară) sau tumori (de exemplu, colangiocarcinom). Biopsia hepatică oferă informații privind arhitectura hepatică dacă studiile pe ser și imagistice nu asigură un diagnostic ferm și este utilizată în principal pentru determinarea prognosticului. Biopsia hepatică poate fi deosebit de utilă și în diagnosticarea hepatitelor autoimune sau a afecțiunilor tractului biliar (de exemplu, colangita biliară primară, colangita sclerozantă primară).

Caracteristicile icterului prehepatic includ: icterul ușor al pielii și al mucoaselor, lipsa pruritului, lipsa sau o ușoară hepatomegalie, splenomegalie, anemie, reticulocitoză, ALT și AST normale, creșterea bilirubinemiei serice neconjugate, urobilogenurie, creșterea eritropoiezei la examinarea măduvei osoase.

Caracteristicile icterului intrahepatic includ: prezența stigmatelor hepatice (eritem palmar, ginecomastie, atrofie testiculară, steluțele vasculare), prurit moderat, hepatomegalie cu sau fără splenomegalie, semne de hipertensiune portală, nivel crescut de bilirubină (predominant al celui direct), ALT și AST crescute, rezultatele biopsiei consistente cu hepatita sau cu ciroza.

Caracteristicile icterului posthepatic includ: vârsta pacientului > 40 de ani, durerea, precede icterul, 40% din ictere sunt cauzate de litiază, 40% de neoplasm, prurit intens cu sau fără febră și frisoane, fără splenomegalie, hiperbilirubinemia (predominant cea directă) crescută, urina întunecată (prezența bilirubinei directe), scaunele acolice cu sau fără steatoree, ALT și AST crescute moderat, markeri de colestază crescuți (fosfatază alcalină, GGTP, 5-nucleotidază).

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL ICTERIC

Icterul hemolitic este rezultatul creșterii importante a formării de bilirubină neconjugată din cauza unei distrugerii excesive a eritrocitelor. Ficatul, de la o anumită limită, nu mai poate metaboliza întreaga cantitate de bilirubină neconjugată ceea ce generează mai multe efecte: crește ciclul enterohepatic al urobilinogenului, până la hepatocite suprasolicitate de excesul de pigmenți și, ca urmare, prin rinichi se va elimina surplusul său (urină întunecată); crește stercobilinogenul fecal (scaune hiperchrome); concentrația bilirubinemiei este moderat crescută.

Clinic, pacientul prezintă fatigabilitate, astenie, dispnee de efort și alte simptome de anemie, icter cu paloare, splenomegalie moderată (gr. I-II). Pruritul cutanat lipsește acesta apare la acțiunea acizilor biliari ajunși în țesutul cutanat în sindroamele de colestază).

Manifestările nespecifice ale icterului hemolitic:

- Litiază biliară (în cazul unor hemolize cronice, în pusee repetate, cu perioade de hiperbilirubinemie, se dereglează echilibrul coloidal al bilei cu precipitarea pigmentilor biliari).
- Forma acută a sindromului icteric hemolitic, când icterul se instalează brutal, însoțit de dureri abdominale și lombare, grețuri, vărsături, febră, transpirații, chiar colaps și oligurie (preponderent din cauza precipitării hemoglobinei în tubii uriniferi).

Datele de laborator specifice pentru icterul hemolitic:

- în analiza sângelui: anemie normocromă, reticulocitoză, creșterea bilirubinei indirecte, bilirubinei directe, colesterolul, sărurile biliare sunt normale.
- în scaun crește stercobilinogenul (peste 300 mg/24 h)
- în analiza urinei, urobilinogenul este crescut (peste 4 mg/24 h), bilirubina și sărurile biliare absente.
- în măduvă osoasă apare hiperplazie eritroblastică.

Sferocitoza ereditară (SE) este o afecțiune hemolitică familială asociată cu o varietate de mutații care duc la defecte ale proteinelor de membrană ale eritrocitelor. Semnul morfologic al SE este microsferocitoza cauzată de suprafața diminuată a membranei eritrocitelor și are o fragilitate osmotică anormală *in vitro*. Sferocitoza ereditară prezintă o eterogenitate marcată, de la o stare asimptomatică până la anemie hemolitică fulminantă. Tabloul clinic, în cazurile severe, debutează la nou-născuți, cei cu SE ușoară pot să nu solicite asistența medicală până la vârsta adultă, când un factor stresant descoperă tulburarea. Complicațiile majore ale SE sunt criza aplastică sau megaloblastică, criza hemolitică, colecistita și colelitiaza. Caracteristicile tipice de laborator ale SE includ: anemie ușoară până la moderată, reticulocitoză, creșterea concentrației medii a hemoglobinei corpusculare, sferocite pe frotiul de sânge periferic, hiperbilirubinemie indirectă și rezultate anormale la testul de fragilitate osmotică prin incubare.

Deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6FD) este o afecțiune ereditară X-linkată caracterizată prin diminuarea, în grad variabil, a activității acestei enzime – catalizează transformarea glucozo-6-fosfatului în 6-fosfogluconat, prima etapă a ciclului pentozelor. Este cea mai frecventă enzimopatie umană ce afectează a pro-

ximativ 400 milioane de persoane din întreagă lume. Populația negroidă prezintă enzima deficitară cu o incidență de 20% în populație. În țara noastră, deficitul de G6FD constituie 10% din totalul anemiilor hemolitice, frecvența generală fiind de aproximativ 0,01%. Deficitul de G6FD este polimorf, cu peste 300 de variante și poate fi prezent ca hiperbilirubinemie neonatală. Persoanele cu această tulburare pot dezvolta episoade de hemoliză puternică după ce au ingerat boabe de *Vicia faba* sau au fost expuse la anumite infecții sau medicamente (antimalarice (clorochin, mepacrin, primachin), antipiretice și analgezice (aspirină în cantități mari, fenacetin), sulfamide, PAS, acid nalidixic, furazolidon, nitrofurantoin, chinidina, albastru de metilen, vitamina K, acid ascorbic în cantități mari, cloramfenicol, probenecid), sau pe fon de modificări ale pH-ului sangvin în cursul unor tulburări metabolice (diabetice sau de altă natură). Multe persoane cu deficiență de G6FD sunt asimptomatice. Femeile heterozigote nu prezintă manifestări clinice de anemie hemolitică, iar cele homozigote vor avea manifestări clinice de anemie hemolitică după ingestia de substanțe oxidante. Bărbații care au moștenit cromozomul X purtător al genei deficitare vor prezenta un deficit de G6FD exprimat complet. Acest diagnostic trebuie suspectat la pacienții cu semne de hemoliză acută, în special la bărbații cu anemie hemolitică și cu rezultatul negativ al testului direct de antiglobulină. În timpul hemolizei se dezvoltă icterul, anemia normocromă normocitară și reticulocitoza. Într-un frotiu de sânge periferic pot fi detectate globule roșii cu una sau mai multe mușcături (1 μm lățime) în periferie (celule mușcate sau cu bule) și prezența în hematii a corpilor Heinz – particule de hemoglobină denaturată. Aceste celule, detectate în stadiile incipiente ale unui episod hemolitic, nu sunt păstrate la pacienții cu splină intactă, deoarece sunt eliminate din fluxul sangvin. În timpul remisiunii, testarea specifică ar trebui să includă testul Beutler și un test cantitativ al activității G6FD. Testul Beutler este un spot test fluorescent rapid semicantitativ, care detectează defectul enzimatic, la femei nu este fiabil. O analiză cantitativă a activității G6FD într-un eșantion epuizat cu leucocite este definitivă. Testarea activității enzimei trebuie efectuată atunci când pacienții sunt în remisie, deoarece rezultatele pot fi fals negative în timpul hemolizei acute.

Deficitul de piruvat kinază (DPK) este unul dintre cele mai frecvente defecte enzimatice ale eritrocitului. Boala este moștenită autozomal recesiv. Următoarele simptome și semne sunt evidente în DPK: anemie normocromă normocitară, reticulocitoză, întârziere simetrică de creștere, incapacitatea de a se dezvolta fizic, colecistolitiază (de obicei după primul deceniu de viață, dar posibil și în copilărie), protuberanța oaselor frontale, hiperbilirubinemie la nou-născut, sclerele icterice, splenomegalie ușoară până la moderată, sensibilitate la palpare în hipocondrul drept, semnul Murphy pozitiv, ulcere cronice ale picioarelor (la adulți). Anamneza perinatală a pacienților cu DPK poate include anemie severă, icter sever, kernicter sau icter nuclear (encefalopatie indusă de bilirubină) și istoric de transfuzie sangvină de schimb. Testele de laborator includ: anemie normocromă, normocitară sau macrocitară, reticulocitoză, rezultat negativ al testului Coombs pentru a exclude hemoliza imună. Măsurarea intermediarilor apropiați la defectul enzimei (2,3-difosfoglicerol și glucoză-6-fosfat) ajută la confirmarea diagnosticului.

Talasemiile sunt tulburări ereditare ale sintezei hemoglobinei. Gravitatea lor clinică variază mult, de la forme asimptomatice până la entități severe sau chiar

fatale. Semnele și simptomele diferitor tipuri de talasemie includ următoarele: paloare, icter scleral ușor în forme mai severe, abdomenul mărit. Alfa-talasemia se manifestă prin anomalii hematologice evidente la nou-născuții cu forme ușoare sau moderate ale bolii. Pacienții cu beta-talasemie prezintă paloare extremă și abdomen mărit din cauza hepatosplenomegaliei. Au fost descrise modificările osoase severe ca urmare a subproducției indusă de eritroid (de exemplu, protuberanța oaselor frontale, oase faciale proeminente, malocluzie dentară), hipermetabolism din eritropoieză ineficientă, gută de hiperuricemie, supraîncărcări cu fier, întârzieri în creștere, incapacitatea de a se dezvolta fizic, simptome metabolice care sugerează diabet, tulburări tiroidiene, neuropatie / paralizie la pacienții cu anemie severă care nu primesc terapie de transfuzie. Electroforeza hemoglobinei confirmă diagnosticul.

Anemia falciformă și variantele sale sunt tulburările genetice rezultate din prezența unei forme mutante de hemoglobină, hemoglobina S. Formele heterozigote de boală sunt, de obicei, asimptomatice, putând să apară în condiții de hipoxigenare (zbor cu avionul, ascensionări alpine, anestezie generală) crize vasoocluzive manifestate prin dureri de intensitate mare la nivelul organului afectat. Formele homozigote prezintă simptomatologie la câteva luni de la naștere: durere acută și cronică la nivelul organului afectat (criza vasoocluzivă); dureri osoase (din cauza infarctului măduvei osoase); anemie hemolitică; criză aplastică (complicație gravă ca urmare a infecției cu *Parvovirusul uman* B19); sechestrare splenică (debutul anemiei care poate pune viața în pericol, cu mărirea rapidă a splinei și număr mare de reticulocite); infecție (bacterii respiratorii încapsulate, în special *Streptococcus pneumoniae*; infecție cu *Salmonella spp.* la adulți); întârziere de creștere, pubertală, deficite nutritive; sindromul mână-picior (dactilită prezentând mâini și/sau picioare dureroase și umflate bilaterale la copii); sindromul toracic acut (dureri toracice, febră, tuse, tahipnee, leucocitoză și infiltrate pulmonare în lobii superiori); hipertensiune pulmonară; necroza avasculară a capului femural sau humeral; Implicarea SNC (accident vascular cerebral); implicarea oftalmologică (ptoza, modificări vasculare retiniene, retinită proliferativă), implicare cardiacă (dilatarea ventriculelor și atrului stâng), implicarea gastrointestinală (colecistita); implicarea genitourinară (riniții pierd capacitatea de concentrare, priapism), implicarea dermatologică (ulcere cronice ale picioarelor). Hemograma pune în evidență o hemoglobină scăzută, reticulocitele, leucocitele pot fi scăzute sau în număr foarte mare, dar cel mai adesea depășesc valorile normale, trombocitele sunt în număr crescut. Sideremia este constant crescută. Bilirubina indirectă – crescută. Frotiul de sânge periferic evidențiază prezența hematiilor în formă de seceră. Testul de siclizare este pozitiv. Electroforeza hemoglobinei arată prezența hemoglobinei S.

Anemiile hemolitice autoimune reprezintă un grup de tulburări caracterizate printr-o defecțiune a sistemului imunitar care produce autoanticorpi împotriva eritrocitelor. Aceste tulburări afectează femeile mai des decât bărbații și sunt frecvent asociate cu alte tulburări autoimune (lupus eritematos sistemic, tiroidită autoimună etc.) sau cu un limfom, sau pot fi induse de medicamente (de exemplu, peniciline). Simptomele distrugerii severe sau rapide a globulelor roșii pot include icter, febră, dureri toracice, sincope, insuficiență cardiacă și chiar moarte (din cauza hemoglobinuriei masive și insuficienței renale). Când distrugerea persistă timp de câteva luni sau mai mult, există o splenomegalie considerabilă și un disconfort abdominal.

La pacienții cu anemie hemolitică cu anticorpi la rece, mâinile și picioarele pot fi reci sau cianotice. Pacienții cu hemoglobinurie paroxistică la rece pot avea dureri severe la nivelul spatelui și picioarelor, dureri de cap, vărsături și diaree. Diagnosticul de hemoliză este susținut de anemie, de reticulocitoză, de hiperbilirubinemie indirectă, de scăderea haptoglobinei serice. Originea autoimună a anemiei hemolitice este confirmată prin detectarea antiglobulinei directe și indirecte (test Coombs direct și indirect).

Sindromul Gilbert este o afecțiune ereditară destul de frecventă (răspândirea în populația caucaziană este între 3-7%, iar în populația africană – până la 33%) cu transmiterea autozom recesivă cu mutație genei UGT1A1 care duce la scăderea activității enzimei glucuroniltransferaza și creșterea fracției indirecte a bilirubinei serice. Sindromul Gilbert este o constatare incidentală la testele de rutină ale funcției hepatice, când nivelul bilirubinei este ușor crescut, iar toate celelalte valori ale funcției hepatice sunt în limite normale. Icterul este subconjunctival și frecvent singura manifestare a sindromului. Evoluează cronic și intermitent în pusee declanșate de febră, de infecții, de foame, de eforturi fizice și de psihoemoționale, de ingestie de alcool și de intoxicații. Ficatul, splina, aspectul urinei și al scaunului sunt normale. Frotiul de sânge și numărul de reticulocite sunt normale. Testul bilirubinei de post demonstrează o creștere de două până la trei ori a bilirubinei neconjugate dacă pacienții consumă o dietă de ≤ 400 kcal în 48 de ore de la inițierea postului. Testul cu acid nicotinic arată că administrarea intravenoasă de 50 mg de acid nicotinic are ca rezultat o creștere de 2-3 ori a nivelului de bilirubină neconjugată în plasmă în 3 ore. Testul cu fenobarbital dezvăluie că preparatul respectiv induce activitatea sistemului glucuroniltransferazei, ceea ce duce la normalizarea nivelului de bilirubină timp de 1-2 săptămâni. Testul genetic determină promotorul UGT1A1.

Sindromul Crigler-Najjar este o afecțiune ereditară cu transmiterea autozom recesivă. Sunt cunoscute 2 tipuri ale acestui sindrom:

- În tipul I, glucuroniltransferaza este absentă. Se instalează în primele zile după naștere cu icter sever, dureri abdominale, prurit, stare generală de rău, scădere în greutate, fatigabilitate, anorexie, scaun palid, icter nuclear, evoluția este letală, din cauza pătrunderii bilirubinei neconjugate în sistemul nervos central cu encefalopatie consecutivă (nivelul bilirubinei neconjugate este mare (20-50 mg/dl sau 342-855 $\mu\text{mol/l}$) și necorijabil).
- În tipul II, deficitul enzimatic este parțial, nivelurile bilirubinei nu sunt atât de mari (6-20 mg/dl sau 102-342 $\mu\text{mol/l}$) și sunt corijabile, nu există semne neurologice pronunțate. Valorile mai înalte ale bilirubinei neconjugate în tipul II pot fi provocate de intervenții chirurgicale sau pot fi asociate cu dezvoltarea hemolizei, sau cu apariția infecțiilor intercurrente.

Rezultatele examenelor de laborator: bilirubină indirectă ridicată; AST și ALT normale, timp crescut de protrombină și INR, număr scăzut sau normal de trombocite. În sindromul Crigler-Najjar de tip I, testul fenobarbital nu evidențiază nicio modificare a bilirubinei, doar o scădere a bilirubinei în tipul II. Analiza cromatografică a bilei arată bilirubină conjugată absentă în sindromul Crigler-Najjar de tip I și prezența bilirubinei conjugate în tipul II al sindromului.

Sindromul Dubin-Johnson (SDJ) este o afecțiune ereditară rară a metabolismului bilirubinei cu transmitere autozom recesivă care constă în reducerea capa-

cității celulei hepatice de a excreta bilirubina și unii anioni organici. Anomalia funcțională esențială a celulei hepatice constă în reducerea (în unele cazuri aproape completă) a capacității sale de transport canalicular cu două consecințe principale: 1) împiedicarea secreției în bilă a bilirubinei conjugate (bilirubin diglucuronid) cu instalarea icterului cu hiperbilirubinemie conjugată; 2) împiedicarea secreției în bilă a cataboliților aminoacizilor aromatici (epinefrină etc.) care vor fi transformați într-un pigment brun închis, depozitat în regiunea centrolobulară a hepatocitelor cu colorația ficatului în culoarea brună.

Pacienții cu SDJ în perioada adolescenței tind să dezvolte icter, fatigabilitate, inapetență, periodic diaree, disconfort în hipocondrul drept. Mai des sunt afectați bărbații, dar, în cele mai multe cazuri, SDJ este asimptomatic. Paraclinic putem să apreciem hiperbilirubinemie predominant conjugată; transaminazele hepatice normale, curba de eliminare a bromsulfontaleinei este modificată (retenție mai mare la 60 și 90 de minute); în urina coproporfirina totală în normă, dar coproporfirina I crescută, în comparație cu coproporfirina III. Radiologic apreciem absența opacifierii veziculei biliare la colecistografia orală.

Sindromul Rotor de asemenea este o afecțiune ereditară cu transmitere autozom recesivă. Seamănă cu forma ușoară a sindromului Dubin-Johnson, prezentând însă deosebiri: lipsește pigmentul negru în hepatocite; are loc vizualizarea veziculei biliare la colecistografia orală; lipsește retenția crescută a bromsulfontaleinei după 45 min. defectul în excreția bilirubinei este mai puțin pronunțat; coproporfirina totală a urinei este crescută și mai puțin de 70% din aceasta reprezintă coproporfirina I.

Hepatite și ciroze. Dintre hepatitele virale, hepatita A este o boală autolimitată cu debut acut al icterului. Infecțiile cu hepatită B, C și D adesea nu provoacă icter în fazele inițiale, dar pot duce la icter progresiv atunci când infecția cronică a progresat în ciroză hepatică. Infecția cu virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă) determină, ocazional, hepatită tranzitorie și icter, care se rezolvă pe măsură ce boala se limpezește. În formele manifeste clinic ale hepatitelor virale se va determina hepatomegalie cu sau fără splenomegalie, icter, urina închisă la culoare, scaune decolorate. Din cauza faptului că excreția bilirubinei este momentul critic al metabolismului bilirubinei, etapa cel mai mult afectată, în plasmă va apărea o hiperbilirubinemie conjugată alături de o hiperbilirubinemie mai redusă neconjugată (cu excepția sindromului Zieve care se caracterizează prin icter hemolitic, hiperbilirubinemia preponderent neconjugată și hiperlipidemie severă la pacienți cu hepatită alcoolică). Paralel vor fi prezente semne de afectare hepatocitară: transaminazele (ALT, AST) majorate, albuminele serice scăzute, indicele protrombinic scăzut. În urină sunt prezenți pigmenți biliari și nivelul crescut al urobilinogenului.

În **leptospiroza icterohemoragică** icterul este acompaniat de azotemie, hemoragie, anemie, tulburări ale conștiinței și febră continuă. Aceste manifestări constituie sindromul Weil. Hiperbilirubinemia este predominant conjugată, fiind o expresie a unei tulburări de excreție a bilirubinei din hepatocit.

Icterul în cursul gravidității. Icterul, care debutează acut în perioada dinaintea nașterii, indică la steatoză hepatică gravidică acută în care tabloul clinic este completat de dureri abdominale, greață, tahicardie și insuficiență renală. Rezultatele examenelor de laborator arată creșterea semnificativă a nivelurilor serice de bilirubină, prezența amoniacului și hipoglicemie.

Icterul cu intensificare progresivă în ultimul trimestru de sarcină corespunde **colestazei gravidice recidivante**. Prezentarea clinică la femei gravide sau care au născut recent constă din prurit, hiperemeză de sarcină (primul trimestru), sindrom HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie) în trimestrul al doilea, al treilea și post-partum, dureri abdominale, prurit, stare generală de rău, scădere în greutate, tensiune arterială crescută (preeclampsie și eclampsie), hepatomegalie sensibilă, splenomegalie, limfadenopatie, astenie, anorexie, scaune palide, urină închisă la culoare. Rezultatele examenelor de laborator includ: bilirubină directă, fosfatază alcalină, GGTP, ALT și AST crescute, anemie, trombocitopenie. Ecografia abdominală nu dezvăluie nici o modificare.

Sarcina reprezintă o suprasolicitare pentru organismul feminin și, ca rezultat, în această perioadă se poate manifesta și o patologie ereditară ca sindromul Rotor sau Gilbert.

Colelitiaza sau prezența calculilor biliari în vezica biliară sau la nivelul căilor biliare este o constatare frecventă la pacienții adulți. Obezitatea, vârsta înaintată și tratamentul cu contraceptive orale sau fibrați predispun la formarea calculilor biliari ca urmare a creșterii excreției biliare de colesterol. Rezecția ileală extensivă produce malabsorbția sărurilor biliare, reducerea cantității de acizi biliari și reducerea solubilizării colesterolului, crescând riscul de formare a calculilor. Obstrucția în sistemul ducturilor biliare poate duce la colecistită sau la inflamația vezicii biliare, precum și la colangită sau la infecție. Prezentarea clinică include dureri severe în hipocondriul drept, care radiază spre spate, omoplat și gât, icter, greață, vărsături, semnul Murphy pozitiv. În dezvoltarea complicațiilor (empiemul vezicii biliare și peritonita) devine pozitiv și semnul Blumberg. Analiza generală a sângelui dezvăluie leucocitoză și VSH crescut. Ecografia abdominală arată prezența calculilor în vezica biliară sau în căile biliare și dilatarea ducturilor biliare.

Colangita este diagnosticată clinic după simptomele clasice: febră, dureri în hipocondriul drept și icter (triada lui Charcot). Colangita apare, cel mai frecvent, din cauza blocării tranzitului biliar de către un calcul biliar și infectarea bacteriană a conținutului căilor biliare. Rezultatele de laborator includ leucocitoză, VSH crescută, bilirubina directă crescută, procalcitonina crescută, hemocultură pozitivă (dacă s-a complicat cu sepsis). Metodele instrumentale (ecografia abdominală și MRCP) descoperă dilatarea căilor biliare, prezența obstacolelor (calculi, stricturi).

IgG4-colangiopatia se dezvoltă la bărbații cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani, cu antecedente de debut nou de diabet zaharat sau diaree asociată cu insuficiență pancreatică. Manifestările clinice sunt dureri epigastrice și abdominale, icter, scădere în greutate, sensibilitate epigastrică, limfadenopatie. Testele de laborator includ: bilirubină directă, gama-glutamyltranspeptidaza și fosfatază alcalină crescute, AST și ALT moderat elevate, nivelul seric de IgG4 $\geq 1,35$ g/L (≥ 135 mg/dL). Ecografia și TC abdominală, MRCP relevă îngustarea difuză sau segmentară a canalelor biliare intra- și/sau extrahepatice asociată cu îngroșarea pereților ducturilor biliare. Des se asociază cu alte patologii IgG4-dependente ca pancreatita autoimună. Ecografia endoscopică este utilă în obținerea țesutului pentru histologie și poate dezvălui implicarea vasculară a venelor splenice, portale și mezenterice superioare. Histologic apreciem infiltrarea cu limfocite și cu celule plasmactice, fibroză, posibil și flebită obliterantă.

Colangita biliară primitivă (CBP) este o boală autoimună de etiologie necunoscută ce evoluează cu colestază cronică, distrucție progresivă a ducturilor biliare intrahepatice, inflamație portală cu dezvoltarea, în final, a cirozei și a insuficienței hepatice. În CBP se realizează o *ductopenie* – reducerea numărului de canalicule biliare interlobulare până la dispariția completă a acestor structuri.

Tabloul clinic al CBP începe insidios. În proporție de 90% sunt afectate femeile, cu debutul bolii, la vârsta de 40-50 de ani. Pacienții acuză icter, prurit, care poate preceda semnificativ apariția icterului (cu 6 -18 luni), fatigabilitatea, starea generală de rău, pierderea masei corporale, anorexia, pigmentarea melanică, xantoame, keratoconjunctivită, xerostomie, xantilasmе, dureri abdominale, în special în hipochondriul drept. Hepatomegalia depistează la toți bolnavii, splenomegalia numai la o treime dintre bolnavi. Se dezvoltă steatozele ca urmare a scăderii concentrației sărurilor biliare din intestin. La geneza steatozei poate contribui tratamentul cu colesteramina, neomicina și insuficiența pancreatică. Apar semne de malabsorbție a vitaminelor K, A și D, cu dezvoltarea posibilă a sindromului hemoragiar, a tulburărilor de vedere, a durerilor osoase. Osteoporoza și tratamentul cu corticoizi completează tabloul clinic cu fracturi osoase. La dezvoltarea complicațiilor CBP precum ciroza hepatică apar și semne certe de hipertensiune portală, de hemoragii digestive variceale. Periodic sunt prezente și manifestările extrahepatice ca artrita reumatoidă, sindromul Sjögren.

Evidențierea anticorpilor antimitocondriali (AMA) reprezintă markerul imunologic al CBP. Practic, în absența lor nu se poate afirma diagnosticul de CBP. AMA sunt prezenți la 90 – 95% dintre bolnavii cu CBP. Antigenul specific se găsește în membrana mitocondrială. În mitocondrii există cel puțin 9 structuri antigenice ($M_1 - M_9$) față de care apar anticorpi. Anticorpii anti-AMA- M_2 sunt cei mai specifici pentru CBP și reprezintă markerii unei evoluții progresive. Anticorpii anti-AMA- M_9 se asociază cu stadiile inițiale ale bolii, dar pot fi prezenți la 10 – 15% dintre persoanele sănătoase. Este crescută și Ig M. Rezultatul examenelor de laborator arată nivel crescut de fosfatază alcalină, de gamaglutamiltranspeptidază, de 5-nucleotidază, de bilirubină serică, preponderent conjugată, de acizi biliari, de lipide serice, aminotransferazele serice sunt normale sau ușor crescute, timpul de protrombină și INR crescuți, număr redus sau normal de trombocite, VSH-ul poate fi accelerată. La laparoscopie, ficatul are culoare verde. Examenul histopatologic este sugestiv (distrugerea ducturilor biliare interlobulare, infiltrat inflamator limfocitar și granuloame epitelioidе).

Colangita sclerozantă primitivă este o afecțiune hepatică cronică, caracterizată de colestază cu inflamație și fibroza ducturilor biliare intra- și extrahepatice. Boala poate duce la ciroză hepatică cu hipertensiune portală. Cel mai frecvent afectează bărbații tineri între 30 și 60 de ani. Etiologia este necunoscută, dar există 3 ipoteze principale: 1) Autoimună (aproximativ 75% dintre pacienți au boala intestinală inflamatoare – dintre care 87% colită ulceroasă și 13% – boala Crohn. Are loc creșterea marcantă a anticorpilor serici: anticorpi anti-citoplasma neutrofile – ANCA în 87%, anticorpi anticardiolipinici – AACL in 66%, anticorpi antinucleari – ANA în 53%); 2) Inflamatoare (s-a presupus și implicarea în patogeneza bolii a răspunsului inflamator la infecția bacteriană cronică sau recurentă din circulația portală și la expunerea la acizii biliari toxici); 3) Genetică (prevalența crescută a genelor HLA-B8, HLA-DR3, HLA-Drw52a)

În tabloul clinic sunt prezente fatigabilitatea, icterul, pruritul, pierderea în greutate, durerile în hipocondriul drept, hepatomegalia, steatoreea, uneori perioade de febră, frisoane și transpirații nocturne rezultate din infectarea bilei din canalele stenozate.

Rezultatele examenelor de laborator: bilirubina totală cu fracția directă crescută, transaminaze mărite, enzimele de colestază (FAL, GGTP) mărite, leucocitoză în cazul infectării căilor biliare. Imunologic – IgM și IgG crescute, prezența anticorpilor ANCA, ANA, AACL. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă este metoda cel mai des utilizată pentru aprecierea schimbărilor structurale specifice pentru CSP – stricături în alternanță cu secțiuni dilatate. Cu același scop pot fi utilizate și colangiografia transhepatică și MRCP. Este informativă și biopsia hepatică cu aprecierea fibrozei periductale concentrice în jurul ducturilor biliare interlobulare și septale care poate fi acompaniată de infiltrare inflamatoare și necroza tip piecemeal.

Pancreatita. Cele mai frecvente cauze ale pancreatitei sunt patologiile biliare, calculii biliari și consumul de alcool. Chiar și fără obstrucția canalului de un calcul, pancreatita poate duce la compresiunea externă a canalului biliar secundar din edemul pancreatic. Principalele caracteristici clinice includ: durere epigastrică severă care radiază în hipocondriul drept și stâng, în spate, icter moderat, greață, vărsături severe, deshidratare ulterioară, șoc hipovolemic, insuficiență prerenală acută și sindrom de detresă respiratorie acută în pancreatita severă. Markerii biochimici sunt amilaza pancreatică serică și diastaza de urină crescută, lipaza serică crescută, bilirubina directă, fosfataza alcalină și gamaglutamiltranspeptidaza crescută, markeri ai inflamației (leucocitoză, VSH crescută, proteină C-reactivă crescută, procalcitonină crescută). Ultrasonografia și TC abdominală arată dimensiuni crescute ale pancreasului (în special capul pancreasului), zone de hipodensitate în interiorul pancreasului, semne de pancreonecroză, prezența calculilor în canalele biliare, dilatări ale canalelor biliare, ascită reactivă, acumularea de lichid în bursa peripancreatică.

Carcinom pancreatic. Adesea este asimptomatic până la stadiile tardive. Prezentarea clinică include pierderea în greutate, sașietate precoce, debut nou de diabet, dureri abdominale, prurit, icter, stare generală de rău, astenie, anorexie, scaune palide, urină închisă la culoare, semnul pozitiv al Courvoiser (vezica biliară palpabilă), cașexia. Rezultatele de laborator arată: bilirubină directă elevată, fosfatază alcalină și gamaglutamiltranspeptidaza crescută, CEA (antigen carcinoembrionar) și CA 19-9 crescut. Ecografia și TC abdominală dezvăluie formațiuni pancreatică, canalul biliar comun și canalul pancreatic dilatat, prezența metastazelor. Constatările ERCP, care sugerează cancerul pancreatic, sunt următoarele: îngustarea neregulată a canalului pancreatic, deplasarea canalului pancreatic principal, distrugerea sau deplasarea ramurilor laterale ale canalului, gruparea materialului de contrast în zonele necrotice ale tumorii.

Colangiocarcinoamele (CC) sunt formațiuni maligne ale căilor biliare întâlnite în trei regiuni anatomice: intrahepatic, extrahepatic (perihilar) și extrahepatic distal. Tumorile perihile sunt cele mai frecvente CC, iar tumorile intrahepatice cele mai puțin frecvente. Tumorile perihile, numite și tumori Klatskin, apar la bifurcarea canalelor hepatice drepte și stângi. Tumorile extrahepatice distale sunt localizate de la marginea superioară a pancreasului până la ampulă. Mai mult de 95% dintre aceste

tumori sunt adenocarcinoame ductale. Mulți pacienți prezintă o boală nerezecabilă sau metastatică. CC-urile se manifestă prin icter, prurit intens, scădere în greutate și dureri abdominale. Rezultatele de laborator: bilirubina directă, fosfataza alcalină și gamaglutamiltranspeptidaza elevate, nivelul scăzut sau normal de trombocite, Hb și hematocrit. MRCP și ERCP demonstrează prezența stricturii biliare. Ecografia endoscopică permite vizualizarea ductului biliar, evaluarea nodurilor și ghidarea aspirației pentru studii citologice.

Carcinomul ampulei Vater este o tumoră malignă rară. Pacienții prezintă simptome legate de obstrucția biliară. Markerii serologici oncologici (CA 19-9 și CEA) nu sunt specifici și pot avea un rol în evaluarea răspunsului la terapie și/sau în prezicerea recurenței tumorii. Ecografia abdominală este studiul inițial pentru a evalua dilatarea canalului biliar comun sau a ductului pancreatic. Scanarea CT demonstrează adesea o formațiune de volum, dar nu este utilă în diferențierea cancerului ampular de tumorile capului pancreasului sau a regiunii periampulare.

Atât ecografia, cât și CT pot ajuta la dezvăluirea bolii metastatice la nivelul ficatului sau a ganglionilor limfatici regionali. Ecografia endoscopică permite vizualizarea peretelui duodenal, a ampulei, a canalului biliar și a canalului pancreatic, a ganglionilor limfatici regionali, a vaselor trunchiului celiac și celor mezenterice superioare pentru evaluarea invaziei vasculare. Poate facilita biopsia tumorii prin aspirația acului fin (FNA). Este utilizată și pentru a evalua ganglionii regionali pentru metastaza ganglionară.

BIBLIOGRAFIE

1. Bolton-Maggs P.H., Langer J.C., Iolascon A., et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol* 2012; 156(1): 37-49.
2. Fargo M.V., Groan S.T.P., Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician* 2017; 95 (3):164-168.
3. Jansen P.L. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 2): S89-94.
4. Memon N., Weinberger B.I., Hegyi T., Aleksunes L.M. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res* 2016; 79(3): 378-386.
5. Monaghan G., Ryan M., Seddon R., et al. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347(9001): 578-81.
6. Pashankar D., Schreiber R.A. Jaundice in older children and adolescents. *Pediatr Rev* 2001; 22: 219-26.
7. Radoi V.E., Ursu R.I., Poenaru E., et al. Frequency of the UGT1A1*28 polymorphism in a Romanian cohort of Gilbert syndrome individuals. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26 (1): 25-28.
8. Reisman Y., Gips G.H., Lavelle S.M., et al. Clinical presentation of (subclinical) jaundice. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1190.
9. Roche S.P., Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69(2): 299-304.
10. Roy-Chowdhury J., Roy-Chowdhury N., Listowsky I., Wolkoff A.W. Drug- and drug abuse-associated hyperbilirubinemia: experience with atazanavir. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6(2):140-146.

DUREREA ABDOMINALĂ

Definiție

Durerea abdominală reprezintă reclamația prezentă la 1,5% dintre vizitele la medicul de familie și la 5% dintre vizitele la departamentul de urgență. Deși majoritatea durerilor abdominale sunt benigne, până la 10% dintre pacienții din cadrul departamentului de urgență și un procent mai mic din ambulatoriu au un motiv sever sau periculos pentru viață, sau necesită intervenții chirurgicale. Natura și calitatea durerii abdominale pot fi dificil de transmis de către pacient, iar rezultatele examenului fizic sunt variabile și uneori înșelătoare. Localizarea și severitatea durerii se pot schimba în timp. Simptomele și prezentările inițial benigne pot evolua în condiții care pun în pericol viața, simptomele severe pot prezenta un diagnostic relativ benign.

Durerea abdominală care persistă până la 3 luni este clasificată drept acută, iar cea care durează mai mult de 3 luni – cronică, fie continuu sau intermitent.

Fiziopatologie

Patologiile tractului gastrointestinal și genitourinar rămân cea mai frecventă sursă de durere percepută în abdomen. Această durere poate apărea în alte locații intra- și extraabdominale. În funcție de origine, durerile abdominale pot fi: viscerale, somatice și radiante.

Durerea viscerală provine din organele abdominale, care sunt inervate de fibrele nervoase autonome. Acestea răspund, în principal, la senzațiile de distensiune și de contracție musculară, nu și la tăiere, la rupere sau la iritare locală. Durerea viscerală este, în general, vagă, surdă și grețoasă, slab localizată și tinde să fie referită la zonele care corespund originii embrionare a structurii afectate. Dacă organul afectat este implicat în peristaltism, durerea este adesea descrisă ca intermitentă, crampă sau colică.

Tipul și densitatea nervilor viscerali aferenți fac ca localizarea durerii viscerale să fie imprecisă. Cu toate acestea, câteva reguli generale sunt utile la examinarea pacientului:

- Majoritatea durerilor din tractul digestiv sunt percepute pe linia mijlocie ca urmare a inervației simetrice bilaterale. Durerea clar lateralizată apare, cel mai probabil, din structurile ipsilaterale ca rinichi, uretere, ovare sau organele somatic inervate, cu o inervație predominant unilaterală. Excepțiile de la această regulă sunt vezica biliară și colonii ascendent și descendent care, deși sunt inervate bilateral, au o inervație predominant situată pe părțile lor ipsilaterale.
- Durerea viscerală este percepută în segmentul coloanei vertebrale la care nervii aferenți viscerali intră în măduva spinării.
- Durerea viscerală poate fi percepută într-o locație îndepărtată de procesul actual al bolii.

- Localizarea are loc cu extensiunea procesului de boală dincolo de organele interne.

Durerea somatică apare la iritarea peritoneului parietal de o infecție, de o iritație chimică sau de alt proces inflamator. Senzațiile sunt produse de către nervii periferici și sunt mai bine localizate. Durerile somatice sunt deseori descrise ca fiind intense și constante. Pe măsură ce procesele patologice evoluează până la iritarea peritoneală cu inflamație, apare o localizare mai clară a durerii în zona patologică.

În tabelul 20.1 sunt prezentate câteva locații mai tipice ale durerilor abdominale care corespund entităților specifice ale bolii.

Tabelul 20.1

Cauzele durerilor abdominale în funcție de localizare

Durere în cadranul superior drept	Durere în cadranul superior stâng
Hepatită / Hepatomegalie Colecistită / Colangită Colică biliară Pancreatită Gastrită Ulcer perforat Apendicită în sarcină și retrocecală Sindromul Budd-Chiari Pneumonia lobului inferior drept / empiem pleural Abces subdiafragmatic	Abces splenic Infarct splenic Pancreatită Gastrită Ulcer gastric Ischemie miocardică Miocardită Pericardită Pneumonia lobului inferior stâng / revărsat pleural
Durere epigastrică	Durere periumbilicală
Ulcerul peptic Gastroesofagită Gastrită Pancreatită Infarct miocardic Pericardită Anevrism aortic rupt	Apendicită timpurie Gastroenterită Ocluzie intestinală Anevrism aortic rupt
	Durere suprapubiană
	Infecția tractului urinar Diverticulită Endometrioză Endometrită Boală inflamatorie pelvină Prostatită
Durere în cadranul inferior drept	Durere în cadranul inferior stâng
Apendicită Diverticulită Salpingită / torsiune de ovar sau chist Sarcină extrauterină Hernie inghinală Nefrolitiază Patologie inflamatorie a intestinului Adenită mezenterică (Yersinia) Calculi ureterali Boală inflamatorie pelvină	Salpingită / torsiune de ovar sau de chist Sarcină extrauterină Hernie inghinală Nefrolitiază Patologie inflamatorie a intestinului Diverticulită a sigmei Calculi ureterali Boală inflamatorie pelvină Ovulație
Durere difuză	
Pancreatită acută	Febră mediteraneană familială

Continuare

Peritonită (orice cauză) Gastroenterită Ischemie mezenterică, tromboză Condiții metabolice (de exemplu, cetoacidoză diabetică, porfirie) Malarie Disecția sau ruptura anevrismului	Ocluzie intestinală Peritonită Sindromul colonului iritabil Anemie falciformă Patologie inflamatoare a intestinului Diabetul zaharat
---	---

Durerea iradiantă este o durere percepută la distanță de sursa ei și rezultă din convergența fibrelor nervoase la măduva spinării. Apare într-o zonă inervată de același neurosegment ca și organul implicat. Aceasta face ca interpretarea locului de stimuli nocivi să fie dificilă pentru creier. Atât durerile viscerale, cât și cele somatice se pot manifesta ca dureri iradiante. Figura 20.1 ilustrează zonele importante ale pielii pentru iradierea durerii viscerale.

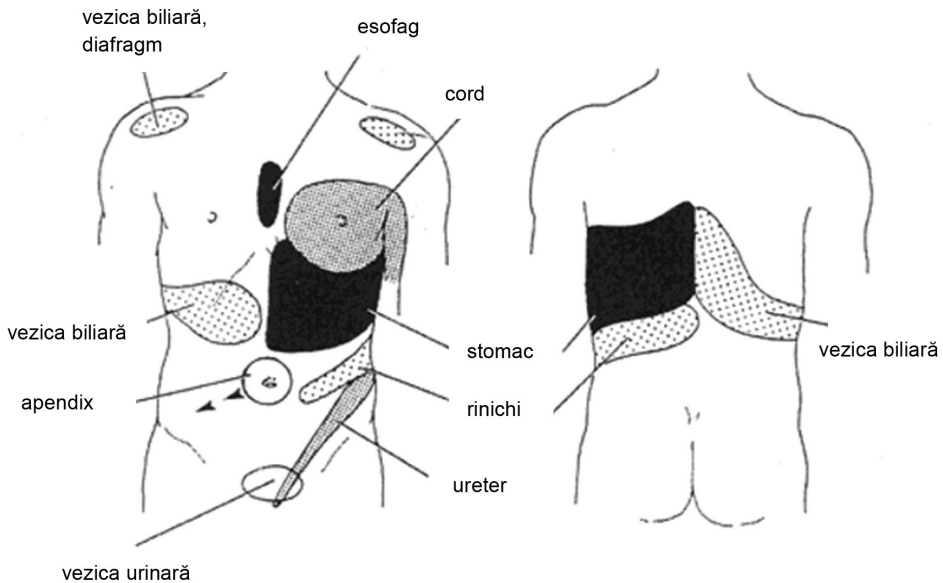


Figura 20.1. **Zonele importante ale pielii pentru iradierea durerii viscerale** (Sursa: Snell, RS. Clinical anatomy for medical students, 6th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000)

Cauzele extraabdominale ale durerii abdominale. Durerea percepută ca provenind din abdomen poate să apară din locuri extraabdominale sau din boli sistemice acute (Tabelul 20.2).

Tabelul 20.2

Cauze importante extraabdomenopelvice ale durerii abdominale

Toracice	Sistemic
Ischemie și infarct miocardic	Cetoacidoză diabetică / alcoolică
Miocardită / pericardită / endocardită	Uremie
Insuficiență cardiacă congestivă	Anemie falciformă
Pneumonie	Porfirie

Continuare

Toracice	Sistemic
Embolism și infarct pulmonar Pneumotorax	Lupus eritematos sistemic / Vasculită Diabet zaharat Hipertiroidism / Hiperparatiroidism
Neurologice	Toxice
Nevralgie / radiculită Epilepsie abdominală Tabes dorsalis	Reacții de hipersensibilitate: mușcăături de insecte, venin de reptile Intoxicare cu metanol Intoxicare cu metale grele
Infecțioase	Diverse
Herpes Zoster Osteomielită Febră tifoidă Mononucleoză	Patologia peretelui abdominal (contuzie musculară, hematom sau tumoare) Retragere narcotică Tulburări psihiatrice Accident vascular cerebral

Sindromul durerii abdominale funcționale (SDAF) este o durere care persistă mai mult de 6 luni, fără a se evidenția boala fiziologică. Aceasta nu prezintă nici o legătură cu evenimentele fiziologice (de exemplu, mese, defecare, menstruație) și interferează cu funcționarea zilnică. Cauza SDAF este insuficient investigată, dar pare să implice o nocicepție modificată. Neuronii senzitivi din cornul dorsal al măduvei spinării pot deveni anormal excitabili și hiperalgezici în urma unei combinații de factori. Factorii cognitivi și psihologici pot provoca stimularea eferentă care amplifică semnalele de durere, rezultând percepția durerii cu intrări la nivel scăzut și persistența durerii timp îndelungat după încetarea stimulului. Durerea ca atare poate funcționa ca un factor de stres, perpetuând o buclă de feedback pozitiv.

Evaluare

Deși localizarea durerii abdominale conduce evaluarea inițială, semnele și simptomele asociate sunt predictive pentru anumite cauze ale durerii abdominale și pot ajuta la restrângerea diagnosticului diferențial.

1. O anamneză amănunțită sugerează, de obicei, diagnosticul. Următoarele date sunt de o importanță deosebită: cronologia, rapiditatea apariției (este un semn al severității și semnificației sale, durerea bruscă ascuțită poate fi secundară unei catastrofe intraabdominale ca infarctul mezenteric, perforația organelor interne, anevrismul aortic rupt), evoluția, durata (cu cât durerea este mai lungă, cu atât este mai puțin probabil ca aceasta să fie legată de un eveniment acut), localizare, intensitatea și caracterul, factorii agravanți și atenuatori, antecedentele medicale ca simptome similare anterioare, bolile sistemic, consumul de medicamente și de alcool, istoricul familial și social, simptome asociate:

- Simptome constituționale (febră, transpirație nocturnă, frisoane, scădere în greutate, mialgie, artralgie).
- Funcția digestivă (greață, vărsături, anorexie, pirozis, hematemeză, diaree, constipație, melenă).
- Simptome de la alte sisteme (hematurie, icter).
- Sarcină.

2. Examenul fizic:

- Examinarea sistemică completă
 - Aspectul pacientului, abilitatea de a conversa, respirația, poziția în pat, postura, gradul de disconfort și expresia feței.
 - Trebuie să se obțină semnele vitale pentru a exclude condiții ca hipovolemia, tahipneea legată de acidoza metabolică sau fibrilația atrială ca o cauză a embolului arterial mezenteric.
 - Examinarea extremităților pentru perfuzie inadecvată.
- Examenul abdominal
 - Inspecția: aprecierea distensiei, prezența cicatricilor, herniilor, neparticiparea la respirație, echimoze și hiperperistaltism peritoneal vizibil.
 - Palparea: palparea superficială este superioară palpării profunde pentru identificarea iritației peritoneale, gradul de sensibilitate, rigiditatea, masele palpabile (hematoame ale organelor, tumori).
 - Percuție: poate provoca sunete timpanice în excesul de gaz abdominal, indiferent dacă este intraluminal (așa cum apare în cazul obstrucției intestinale) sau extraluminal (așa cum se întâmplă în perforații), și în lichid liber.
 - Auscultare: hiperperistaltismul în obstrucția intestinală sau enterită. Peritonita generalizată produce, de obicei, peristaltism diminuat. Sufurile pot indica o stenoză vasculară.
- Examinarea rectală este importantă, iar în unele cazuri și examinarea pelviană.

3. Teste de laborator:

- Tuturor pacienților cu durere abdominală acută trebuie să li se efectueze analiza generală a sângelui și a urinei
- Electroliții serici, porțiunea azotată a ureei, creatinina și glucoza sunt utile în stabilirea statusului hidric, stării acido-bazice, funcției renale și stării metabolice, dar nu sunt necesare pentru fiecare pacient
- Testele funcției hepatice și determinarea amilazei serice trebuie să fie efectuate la pacienții cu dureri abdominale superioare
- Testarea sarcinii cu ajutorul testelor de urină sau serice trebuie efectuată la toate femeile de vârstă reproductivă cu dureri abdominale inferioare
- Timpul de tromboplastină parțial activat, timpul de sângerare
- Hemocultura și urocultura

4. Investigații imagistice

- Radiologia abdominală simplă (în două proiecții – în poziție culcat, în picioare sau în decubit lateral pe partea stângă pentru pacienții care nu pot sta) poate identifica colectarea anormală a gazelor. Trei proiecții ale abdomenului sunt importante, dar numai 10% vor duce la diagnosticare
- Radiografia toracică: pneumonie bazală, aer sub diafragm.
- Ecografie.
- Scanarea tomografică computerizată a abdomenului și a pelvisului

5. Alte teste

- ECG
- Lavajul peritoneal la pacienții cu traumă

- Laparoscopie
- Laparotomie
- Endoscopie

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROMUL DE DURERE ABDOMINALĂ

Sindroamele durerii abdominale superioare

Ulcer. Durerea destul de puternică și localizată este caracteristică pentru ulcer. În gastrita acută, o durere difuză la palpare este, în general, prezentă în regiunea epigastrică. În ulcere gastrice durerea maximă este localizată pe stânga de la linia medie abdominală, dar în ulcere duodenale pe dreapta. Durata durerii în ulcere este de la trei până la cinci săptămâni. Durerea în ulcere nu este însoțită practic de greață și apetitul nu este afectat, spre deosebire de gastrită și carcinom. Un episod de ulcer, precum și de gastrită acută, poate fi declanșat de situații de stres (intervenții chirurgicale, traume grave), abuz de alcool sau de droguri (inclusiv AINS). Ulcerele apar la toate vârstele.

Peste 95% dintre *ulcerele duodenale* apar în bulbul duodenal. Netratate, acestea se vindecă spontan. 60% din cazurile netratate revin într-un an și 80-90% în doi ani. 95-100% sunt asociate cu infecția cu *H. pylori*. Principalul simptom este durerea care apare, de la 90 minute până la trei ore postprandial și este ameliorată prin mâncare. Ulcerele asimptomatice sunt frecvente. Complicațiile sunt penetrarea, în special în pancreas (durere constantă în spate), obstrucția ieșirii gastrice (durerea care crește postprandial, vărsături), perforația și hemoragia. Ulcerele postbulbare sunt rare. Simptomele clinice corespund ulcerului duodenal clasic, dar ulcerul postbulbar sângerează mai frecvent.

Incidența maximă a *ulcerelor gastrice* este în a șasea decadă de viață, cu aproximativ 10 ani mai târziu decât în cazul ulcerului duodenal. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile. Ulcerele gastrice benigne sunt localizate adiacent graniței corpus-antrum. Eroziunile gastrice și ulcerațiile sunt adesea cauzate de AINS. Ulcerele gastrice neasociate cu AINS sunt cauzate de infecția cu *H. pylori*. Durerea este mai puțin tipică decât în ulcerul duodenal și crește după mâncare. Greața și vărsăturile apar chiar și fără obstrucția ieșirii gastrice, spre deosebire de ulcerul duodenal. Variantele asimptomatice sunt frecvente.

Elementul principal al diagnosticului ulcerului este endoscopia. Biopsiile multiple din și în jurul ulcerului sunt esențiale pentru diferențierea de carcinom. Radiologic poate fi apreciată o nișă a ulcerului. Aproximativ 85% din nișele de ulcer se află pe curbura mică a stomacului. Semnele indirecte ale ulcerului sunt retracțiile spastice pe peretele opus ulcerului.

Patologia biliară. Sindroamele tractului biliar sunt clasificate în funcție de sursa de durere și de patogeneza tulburării (de exemplu, distensia canalului, inflamație sau infecție).

Colelitiaza, prezența de calculi biliari în interiorul vezicii biliare; este adesea asimptomatică. *Colica biliară* este cauzată de contractarea vezicii biliare ca răspuns la o alimentație grasă și presarea unui calcul la ieșirea din vezica biliară sau în

canalul cistic deschis, ceea ce duce la creșterea presiunii în interiorul vezicii biliare și a durerii. Termenul de colică biliară este unul greșit, deoarece durerea nu este colică. Aceasta este de origine viscerală, fără inflamarea peretelui vezicii biliare. Pacienții afectați se plâng de durere profundă și rozătoare, uneori ascuțită și severă, localizată în cadranul superior sau în epigastru. Pe măsură ce vezica biliară se relaxează, calculii se întorc adesea din conducta chistică. Ca rezultat, atacul atinge intensitatea maximă peste câteva ore și apoi se rezolvă complet; se poate repeta de mai multe ori. Colica biliară poate fi confundată cu sindromul intestinului iritabil, cu infarctul miocardic acut și cu ulcerul peptic.

Blocarea prelungită sau recurentă a ductului chistic poate progresa până la obstrucție totală, determinând *colecistită acută*. Pacienții cu colecistită acută au acuze de durere abdominală, cel mai des în cvadrantul superior drept sau epigastru, cu iradieri posibile în umărul drept sau în spate. Durerea este caracteristic constantă și severă. Plângerile asociate pot include grețuri, vomă și anorexie. Poate exista un istoric de ingestie a alimentelor grase de aproximativ o oră sau mai mult înainte de declanșarea inițială a durerii. Un episod al durerii în cvadrantul superior (mai mare de patru până la șase ore), mai ales dacă este asociat cu febră, ar trebui să trezească suspiciunea de colecistită acută, spre deosebire de un atac de colică biliară simplă.

Colangita acută apare atunci când un calcul ajunge în canalele biliare sau hepatice, provocând dilatarea canalului obstrucționat și superinfecțarea bacteriană. Cel mai frecvent agent cauzal este *E. coli*. Se caracterizează prin febră, icter și dureri abdominale, deși această triadă clasică are loc numai în 50 până la 75% din cazuri. Durerea abdominală este, de obicei, vagă, situată în cadranul superior drept.

Pancreatita pe fon de colelitiază apare atunci când un calcul biliar ajunge în interiorul ampulei Vater, ocluzând drenajul canalului pancreatic. Aceasta este o cauză foarte frecventă a pancreatitei acute. Durerea de pancreatită pe fon de colelitiază este tipică pentru pancreatita acută.

Pancreatita acută. Aproape toți pacienții cu pancreatită acută au dureri abdominale superioare acute la debut. Durerea este constantă și poate fi în mijlocul epigastriului, în cadranul superior drept, difuză sau, rareori, iradiind în partea stângă. Colica biliară, care poate anunța sau progresa până la pancreatita acută, poate să apară postprandial, în timp ce pancreatita acută asociată cu alcoolul apare frecvent la o zi sau trei zile după consumul excesiv sau încetarea consumului îndelungat de alcool. Spre deosebire de colica biliară, care durează maximum de la șase până la opt ore, durerea de pancreatită durează zile. Debutul este rapid, dar nu la fel de brusc ca cel cu perforații; în multe cazuri, durerea de pancreatită atinge intensitatea maximă în 10-20 de minute. O caracteristică a durerii, prezentă la aproximativ o jumătate dintre pacienți și care sugerează o origine pancreatică, este iradiația de tip bandă în spate. Boala fără durere este mai puțin frecventă (5 până la 10%), dar poate fi complicată și letală. Durerea abdominală este, de obicei, însoțită (aproximativ 90%) de greață și de vomă care pot persista timp de mai multe ore. Neliniștea, agitația și ameliorarea durerii la aplecare înainte sunt alte simptome notabile. Pacienții cu atacuri fulminante pot prezenta șoc sau comă. Semnele clinice tipice de pancreatită acută sunt confirmate prin creșterea amilazei serice (și în urină). Nivelurile serice cresc de 4-5 ori peste normă în primele 12 ore și apoi se normalizează în 1-5 zile. Lipaza rămâne, de obicei, elevată pentru o perioadă mai lungă de timp (7-14 zile).

Pancreatita cronică se caracterizează inițial prin episoade recurente de pancreatită, mai târziu prin insuficiență pancreatică exocrină și, posibil, endocrină. Cauza principală a pancreatitei cronice în mai mult de 60% din cazuri este consumul de alcool. Pancreatita cronică, din stadiul incipient se prezintă cu atacuri episodice de durere epigastrică, urmată de săptămâni sau luni fără durere. Durerea care persistă timp de săptămâni, în special postprandială sau recurentă la intervale scurte de timp, indică complicații locale, în special pseudochisturi. Un carcinom pancreatic trebuie întotdeauna luat în considerare. La pacienții vârstnici cu durere continuă mai puțin de 18 luni, cu pierdere în greutate și fără istoric de pancreatită, un carcinom pancreatic este mai probabil decât pancreatita cronică. Episodul de durere în pancreatita cronică este clinic și biochimic practic identic cu pancreatita acută. Este caracteristică durerea continuă spontană în epigastru, posibil cu iradiere spre stânga și în spate, persistând ore în șir până la câteva zile și adesea asociată cu vărsături. Intensitatea durerii variază de la un disconfort epigastric ușor până la durere foarte severă. Pierderea în greutate de 5-10 kg sau mai mult este aproape întotdeauna asociată cu pancreatita cronică. Meteorismul persistent de asemenea poate indica pancreatită cronică. Diareea și steatoreea se dezvoltă puțin mai târziu. Insuficiența pancreatică exocrină se apreciază prin scăderea coeficientului de absorbție a lipidelor, scăderea elastazei-1 specifice pancreatice în masele fecale și micșorarea eliminării ^{13}C în testul respirator cu trigliceride marcate. Calcificările pancreatice pot fi detectate prin radiografie simplă. Modificările parenchimului, pseudochisturi, dilatării ductului pancreatic pot fi determinate prin ultrasonografie, endosonografia, CT sau ERCP.

Obstrucția gastrică. Simptomul dominant reprezintă vărsăturile profuze. Caracteristicile patognomonice ale vărsăturilor în obstrucția gastrică sunt prezența produselor alimentare consumate cu câteva zile înainte, lipsa colorației biliare și o cantitate mică de sânge vechi (vărsături zaț de cafea). Este prezentă durerea epigastrică, în special durerea postprandială colicativă, care se ameliorează prin vărsături. Pierderea în greutate poate fi marcată. Principalele cauze ale obstrucției gastrice sunt formațiunea malignă gastrică distală, a capului pancreatic sau a duodenului proximal (rar) și edemul sau cicatrizarea ulcerărilor cronice peptice. În ultimul caz, va exista deseori un istoric de dispepsie de lungă durată. Diagnosticul clinic poate fi susținut prin demonstrarea unui plescăit de suc gastric. Acest lucru se face prin ascultarea abdomenului în timp ce se agită pacientul dintr-o parte în alta. După decomprimarea gastrică, cauza trebuie definită prin endoscopia gastrointestinală superioară și radiografia cu substanță de contrast sau în caz de compresiune externă prin tomografie computerizată.

Pneumonia cu implicarea lobilor inferiori ai plămânului este o cauză obișnuită a sindroamelor durerii abdominale, probabil legate de iritarea diafragmului, și poate fi confundată cu colecistita acută sau, rareori, cu abdomenul acut. Durerea abdominală este, ocazional, singura plângere prezentă la un pacient cu pneumonia lobului inferior.

Durerea abdominală superioară poate fi simptomul **infarctului miocardic acut**. Orice pacient cu factori de risc cardiac ar trebui să facă o electrocardiogramă.

Abcesul și infarctul splenic. Durerea din partea superioară a cadranelui stâng apare adesea din cauza bolilor splinei:

- Abcesele splenice sunt, în mod obișnuit, asociate cu febră și sensibilitate în cadranul superior stâng

- Infarctul splenic prezintă dureri severe în cadranul superior stâng. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient cu fibrilație atrială, endocardită, afecțiuni asociate emboliei periferice sau splenomagalie marcată. Durerea bruscă și sensibilitatea moderată a peretelui abdominal din cadranul superior stâng, intensificate prin excursii respiratorii și asociate de dureri de umăr (frenalgie) sunt sugestive pentru infarct splenic. Durerea circumscrișă la palpare și sunetele de frecare perisplenică, care apar după 1-2 zile, sunt criterii utile de diagnostic.
- Ruptura splenică (de exemplu, în malarie, tifosul abdominal, după traumatism) se manifestă prin durere severă în cadranul superior stâng, dureri de umăr și șoc hemoragic.

Sindroamele durerii abdominale inferioare

Apendicita acută este un aspect major în evaluarea oricărui pacient cu abdomenul acut. În apendicita acută, durerea este periombilicală și, inițial iradiază în cadranul inferior drept; ocazional, pacienții prezintă dureri abdominale epigastrice sau difuze. Durerea se situează în cadranul inferior drept atunci când inflamația apendiculară începe să implice suprafața peritoneală. Punctele dureroase la palpare depind de localizarea apendicelui, care poate fi foarte variabilă. Punctul McBurney (mijlocul liniei spinoombilicale pe dreapta) este cel mai frecvent sensibil la presiune. O altă localizare a durerii este în cadranul inferior drept sau chiar în regiunea epigastrică dreaptă (cu un apendice puternic deplasat). În poziția pelvină a apendicelui este decisivă examinarea rectală, care ar trebui să facă parte întotdeauna din examenul clinic pentru apendicita suspectată. Semnul Blumberg des este pozitiv, cu excepția perioadelor foarte timpurii și reflectă gradul de implicare peritoneală. Grețurile și vărsăturile sunt frecvente. Febra nu este în general mare, temperatura rectală fiind semnificativ mai mare decât cea axilară. Pasajul intestinal este dereglat, mai des spre constipație. Leucocitoza, de obicei, este prezentă.

Diverticulita este perforarea microscopică sau macroscopică a diverticulului. Forma necomplicată este adesea asimptomatică, fiind descoperită incidental la colonoscopie sau sigmoidoscopie. Unii dintre pacienții cu diverticulită se plâng de simptome precum crampe, balonare, flatulență și defecare neregulată. Prezentarea clinică a diverticulitei depinde de gravitatea procesului inflamator și de prezența sau lipsa complicațiilor. Durerea în cadranul inferior stâng este cea mai comună plângere în țările occidentale, care apare la 70% dintre pacienți. Riscul diverticulitei în partea dreaptă este doar de 1,5%. În contrast, patologia în partea dreaptă este mai frecventă la asiatici (reprezentând până la 75% din cazurile de diverticulită), iar pacienții afectați pot prezenta o durere în cadranul inferior drept, ceea ce duce la o diagnosticare greșită a apendicitei acute. Durerea poate fi prezentă câteva zile înainte de adresare la medic ceea ce ajută la diferențierea diverticulitei de alte cauze ale simptomelor abdominale acute. Într-un studiu, doar 17% dintr-o serie de pacienți au avut simptome pentru mai puțin de 24 de ore. O altă constatare de diagnostic utilă este că până la jumătate au avut unul sau mai multe episoade anterioare de durere similară.

Urolitiaza produce simptome când calculul trece de la pelvisul renal în uretră. Durerea este cel mai frecvent simptom și variază de la o durere ușoară și abia simțită

până la disconfort atât de intens, încât necesită spitalizare și medicamente parenterale. Durerea, în mod tipic, crește și scade în severitate și se dezvoltă în valuri sau paroxisme legate de mișcarea calculului din ureter și de spasmul ureteral asociat. Paroxismele de durere severă durează de la 20 până la 60 de minute. Locul obstrucției determină localizarea durerii. Obstrucția ureterală superioară sau renală duce la durere sau sensibilitate la nivelul flancului, în timp ce obstrucția ureterală inferioară provoacă durere care poate radia spre testiculul ipsilateral, vârful penisului sau labii. Localizarea durerii se poate schimba pe măsură ce calculul migrează; o locație variabilă a durerii poate fi înșelătoare și, ocazional, imită un abdomen acut sau un anevrism disecant. În plus, unii pacienți prezintă dureri abdominale în absența acesteia la nivelul flancului. Tomografia computerizată este standardul de aur pentru a confirma diagnosticul.

Distensia vezicii urinare. Pacienții cu obstrucția ieșirii vezicii urinare, care duce la distensia acută a vezicii urinare, cum se poate întâmpla la unii pacienți cu hipertrofie prostatică benignă, pot prezenta dureri abdominale inferioare.

Sindroamele durerii abdominale difuze reprezintă adesea o boală severă care pune viața în pericol.

Ischemia mezenterică și infarctul. Infarctul mezenteric prezintă o apariție acută și severă a durerii abdominale difuze și persistente. Ischemia mezenterică cronică se poate manifesta printr-o varietate de simptome – durere abdominală după mâncare (angina intestinală), pierdere în greutate, greață, vomă și diaree. Ischemia, care implică teritoriul celiac, provoacă durere epigastrică sau a cadranului superior drept. Ischemia și infarctul mezenteric sunt considerate importante la pacienții vârstnici cu dureri abdominale acute și la toți pacienții cu durere abdominală acută difuză. Aceste afecțiuni se dezvoltă la aproximativ VT-2% din toți pacienții cu afecțiuni gastrointestinale acute grave. Infarctul mezenteric apare, de obicei, la pacienții cu boală cardiovasculară, ischemică sau aterosclerotică cunoscută. Ischemia mezenterică poate fi o manifestare a vasculitei sistemice care implică tractul gastrointestinal. Tromboza venoasă mezenterică rareori este o cauză a durerii abdominale și poate să apară la indivizi anterior sănătoși. Angiografia sau angiografia prin rezonanță magnetică a vaselor mezenterice sau arterei celiace sunt testele de diagnosticare alese. Sigmoidoscopia poate sugera diagnosticul la pacienții cu colită ischemică, dar, de obicei, nu este necesară.

Un **anevrism al aortei abdominale** poate provoca dureri foarte severe, în special atunci când ruptura este iminentă, simptome abdominale difuze sau localizate și imita alte afecțiuni acute cum ar fi colică renală, diverticulită, pancreatită, infarct miocardic al peretelui inferior, ischemie mezenterică sau patologie biliară. Compresiunea sau ocluzia arterelor originare din anevrism determină ischemie mezenterică și/sau renală, ocazional parapareză sau embolie arterială. Un murmur sistolic poate fi detectat ocazional prin auscultare deasupra anevrismului. Diagnosticul este confirmat prin sonografie, CT sau aortografie. Cea mai frecventă cauză de anevrism aortic infrarenal la persoanele în vârstă este arterioscleroza. Patologia este de trei ori mai frecventă la bărbați, decât la femei. Simptomele sunt nedeterminate: palparea unei umflături pulsative și dureri de spate neclare. Cea mai importantă complicație este ruperea cu hemoragie în retroperitoneu, în cavitatea abdominală sau în tractul gastrointestinal, în special în a treia parte a duodenului.

Disecția aortică, care pornește de la aorta toracică, provoacă simptome abdominale în aproximativ 25% din cazuri. Tipul simptomului depinde de localizare. Hipertensiunea arterială (în ciuda unui tablou clinic asemănător șocului) și durerea epigastrică acută sunt semne ale disecției aortice. Pacientul cu anevrism aortic abdominal rupt, care supraviețuiește suficient de mult pentru a ajunge în secția de urgență, prezintă dureri abdominale sau de spate, hipotensiune arterială și o masă abdominală pulsatilă. Ruptura anevrismului provoacă, de obicei, hemoragie exsanguinantă și hipotensiune profundă și instabilă.

Ulcer peptic perforat se caracterizează prin apariția bruscă a durerii abdominale severe, generalizate, de tip peritoneal. Pacientul, este capabil să-și amintească exact momentul apariției durerii. La examinare există sensibilitate și protejare generalizată, maximală în epigastriu, rigiditate, lipsa sunetelor intestinale și matității hepatice la percuție. Diagnosticul este susținut de prezența gazului sub diafragm la o examinare radiografică în poziție verticală. O scanare CT este mai sensibilă la detectarea gazelor extraluminale (libere). Dacă este încă incert, diagnosticul poate fi precizat cu o masă gastrografină limitată sau laparoscopie.

Peritonită. Abdomenul în peritonită este foarte sensibil la presiune, distins, dureros la cea mai mică atingere. Pacienții încearcă să reducă intensitatea durerii abdominale întinzându-se, într-o poziție pe spate, cu genunchii flexați, evită orice mișcare, au respirație superficială. Durerea poate fi mai mare în apropierea organului abdominal de la care provine durerea (ca în cazul colecistitei acute), dar pe măsură ce progresează inflamația se poate răspândi rapid implicând întregul abdomen. Examenul fizic poate depista febră (temperatura rectală = 1-2°C mai mare decât cea axilară) și semne de hipovolemie (tahicardie și hipotensiune). Examenul abdominal trebuie efectuat cu ușurință, deoarece poate agrava durerea. De obicei, manevra Blumberg nu este necesară (durere severă bruscă cauzată de eliberarea rapidă a mâinii după palparea abdominală), deoarece peritonita poate fi suspectată prin palpate mai blândă. Rigiditatea pereților abdominali (protecția involuntară) poate fi prezentă ca urmare a activării receptorilor primari viscerali și cutanați ai durerii. Sunetele intestinale sunt absente la auscultare. Leucocitoza este tipică.

Obstrucție intestinală. Durerea abdominală acută, severă, difuză poate fi cauzată de obstrucția parțială sau completă a intestinului. Inițial, durerea este colicativă, severă și, de obicei, epigastrică dacă organul provine din foregut (până la a doua parte a duodenului), periombilical dacă organul își are originea de la midgut (până la inflexiunea splenică a colonului) și hipogastric dacă organul provine din hindgut (colon stâng și rect). În cazul evoluției îndelungate și dezvoltării complicațiilor cum ar fi gangrena, infecția secundară sau perforația, durerea devine continuă și difuză. Cele mai frecvente cauze la adulți sunt o hernie încarcerată, aderențe, intususcepție și volvulus; aceste sindroame reprezintă aproximativ 96% din cazuri. Ocazional, constipația severă cu impactarea fecală poate provoca obstrucția intestinului gros, la fel și carcinomul colonic obstructiv. În cazul în care pacientul se plânge de durere, de vomă și constipație, trebuie luată în considerare obstrucția intestinală. Constatările fizice ale distensiei abdominale și sensibilitatea la palpate sunt frecvente.

Dureri abdominale la populații specifice. Grupele specifice de pacienți, inclusiv femeile, persoanele în vârstă, pacienții cu SIDA, hemofili și pacienții cu anemie falcii-

formă se pot prezenta cu cauze neobișnuite de dureri abdominale sau pot prezenta manifestări neobișnuite ale tulburărilor comune.

Femei. Durerea abdominală inferioară (durerea pelviană) la femei este frecvent cauzată de tulburările organelor sexuale interne. Etiologiile majore ale durerii acute sunt: boală inflamatoare pelvină; chisturi sau formațiuni anexiale cu sângerare, torsiune sau ruptură; sarcină extrauterină; durerea uterină indusă de infecție (endometrioză) sau degenerări, de infarctul sau de torsiuni leiomiomice.

Boala inflamatorie pelvină. Durerea abdominală inferioară este simptomul crucial la femeile cu boală inflamatorie pelvină, deși caracterul durerii poate fi destul de subtil. Apariția recentă a durerii în timpul menstruației, coitusului sau în mișcările bruște poate fi singurul simptom al bolii inflamatorii pelvine; declanșarea repetată a durerii în timpul sau imediat după menstruație este deosebit de sugestivă. Durerea abdominală este, de obicei, bilaterală și rareori durează mai mult de două până la trei săptămâni. Febra este prezentă în 50% din cazuri, iar sângerarea uterină anormală apare la o treime din pacientele cu boală inflamatorie pelvină. Eliminările vaginale, uretrita, proctita și frisoanele pot fi considerate drept semne asociate, dar nu sunt nici sensibile, nici specifice diagnosticului. Prezența bolii inflamatorii pelvine este mai puțin probabilă dacă predomină simptomele care se referă la intestin sau la tractul urinar.

Patologie anexială. Chisturile și neoplasmele ovarelor, ale trompelor uterine sau ale zonei paraovariene sau paratubale pot provoca dureri din cauza rupturii, sângerării sau torsiunii. Numai dimensiunile mari, chiar și prin comprimarea structurilor adiacente, nu duc la durere acută. Noul debut al durerii de la mijlocul ciclului la femeile aflate în premenopauză sugerează prezența unui chist fiziologic (folicular sau corp luteal). Durerea imediat după actul sexual este sugestivă pentru un chist rupt. Debutul brusc al durerii severe, adesea asociat cu greața și voma, este sugestiv pentru torsiunea ovariană sau pentru un leiomiom degenerativ. Durerea acută severă, care simulează apendicita sau peritonita, poate să rezulte din perforație, infarct sau hemoragie în sau de la un neoplasm ovarian.

Durerea însoțită de febră sugerează o infecție cum ar fi boala inflamatorie pelvină, apendicita sau diverticulita, dar poate fi asociată cu torsiune (ovar sau leiomiom) sau degenerare (leiomiom). Simptomele comune ale endometriozei includ durerea pelvină cronică (care este adesea mai severă în timpul menstruației), dismenoree, dispareunie, sângerări menstruale anormale și infertilitate. Durerea acută poate apărea și din cauza rupturii unui endometriom.

Sarcina extrauterină. Durerile abdominale, anomaliile ciclului menstrual (perioada menstruală ratată sau târzie) și sângerările vaginale sunt simptomele clasice ale sarcinii ectopice. Manifestările clinice apar, în mod obișnuit, între șase și opt săptămâni după ultima menstruație normală. Semnele vitale pot dezvălui modificări ortostatice și, ocazional, febră. Constatările privind examenul fizic pot include mișcare anexială, cervicală și/sau sensibilitate abdominală, o formațiune anexială și o extindere ușoară a uterului. Examenul fizic adesea nu este remarcabil la femei cu o sarcină ectopică mică neruptă, dar un test sensibil pentru gonadotropina corionică umană va fi întotdeauna pozitiv și va servi la distingerea sarcinii ectopice de alte cauze ale durerii abdominale inferioare la femei.

Endometrioză se referă la inflamația endometrului, la căptușeala interioară a uterului. Se caracterizează prin dureri uterine, sângerări vaginale și febră. Infec-

țiile cu transmitere sexuală și procedurile ginecologice invazive sunt cele mai frecvente predecesoare ale endometritei acute în populația nonobstetrică. Infecția post-partum, de obicei după o sarcină încheiată prin naștere cezariană sau după un travaliu prelungit, sau ruptură a membranelor cu multiple examinări vaginale, este cel mai frecvent antecedent al endometritei acute la populația obstetrică.

Leiomoamele (fibroamele) cauzează adesea dureri acute din cauza degenerării sau torsiunii unei tumori pedunculate. Durerea poate fi asociată cu o febră de grad scăzut, sensibilitate uterină la palpare, leucocitoză sau semne peritoneale. Disconfortul cauzat de leiomiomul degenerat este autolimitat, durează de la câteva zile până la câteva săptămâni și răspunde la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene.

Vârstnicii. Pacienții vârstnici adesea nu prezintă semne și simptome ale bolii caracteristice persoanelor mai tinere. Acest lucru a fost ilustrat într-o revizuire retrospectivă a 231 de pacienți cu vârsta peste 64 de ani care s-au prezentat la un departament de urgență cu durere abdominală acută (mai puțin de o săptămână) netraumatică. Prezența sau absența valorilor anormale ale testelor (hemoglobină, fosfatază alcalină, AST, bilirubină, lactat și leucocitoză) nu au distins pacienții care nu au necesitat intervenții chirurgicale de cei cu boală chirurgicală; suspiciunea clinică a fost o trăsătură distinctivă mai importantă. Testele de laborator la prezentare au fost normale la 13% dintre pacienții care au necesitat o intervenție chirurgicală. Bolile biliare și obstrucția intestinului subțire au fost frecvente la pacienții vârstnici cu dureri abdominale acute.

În cea de-a doua revizuire a 168 de pacienți vârstnici, care s-au prezentat la un departament de urgență cu colecistită acută (confirmată mai târziu prin intervenție chirurgicală), 84% nu au avut nici durere în cadranul superior drept, nici în epigastric, iar 5% nu au avut deloc dureri. Simptomele comune de prezentare au fost greața (57%) și voma (38%). Mulți pacienți au fost afebrili (56%), iar 13% nu au avut febră, iar rezultatele de laborator au fost normale.

Infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Simptomele gastrointestinale și hepatobiliare sunt printre cele mai frecvente plângeri la pacienții cu HIV și cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Frecvența durerii abdominale ca simptom la pacienții cu SIDA nu este cunoscută; totuși, durerea abdominală acută este adesea o constatare gravă. La majoritatea pacienților cu SIDA, durerea abdominală este direct legată de HIV și de consecințele acestuia, dar trebuie luate în considerare și cauzele mai frecvente ale durerii abdominale la populația generală. Multe studii ale durerii abdominale la pacienții cu SIDA subliniază spectrul larg al cauzelor potențiale pentru acest simptom.

Hemofilicii pot dezvolta spontan hematoame ale peretelui intestinului, ce pot provoca simptome care imită apendicita acută. Diagnosticul de „pseudoapendicită” poate fi stabilit cu ajutorul imaginilor tomografice computerizate; uneori, intervenția chirurgicală este necesară pentru confirmarea diagnosticului.

Anemia falciformă. Pacienții cu anemie falciformă pot avea dureri abdominale ca parte a unei crize vasoocluzive. O astfel de durere poate fi dificil de diferențiat de abdomenul chirurgical acut și poate fi cauzată de afecțiuni cum ar fi coleditiiza, infarctul splenic, pancreatita, colita ischemică și tulburările genitourinare nechirurgicale. Simptomele din cadranul superior drept sunt frecvente în stabilirea implicării hepatice.

Cauzele rare ale durerii abdominale

Sindromul de comprimare a arterei celiace este o afecțiune rară care apare, în mod obișnuit, la indivizi sănătoși tineri și de vârstă mijlocie. Se prezintă ca o durere abdominală cronică, epigastrică care apare după mâncare și poate fi asociată cu un suflu epigastric și cu pierderea în greutate. Diagnosticul este sugerat prin îngustarea sau ocluzia axei celiace pe angiografie.

Sindromul coastelor dureroase este o afecțiune din ce în ce mai frecventă, caracterizată prin disconfort la nivelul inferior al pieptului sau abdomenului superior, sensibilitate de-a lungul marjelor costale și reproducerea durerii prin presiune asupra coastelor. Acest sindrom reprezintă cel puțin 3% din noile referiri la chirurgi pentru evaluarea durerii abdominale superioare. Este mai frecvent la femei, are un prognostic benign și este important să fie recunoscut și diagnosticat pentru a evita testele și tratamentele inutile. Într-o revizuire, 8 din 76 de pacienți cu sindromul coastelor dureroase au suferit o colecistectomie noncurativă.

Sindromul splinei rătăcitoare este o cauză rară de durere abdominală acută. Se observă cel mai des la adolescenți și la copii. Pacienții prezintă, în mod obișnuit, durere acută în cadranul superior stâng, asociată cu o masă abdominală. Tomografia computerizată confirmă diagnosticul.

Dureri care provin din peretele abdominal. Durerea cu originea în peretele abdominal poate fi dificil de deosebit de durerea viscerală profundă. Aceasta poate proveni dintr-o hernie, hematom sau musculatura peretelui abdominal. Herniile peretelui abdominal pot fi dificil de diagnosticat clinic, fiind necesară scanarea CT a abdomenului și a peretelui abdominal. Hematomul peretelui abdominal apare spontan sau după traume nerecunoscute. Durerile abdominale care provin din musculatura abdominală pot fi diagnosticate prin găsirea unei zone focale de sensibilitate abdominală care rămâne neschimbată sau crește odată cu contractia musculară abdominală (semnul lui Carnett).

Migrenă abdominală. La pacienții cu migrenă abdominală pot apărea dureri abdominale recurente. Acești pacienți suferă, de obicei, de dureri de cap tipice de migrena, deși pacienții ocazionali prezintă doar simptome gastrointestinale.

Gastroenterita eozinofilă este o afecțiune rară cu simptome variabile, inclusiv dureri abdominale, greață, vomă și diaree. Semnele și simptomele sunt legate de stratul (straturile) și de nivelul intestinului implicat în infiltrarea eozinofilă: mucoasă, mușchi și/sau subseroză. Diagnosticul este suspectat la pacienții cu dureri abdominale, cu diaree și cu eozinofilie periferică; poate fi confundat cu sindromul intestinului iritabil.

Apendagita epiploică este o afecțiune benignă și autolimitată a apendicelor epiploide care apare secundar trombozei torsionale sau trombozei venoase spontane a unei vene de drenaj. Pacienții se prezintă, cel mai frecvent, cu dureri abdominale acute. Simptomele pot imita un abdomen acut, determinând frecvent pacienții să fie diagnosticați greșit ca având apendicită acută sau diverticulită.

Sindromul Fitz-Hugh-Curtis sau perihepatita este o cauză a durerii în cadranul superior drept la femeile tinere. Apare la aproximativ 10% dintre pacienții cu boală inflamatorie pelvină cauzată de *Chlamydia trachomatis* sau *Neisseria gonorrhoeae*. Examinarea fizică arată, de obicei, o sensibilitate crescută a cadranului superior.

Febra mediteraneană familială. Manifestările tipice ale febrei mediteraneene familiale sunt atacurile recurente de durere severă (serozitei la una sau mai multe locații) și febră, care durează de la una până la trei zile și apoi se rezolvă spontan. Între atacuri, pacienții se simt bine. Durerea și febra sunt abrupte și ajung la maxim la scurt timp după debut, deși unii pacienți au tendința de a avea o ușoară componentă prodromală stereotipică a atacurilor lor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Beeson M.S. Splenic infarct presenting as acute abdominal pain in an older patient. *J Emerg Med* 1996; 14 (3): 319-322.
2. Bengiamin R.N., Budhram G.R., King K.E., Wightman J.M. Abdominal Pain. În: Marx JA, ed. *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice*, ed.7. Philadelphia, PA: Mosby, 2010: 159-169.
3. Bugliosi T.F., Meloy T.D., Vukov L.F. Acute abdominal pain in the elderly. *Ann Emerg Med* 1990; 19 (12): 1383-1386.
4. Fischer M.G., Farkas A.M. Diverticulitis of the cecum and ascending colon. *Dis Colon Rectum* 1984; 27 (7): 454-458.
5. Gavin R. Budhram, Rimon N. Bengiamin. Abdominal pain. <https://clinicalgate.com/abdominal-pain-4/> (accesat 20.12.2019).
6. Kamin R.A., Nowicki T.A., Courtney D.S., Powers R.D. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2003; 21 (1): 61-72.
7. Mary B. Fishman, Mark D. Aronsan. Differential diagnosis of abdominal pain in adults. <https://www.scribd.com/document/97457458/Differential-Diagnosis-of-Abdominal-Pain-in-Adults> (accesat 20.12.2019)
8. Pearigen P. Unusual causes of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14:593-613.
9. Purcell, T. Nonsurgical and extraperitoneal causes of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 1989; 7 (3): 721-740.
10. Schneider T.A., Longo W.E., Ure T., Vernava A.M., 3rd Mesenteric ischemia. Acute arterial syndromes. *Dis Colon Rectum* 1994; 37 (11): 1163-1174.
11. Silen W. (ed) *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen: 20th Edition*. NY: Oxford University Press, 2000, 268 p.
12. Snell R.S. *Clinical anatomy for medical students*, 6th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000, 898 p.
13. Thuluvatn P.J., Connolly G.M., Forbes A., Gazzard B.G. Abdominal pain in HIV infection. *Q J Med* 1991; 78 (287): 275-285.
14. Woodwell D.A., Cherry D.K. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary *Adv Data*. 2004; 26 (346): 1-44.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ ȘI COMPLICAȚIILE EI

Definiție

Hipertensiunea portală (HTP) este un sindrom clinic definit prin creșterea patologică a presiunii în circulația portală la valori mai mari de 10-15 mmHg sau 15-20 cmH₂O (se pot atinge valori de 40-55 cmH₂O sau 30-40 mmHg). Valorile normale ale presiunii în sistemul portal sunt de 8-10 mmHg sau 10-14 cmH₂O în cazul determinării prin puncție splenică, și 5-8 mmHg sau 7-10 cmH₂O în cazul măsurării prin cateterism direct al venei portă cu cateter blocat în circulația postsinusoidală. Presiunea portală poate fi estimată indirect prin gradientul de presiune venoasă hepatică (HVPG) – gradientul dintre presiunea venoasă hepatică (WHVP) și presiunea venoasă hepatică liberă (FHVP). Un gradient de presiune venoasă hepatică normală este mai mic de 5 mmHg. HTP clinic semnificativă este atunci când HVPG este mai mare de 10–12 mmHg.

Fiziopatologie

Circulația în sistemul venos portal este guvernată de următoarele legi fiziologice:

I. Legea lui Ohm, în conformitate cu care în orice sistem vascular presiunea (P) este direct proporțională cu volumul fluxului sangvin (V) și rezistența opusă acestui flux (R): $P = V \times R$

II. Legea lui Poiseuille din mecanica fluidelor ne permite exprimarea rezistenței opuse la fluxul sangvin prin: $R = 8 \times \eta \times L / \pi \times r^4$, unde η este coeficientul de vâscozitate, L – lungimea vasului, r – raza vasului (conform formulei raza vasului este cea mai importantă variabilă).

În cazul sistemului portal, cel mai important factor al rezistenței la fluxul sangvin îl reprezintă ficatul. În condiții fiziologice, rezistența opusă de ficat fluxului sangvin portal este aproape nulă. În condiții patologice, rezistența la flux poate fi localizată oriunde în sistemul venos și anume:

- prehepatic (vena splenică sau vena portă),
- intrahepatic (presinusoidal, sinusoidal și postsinusoidal)
- posthepatic (vene suprahepatice, vena cavă inferioară).

Fluxul sangvin reprezintă, conform legii lui Ohm, cel de-al doilea factor potențial implicat în creșterea presiunii în sistemul portal. Fluxul sangvin portal depinde de doi factori: debitul cardiac și rezistența arteriolară splanhnică. Deci, creșterea presiunii în sistemul portal se poate dezvolta din cauza:

- rezistenței crescute la flux prin obstrucție pe traiectul venei porte, creșterii rezistenței intrahepatice sau la nivelul venelor hepatice;
- creșterii fluxului hepatic;
- ambelor mecanisme.

III. Tensiunea parietală sau tensiunea exercitată pe peretele vascular (T) este un factor determinant în realizarea efracției variceale însoțită de sângerare digestivă, care poate fi exprimată prin legea lui Laplace: $T = P \times r / \Theta$, unde P este presiunea fluidului din vas, r – raza vasului, Θ – grosimea peretelui vascular.

Clasificare

Clasificarea etiologică a HTP este reprezentată în conformitate cu localizarea rezistenței crescute la fluxul portal:

- I. HTP prehepatică (presinusoidală extrahepatică):
 - tromboza și flebita venei porte (piletromboza și pileflebita), și a venei splenice
 - anomalii congenitale ale venei porte (atrezii, stenoze, agenezii)
 - cavernomul portal
 - compresiuni ale venei porte sau invazii tumorale
 - fistule arteriovenoase hepatoportale
 - creșterea fluxului venei splenice (splenomegalia)
- II. HTP intrahepatică presinusoidală:
 - schistosomiaza
 - hepatita cronică activă
 - fibroza hepatică congenitală
 - hipertensiunea portală idiopatică
 - boli mielo- și limfoproliferative
 - colangita biliară primitivă
 - sarcoidoza
 - factori toxici (arsen, clorură de vinil)
 - sindromul Felty
- III. HTP intrahepatică sinusoidală:
 - ciroza hepatică
 - fibroza perisinusoidală (hipervitaminaza A, 6-mercaptopurina, azatioprina)
 - hiperplazia nodulară regenerativă
 - boala Wilson
- IV. HTP intrahepatică postsinusoidală:
 - boala venoocluzivă
 - hepatita alcoolică (tip scleroză hialină centrovenulară)
 - hemocromatoza
- V. HTP posthepatică (postsinusoidală extrahepatică)
 - sindromul Budd-Chiari (tromboza venei hepatice sau venei cave inferioare)
 - malformații congenitale și tromboza venei cave inferioare
 - compresiuni ale venelor hepatice sau venei cave inferioare, sau invazii tumorale
 - pericardita constrictivă
 - afecțiunile valvei tricuspide
 - insuficiența cardiacă cronică congestivă

Manifestări clinice

Semnele inițiale ale HTP se caracterizează prin manifestări dispeptice, flatulență, scaune instabile, dureri în epigastru, în hipocondriul stâng și drept, în regiunile iliace, senzație de plenitudine a stomacului după mâncare. Manifestările târzii includ splenomegalie, hipersplenism, ascită, varice ale esofagului și ale secțiunii

cardiace a stomacului, sindromul hemoragic. Manifestările clinice ale HTP depind, în mare măsură, de maladia de bază. Pot fi evidențiate câteva semne caracteristice HTP independent de nivelul de obstacol:

I. Splenomegalia este cel mai elocvent semn al HTP. Inițial reprezintă un mecanism de compensare, având în vedere că splina este o supapă pentru sistemul venos portal. De regulă, splenomegalia are dimensiuni moderate, însă rareori atinge dimensiuni enorme (ca în bolile hematologice). Deseori apare hipersplenismul hematologic, exprimat prin scăderea trombocitelor, leucocitelor și eritrocitelor. Nu există un raport absolut direct între gradul de HTP, dimensiunile splinei și gradul de hipersplenism.

II. Circulația colaterală portocavă este rezultatul deschiderii anastamozelor portocave (esofagiană, rectală, parietală din regiunea ombilicală, retroperitoneale) cauzată de creșterea presiunii în sistemul portal. La examinarea fizică sunt vizibile venele dilatate ale peretelui abdominal anterior, uneori trunchiurile venoase lărgite par să se extindă de la ombilic („capul de meduză”). Apariția varicelor esofagogastrice, hemoragiilor digestive superioare și inferioare, encefalopatiei portalhipertensive sunt consecințele dezvoltării circulației colaterale portocave. Uneori, primul semn al HTP este hemoragia din varice esofagiene sau hemoroidale. Sângerarea începe brusc, fiind predispusă la recidive, și se dezvoltă rapid anemia posthemoragică acută.

III. La unii pacienți, ascita este sindromul inițial principal și reprezintă acumularea de lichid în cavitatea peritoneală. Apariția ascitei la pacienți cu HTP cronice cirotice este asigurată de un mecanism complex: hipoalbuminemie, presiune hidrostatică crescută în sistemul port, retenție hidrosalină prin stimulare simpato-renino-angiotensin-aldosteronică, baraj limfatic prin remanierile morfopatologice ale parenchimului hepatic și creșterea presiunii în sistemul cav, consecutiv deschiderii șunturilor portosistemice. Ascita poate apărea și în caz de HTP presinusoidală declanșată de un episod hemoragic digestiv cu hipoalbuminemie consecutivă. Ascitele devin, detectabile clinic atunci când au fost acumulate cel puțin 500 ml. Majoritatea pacienților observă o creștere relativ recentă a volumului abdominal și apariția edemelor periferice. Ca urmare a pierderii concomitente de masă musculară, ascita nu este întotdeauna însoțită de o creștere a greutateii totale a pacienților. Întinderea flancurilor și apariția în ele a zonei de submatitate este o metodă fizică destul de fiabilă pentru detectarea ascitei.

IV. Gastropatia portalhipertensivă, numită de unii autori și gastropatie congestivă, fiind parte componentă a unei entități mai cuprinzătoare denumite „vasculopatie intestinală portalhipertensivă”, cauzată de ectazia capilarelor și venulelor stratului mucos și submucos, de edem și de hiperplazie a mucoasei. Reprezintă unele modificări endoscopice (în forma ușoară cu trei aspecte endoscopice: aspect mozaicat (tip „piele de șarpe”), aspect hiperemic (tip vărgat) și aspect de „rash” scarlatiniform; în forma severă cu două aspecte endoscopice: spoturi hemoragice difuze și sângerare gastrică difuză) și histologice apărute în mucoasa și submucoasa gastrică la pacienții cu HTP. Gastropatia portală apare mai des la ciroza hepatică decât la HTP de altă genă.

V. Sindromul hepatopulmonar se caracterizează prin dereglări ale schimbului gazos, hipoxemie arterială și vasodilatație intrapulmonară în lipsa unei patologii

primare cardiopulmonare la pacienții cu hepatopatii severe și HTP. Se depistează șunturi intrapulmonare prin fistule arteriovenoase, ramurile periferice ale arterelor pulmonare sunt dilatate și pe pleure apar chiar steluțe vasculare. Pereții venelor mici și ai capilarelor sunt îngroșați prin colagenizare, ceea ce reduce transferul gazos.

VI. Hipertensiunea portopulmonară se întâlnește la aproximativ 2% dintre pacienți cu ciroze hepatice și HTP (vedeți mai jos).

VII. Circulația sistemică hiperdinamică, caracterizată prin debit cardiac crescut și vasodilatare arterioară splanhnică, este întâlnită mai frecvent în HTP cirogenă.

HTP, din cauza blocului prehepatic, apare la o vârstă tânără. Destul de des pacienții au în anamneză febră intermitentă, boli inflamatoare ale cavității abdominale, traume abdominale, malarie și tuberculoză. Obiectiv, cel mai des apreciem splenomegalie, hipersplenism și vene dilatate ale esofagului. Ficatul nu este mărit. HTP prehepatică se dezvoltă, de obicei, lent, uneori cu multiple hemoragii esofagogastrice.

Pacienții cu bloc intrahepatic au istoric de boli hepatice anterioare, intoxicație cronică. Primele „simptome” ale HTP sunt sindromul dispeptic persistent, flatulența, scaunul instabil și pierderea în greutate. Varicele esofagiene cu hemoragie posibilă și ascită sunt simptome tardive. Spre deosebire de forma prehepatică, în HTP cu bloc intrahepatic prima sângerare din vene dilatate este, adesea, fatală. Ficatul, este mărit, dar poate fi și redus ca mărime. Splenomegalia este, aproape întotdeauna, prezentă.

Tabloul clinic al blocului posthepatic depinde, în mare măsură, de boala de bază. Se observă hepatomegalie severă și splenomegalie moderată. Forma posthepatică a HTP se manifestă prin dezvoltarea timpurie și rapidă a ascitei, nesusceptibilă terapiei diuretice și însoțită de dureri semnificative în ficat.

Complicațiile hipertensiunii portale:

- Ascita refractară
- Encefalopatia hepatică
- Hemoragiile digestive superioare și inferioare (variceale, hemoroidale)
- Peritonita bacteriană spontană
- Sindromul hepatorenal
- Hidrotoraxul hepatic
- Sindromul hepatopulmonar
- Hipertensiunea portopulmonară
- Cardiomiopatia cirogenă

Evaluare

Explorări de laborator:

– explorări hematologice: pot evidenția hipersplenism (mai ales pe seria trombocitară, mai rar pe leucocitară), modificare a probelor de coagulare în caz de afectare a funcției hepatice (hipocoagulabilitate);

– explorări biochimice (teste de apreciere a funcționalității hepatice, posibil modificate numai în cazul sediului hepatic al afecțiunii ce duce la HTP): sindrom de citoliză hepatocitară (transaminaze crescute), sindrom de insuficiență hepatică

(hipoalbuminemie, hipofibrinogenemie, hipoprotrombinemie), sindrom de colestază (bilirubină, gamaglutamiltranspeptidază, fosfatază alcalină etc.), sindrom imunoinflamator (VSH, probe de disproteinemie), modificările ionogramei (hiponatremie cu capital sodic crescut, hipopotasemie) și acido-bazice (alcaloză mixtă cu predominanță metabolică);

– analiza lichidului ascitic. Paracenteza abdominală este cel mai important mijloc de diagnostic al cauzei formării ascitei. Este adecvat să prelevezi lichid ascitic la toți pacienții cu ascită cu debut nou, precum și la toți cei internați cu ascită, deoarece există o prevalență de 10% până la 27% de infectare a lichidului ascitic ulterior. Macroscopic, majoritatea lichidului ascitic rezultat din HTP este galben și limpede. Turbiditatea ridică posibilitatea unor procese infecțioase, în timp ce un aspect lăptos este observat în cazul ascitei chiloase. Nuanța roșie a lichidului crește posibilitatea malignității dacă paracenteza a fost atraumatică. Lichidul ascitic pancreatic este de culoare brună. Despre etiologia infecțioasă, ca și despre peritonita bacteriană spontană (SBP), vorbește numărul neutrofilelor > 250 de celule per mcl, ce reprezintă > 50% din numărul total de leucocite din lichidul ascitic. Ascita chiloasă poate produce creșteri ale numărului de limfocite ascitice. Gradientul albuminei serice / ascitice (SAAG) furnizează informații importante despre cauza ascitei și permite diferențierea ascitei cauzate de HTP de ascita care nu este legată de creșterea presiunii în sistemul portal (vezi Figura 21.1). Dacă acesta este de 1,1 g/dl sau mai mare, pacientul poate fi diagnosticat cu HTP cu o precizie de 97%. Cauzele ascitei cu gradient înalt pot fi ciroza, hepatita alcoolică, ascita cardiacă, metastazele hepatice masive, sindromul Budd-Chiari, tromboza venei portale, boala venoocluzivă, steatoza hepatică gravidică acută, mixedemul. În schimb, un gradient de < 1,1 gdl semnifică ascite care nu sunt cauzate de HTP. Ascita cu gradient scăzut de albumină poate rezulta din carcinomatoză peritoneală, tuberculoză, boală pancreatică sau biliară, sindrom nefrotic sau boli ale țesutului conjunctiv.

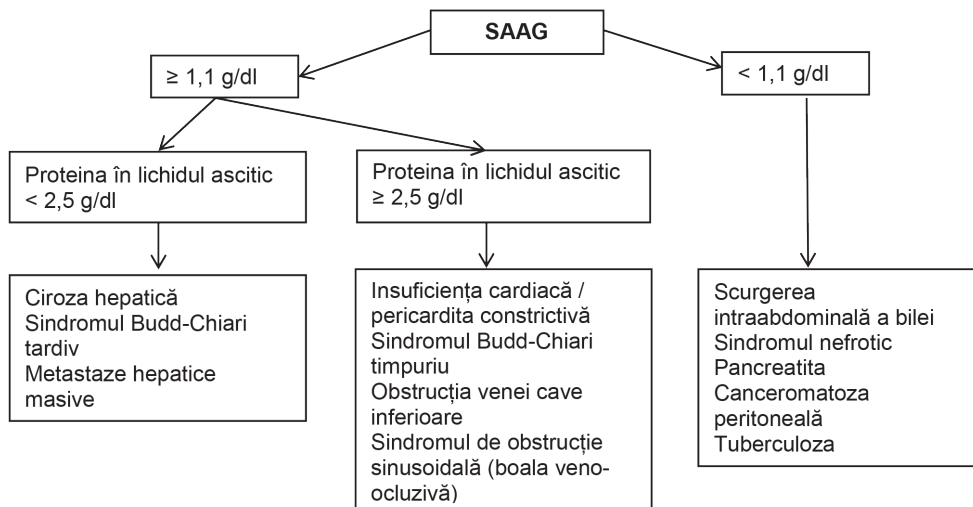


Figura 21.1. Algoritm pentru diagnosticul diferențial al ascitei în funcție de gradientul de albumină ser-ascită

Explorarea instrumentală a pacienților cu HTP include aplicarea atât a metodelor neinvazive, cât și a celor invazive. Dintre **metodele neinvazive** cele mai utile sunt următoarele:

- Radiografia abdominală pe gol (poate detecta calcificări la nivelul hilului hepatic, sugerând existența unei tromboze portale vechi).
- Examinarea radiologică baritată (vizualizarea varicelor esofagogastrice).
- Metodele radioizotopice se folosesc din ce în ce mai rar din cauza înlocuirii lor cu metode mai informative, performante și lipsite de factori nocivi (ecografia cu Doppler Color, rezonanța magnetică nucleară).
- Ecografia și Dopplerografia. Utilizarea ultrasunetului contribuie foarte mult la stabilirea diagnosticului de bază. Ecografia ficatului determină modificările de volum, de ecostructură, de formă, modificările capsulei hepatice, modificările în arhitectura vaselor intrahepatice.
- *Modificările ecografice sugestive pentru diagnosticul de HTP sunt următoarele:*
 - dilatarea sistemului vascular portal (diametrul venei porte > 13 mm, venei splenice > 10 mm, venei mezenterice superioare > 10 mm). Nu există un paralelism perfect între diametrul venei porte, gradul presiunii portale și dezvoltarea varicelor esofagogastrice;
 - vizualizarea colateralelor portosistemice (de exemplu, vena paraombilicală recanalizată);
 - reducerea sau abolirea complianței sistemului portal în timpul mișcărilor respiratorii;
 - splenomegalia;
 - scăderea vitezei sângelui în vena portă și inversările de flux (în condiții fiziologice fluxul sangvin la nivelul venei porte este unidirecțional și are un sens hepatopet). Recanalizarea venei paraombilicale determină o creștere a vitezei portale;
 - lipsa de răspuns a vitezei și a debitului sangvin portal în condiții postprandiale;
 - tromboza portală;
 - îngroșarea pereților veziculei biliare peste 4 mm;
 - prezenta lichidului în cavitatea abdominală (ascita).

Ultrasonografic pot fi apreciate și semnele cauzelor de HTP ca în tromboza venei portă sau splenice, în lumenul lor fiind vizibile structuri de diferite densități, uneori o transformare cavernoasă a venei portă; îngustarea lumenului venei într-o zonă mică când are loc compresiunea din exterior; pentru blocul intrahepatic, pe lângă semnele generale ale HTP, este caracteristică și amputația ramurilor intrahepatice periferice ale venei portă; în HTP posthepatic – creștere semnificativă a diametrului venelor hepatice, creștere moderată a diametrului venei portă și splenice, posibil și ocluzia venei cave inferioare deasupra confluenței venelor hepatice.

- Tomografia computerizată, la fel ca și ecografia, vizualizează atât ficatul, cât și colateralele ce apar în HTP, dar este superioară ecografiei și performantă în cazul pacienților obezi sau meteorizați.
- Rezonanța magnetică nucleară este performantă ca și tomografia computerizată, însă este superioară în aprecierea permeabilității vasculare.
- Endoscopia digestivă superioară esofagogastroduodenală permite vizualizarea varicelor esofagogastrice, semnelor de gastropatie portal hipertensivă, riscului crescut de sângerare variceală.

Metodele invazive sunt foarte informative, însă au riscuri destul de importante și, deseori, fatale pentru pacienții supuși acestor investigații:

- Splenoportografia radiologică constă în injectarea produsului de contrast în parenchimul splenic. Metoda este agresivă și cu risc crescut pentru pacient. Imaginile obținute sunt de bună calitate, utile în evaluarea circulației colaterale perisplenice și a traiectului venei splenice. Este indicată în suspiciunea de HTP prehepatică.
- Manometria portală se poate realiza prin puncție percutană transhepatică cu introducerea unui cateter fin prin care se fac măsurătorile necesare.
- Presiunea venoasă hepatică se poate măsura prin introducerea unui cateter prin jugulară, lăsat întâi liber și apoi blocat într-o venă hepatică. Presiunea venoasă hepatică blocată (PVHB) este crescută în HTP prin obstacol sinusoidal și postsinusoidal, fiind normale în formele presinusoidale.
- Prin cateterizarea pe calea arterei femurale a trunchiului celiac se poate realiza o angiografie selectivă cu substanță de contrast, urmărindu-se și faza venoasă, în timpul căreia apar și căile derivative portosistemice, în funcție de debitul lor.
- Debitmetria portală se poate realiza prin injectarea intravenoasă a unei substanțe (bromsulfontaleina sau indocianina verde), concomitent cu cateterizarea venelor hepatice și determinarea lor la acest nivel, calculându-se fluxul sangvin hepatic real.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL COMPLICAȚIILOR SINDROMULUI DE HIPERTENSIUNE PORTALĂ

Etiologia **hemoragiilor digestive superioare (HDS)** este diversă. Cauzele pot fi esofagiene, gastrice, duodenale; hemoragiile pot proveni din canalele biliare (hemobilie) sau din ductul pancreatic (wirsungoragie). Un grup de afecțiuni sunt răspunzătoare de circa 50-60% din HDS. Este vorba despre gastroduodenite și boala ulceroasă gastrică sau duodenală. Dintre cauzele esofagiene, cele mai frecvente ar fi: varicele esofagiene (în cadrul HTP din ciroza hepatică), esofagitele erozive, ulcerul esofagian, tumorile benigne și maligne, diverticuli și din cauze iatrogene (biopsii).

Hemoragie variceală. Vena portă hipertensivă este decomprimată prin deviere a până la 90% din fluxul portal prin colaterale portosistemice înapoi la inimă, ceea ce duce la dilatarea vaselor esofagiene. Aceste vase sunt localizate, în mod obișnuit, la joncțiunea gastroesofagiană, unde se află subiacentele mucoasei și sunt prezente ca varice gastrice și esofagiene. Varicele se formează atunci când HVPG depășește 10 mm Hg. De obicei, nu sângerează dacă HVPG nu depășește 12 mm Hg. Pacienții cu hemoragie variceală se prezintă cu hematemeză și/sau melenă. Hemoragia variceală este asociată cu rate mari de mortalitate.

Criteriile semnificative pentru aprecierea riscului crescut de sângerare din varicele esofagiene la fibroesofagogastroscoapie includ: culoarea varicelor (albă sau albastră); prezența semnelor roșii („red signs”), inclusiv a spoturilor, liniilor roșii, spoturilor hematochistice și roșeții difuze; forma varicelor (varice drepte sau tortuoase); localizarea varicelor (în 1/3 distală esofagiană, 1/3 medie sau/și 1/3 superioară) și prezența esofagitei asociate. 50% dintre pacienții cu varice esofagogastrice dezvoltă hemoragia digestivă superioară.

Clasificarea endoscopică a varicelor esofagiene după Dagradi:

- gradul I – varice de 1-2 mm lărgime și 1-2 mm elevație față de mucoasă ce apar numai în timpul manevrei Valsalva;
- gradul II – varice permanente de 2-4 mm lărgime și 2-4 mm elevație;
- gradul III – varice de 4-6 mm;
- gradul IV – varice de 6-8 mm;
- gradul V – varice care oclud complet lumenul esofagian.

Gastropatia portal hipertensivă, deși extrem de frecventă la pacienții cu HTP, este o cauză neobișnuită de sângerare semnificativă la acești pacienți. Atunci când gastropatia portal hipertensivă este singura cauză a sângerării, aceasta se realizează prin scurgerea difuză sangvină prin mucoasa fără alte leziuni, cum ar fi varicele, pentru a explica sângerarea gastrointestinală și anemia. Mucoasa este friabilă și există probabilitatea înaltă de sângerare din cauza rupturii vaselor ectatice. Severitatea gastropatiei este legată de nivelul presiunii portale, de nivelul de rezistență vasculară hepatică și de gradul de reducere a fluxului sangvin hepatic.

Diagnosticul diferențial cu hemoragia pulmonară. Hemoragia alveolară este cauzată de sângerare din microcirculația pulmonară și poate fi asociată cu leziuni sau inflamații neutrofile ale capilarelor sau cu o capilarită, de obicei atunci când este asociată cu procese vasculare sau vasculitice de colagen, sindromul Goodpasture (anticorpii anti-glomerulari circulați pot reacționa încrucișat cu membranele capilarelor alveolare, rezultând în hemoragie alveolară). Prezentarea simptomelor poate include tuse și hemoptiză, dar hemoragia în spațiile alveolare poate duce la anemie marcată cu deficit de fier și dispnee la efort, chiar și în absența hemoptizei. În funcție de gradul și cronicitatea hemoragiei pulmonare, rezultatele examinării pot include paloare, raluri uscate la inspir, semne de consolidare sau detresă respiratorie. Hemoragia pulmonară recentă este prezentată pe radiografie ca o umbră centrală care poate traversa fisurile cu apariția unei bronhograme aeriice. Cu toate acestea, chiar și hemoragia pulmonară, suficientă pentru a reduce concentrația de hemoglobină, poate provoca doar modificări radiografice minore sau tranzitorii, iar acestea nu pot fi cu încredere distinse radiologic de alte cauze de umbră alveolară (în special edem, infecție). Cel mai sensibil indicator al hemoragiei pulmonare recente este o absorbție crescută de monoxid de carbon inhalat.

Diagnosticul diferențial cu hemoragia nazală (epistaxis). Epistaxisul este hemoragia din nară, cavitatea nazală sau nazofaringe. Notați durata, severitatea hemoragiei și partea sângerării inițiale. Întrebați despre epistaxis anterior, hipertensiune arterială, boli hepatice sau alte boli sistemice, istoric familial, vânătași ușoare sau sângerare prelungită după proceduri chirurgicale minore. Episoadele recurente de epistaxis, chiar dacă sunt autolimitate, ar trebui să ridice suspiciunea pentru patologia nazală semnificativă. Utilizarea medicamentelor, în special a acidului acetilsalicilic și a altor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), warfarinei, heparinei, ticlopidinei și dipiridamolului ar trebui documentate, deoarece acestea nu numai că predispun la epistaxis, dar îngreunează tratamentul. Efectuați examinarea metodică a cavității nazale. Introduceți ușor un specul nazal și răspândiți narisul pe verticală. Aceasta permite vizualizarea majorității surselor de sângerare anterioare. Aproximativ 90% din hemoragii pot fi vizualizate în porțiunea anterioară a cavității nazale. Epistaxisul masiv poate fi confundat cu hemoptizia sau hematemeza. Scurgerea de

sânge din nazofaringele posterior confirmă o sursă nazală. O sursă de sângerare posterioară este sugerată prin eșecul vizualizării unei surse anterioare, hemoragie din ambele nare și prin vizualizarea scurgerii sângelui în faringele posterior.

În 80-85% din cazuri, **ascita** este legată de prezența bolii cronice a ficatului. Ascita cardiacă, carcinomatoza peritoneală și ascita „mixtă” care rezultă din ciroză și o a doua boală reprezintă 10-15% din cazuri. Cauzele mai puțin frecvente ale ascitei includ metastaza hepatică masivă, infecție (tuberculoză, infecție cu *Chlamydia*), pancreatită și boală renală (sindrom nefrotic). Cauzele rare ale ascitei includ hipotiroidismul și febra mediteraneană familială. Evaluarea atentă a pacientului, incluzând antecedentele clinice, examenul fizic și paracenteza diagnostică, trebuie efectuate pentru a determina cauza ascitei. În lichidul ascitic trebuie să fie determinat numărul de celule și nivelul de albumină cu determinarea simultană a albuminei serice pentru a determina gradientul de albumină serică / ascitică. La pacienții cu ascită, din cauza patologiei cronice a ficatului, lichidul ascitic este seros, având mai puțin de 3 g/dl de proteină (în mare parte albumină) și un gradient de albumină între serum și lichidul ascitic de $\geq 1,1$ g/dl, concentrația de sodiu în urină este scăzută. Ascita refractară poate fi stabilită când are loc reducerea masei corporale a pacientului < 200 g per zi, timp de 7 zile, pe fundalul unui regim hiposodat, asociat cu terapia diuretică în doze maxime și/sau reducerea excreției sodiului urinar; recidivarea ascitei după paracenteza terapeutică; ineficacitatea diureticelor din cauza apariției complicațiilor și imposibilitatea stabilirii dozei eficiente.

Diagnosticul diferențial cu ascita în insuficiența cardiacă. Este o complicație comună și tardivă a insuficienței cardiace. Simptomele și semnele asociate includ: edeme dure cu semnul „godeului” pozitiv, dispneea, distensia venelor jugulare și hepatomegalia. De asemenea, putem să apreciem prezența reflexului hepatojugular și a semnelui Kussmaul pozitiv (creșterea paradoxală a presiunii venelor jugulare în timpul inspirului).

Diagnosticul diferențial cu ascita de etiologie renală. Ascita în sindromul nefrotic reprezintă o cauză rară de ascită la adulți și este determinată, în primul rând, de hipoalbuminemie pronunțată. Manifestările includ: proteinurie masivă ($> 3,5$ g/24h), hipoalbuminemie, hiperlipidemie și edeme pronunțate (anasarca), uneori creșterea în greutate și urina spumoasă. Complicațiile pot include: evenimente tromboembolice, infecții și hipertensiune arterială. Principalele cauze ale sindromului nefrotic includ: glomeruloscleroza segmentară focală, nefropatia membranoasă, malignitățile și diabetul zaharat. Diagnosticul se bazează pe analiza urinei și, uneori, pe o biopsie a rinichilor. Sindromul edematos nefrotic apare, inițial, în partea inferioară a corpului (cum ar fi picioarele) și pe pleoape. În fazele tardive se extinde la cavitățile pleurale și la peritoneu, și se poate chiar dezvolta într-o anasarca generalizată.

Ascita nefrogenă este o stare caracterizată prin prezența ascitei la un pacient cu stadiul final al bolii cronice renale. Nici cauza exactă și nici patogeneza formării ascitei nu sunt suficient cercetate. Pacienții se prezintă frecvent cu hipertensiune arterială, ascită moderată până la masivă, edem minimal al extremităților, cașexie și istoric de hipotensiune arterială asociată dializei. Lichidul ascitic este, de obicei, un exsudat. Opțiunile de tratament sunt limitate, iar prognosticul grav.

Dializa peritoneală ambulatorie continuă este o formă iatrogenă de ascită, care profită de vascularizarea bogată a peritoneului parietal pentru a promova eliminarea

toxinelor endogene și pentru a controla echilibrul fluidelor. Urina se poate acumula în cavitatea abdominală la nou-născuți sau ca urmare a traumei sau a transplantului renal la adulți.

Diagnosticul diferențial cu ascita în malignitate care, în majoritatea cazurilor, semnifică boala avansată și este asociată cu un prognostic negativ. Mecanismul de formare a ascitelor depinde de localizarea tumorii. Carcinomatoza peritoneală produce exsudarea fluidului proteic în cavitatea peritoneală, în timp ce metastazele hepatice sau malignitatea hepatică primară induc ascite, probabil prin producerea HTP, fie din ocluzia vasculară de către formațiune, fie a fistulelor arteriovenoase din interiorul tumorii. Ascitele asociate malignității la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente sunt rezultatul carcinomului hepatocelular (HCC) și nu a metastazelor hepatice. Dezvoltarea ascitei poate fi primul indiciu al unui HCC primar.

Ascita este o complicație obișnuită a anumitor afecțiuni maligne, incluzând cancerul ovarului, sânului, colonului, plămânilor, pancreasului și ficatului. Limfomul poate fi complicat de ascita chilosă. Nu există un singur test de laborator (altul decât citologia fluidului ascitic pozitiv) care să poată face diagnosticul de ascite legate de malignitate. Diagnosticul se bazează pe stabilirea clinică, analiza lichidului ascitic și testele imagistice. Testarea serului pentru nivelele CA 125 nu este recomandată în calitate de metodă de confirmare, deoarece rezultatele pot fi înșelătoare și pot duce la o concluzie greșită. Diagnosticul de cancer ovarian ar trebui făcut pe baza citologiei. La pacienții cu HTP, cu metastaze hepatice masive, de ciroză cu carcinom hepatocelular sau de sindromul Budd-Chiari malign, gradientul seric-ascitic al albuminei este $\geq 1,1$ g/dl.

Diagnosticul diferențial cu ascita în malabsorbție. Hipoalbuminemia ca urmare a malabsorbției cronice a proteinelor sau a pierderii de proteine în lumenul intestinal provoacă edem periferic. Obstrucția extensivă a sistemului limfatic, așa cum este observată în limfangiectazia intestinală, poate duce la pierderea proteinelor și, ca rezultat, la ascită.

Diagnosticul diferențial cu ascita în sepsis care este, de obicei, o parte a poli-serozitei, inclusiv pleurezia bilaterală și revărsatul pericardic (15% dintre pacienți), probabil din cauza scăderii activității de opsonizare a lichidului ascitic. Este importantă detectarea unei infecții focale suspectate clinic, a prezenței unei infecții focale clinice oculte și complicațiilor sepsisului și șocului septic.

Diagnosticul diferențial cu ascita pancreatică, care se dezvoltă ca o complicație a pancreatitei acute severe, a ruperii canalului pancreatic în pancreatita acută sau cronică, sau a scurgerii unui pseudochist pancreatic. Ciroza preexistentă este diagnosticată la mulți pacienți cu ascită pancreatică ce poate fi complicată prin infecție sau revărsat pleural pe partea stângă.

Peritonita bacteriană spontană este o complicație la pacienții cu ciroză și cu ascită. Se presupune că lichidul peritoneal este infectat cu bacterii din sânge sau din sistemul limfatic, sau din translocarea bacteriilor prin peretele intestinal. Infecția apare, de obicei, cu acumularea semnificativă de lichide. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pneumococcus* sunt cele mai frecvente microorganisme izolate în SBP, anaerobii reprezentând factorul causal în 1% din cazuri. Peritonita bacteriană spontană (PBS) este o infecție a fluidului ascitic preexistent, fără dovezi pentru o sursă secundară intraabdominală, cum ar fi un organ interior perforat (de exemplu,

stomac). Printre manifestările clinice se numără: febra, durerea abdominală, dereglarea pasajului intestinal, sensibilitatea abdominală și starea mentală alterată. Unii pacienți sunt asimptomatici și prezintă doar anomalii ușoare de laborator. Diagnoza se bazează pe aprecierea în lichidul ascitic a numărului absolut de neutrofile de 250 celule/mcl sau mai mare, concentrație de proteine de 1 g/dl sau mai mică și a culturii bacteriene pozitive. Concentrația de proteine mai mică de 1 g/dl în lichidul ascitic preexistent reprezintă factorul de risc pentru dezvoltarea PBS.

Encefalopatia hepatică (EH) se referă la totalitatea manifestărilor sistemului nervos central în insuficiența hepatică. În insuficiența hepatică acută există o schimbare caracteristică bruscă a conștiinței, cu o presiune intracraniană crescută și edem cerebral masiv, care poate duce la hernie cerebrală și deces. Insuficiența hepatică cronică se caracterizează prin tulburări nervoase, de la activitatea mentală inadecvată până la confuzie, comă și convulsii. Un semn destul de des întâlnit în encefalopatia hepatică este flapping tremor sau asterixis. Asterixisul se manifestă prin mișcările de flexiune-extensiune în articulații, mai ales în articulațiile carpiene și metacarpiene, asociate cu mișcări laterale ale falangelor. Se demonstrează prin fixarea antebrațului și hiperflexia dorsală a mâinii. De asemenea pot apărea diferite grade de pierdere a memoriei, asociate cu schimbări de personalitate, cum ar fi: euforie, iritabilitate, anxietate și lipsă de îngrijorare cu privire la aspectul personal și la sine. Vorbirea poate fi afectată și pacientul nu poate să efectueze anumite mișcări intenționate. Encefalopatia poate progresa până la rigiditatea de decerebrare, comă adâncă terminală. Encefalopatia hepatică se dezvoltă la aproximativ 10% dintre persoanele cu șunturi portosistemice.

Amoniacul este considerat un factor patogen major în dezvoltarea encefalopatiei hepatice. La 90% dintre pacienții cu EH, nivelul amoniacului din sânge este ridicat. O funcție deosebit de importantă a ficatului este conversia amoniacului, un produs al metabolismului proteinelor și aminoacizilor, în uree. Ionul de amoniu este produs în abundență în tractul intestinal, în special în colon, prin degradarea bacteriană a proteinelor luminales și a aminoacizilor. În mod normal, acești ioni difuzează în sângele portal și sunt transportați la ficat, unde sunt transformați în uree, înainte de a intra în circulația generală. Când sângele din intestin ocolește ficatul sau ficatul nu reușește să transforme amoniacul în uree, amoniacul se deplasează direct în circulația generală și, de acolo, în circulația cerebrală. Encefalopatia hepatică poate să se agraveze după o masă bogată în proteine. Factorii care precipită EH sunt hemoragia gastrointestinală, peritonita bacteriană spontană, insuficiența renală, abuzul de diuretice, utilizarea sedativelor și tranchilizantelor, constipațiile. Diagnosticul necesită detectarea semnelor sugestive de EH la un pacient cu insuficiență hepatică severă și/sau șuntarea portosistemică, care nu are cauze alternative evidente ale disfuncției cerebrale. Recunoașterea factorilor de precipitare pentru EH susține diagnosticul. Diagnosticul diferențial trebuie să ia în considerare tulburările comune care modifică nivelul conștiinței.

Manifestările neurologice ale EH nu sunt specifice, de aceea, tulburările concomitente trebuie considerate ca o sursă suplimentară de disfuncție a sistemului nervos central la orice pacient cu boală hepatică cronică. Cele mai importante sunt disfuncția renală, hiponatremia, diabetul zaharat, sepsisul, deficiența de tiamină (encefalopatia Wernicke) și sângerările intracraniene remarcabile. Simptomele

neurologice sunt observate la 21-33% dintre pacienții cu ciroză și sepsis, și la 60-68% dintre cei cu șoc septic. Cazurile rare, dar dificile, pot fi consecința bolii Wilson. Pacienții cu alcoolism și fără boli hepatice clinice prezintă deficite în memoria episodică, în memoria de lucru, în funcția executivă și abilități motorii scăzute. Pacienții cu ciroză biliară primară și colangită sclerozantă primară pot prezenta oboseală severă și afectarea atenției, concentrației și funcției psihomotorii, indiferent de gradul bolii hepatice.

Diagnosticul diferențial în encefalopatia uremică care se dezvoltă la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică când rata de filtrare glomerulară estimată (EGFR) scade și rămâne sub 15 ml/min. Manifestările acestui sindrom variază de la simptome ușoare (de exemplu, fatigabilitate, oboseală) până la semne severe (de exemplu, convulsii, comă). Severitatea și progresia depind de rata scăderii funcției renale, simptomele fiind mai grave la pacienții cu leziuni renale acute. Manifestările clinice ale encefalopatiei uremice includ oboseală, labilitatea emoțională, slăbiciune musculară, stare generală de rău, vărsături, cefalee, sindromul picioarelor neliniștite, asterixis, polineurite, scăderea funcției cognitive, modificări ale stării mentale, crampe musculare, convulsii, dezorientare, confuzie, stupoare și comă.

Diagnosticul diferențial în encefalopatia alcoolică. Etanolul exercită efectele prin interacțiuni cu membrana celulară. Modificările membranelor celulare afectează indirect funcționarea proteinelor asociate membranei, care funcționează în calitate de canale, transportatori, enzime și receptori. Studiile sugerează că etanolul manifestă asemănări biochimice și clinice cu benzodiazepinele și cu barbituricele. Pacientul cu intoxicație acută cu etanol poate prezenta simptome care variază de la vorbire înclinată, ataxie și dezorientare până la comă, care poate duce la depresie respiratorie și moarte. Nivelul de etanol poate fi măsurat prin teste de sânge, de urină, de salivă sau respirație. Concentrația toxică depinde de toleranța și de consumul individual, deși nivelurile mai mari de 300-400 mg/dL pot fi fatale din cauza depresiei respiratorii. La concentrații de alcool din sânge mai mari de 250 mg/dl, pacientul este, de obicei, în risc de comă. Copiii și adulții fără experiența utilizării alcoolului pot prezenta o toxicitate severă la concentrații de alcool din sânge mai mici de 100 mg/dl, în timp ce alcoolicii pot demonstra o afectare semnificativă numai la concentrații mai mari de 300 mg/l

Consumul de alcool poate fi cauza polineuropatiei alcoolice, care are un debut insidios și îndelungat, dar unele cazuri sunt asociate cu apariția bruscă, rapid progresivă. Cazurile severe de neuropatie alcoolică pot duce la apariția simptomelor proximale în extremitățile inferioare și distale în extremitățile superioare. Pacienții cu neuropatie alcoolică se prezintă cu un istoric al consumului cronic de alcool și cu un debut insidios de parestezii, disestezii sau slăbiciuni în extremitățile inferioare. Cea mai frecventă acuză sunt paresteziile la nivelul picioarelor și a degetelor de la picioare. Treptat aceste simptome progresează proximal și simetric. Mai puțin frecvent, pacienții prezintă un debut mai rapid și mai acut de simptome.

Sindromul de retragere a etanolului poate fi observat la pacientul dependent de etanol în decurs de 8 ore de la ultima utilizare excesivă de alcool, concentrațiile de alcool din sânge depășind 200 mg/dl. Simptomele constau în tremor, greață și vărsături, creșterea tensiunii arteriale și ritmului cardiac, transpirații paroxistice, depresie și anxietate.

Diagnosticul diferențial în coma hipoglicemică caracterizată printr-o reducere a concentrației de glucoză în plasmă până la un nivel care poate induce simptome sau semne precum starea mentală modificată și/sau stimularea sistemului nervos simpatic. Această afecțiune apare din anomalii ale mecanismelor implicate în homeostaza glucozei. Nivelul de glucoză, la care un individ devine simptomatic, este foarte variabil (< 2,7mmol/l sau 50 mg/dl). Revedeți cu atenție tratamentul și istoricul tratamentului pentru cauze potențiale ale hipoglicemiei (de exemplu, medicamente noi, utilizarea insulinei sau ingestia unui agent hipoglicemiant oral). Simptomele neurogene sau neuroglicopenice ale hipoglicemiei pot fi clasificate după cum urmează: simptomele neurogene (adrenergice) (activarea simpatoadrenală), inclusiv transpirația, tremorul, tahicardia, anxietatea și senzația de foame. Simptome neuroglicopenice: slăbiciune, oboseală sau amețeli; comportament inadecvat (uneori confundat cu ebrietatea), dificultăți de concentrare; confuzie; vedere încețoșată și, în cazuri extreme, comă și moarte.

Diagnosticul diferențial în coma diabetică. Este o stare metabolică complexă, dezordonată, caracterizată prin hiperglicemie, cetoacidoză și cetonurie. Simptomele hiperglicemiei asociate cu cetoacidoza diabetică (CAD) pot include poli-dipsia și poliuria crescute. Starea de rău, slăbiciunea generală și fatigabilitatea de asemenea pot fi prezentate ca simptome ale CAD. Greața și voma apar, de obicei, și pot fi asociate cu dureri abdominale difuze, cu scăderea apetitului și cu anorexia. Un istoric de pierdere rapidă în greutate este un simptom la pacienții nou-diagnosticați cu diabet zaharat tip 1. Pacienții pot prezenta antecedente de nerespectare a terapiei cu insulină sau injecții cu insulină ratate din cauza vărsăturilor sau din motive psihologice. Conștiința poate fi alterată sub formă de dezorientare ușoară sau confuzie. Deși însăși coma este neobișnuită, poate apărea atunci când afecțiunea este neglijată sau dacă deshidratarea sau acidoza este severă.

Diagnosticul diferențial la pacienții cu accident vascular cerebral cu hemoragie intracerebrală este mai probabil decât cu accident vascular cerebral ischemic, însoțit mai des de dureri de cap, de stare mentală alterată, de convulsii, de greață și de vărsături și/sau hipertensiune arterială marcată. Dar niciuna dintre aceste descoperiri nu face distincție fiabilă între accidentul vascular cerebral hemoragic și ischemic. Pentru stabilirea diagnozei este importantă aprecierea deficitelor neurologice focale. Tipul de deficit depinde de zona creierului implicată. Dacă este implicată emisfera dominantă (de obicei stângă), poate rezulta un sindrom format din: hemipareză dreaptă, pierdere hemisenzorială dreaptă, preferința privirii stângi, tăierea câmpului vizual drept și afazia. Dacă este implicată emisfera nondominantă (de regulă cea dreaptă), poate rezulta un sindrom format din: hemipareză stângă, pierdere hemisenzorială stângă, preferință a privirii drepte, îngustarea câmpului vizual stâng. Investigația instrumentală de elecție în accidentele cerebrale este tomografia computerizată fără contrast sau imagistica prin rezonanță magnetică.

Diagnosticul diferențial cu hiponatremie. Concentrația serică de sodiu și osmolaritatea serică sunt menținute sub control precis prin mecanisme homeostatice. Hiponatremia este semnificativă fiziologic atunci când indică o stare de hiposmolaritate extracelulară și tendința apei libere de a trece din spațiul vascular în cel intracelular. Edemul celular este bine tolerat de majoritatea țesuturilor, mai puțin în limitele rigide ale oaselor calvariei. Prin urmare, manifestările clinice ale hiponatremiei

miei sunt legate, în principal, de edemul cerebral. Atunci când concentrația serică de sodiu scade lent, pe o perioadă de câteva zile sau săptămâni, creierul este capabil să se compenseze prin extrudarea soluțiilor și fluidului în spațiul extracelular. Extrudarea compensatorie a soluțiilor reduce fluxul de apă liberă în spațiul intracelular, iar simptomele sunt mult mai ușoare pentru un anumit grad de hiponatremie. Numărul și severitatea simptomelor cresc odată cu gradul de hiponatremie și cu rapiditatea cu care se dezvoltă. Atunci când nivelul seric de sodiu scade treptat, pe o perioadă de câteva zile sau săptămâni, pot fi atinse niveluri de sodiu de până la 110 mEq/l cu simptomatologie minimă. În schimb, o scădere echivalentă a nivelului seric de sodiu pe parcursul a 24-48 de ore poate duce la edem cerebral sever, comă sau hernie a trunchiului cerebral. Simptomele variază de la anorexie ușoară, cefalee și crampe musculare până la modificarea semnificativă a stării mentale, incluzând confuzie, obnubilare, comă sau stare epileptică.

Hidrotoraxul hepatic este definit ca prezența unei revărsări pleurale la un pacient cu ciroză și fără bolii cardiopulmonare subiacente. Rezultă din mișcarea lichidului ascitic în spațiul pleural prin defecte în diafragm, de obicei pe partea dreaptă. Tratamentul pentru hidrotorax hepatic include diuretice și restricție de sodiu. Pacienții, care nu răspund la terapia conservatoare, pot necesita toracenteze terapeutice repetate sau TIPS. Cel mai important aspect al managementului este evaluarea transplantului de ficat. Tuburile toracice nu trebuie plasate la pacienții cu hidrotorax hepatic deoarece pot duce la epuizarea masivă de proteine și de electroliți, la infecție, la insuficiență renală și la sângerare.

Sindromul hepatopulmonar este confirmat de:

- Patologia ficatului
- Prezența platipneei și ortodeoxiei (dispnee care apare sau se accentuează la schimbarea poziției din decubit dorsal în ortostatism din cauza scăderii marcante a saturației cu oxigen a sângelui arterial în poziția ortostatică și este îmbunătățită prin luarea poziției culcate)
- Creșterea gradientului alveolar-arterial în timpul respirației aerului din încăperea, ceea ce sugerează un șunt de la dreapta la stânga
- Dovada dilatării vasculare intrapulmonare (confirmate prin ecocardiografie îmbunătățită prin contrast).

Fluxul sangvin este rapid prin astfel de vase dilatate, oferind un timp inadecvat pentru difuzarea oxigenului și duce la nepotrivirea ventilație-perfuzie și șunturi de la dreapta la stânga, manifestându-se ca hipoxie. Hipoxia și dispneea rezultată apar, mai degrabă, într-o poziție verticală, decât în poziția culcată, deoarece gravitația agravează nepotrivirea ventilație-perfuzie. Patogenia sindromului hepatopulmonar este neclară, deși s-a postulat că ficatul bolnav nu poate elimina vasoconstrictoare precum endotelina-1 sau poate produce unele vasodilatatoare, cum ar fi NO. Pacienții cu acest sindrom au un prognostic mai rău decât cei fără sindrom hepatopulmonar.

Hipertensiune portopulmonară. Hipertensiunea pulmonară asociată HTP se referă la prezența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu HTP. Nici prevalența, nici severitatea hipertensiunii portopulmonare nu pare să coreleze cu gradul de HTP. Pacienții cu hipertensiune portopulmonară se pot prezenta cu oboseală, dispnee, edem periferic, dureri toracice și sincopă. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt

dispneea la efort și degetele hipocratice. Pare să depindă de HTP concomitentă și de vasoconstricția pulmonară excesivă și remodelarea vasculară. Diagnosticul poate fi sugerat prin ecocardiografie și confirmat prin cateterism cardiac drept. Pacienții cu hipertensiune portopulmonară moderată până la severă sunt greu de tratat cu terapia medicală, iar mortalitatea perioperatorie cu transplant hepatic este crescută.

Sindromul hepatorenal se referă la o insuficiență renală funcțională, uneori observată în stadiile avansate ale insuficienței hepatice cu ascită. Se caracterizează prin azotemie progresivă, niveluri crescute de creatinină serică și oligurie. În ciroza hepatică, inițial apare congestia în sistemul venos portal, ca urmare a îngustării patului vascular în interiorul ficatului. Presiunea hidrostatică în capilare crește și cantități excesive de lichid sunt filtrate în cavitatea abdominală (ascită). Din cauza permeabilității ridicate la proteine a sinusoidului hepatic, proteinele plasmatică se pierd și în spațiul extracelular. În ciroza hepatică, pierderea parenchimului hepatic și cantitatea crescută de sânge care trece din circulația portală direct în circulația sistemică, scurtcircuitul ficatului, aduce aceste substanțe în circulația sistemică fără obstacole. Mediatorii au un efect vasodilatator direct, în timp ce endotoxinele exercită un efect vasodilatator prin stimularea expresiei sintazei oxidului de azot. Aceasta poate duce la scăderea tensiunii arteriale, provocând stimulare masivă simpatică, iar împreună cu hipovolemia, duc la diminuarea perfuziei renale și, prin urmare, la scăderea ratei de filtrare glomerulară. Fluxul redus de sânge favorizează eliberarea de renină și, astfel, formarea de angiotensină II, de aldosteron și de hormon antidiuretic (ADH). ADH-ul și aldosteronul cresc reabsorbția tubulară a apei și a clorurii de sodiu (pierderea de potasiu), iar rinichii excretă volume mici de urină concentrată (oligurie).

Cardiomiopatia cirotică este o afecțiune cardiacă care se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică. Se caracterizează prin reacția sistolică afectată la stresul fizic, disfuncția diastolică și anomalii electrofiziologice. Insuficiența receptorului β -adrenergic, creșterea cannabinoidelor endogene, prezența cardiosupresorilor precum oxidul de azot și citokinele inflamatorii sunt mecanismele presupuse de disfuncția sistolică. Activarea sistemului renină-angiotensină cardiacă și retenția de sare au un rol major în dezvoltarea hipertrofiei cardiace și a funcției diastolice afectate. Prelungirea intervalului QT are loc ca urmare a deranjării fluidității membranei și a defectului canalului ionic. Diagnosticul corect al acestei afecțiuni previne complicațiile insuficienței cardiace excesive după proceduri, cum ar fi șuntul portosistemic intrahepatic transjugular și transplantul hepatic. Diagnosticul de cardiomiopatie cirotică este stabilit în absența cardiomiopatiilor de altă origine.

Pentru diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice cu fracție de ejeție normală în repaus au fost propuse:

- examinarea funcției sistolice. Pacienții au documentat o reacție neclară la volum și provocare posturală, exerciții fizice sau perfuzie farmacologică;
- examinarea funcției diastolice. Diagnosticul de disfuncție diastolică a ventriculului stâng poate fi obținut prin imagistica Tissue Doppler (TDI)
- examinarea anomaliilor electrofiziologice:
 - prelungirea intervalului QT corectat electrocardiografic;
 - decuplarea electromecanică care este o sincronie între sistola electrică și cea mecanică (sistola electrică este mai lungă la pacienții cu ciroză);

- incompetența cronotropă este incapacitatea inimii de a crește proporțional ritmul cardiac ca răspuns la stimuli (exercițiu, înclinare, paracenteză, infecții și agenți farmacologici).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alessandria C., Ozdogan O., Guevara M. et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-9.
2. Gaines D.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. In *Liver International*, 2004, vol. 24(5), p. 397-401.
3. Gerbes A.L., Liver cirrhosis and kidney. *Dig. Dis* 2016; 34: 387-90.
4. Herve P., Le Pavec J., Sztrymf B., et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006, vol. 21(1), p. 141-159.
5. Hourani J.M., Bellamy P.E., Tashkin D.P., et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *American Journal of Medicine*, The, 2002, vol. 90(6), p. 693-700.
6. Laine L. Acute and chronic gastrointestinal bleeding. In: Feldman M., Sleisinger M.H., Scharshmidt B.F., eds. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998: 198-218.
7. Piano S., Rosi S., Maresio G. et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013; 59: 482-9.
8. Rodríguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. In *New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 358(22), p. 2378-2387.
9. Runyon B.A., AASLD Practice Guideline Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49(6): 2087
10. Tsien C.D., Rabie R., Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013; 62:131-7.
11. Wiesner R., Edwards E., Freeman R. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.
12. Wong F., Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 382-91.

CONSTIPAȚIA

Definiție

Constipația este una dintre cele mai frecvente tulburări gastrointestinale cronice la adulți. Într-un studiu epidemiologic din anul 1997 privind constipația, care a evaluat 10018 persoane, 12% dintre bărbați și 16% dintre femei au îndeplinit criteriile pentru constipație. Anual, constipația reprezintă 2,5 milioane de vizite la medic și 92000 spitalizări în Statele Unite ale Americii. Constipația este privită de medici ca simptom minor, deși pentru unii pacienți constipația compromite calitatea vieții, funcționarea socială și capacitatea de a desfășura activitățile zilnice.

Criteriile universale pentru definirea constipației nu au fost stabilite. Sensul termenului „constipație” este interpretat diferit de către personalul medical și de pacienți. Un criteriu general acceptat în rândul medicilor este frecvența redusă a defecațiilor, mai puțin de trei evacuări intestinale pe săptămână asociate cu scaunele dure. Pacienții pot determina constipația ca scaune dure, dureri sau dificultăți asociate cu defecația sau pot asocia constipația cu simptome generalizate, cum ar fi stare de rău. În clinică este important să se facă distincția între constipația acută și constipația cronică (cu durată mai mare de trei luni).

Clasificare

Tipuri de constipație:

- I. *Constipația primară*: consecință a reglării dezordonate a funcțiilor neuromusculare coloretale și anoretale, precum și a funcției neuroenterice creier-intestin.
 - Tulburări funcționale de defecație:
 - Defecație dissinergică: contracția paradoxală sau relaxarea inadecvată a mușchilor pelvisului în timpul încercărilor de defecare (disfuncție pelviană)
 - Constipație din cauza tranzitului încetinit: propulsie defecatorie inadecvată (forțe propulsive inadecvate în timpul tentativelor de defecație)
 - Sindromul intestinului iritabil-constipație (SII-C).
- II. *Constipație secundară*: constipație secundară unei alte stări, cum ar fi dieta, medicamente sau afecțiuni comportamentale, endocrine, metabolice, neurologice și primare ale colonului (stricTURă, cancer, fisură anală, proctită).

Fiziopatologie

Clasificația fiziopatologică a constipației:

I. Constipația de transport. Este produsă de atonia (hipotonia) colonului sau, mai frecvent, de hipersegmentarea (hipertonie) acestuia.

Constipația atonică implică colonul drept și este mai des întâlnită la pacienți cu mixedem, hipopotasemie, diabet zaharat, la persoanele însărcinate, cu cașexie sau pe fond de administrare a medicamentelor.

Medicamentele care pot diminua peristaltismul intestinal:

- Antacidele (hidroxid de aluminiu și carbonat de calciu)
- Antocolinergice
- Antispastice
- Antidepresive triciclice
- Psihotrope
- Suplimente cu fier și cu calciu
- Anticonvulsivante
- Antalgie (în special opiacee – codeina, morfina, loperamida – și antiinflamatoarele nesteroidiene)
- Diuretice
- Antiparkinsoniene
- Antihipertensive (în special blocante ale canalelor de calciu, clonidina)
- Simpatomimetice
- Colesteramina
- Sulfat de bariu
- Agenți chimioterapeutici (în special alcaloizi de vinca)

Constipația spastică se realizează prin înmulțirea contracțiilor segmentare nepropulsive, cu adâncirea incizurilor interhaustrale și creșterea presiunii în spațiile haustrale. Acest tip de constipație domină la nivelul colonului descendent și sigmei, și survine în hipertonia vagală, saturnism, intoxicația cu opiacee sau în procesele iritative de vecinătate.

II. Constipația de evacuare. Refuzul de a răspunde impulsului de evacuare rectală (*având motivație socială sau psihologică*) provoacă unde antiperistaltice ce transportă conținutul intestinal deasupra zonei reflexogene sigmoido-rectale. Refuzul repetat de a răspunde va fi urmat de ștergerea reflexului și instalarea dischineziei rectale. Aceasta apare și în cazul hipertoniilor anale reflexe produsă de leziunile anale (anită, fisuri anale, ulceratii, fistule, hemoroizi trombozați) sau de afecțiuni din vecinătate (anexite, prostatită, inflamații). Abuzul de clisme („intestinul clistic”) sau a supozitoarelor cu scop laxativ pot de asemenea contribui la perturbarea reflexului de defecare.

III. Constipația de retenție. Se instalează în cazul anomaliilor de volum ale colonului și rectului (megacolon, dolico colon, megarect). Acestea pot fi congenitale sau dobândite (consecutiv retenției fecale cronice). Evacuarea spontană poate surveni chiar și la 2-3 săptămâni. Megarectul se poate asocia cu constituirea fecalomului.

IV. Constipația prin obstrucție. Se observă în stenozele coloretale și anale (polipi, tumori, boala Crohn, compresiuni, angulații bruște la nivelul unghiului splenic sau hepatic). În boala Hirschprung (aganglionoză), absența celulelor ganglionare ale plexurilor intramurale submucoase determină absența reflexului recto-anal inhibitor: sfincterul anal intern nu se relaxează consecutiv distensiei rectale, ci adesea se contractă, perturbând evacuarea rectală („achalazia anală”). Constituirea megacolonului contribuie la agravarea constipației.

V. Constipația prin deficit de rezidii. Se atestă atunci când conținutul intestinal este redus sub limita stimulării motilității: consumul de alimente cu conținut redus în fibre vegetale (fibrele, nefiind digerate și suferind un proces de hidratare în colon, măresc volumul conținutului intestinal) și bogate în hidrați de carbon rafinați (care

nu au grad ridicat de absorbție). Hidrații de carbon rafinați favorizează dezvoltarea unilaterală a florei microbiene din colon, realizând un dezechilibru între flora de fermentație și cea de putrefacție, cu eliberarea de acizi grași organici volatili, iritanți pentru zona anorectală. Spasmele din această zonă vor împiedica evacuarea totală a conținutului rectal. În calitate de factor de agravare în cazul dat poate fi consumul în exces al unor alimente bogate în tanine (afine), mucilagii (orez), calciu (brânză) ce favorizează de asemenea constipația. Reducerea globală a aportului de alimente (post, cură de slăbire etc.) duce la lipsa de stimulare a peristalticii colonului (mișcărilor de transport în masă devin mai rare și mai scurte).

Manifestări clinice generale ale constipațiilor

Scaunul de constipație are consistență dură, este fragmentat sau fecalom. Uneori acoperit cu sânge provenind de la hemoroizi sau fisuri anale, care fac dureroasă defecația și prin contracții reflexe accentuează constipația. Prezența sângelui și a durerii la defecație pot fi însă manifestarea unei boli organice, reprezentând cauza și nu consecința constipației.

Constipația poate evolua timp îndelungat fără simptome. În perioada manifestă se atestă: dureri abdominale, în flancuri sau epigastriu (mai frecvent la nivelul colonului stâng), cu caracter colicativ, însoțite de balonări care cedează prompt după emisia de scaun. Dereglarea defecației se manifestă prin tenesme, eforturi de evacuare ineficiente sau senzația evacuării incomplete, disconfort sau dureri direct legate de defecație și care cedează prompt după aceasta. Sunt prezente și simptomele dispeptice: inapetență, anorexie, senzație de plenitudine, grețuri, vărsături, dispepsie biliară, pirozis, disfagie, sațietate precoce.

LISTA BOLILOR CE NECESITĂ DIFERENȚIERE ÎN CAZUL PREZENȚEI SINDROMULUI DE CONSTIPAȚIE

Tabelul 22.1

Cauze ale constipației

I. Stări fiziologice Sarcina Factori alimentari: • Utilizarea insuficientă a fibrelor • Utilizarea redusă a lichidului • Malnutriție Stilul de viață sedentar	III. Condiții metabolice Hipopotasemia Hipercalcemia Uremia Lapte-alcalin sindrom Porfirie
II. Condiții endocrine Hipotiroidismul Diabetul zaharat Hiperparatiroidismul Hipopituitarismul Carcinomatosis Feocromocitom Glucagonoma • Rectocele	IV. Condiții imunologice Boala celiacă Fibroza chistică V. Farmacologice (vezi mai sus) VI. Patologii intestinale Patologii anorectale: • Fisuri anale sau perianale • Stenoza anală • Prolaps rectal Accidente vasculare cerebrale

Continuare

<ul style="list-style-type: none"> • Hemoroiți trombozați Patologii ale colonului: <ul style="list-style-type: none"> • Diverticuloza • Colita ischemică • Terapia cu radiații • Adenocarcinomul • Pseudoobstrucția • Megacolonul • Megarectul idiopatic VII. Sindromul colonului iritabil VIII. Condiții sistemice Scleroza sistemică Insuficiența renală IX. Condițiile miopaticice Amiloidoza Sclerodermia Dermatomiozita Distrofia miotonică X. Condiții psihologice Depresia Anorexia nervoasă Bulimia nervoasă XI. Condiții neurologice – SNC Scleroza multiplă Boala Parkinson	Paraplegia Trauma Tumorile Tumori de cauda equina Meningocelele Tabele dorsalis Sindromul Shy-Drager XII. Condiții neurologice – periferice Neuropatia autonomă Disfuncția autonomă Boala Hirschsprung Boala Chagas Hipoganglioneza Neoplazia multiplă endocrină, tip 2B Boala Von Recklinghausen XIII. Constipație cronică idiopatică Tranzitul intestinal încetinit Disfuncția pelviană <ul style="list-style-type: none"> • Rectocele • Enterocele • Cistocele • Prolapsul uterin • Traumatismul pelvian • Menopauza fără înlocuirea estrogenului
--	---

Evaluare

O investigație aprofundată a constipației poate fi indicată pentru unul din următoarele două motive:

1. Pentru a se exclude o boală sistemică sau o tulburare structurală a intestinului;
2. Pentru a elucida procesul patofiziologic de bază atunci când constipația nu răspunde la un tratament simplu.

Constipația acută este mai des asociată cu boala organică decât constipația de lungă durată. Pacienții, care prezintă constipație cu debut brusc, în special la vârsta înaintată, trebuie cercetați pentru a exclude o stenoză colonică, cum ar fi carcinomul sau boala diverticulară. Durerea abdominală și creșterea balonării sunt indici suplimentari ai unei obstrucții mecanice a intestinului. Polipii pot provoca simptome similare, fie urmare a obstrucției, fie acționând ca un punct focal pentru intususcepție. Problemele intraintestinale, cum ar fi stricturile inflamatorii (de exemplu, boala Crohn) sau corpurile străine ingerate pot provoca constipație acută, la fel ca și boala extraintestinală (în special tumorile urogenitale). Cauzele suplimentare ale constipației acute, identificate prin interogare detaliată, includ patologia anală (fisura anală), medicamente (opioace, antidepressive triciclice, anticolinergice, antiacide cu calciu), modificări bruște ale stilului de viață (călătorii), diete (produse cu conținutul scăzut de fibre) sau activități (spitalizare). Este important să se stabilească

dacă pacientul are un istoric sau semne și simptome de tulburare neurologică, endocrină sau metabolică. Pacientul trebuie să fie întrebat despre „semnele alarmante” care sugerează prezența unei tulburări organice gastrointestinale care stă la bază. Semnele alarmante importante includ dureri abdominale, greață, crampe, vărsături, pierderea neintenționată a greutatei de 4,5 kg sau mai mult, melenă, sângerare rectală, durere rectală, febră, anemie feriprivă și antecedente familiale de cancer de colon.

Constipația care datează din perioada neonatală poate sugera boala Hirschsprung (aganglionozis congenital), în timp ce simptomele care datează din perioada antrenamentului la toaletă sau de la începutul copilăriei pot sugera megarectum sau reținere a scaunului. Constipația severă (cu o frecvență de defecare mai mică de o dată pe săptămână) la femeile tinere din adolescență sau care au avut o intervenție chirurgicală pelvină poate indica inerție colonică. Un istoric de traumatism obstetric la paciente poate sugera disfuncția planșetului pelvian. La pacienții mai în vârstă, constipația progresivă poate indica un neoplasm colorectal sau o structură diverticulară.

Criteriile Roma IV privind tulburările intestinale funcționale

Criterii de diagnosticare a constipației funcționale (criterii îndeplinite pentru ultimele trei luni cu debut de simptome cu cel puțin șase luni înainte de diagnosticare):

- Trebuie să includă două sau mai multe dintre următoarele:
 - Încordare în cel puțin 25% din defecații
 - Scaune dure sau zgrunțuroase în cel puțin 25% din defecații
 - Senzația evacuării incomplete în cel puțin 25% din defecații
 - Senzația obstrucției / blocării anorectale a cel puțin 25% din defecații
 - Manevre manuale pentru a facilita cel puțin 25% din defecații (de exemplu, evacuarea cu ajutorul degetelor, sprijinirea / fixarea planșeului pelvian)
 - Mai puțin de trei defecări pe săptămână.
- Scaunele libere sunt rareori prezente fără utilizarea de laxative.
- Există criterii insuficiente pentru sindromul intestinului iritabil (IBS).

Criterii de diagnosticare pentru IBS-constipație:

- Dureri abdominale recurente, în medie cel puțin o zi pe săptămână în ultimele trei luni, asociate cu două sau mai multe dintre următoarele:
 - Îmbunătățirea stării după defecare
 - Debutul asociat cu o schimbare a frecvenței scaunului
 - Debutul asociat cu o modificare a formei (aspectului) scaunului
- Criteriile îndeplinite pentru ultimele trei luni cu debutul simptomelor cu cel puțin șase luni înainte de diagnosticare.

Criterii de diagnosticare pentru tulburări de defecare funcțională (criterii îndeplinite pentru ultimele trei luni cu debutul simptomelor cu cel puțin șase luni înainte de diagnosticare):

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de diagnosticare pentru constipația funcțională.
- În timpul încercărilor repetate de a defeca, trebuie să existe cel puțin două dintre următoarele:

- Dovada evacuării dereglate, pe baza testului de expulzare a balonului sau a imagisticii
- Contractia inadecvată a mușchilor planșeului pelvian (sfincterului anal sau puborectal) sau relaxarea presiunii bazale a sfincterului în stare de repaus mai puțin de 20%, determinată prin manometrie, imagistică sau electromiografie
- Forțe propulsive inadecvate, evaluate prin manometrie sau imagistică
 - i) Defecația dissinergică. Contractie necorespunzătoare a planșeului pelvian sau o relaxare mai mică de 20% a presiunii bazale a sfincterului în stare de repaus cu forțe propulsive adecvate în timpul încercării de defecare.
 - ii) Propulsie defecatorie inadecvată. Forțe propulsive inadecvate, cu sau fără contractie necorespunzătoare, sau o relaxare mai mică de 20% a presiunii bazale a sfincterului în timpul încercării de defecare.

Examinarea fizică. Palparea abdominală poate dezvălui mase fecale la pacienții tineri cu afectare rectală sau colon spastic fragil la un pacient tânăr, anxios, cu sindrom de colon iritabil. O masă abdominală cruntă poate indica un neoplasm colonic. Examenul rectal de asemenea este important. Perineul trebuie să fie inspectat la prezența unor fisuri anale dureroase, fistule, abcese sau neoplasm local. Trebuie să fie apreciată prezența descendenței perineale din cauza slăbiciunii planșeului pelvian, a prolapsului hemoroid, rectocel, prolapsului uterin sau rectal.

Testele diagnostice. Utilizarea testelor de laborator și imagisticii colorectale este adecvată atunci când constipația persistă și nu răspunde la tratamentul conservator sau când se suspectează o anumită tulburare. Testele de laborator pot include un număr complet de celule sangvine, hormon de stimulare tiroidiană, proteina C-reactivă, calciu, glucoză, potasiu și creatinină. Scaunul trebuie testat pentru sânge ocult.

Sigmoidoscopia flexibilă și colonoscopia sunt excelente pentru identificarea leziunilor care îngustează sau blochează intestinul. Colonoscopia, dacă este disponibilă, este examinarea de alegere la pacienții adulți cu constipație care prezintă anemie feriprivă, un test guaiac al scaunului pozitiv sau o rudă de gradul întâi cu cancer de colon. O examinare alternativă este clisma cu bariu și sigmoidoscopia flexibilă, o combinație care poate demonstra caracteristici potențiale de diagnostic, cum ar fi dilatarea colonului și stricturile.

Dacă cauzele extracolice și mecanice ale constipației sunt excluse prin investigații de laborator și imagistică colorectală, este necesară o evaluare fiziologică completă. Testele posibile includ manometria anală, inserția balonului, defecografia și studiile tranzitului intestinal.

Manometria anală este efectuată pentru a evalua sfincterul anal, planșeul pelvian și nervii asociați. Un cateter special sensibil la presiune este introdus în anus pentru a măsura presiunile de relaxare și de contractare ale sfincterului. Presiunile crescute ale sfincterului anal sunt adesea asociate cu disfuncția pelviană. Scopul principal al manometriei anorectale în stabilirea constipației cronice este excluderea debutului la adult sau a variantei cu segmentul îngust al bolii Hirschsprung (megacolon congenital), care ar trebui să fie suspectată în absența reflexului inhibitor rectoanal.

Inserția balonului este cel mai simplu și, probabil, cel mai fiziologic test pentru a demonstra evacuarea rectală. Studiile au constatat că voluntarii sănătoși pot expulza balonul, în timp ce majoritatea pacienților cu disfuncție pelviană nu pot.

Studiile de *defecografie și de tranzit colonic* sunt deosebit de utile la pacienții cu constipație dificilă sau cu tulburări ale planșeului pelvian. *Videodefecografia* este special concepută pentru a evalua tulburările evacuării, cum ar fi prolapsul rectal și rectocele. În cadrul investigației, rectul pacientului este umplut cu bariu îngroșat (pentru a simula consistența scaunului). Pacientul este apoi așezat pe un vas umplut cu apă și examinat dintr-o vedere laterală cu fluoroscopie. Imaginile se obțin cu pacientul în stare de repaus, încordarea pentru a amâna mișcarea intestinului și efortul de evacuare a rectului.

Pentru a studia tranzitul colonului, radiografiile abdominale în serie sunt obținute după ce pacientul înghite o capsulă umplută cu markeri radioopaci. La persoanele sănătoase, majoritatea markerilor ar trebui să treacă până în ziua a cincea; la un pacient cu tranzit lent al colonului, markerii vor fi împrăștiați în colon. Dacă pacientul are obstrucție de evacuare pelviană, mai mult de 20% dintre markeri vor fi reținuți în rect.

Testele fiziologice pot fi utilizate pentru a împărți „constipația idiopatică” în două categorii distincte, cele care suferă de inerția colonului (tulburări de tranzit al colonului) și cele care suferă de obstrucție pelviană. Distincția este importantă deoarece tratamentele sunt foarte diferite. Deși pot fi văzute în combinație, ele sunt încă tratate distinct și secvențial.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN CONSTIPAȚIE

Variație normală. Deși defecația de trei ori pe săptămână este un criteriu frecvent acceptat, unele persoane pot defeca mai puțin frecvent decât varianta normală. Dacă scaunele sunt moi nedureroase și nu există simptome sistemice, dar există un istoric familial al scaunelor rare, aceasta poate fi o variantă normală.

Sarcina este frecvent asociată cu constipația, în special plângerile de scaune dure. Multe aspecte ale sarcinii pot contribui la dezvoltarea constipației, printre care scăderea consumului de lichid cauzat de grețuri, scăderea activității și modificările hormonale, dovezi de scădere a nivelurilor serice de motilină.

Cauze endocrine. Hipotiroidismul este clasic asociat cu constipația atribuită influențelor metabolice care duc la scăderea motilității intestinului. Fiziopatologia nu este complet înțeleasă. Scăderi ale timpului de tranzit au fost înregistrate în momentul stabilirii hipotiroidismului. Este posibilă infiltrația mixedematoasă a intestinului cu un megacolon ca posibil rezultat.

Diabetul zaharat este o asociere cu motilitatea gastrointestinală scăzută. Diabeticii de tip II sunt de două ori mai susceptibili de a suferi constipație, decât nondiabeticii. În diabetul cu constipație severă nu are loc creșterea activității colonului post-prandial. Cu toate acestea, la administrarea neostigminei, agonist colinergic, are loc răspunsul activității componentelor colonului. Aceste constatări sugerează că disfuncția neuronală autonomă poate contribui la constipația diabetică. Există unele dovezi că hiperglicemia blochează răspunsurile mecanoreceptorilor gastrocolici.

Cauze metabolice. Hipercalcemia poate prezenta constipație ca urmare a scăderii contractilității pereților musculari ai tractului gastrointestinal. Hipercalcemia poate fi rezultatul hiperparatiroidismului sau un semn de malignitate cu

implicarea oaselor sau demonstrează o componentă paraneoplazică. Sarcoidul poate produce hipercalcemie și constipație secundară.

Hipopotasemia poate duce, de asemenea, la constipație și ca o cauză a acesteia trebuie să fie luată în considerare la un pacient cu terapie diuretică.

Cauze farmacologice. O multitudine de agenți farmacologici au fost asociați cu constipația (vezi mai sus). Descoperirea unei etiologii farmacologice poate fi problematică, deoarece majoritatea pacienților care se prezintă sunt peste 65 de ani și pot fi tratați cu poliprogramazie pentru o varietate de afecțiuni cronice. Medicii sunt reticenți în a retrage sau a schimba terapiile cronice care pot fi cauza constipației, dar pot acorda atenție tratamentului simptomatic al constipației.

Patologii intestinale. O posibilitate care trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al constipației este o formă de blocaj fizic al procesului de defecare. Posibilitatea de a dezvolta cancer de colon sau polip, în special în prezența scaunelor nedureroase guaiac-pozitive, a antecedentelor familiale cu cancer de colon sau a persoanelor peste 50 de ani, este îngrijorătoare. Astfel de condiții ar trebui să determine o investigație mai aprofundată, care să includă clisma cu bariu, sigmoidoscopia sau colonoscopia. La persoanele cu vârsta peste 50 de ani, o plângere de constipație ar trebui să fie un motiv suficient pentru sigmoidoscopie și un test la sânge ocult în scaun (FOBT), ca investigație minimă. O astfel de testare este conform recomandărilor Asociației Americane Gastrointestinale și a Societății Americane de Cancer, care include o sigmoidoscopie la fiecare 3-5 ani la toate persoanele cu vârsta peste 50 de ani și FOBT anual la toate persoanele de peste 40 de ani.

O altă considerare este istoria chirurgicală a pacientului. Operația pelviană și histerectomia au fost asociate cu o creștere a efortului și a evacuării incomplete. Patogenia acestei observații nu este clară deoarece reflexul inhibitor anorectal și senzația rectală pot părea neschimbate.

Durerea abdominală severă, istoria familială și mai multe investigații pentru a exclude obstrucția sugerează posibilitatea unei pseudoobstrucții. Pseudoobstrucția este un sindrom care prezintă simptome și semne de obstrucție colonică în absența unei leziuni obiective, mecanice. Se prezintă fie acut, fie ca o afecțiune cu recidive cronice. O pseudoobstrucție poate fi primară (idiopatică) sau secundară miopatiei musculare a colonului în mai multe boli subiacente (afecțiuni neuromusculare, sclerodermie, afecțiuni endocrine (de exemplu, hipotiroidism, hipoparatiroidism), malignitate retroperitoneală, afecțiuni psihiatrice severe sau medicamente).

Megacolonul și megarectumul sunt potențiale cauze ale constipației. Multe dintre aceste condiții vor fi dobândite, pe parcursul vieții. Variantele dobândite se caracterizează prin dilatarea cronică a rectului și a colonului fără inflamații severe (megacolon toxic) și fără un segment spastic, aganglionar al colonului sau al rectului distal. La adulți, megarectumul și megacolonul pot fi observate în asociere cu diverse boli subiacente, incluzând afecțiuni neuromusculare degenerative, sclerodermie, boala Parkinson, amiloidoză, hipotiroidism, porfirie și boala Chagas cauzată de parazitul *Trypanosoma cruzi*, răspândit în America Centrală și de Sud, care poate distruge celulele ganglionare ale colonului. Asociațiile neurologice cu megacolon și megarectum includ leziuni ale măduvei spinării, parkinsonismul și schizofrenia. Medicamentele narcotice cresc, de asemenea, riscul de megacolon. Megacolonul cronic idiopatic este considerat a fi psihogenic.

Boala Hirschsprung, o îngustare congenitală a colonului ca urmare a unui segment aganglionar, este rar întâlnită la vârsta adultă. Astfel de cazuri sunt asociate cu constipație severă pe toată durata vieții și pot fi determinate de un segment aganglionar neobișnuit de scurt. La copii se manifestă, de obicei, la scurt timp după naștere sau în copilăria timpurie, cu distensie abdominală, constipație severă și semne de obstrucție intestinală parțială. Diagnosticul este stabilit prin irigoscopia cu aprecierea zonei de stenoză și a zonei de dilatație a colonului, manometria anorectală cu absența reflexului inhibitor și biopsia rectală în plin strat cu aprecierea anomaliei.

Mulți pacienți cu constipație cronică au colon lung și nedilatată. Acest așa-numit „*colon redundant*” are o importanță patologică clară doar atunci când este complicat de volvulus sigmoid sau cecal (rar).

Sindromul colonului iritabil. Constipația poate fi un singur simptom într-o constelație de plângeri care reprezintă sindromul intestinului iritabil (SCI). Criteriile de diagnostic cele mai frecvent menționate sunt criteriile Manning (vezi criteriile de la Roma IV de mai sus). Femeile sunt mai des afectate decât bărbații; prevalența scade odată cu vârsta și este similară în rândul albilor și afroamericanilor. Hispanicii sunt mai puțin afectați. SCI trebuie luat în considerare în special la pacienții mai tineri, fără alte probleme medicale, din cauza prevalenței lui răspândite. Unii pacienți suferă predominant de forma constipațională a SCI și au un tranzit lent sau întârziat prin colon. Există o asociere clară între SCI și comorbiditatea psihologică. Simptomele asociate pot include simptome depresive, somatizare, anxietate sau fobii.

Cauze neurologice. *Scleroza multiplă* poate duce la constipație, uneori asociată cu urgență fecală.

Boala Parkinson este asociată cu tulburări de motilitate gastrointestinală, inclusiv cu constipația. Aceasta poate fi rezultatul unei epuizări a neuronului dopaminergic al plexului mienteric, similar cu cel care apare în sistemul nervos central. Un al doilea factor probabil este contracția musculaturii striate care duce la obstrucția ieșirii pelviene.

Leziunile măduvei spinării pot duce, de asemenea, la constipație. Leziunile zonei sacrale și *cauda equina* pot genera scăderea contracțiilor colonului stâng și a senzației rectale. Poate fi implicată inervația senzorială atât vegetativă, cât și perianală. Leziunile măduvei spinării deasupra sacrumului determină un stimulent motor postprandial suprimat al colonului. În general, mecanismul de constipație în traumele coloanei vertebrale pare a fi determinat de tranzitul prelungit al colonului.

Cauze sistemice. Scleroza sistemică poate afecta nu doar tranzitul esofagian, ci și cel al colonului. Timpul de tranzit al colonului în general și al colonului drept și funcția sfincterului anal s-au dovedit a fi afectate în comparație cu grupul-control cu constipație idiopatică.

Condiții psihologice. Există unele dovezi că constipația poate să apară sau să se agraveze odată cu dezvoltarea unei depresii majore. Anorexia nervoasă și bulimia nervoasă au fost asociate și cu constipația.

Constipația idiopatică cronică sau constipația funcțională este definită de criteriile de diagnosticare Roma IV (vezi mai sus) și poate fi împărțită în constipație cu tranzit normal, cu tranzit lent și constipație la ieșire.

Constipația cu tranzit normal este definită ca o percepție a constipației rezultată din autoraportarea pacientului; totuși, mișcarea scaunului este normală în întregul

colon. Alte simptome raportate de acești pacienți sunt durerile abdominale și balonarea. Constipația de tranzit normal a fost asociată cu un stres psihosocial crescut și, de obicei, răspunde la terapia medicală, cum ar fi suplimentele de fibre sau laxativele.

Constipația cu tranzit lent este definită ca un timp de tranzit prelungit prin colon care poate fi confirmat cu markeri radiopaci întârziați în studiul de motilitate. Timpul de tranzit prelungit al colonului este definit ca mai mult de șase markeri încă vizibili pe o radiografie abdominală simplă luată la 120 de ore după ingestia unei capsule Sitzmarks care conține 24 de markeri radioopaci. Pacienții cu constipație de tranzit lent au o motilitate a colonului normală, dar nu au o creștere a activității peristaltice după mese, iar administrarea de bisacodil și de agenți colinergici nu determină o creștere a undelor peristaltice, ca în cazul persoanelor fără constipație. Simptomele tipice ale constipației de tranzit lent includ o „chemare la scaun” infrecventă, balonare și disconfort abdominal. Pacienții cu constipație severă de tranzit lent nu tind să răspundă la suplimentele de fibre sau laxative.

Obstrucția de ieșire pelvină (disfuncție pelvină) implică tulburări ale mișcărilor musculare ale defecării sau inervării acestora ce provoacă necoordonarea mușchilor din planșeul pelvian în timpul încercării de evacuare. Defecarea normală necesită relaxarea mușchiului puborectal și a sfincterului anal extern, în timp ce crește presiunea intraabdominală. Contractia paradoxală puborectală sau coborârea generalizată a planșeului pelvian poate fi rezultatul afectării nervului pudendal (o etiologie comună este trauma în timpul nașterii vaginale) sau condițiile psihologice. Coborârea planșeului pelvian are ca rezultat o lărgire a unghiului anorectal, făcând defecarea mai dificilă, deoarece scaunul trebuie să treacă printr-un lumen înclinat și îngustat. Rezultatul este o obstrucție care, combinată cu tensionarea, poate duce la intususcepție intrarectală sau la prolaps rectal. Majoritatea pacienților au tranzit normal al colonului. La pacienții cu constipație la ieșire, scaunul nu este expulzat când ajunge în rect. Caracteristicile comune includ încordările prelungite sau excesive, scaune moi, dificil de trecut, și disconfort rectal. Nu este neobișnuit ca pacienții să recurgă la ajutorul manual pentru evacuarea scaunului din rect. Etiologia exactă a constipației de ieșire rămâne neclară. Tulburările de defecare nu răspund la tratamentul medical tradițional, dar pot răspunde la biofeedback și ședințe de relaxare.

Constipația la vârstnici. Constipația nu este o parte normală a îmbătrânirii. Prevalența constipațiilor este maximală după 70 de ani, atingând 8-43%, în funcție de populația studiată. Persoanele în vârstă percep constipația ca încordare excesivă în timpul defecării și dificultăți în evacuare, și nu ca scăderea frecvenței mișcărilor intestinale. Din adulții mai în vârstă de 65 de ani care locuiesc în comunitate, aproximativ 20% au întârzieri de evacuare rectală cu necesitatea de a se evacua. Alte cauze ale constipației funcționale la adulții mai în vârstă pot rezulta din neuropatiile autonome, cum ar fi diabetul zaharat și boala Parkinson, sau din utilizarea de medicamente, cum ar fi opioidele și anticholinergicele. Un studiu prospectiv, realizat în cadrul azilurilor pentru bătrâni, a constatat că factorii de risc independenți pentru constipație includ consumul redus de fluide, pneumonie, boala Parkinson, imobilitatea, utilizarea a mai mult de cinci medicamente, demența, hipotiroidismul, rasa albă, alergiile, artrita și hipertensiunea arterială. Persoanele în vârstă neputincioase ar putea să nu fie în stare să raporteze simptomele legate de intestin din cauza dereglărilor cognitive sau de comunicare. Acestea pot avea, de asemenea, senzație

rectală afectată și inhibă nevoia de evacuare și, prin urmare, nu pot fi conștienți de tulburările fecale. Ca urmare, acești pacienți pot prezenta simptome nespecifice, cum ar fi delirul, anorexia și declinul funcțional.

Prezentările importante ale constipăției la persoanele în vârstă includ tulburarea fecală și incontinența fecală secundară „diareei” paradoxale. Pacienții cu afecțiuni fecală pot prezenta simptome nespecifice ale deteriorării clinice sau simptome mai specifice, cum ar fi anorexia, vărsăturile și durerile abdominale. Diareea paradoxală poate apărea atunci când scaunele lichide din colonul proximal ocolesc scaunul afectat. Tulburarea poate duce la scăderea senzației rectale și la incontinența fecală rezultată. Tulburarea fecală poate provoca obstrucția intestinului și ulcerația. Factorii de risc pentru tulburările fecale includ imobilitate prelungită, tulburări cognitive, tulburări ale măduvei spinării și tulburări neuromusculare ale colonului. Încordările excesive de la constipație pot duce la hemoroizi, fisuri anale și prolaps rectal. În unele cazuri, tensionarea poate provoca sincopă sau ischemie cardiacă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Anthony S. Fauci et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Ed. New York: McGraw-Hill, 2008, 2748 p.
2. Bassotti G., de Roberto G., Castellani D., et al. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (18): 2691-2696.
3. Bharucha A.E, Wald A., Enck P., et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1510-1518.
4. Bharucha A.E., Dorn S.D., Lembo A., et al. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144 (1): 211-217.
5. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407
6. Crowell M.D., Harris L., Jones M.P., et al. New insights into the pathophysiology of irritable bowel syndrome: implications for future treatments. *CurrGastroenterol Rep*. 2005; 7 (4): 272-279.
7. De Lillo A.R., Rose S. Functional bowel disorders in the geriatric patient: constipation, fecal impaction, and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 (4): 901-905.
8. De Looze D.A., De Muynck Mc, Van Laere M., De Vos M.M., Elewaut A.G. Pelvic floor function in patients with clinically complete spinal cord injury and its relation to constipation. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41: 778-786.
9. Di Lorenzo C. Childhood constipation: finally some hard data about hard stools! *J Pediatr*. 2000; 136: 4-7.
10. Higgins P.D., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 (4): 750-759.
11. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007; 36 (3): 687-711.

DIAREEA

Definiție

Diareea se definește ca un sindrom caracterizat prin scăderea anormală a consistenței scaunului, creșterea greutateii scaunului (peste 200g în 24 de ore) și a numărului de evacuări rectale (mai mult de 3 în 24 ore).

Bolile diareice cauzează 2,5 milioane de decese pe an în întreaga lume. În Statele Unite ale Americii, aproximativ 48 milioane de boli diareice alimentare apar anual, rezultând peste 128 000 de spitalizări și 3 000 de decese. În țările în curs de dezvoltare, cauzele infecțioase ale diareei acute sunt legate de alimentele contaminate și de aprovizionarea cu apă.

Diareea definită ca acută dacă durează până la 2 săptămâni, persistentă dacă durează 2-4 săptămâni și cronică dacă durează mai mult de 4 săptămâni. Două stări patologice comune – pseudodiareea și incontinența fecală – sunt, de obicei, asociate cu trecerea scaunelor în valoare totală de până la 200 g pe zi, trebuie diferențiate de diaree. Pseudodiareea sau trecerea frecventă a unor mici volume de scaun este adesea asociată cu urgență rectală, tenesmus sau senzație de evacuare incompletă și însoțește sindromul intestinului iritabil sau proctita. Incontinența fecală este descărcarea involuntară a conținutului rectal, cauzată de tulburări neuromusculare sau de probleme anorectale structurale.

Fiziopatologie

Apariția sindromului diareic are la bază două elemente majore: prezența și persistența în tractusul intestinal a unui volum excesiv de apă și tulburarea de motilitate.

Intrările zilnice de lichid în duoden sunt aproximativ de 9 litri (aport alimentar și secreții digestive: salivară, gastrică, biliară, pancreatică, intestinală), cu un conținut electrolitic de 800 mmol Na, 700 mmol Cl și 100 mmol K. Greutatea scaunului este de numai 100 – 200 g, cu o cantitate de apă de 60 – 80% și un conținut electrolitic de 3 mmol Na, 8 mmol K și 2 mmol Cl. Cea mai mare parte a absorbției apei are loc la nivelul intestinului subțire, astfel încât prin valvula ileocecală pătrund în colon 1,5 l lichid. Prin funcția de „desicație”, colonul absoarbe aproximativ 1,3 l, stabilind greutatea finală a scaunului.

Deși mucoasa intestinală este predominant absorbtivă, la nivelul ei se produc și procese secretorii. Absorbția este efectuată de către celulele vilozitare, iar secreția de către celulele epiteliale din cripte. Abaterea proceselor cu cel puțin 1% spre creșterea secreției sau micșorarea absorbției duce la apariția diareei.

Clasificare patogenică a diareelor

I. **Diareea osmotică** se produce când în lumenul intestinal este prezentă o substanță greu absorbabilă, osmotiv activă, care determină un flux de apă din perețele intestinal în lumen, cu scopul izotonizării conținutului intestinal. Diareea osmotică are la bază trei factori:

- Cantitatea de material ingerat care conține substanță dizolvată neabsorbabilă.
- Volumul de apă suplimentară necesară pentru a dilua materialul ingerat până la izotonicitate.
- Volumul de apă care însoțește ionii de Na, Cl și alți ioni echilibrat în epiteliul intestinal.

Cauzele principale ale diareei osmotice:

- Ingestia de substanțe care conțin ioni bivalenți
- Administrarea de polietilenglicol
- Ingestia de sorbitol, manitol, xilitol
- Dizaharide sintetice
- Carențele dizaharidazice
- Malabsorbția de glucoză-galactoză sau de fructoză
- Malabsorbția metioninei

II. **Diareea secretorie** este produsă de către o varietate de agenți (toxine bacteriene, tumori secretante de hormoni și mediatori solubili ai inflamației) care au ca mecanism patogenetic activarea mesagerilor secundari la nivelul enterocitelor. Mesagerii intracelulari la nivel de intestine sunt: adenzin-monofosfatul ciclic (cAMP), guanozin-monofosfatul ciclic (cGMP), calciul, sistemul diacil-glicerol/proteinkinaza C. Ei activează proteinele specifice, implicate în sistemul de transport ionic la nivelul membranei apicale enterocitare. În urma acestor procese intracelulare, la nivelul enterocitelor din cripte se produce deschiderea canalelor de Cl⁻ și secreția de Cl⁻ și de apă, iar la nivelul enterocitelor vilozitare are loc inhibiția sistemelor de schimb Na⁺/H⁺ și Cl⁻/HCO₃⁻. Rezultatul stimulării secreției de Cl⁻ și inhibării absorbției de Na⁺ este o pierdere de apă și de electroliți în lumenul intestinal și apariția diareei secretorii.

Cauzele principale ale diareei secretorii:

1. Cauze exogene:

- Utilizarea laxativelor (fenolftaleină, antrachinone, bisacodil, oxifenisatină, acid ricinoleic, sulfosuccina de sodiu);
- Administrarea medicamentelor (vezi tabelul 23.1)
- Acțiunea substanțelor toxice: arsen, substanțe organofosforice, intoxicații cu ciuperci, substanțe toxice conținute în alimente de origine marină (tetradotoxină, saxitoxină, ciguatoxină), cofeină sau alte metilxantine (cafea, ceai, cola), alcool, toxine preformate în alimente (*Staph. aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*).

2. Cauze endogene:

- Congenitale: boala incluziilor microvilozitare, tulburări congenitale ale transportului electrolitic (clorhidroreea congenitală, diareea prin tulburarea mecanismelor de schimb Na⁺/H⁺, malabsorbția congenitală a acizilor biliari);
- Acțiunea enterotoxinelor bacteriene: *Vibrio cholerae*, *E. coli enterotoxigen*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*;
- Acțiunea substanțelor „detergente” endogene: acizii biliari dihidroxilați (sindromul intestinului subțire contaminat, sindromul disfuncției ileale), acizi grași cu lanț lung hidroxilați (sindroame de malabsorbție cu steatoree);

- Tumori producătoare de hormoni: VIP (VIP-omul pancreatic, ganglioneurom, ganglioneuroblastom), gastrină (sindromul Zollinger-Ellison), calcitonină, prostaglandină, VIP, substanța P (carcinom medular al tiroidei), serotonină, prostaglandine, chinine (sindrom carcinoid), prostaglandine (adenom vilos).

III. Diaree prin alterații sau destrucții enterocitare și inflamație este produsă prin acțiunea citokinelor și mediatorilor inflamației (histamină, serotonină, adozină, factorul de activare plachetară, prostaglandina E₂, leucotriena B₄, acid hidroperoxicosetetranoic, acid hidroxieicosetetranoic, proteaze, elastaze și radicali liberi de oxigen). Substratul diareei este reprezentat de tulburările de absorbție și de secreție electrolitică la nivelul celulelor vilozitare imature și al celulelor regenerative din cripte, alterațiile vasculare sau ulcerările cu proces exsudativ consecutiv. Există cel puțin trei căi prin care mediatorii inflamației stimulează secreția enterocitară: acțiune directă; augmentarea sau modularea semnalului secretor de către celulele intermediare (în principal fibroblaștii subepiteliali); prin activarea sistemului nervos enteric.

În funcție de gradul inflamației se diferențiază două grade de severitate:

1. Inflamație ușoară/moderată:

- infecții bacteriene: *E. coli enteroadherent sau enteropatogen*;
- infecții virale: *rotavirus, virusul Norwalk, HIV*;
- infecții parazitare: *Giardia, Cryptosporidium, Isospora belli, Ascaris, Trichinella*;
- enteropatii în care factorul bacterian este dominant: sprue tropical, sindromul intestinului subțire contaminat;
- agenți citostatici și radioterapie;
- mecanisme de hipersensibilitate: alergii alimentare, nematode;
- mecanisme autoimune prezumate: colita colagenă și limfocitară;
- „idiopatică”

2. Inflamație moderată/severă, cu posibila prezență a ulcerărilor:

- infecții cu distrucție enterocitară: *Shigella, E. coli enteroinvaziv, Entamoeba histolitica*;
- infecții cu penetrarea mucoasei: *Salmonella, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Micobacterium avium, Tropheryma whipplei*;
- mecanisme de hipersensibilitate: enteropatia glutenică, alergii la proteine de soia și din lapte, gastroenterita eozinofilică, colita produsă de medicamente (săruri de aur, metildopa);
- mecanisme autoimune: rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn, limfoame.

IV. Diareea prin tulburări de motilitate poate fi rezultatul prin hipermotilității sau al hipomotilității.

1. Diaree prin hipermotilitate (este rezultatul unui tranzit intestinal rapid, cu evacuarea precipitată a conținutului enteral în colon, depășind capacitatea de absorbție a acesteia).

- în urma chirurgiei gastrice pentru ulcer (vagotomie tronculară)
- indusă neurogen (diaree emoțională, reflexe viscero-viscerale în cadrul unor boli inflamatoare intraabdominale),

- în endocrinopatii (hipertiroidism),
 - excitarea interoreceptorilor intestinali (inflamație bacteriană, alergică),
 - în tumori secretate de hormoni (carcinom medular de tiroidă)
 - în cadrul patogenetic complex al intestinului iritabil.
2. Diareea prin hipomotilitate recunoaște ca numitor comun popularea bacteriană a intestinului subțire cu specii nefiziologice, care își exercită acțiunea prin tulburarea metabolismului intraluminal al sărurilor biliare (deconjugare, dehidroxilare), secretagogi incriminați fiind acizii liberi dihidroxilați și acizii grași cu lanț lung hidroxilați. Se produce în cadrul sindromului intestinului subțire contaminat.

Manifestări clinice

În funcție de tipul patogenetic ale diareei, manifestările clinice caracteristice sunt următoarele:

Diareea osmotică:

- Volumul moderat al scaunului
- Ameliorarea sau dispariția diareei atunci când se stopează administrarea orală a substanței osmotice
- Scaun moderat apos / moale
- Adesea asociat cu flatulența crescută dacă este consecința malabsorbției carbohidraților
- Nu sunt eritrocite și leucocite în scaun

Diareea secretorie:

- Volumul mare al scaunelor
- Diaree apoasă
- Răspuns insuficient la întreruperea alimentației
- Compoziția scaunului este similară cu plasma
- Sunt prezente semne de deshidratare
- Dezechilibru electrolitic plasmatic
- Nu sunt eritrocite și leucocite în scaun

Diareea inflamatoare:

- Febră și semne sistemice de inflamație (dacă este provocată de un agent invaziv)
- Volumul mic până la moderat al diareei
- Diaree sângeroasă și / sau eritrocite / leucocite în scaun (cu excepția inflamației ușoare, cum ar fi colita virală / microscopică)
- Adesea însoțită de motilitate rapidă / crampe abdominale
- Urgențe fecale / tenesme (dacă este implicat rectul)

Diareea prin hiperomotilitate:

- Diaree moderată, de obicei apoasă
- Apare adesea după mese – reflex gastrocolic accentuat
- Nu sunt eritrocite și leucocite în scaun
- Alimentele consumate recent sunt vizibile în scaune
- Peristaltismul intestinal auzibil
- Crampe abdominale

Diareea acută se caracterizează prin emisia a mai mult de trei scaune neformate pe zi timp de 2 săptămâni. Peste 90% din diareele acute sunt cauzate de agenți infecțioși, iar restul de 10% de medicamente de ingestii toxice, de ischemie, de indiscreții alimentare și de alte afecțiuni. Simptomatologia clinică sumează sindromul diareic cu particularități în funcție de segmentul intestinal afectat predominant (intestin subțire sau colon) de prezența simptomelor dispeptice și de manifestările de ordin general.

Debutul este brusc, cu modificări ale stării generale: stare de rău, astenie marcată, cefalee. Febra poate fi absentă sau discretă în intoxicațiile alimentare cu ingestie de toxine preformate și poate fi marcată, chiar cu hiperpirexie, în infecțiile cu microorganisme invazive sau producătoare de toxine.

Manifestările de ordin sistemic includ: semne de dezechilibre hidroelectrolitice importante, produse mai ales în infecțiile care afectează intestinul subțire, uneori cu deshidratare importantă, hipotensiune arterială până la colaps; manifestări renale (oligurie, oligoanurie); simptome neurologice (cefalee, somnolență sau agitație, diminuarea senzoriului, comă); artralgiile (*Yersinia enterocolitica*, sindrom Reiter, *Salmonella*, *Shigella*, *Campilobacter*); infecțiile cu *Yersinia* pot produce glomerulonefrită, tiroidită, pericardită.

Reieșind din numărul scaunelor pe zi și de prezența semnelor de deshidratare se stabilește severitatea diareei:

- diaree ușoară (sub 5 scaune/zi, absența febrei și a deshidratării);
- diaree moderată (5 – 9 scaune/zi, febră, fără deshidratare);
- diaree severă (peste 10 scaune/zi și prezența deshidratării).

Diareea cronică se definește prin persistența tulburărilor de tranzit intestinal mai mult de patru săptămâni. Spre deosebire de diareea acută, majoritatea cauzelor diareei cronice sunt neinfecțioase și mai des se întâlnește ca simptom în bolile intestinale.

În raport cu aspectul scaunului, diareea cronică poate fi divizată în:

I. *Diareea cu steatoree* care se produce prin trei mecanisme:

- tulburarea procesului de utilizare digestivă a lipidelor alimentare;
- modificări la nivelul mucoasei intestinale absorbitive: enteropatia glutenică, dermatita herpetiformă, boala Whipple, gastroenterita eozinofilică, parazitoze, mastocitoza sistemică, efecte adverse medicamentoase (neomicină, colchicină etc.);
- afecțiuni care interferează cu drenajul limfatic intestinal: boala Crohn, tuberculoza intestinală, boala Whipple, limfoame, mezenterita sclerozantă, limfangiectazia primară sau secundară.

II. *Diareea apoasă* manifestată prin trei tipuri de tablouri:

- diaree apoasă, care răspunde la suprimarea ingestiei: carența dizaharidică, diaree prin malabsorbția acizilor biliari, by-pass sau rezecții, diaree postvagotomie;
- diaree cu răspuns variabil la suprimarea ingestiei: malabsorbția primară a acizilor biliari, sindromul intestinului iritabil, alergia alimentară;
- diaree care nu răspunde la suprimarea ingestiei: tumori producătoare de secretagogi (sindromul carcinoid, VIP-omul, carcinomul medular al tiroidei, glucagonomul, adenomul vilos, mastocitoza sistemică, diareea

diabetică, sindromul intestinului scurt, disfuncția ileală primară cu malaabsorbția acizilor biliari, diareea congenitală (boala incluziilor microvilozitate, clorhidroreea congenitală, diareea congenitală cu pierdere de sodiu), diaree cronică „idiopatică”).

III. Diareea inflamatoare produsă prin mai multe mecanisme:

- Secreție stimulată și absorbție inhibată
- Stimularea nervilor enterici care provoacă contracții de propulsie și stimularea secreției
- Distrugerea permanent crescută a mucoasei
- Maldigestia și malaabsorbția nutrienților

Diareea indusă de inflamație se caracterizează prin prezența febrei, manifestărilor sistemice ale inflamației, ale durerilor / crampelor abdominale cauzate de motilitatea intestinală rapidă, urgenței / tenesmelor (dacă este implicat rectum), prezența sângelui, leucocitelor polimorfonucleare sau a eozinofilelor în scaun și modificări morfologice inflamatoare pe biopsia intestinală. Este prezentă în bolile inflamatoare intestinale (rectocolita ulcerohemoragică, boala Cron), gastroenterita eozinofilică, enteropatia alergică, enterita cronică de iradiere.

LISTA BOLILOR CE NECESITĂ DIFERENȚIERE ÎN CAZUL PREZENȚEI SINDROMULUI DIAREIC

- I. Diareea apoasă poate fi împărțită în trei tipuri: osmotică, secretorie și funcțională (de hipermotilitate). Cele mai importante cauze ale diareei apoase sunt:
 1. Secretorie (adesea nocturnă, fără legătură cu aportul alimentar, decalaj osmotik fecal mai mic de 50 mOsm pe kg)
 - Alcoolism
 - Enterotoxine bacteriene
 - Malaabsorbția acidului biliar
 - Diareea Brainerd (diaree secretorie epidemică)
 - Sindroame congenitale
 - Boala Crohn (ileocolită precoce)
 - Tulburări endocrine
 - Acțiunea medicamentelor
 - Colită microscopică (subtipuri limfocitice și colagenoase)
 - Tumorile neuroendocrine (gastrinom, vipom, tumori carcinoide, mastocitoză)
 - Postoperatorii (după colecistectomie, gastrectomie, vagotomie, rezecția intestinală)
 - Vasculită
 2. Osmotică (decalajul osmotik fecal mai mic de 125 mOsm pe kg)
 - Sindroame de malaabsorbție a carbohidraților
 - Boala celiacă
 - Utilizarea laxativelor osmotice și antiacidelor
 - Acțiunea alcoolilor zaharici
 3. Funcțională (distinctă de tipurile secretoare prin hipermotilitate, volume mai mici și îmbunătățirea nocturnă și în repaus alimentar)

- Sindromul colonului iritabil
- II. Diareea cu steatoree poate fi declanșată de două mecanisme:
1. Malabsorbția sau transportul mucoasei inadecvat al produselor digestive
 - Amiloidoza
 - Malabsorbția carbohidraților (intoleranța la lactoză)
 - Boala celiacă (enteropatie de gluten)
 - Bypass gastric
 - Dereglarea drenajului limfatic (insuficiență cardiacă congestivă, unele limfoame)
 - Acțiunea medicamentelor
 - Ischemia mezenterică
 - Parazitoza neinvazivă a intestinului mic (de exemplu, *Giardia*)
 - Diareea postrezeccională
 - Sindromul intestinului scurt
 - Inflamația bacteriană a intestinului mic (> 105 bacterii pe ml)
 - Sprue tropical
 - Boala Whipple (infecție cu *Tropheryma whippelii*)
 2. Maldigestia sau dezintegrarea necorespunzătoare a trigliceridelor
 - Tulburări hepatobiliare
 - Concentrația acizilor biliari intraluminali insuficientă
 - Evacuarea gastrică neregulată
 - Insuficiență pancreatică exocrină
- III. Diareea indusă de inflamație
1. Bolile intestinale inflamatorii
 - Boala Crohn
 - Colita ulcerativă
 - Jejunoleita ulceroasă
 - Diverticulita
 2. Boli infecțioase invazive
 - Colită pseudomembranoasă (*Clostridium difficile*)
 - Infecții bacteriene invazive (tuberculoză, yersinioză)
 - Infecții parazitare invazive (*Entamoeba*)
 - Infecții virale ulceratoare (*Citomegalovirus*, *virus Herpes simplex*)
 3. Neoplazii
 - Cancer colorectal
 - Limfom
 - Adenocarcinomul vilos
 4. Colită provocată de radiație

Evaluare

Istoricul bolii. Ar trebui să se observe debutul, durata, severitatea și frecvența diareei, cu o atenție deosebită pentru caracterul scaunului (apos, cu sânge sau cu mucus, purulent, bilios, cu particule alimentare nedigerate). Pacientul trebuie evaluat la prezența semnelor de deshidratare, inclusiv scăderea cantității de urină, sete, amețeli și modificări ale stării mentale. Vărsăturile sunt mai sugestive pentru

boala virală sau boala cauzată de ingestia unei toxine bacteriene preformate. Simptomele mai sugestive pentru diareea bacteriană (inflamatoare) invazivă sunt febra, tenesmele și scaunul cu sânge.

Un istoric alimentar și de călătorie este util pentru evaluarea expunerilor potențiale. Copiii instituționalizați, rezidenții din aziluri, manipulatorii de alimente și pacienții recent spitalizați prezintă un risc crescut de boli diareice infecțioase. Femeile gravide au un risc de 12 ori mai mare de listerioză, contractată prin consumul de mezeluri, de brânzeturi moi și de lapte crud. Practicile sexuale, care includ contactul receptiv anal și oral-anal, măresc posibilitatea inoculării rectale directe și transmiterii fecal-orale. Contactele recente cu bolnavii și utilizarea antibioticelor, altor medicamente trebuie observate la pacienții cu diaree (vezi Tabelul 23.1).

Tabelul 23.1

Medicamente asociate cu diareea

Tipul de diaree	Medicamentele
Osmotică	Citrați, fosfați, sulfați Antacide cu magneziu și laxative Alcooli de zahăr (manitol, sorbitol, xilitol)
Secretorie	Antiaritmice (chinină) Antibiotice (amoxicilină/clavulanat) Antineoplazice Biguanide Calcitonină Glicozide cardiace Colchicină Antiinflamatoare nesteroidiene (pot contribui la colita microscopică) Prostaglandine (misoprostol) Ticlopidină
Prin tulburări de motilitate	Macrolide (eritromicina) Metoclopramida Stimulente laxative (bisacodil, senna)
Malabsorbție	Acarboză Aminoglicozide Orlistat Suplimente tiroidiene Ticlopidină
Colita pseudomembranoasă (<i>Clostridium difficile</i>)	Antibiotice (amoxicilină, cefalosporine, clindamicină, fluorochinolone) Antineoplazice Imunosupresoare

Istoricul ar trebui să includă patologiiile gastrointestinale sau intervențiile chirurgicale; patologiiile endocrine; radițiile în regiunea pelvisului; factori care cresc riscul de imunosupresie, inclusiv infecția cu virusul imunodeficienței umane, utilizarea steroizilor pe termen lung, chimioterapia și deficiența imunoglobulinei A.

Examinarea fizică. Scopul principal al examinării fizice în cazul diareelor constă, în primul rând, în evaluarea gradului de deshidratare a pacientului. În general, aspectul bolnăvicios, mucoasele uscate, timpul întârziat de reumplere capilară,

frecvența cardiacă crescută și semnele vitale ortostatice anormale pot fi utile în identificarea deshidratării mai severe. Febra este mai sugestivă pentru diareea inflamatoare. Examinarea abdominală este importantă pentru evaluarea durerilor și a proceselor abdominale acute. O examinare rectală poate fi utilă pentru aprecierea sângelui, sensibilității rectale și a consistenței scaunului.

Cele mai importante teste de diagnosticare pentru diaree sunt următoarele:

- I. Analiza generală de sânge cu diferențiere (hematocrit, volumul mediu corporal, numărul celulelor albe din sânge)
- II. Electroliți, testarea azotului din uree, din sânge, glucoză, teste funcționale hepatice, calciu, albumină
- III. Hormonul de stimulare tiroidiană, vitamina B₁₂ și D, timpul protrombinc, viteza de sedimentare a eritrocitelor, fier, proteina C reactivă, Amoeba Ab, IgA Ab anti-transglutaminază, IgA Ab anti-endomișilal, virusul imunodeficienței umane.

IV. Investigarea scaunului:

- Cultura bacteriană a masei fecale este utilă numai pentru stările acute, dar folosirea pe larg a acestei investigații în evaluarea tuturor diareelor acute este inefficientă (rezultatele sunt pozitive doar în 1,6% până la 5,6% din cazuri) și costisitoare. Obținerea culturilor numai la pacienții cu teste de screening pozitive la leucocitoză scade costul investigației. Obținerea culturilor numai la pacienții cu scaune extrem de sângeroase mărește randamentul rezultatelor culturii pozitive la peste 30%. Deși nu există un consens asupra pacienților care au nevoie de cultura scaunului, este rezonabil să se efectueze o analiză bacteriologică în cazul în care pacientul are scaun extrem de sângeros, deshidratare severă, semne de boală inflamatorie, simptome care durează mai mult de trei până la șapte zile sau imunosupresie.
- Testarea toxinelor *Clostridium difficile* A și B este recomandată pacienților care dezvoltă diaree inexplicabilă după trei zile de spitalizare; testul este pozitiv la 15%-20% dintre acești pacienți
- Leucocite fecale (sau marker pentru neutrofile: lactoferină sau calprotectină)
- Sânge fecal ocult (este sensibil la 71% și specific la 79% pentru diaree inflamatoare în țările dezvoltate, dar sensibilitatea scade la 44%, iar specificitatea la 72% în țările în curs de dezvoltare).
- Electroliți din masele fecale pentru decalajul osmolar = $290 - 2 [Na + K]$
- pH-ul scaunului (mai puțin de șase sugerează malabsorbția carbohidratului datorită fermentării bacteriene din colon la CO₂, H₂ și acizii grași cu lanț scurt)
- Conținutul de grăsimi (cantitativ în 48 ore sau 72 de ore sau colorația cu Sudan)
- Screening la laxative
- Teste de ovule și paraziți (pentru pacienții cu diaree cronică)

V. Teste suplimentare:

- Imagistică (radiografie a intestinului mic, tomografie computerizată / imagistică prin rezonanță magnetică sau tomografie computerizată / enterografie prin rezonanță magnetică)

- Endoscopie cu enteroscopie și cu biopsia intestinului subțire
- Colonoscopie cu sigmoidoscopie flexibilă, inclusiv biopsii aleatorii

Particularitățile și diagnosticul diferențial al maladiilor ce se manifestă prin sindromul de diaree

Enterita infecțioasă. Cauzele infecțioase ale diareei sunt frecvent observate în etiologia diareei acute. Ingerarea alimentelor sau a apei contaminate este vinovatul tipic; călătoriile recente, contactul cu alte persoane bolnave, spitalizarea recentă, prezența în centrele de îngrijire a copiilor și în aziluri trebuie suspectate ca sursă de infectare (vezi Tabelul 23.2). Agenții bacterieni obișnuiți includ genurile *Campylobacter*, *Salmonella* și *Shigella*, precum și specia *E. coli*. Infecțiile virale pot fi cauzate de rotavirus, virusul Norwalk, citomegalovirus, virusul herpes simplex și virusurile hepatice. În țările dezvoltate, diareea parazitară vizează doar călătorii și bolnavii cu diaree prelungită. Provoacă diaree *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* și *Cryptosporidium*. Semnele și simptomele cum ar fi diareea sângeroasă, scăderea în greutate, diareea care duce la deshidratare, febra, diareea prelungită (trei sau mai multe scaune neformate pe zi, persistând câteva zile), implicarea neurologică (paresteziile, slăbiciune motorică, paralizii cerebrale) / sau durerile abdominale severe pot sugera cauze infecțioase și necesitatea testelor de laborator, în special la pacienții pediatrici, vârstnici sau imunocompromiși.

Tabelul 23.2

Etiologia diareei infecțioase și simptomele asociate

Agentii	Simptomele
<i>Campylobacter jejuni</i>	febră, dureri de cap și dureri musculare urmate de diaree (uneori sângeroasă), durere abdominală și greață care apar la 2-5 zile după consumul de mâncare contaminată; poate dura 7-10 zile
<i>Clostridium perfringens</i>	diareea și durerile cauzate de balonare pot apărea la 8-24 ore după ingestie; durează o zi, dar simptomele mai puțin severe pot persista timp de 1-2 săptămâni
<i>Escherichia coli</i>	diaree sau diaree sângeroasă, crampe abdominale, greață și stare generală de rău; poate începe la 2-5 zile după ingestie, durează aproximativ 8 zile; pacienții foarte tineri pot dezvolta sindrom hemolitic uremic și insuficiență renală acută; purpura trombocitopenică trombotică poate să apară la vârstnici
<i>Listeria monocytogenes</i>	febră, frisoane, cefalee, dureri de spate, uneori dureri abdominale și diaree; debut de la 7-30 de zile după ingestie, dar cele mai multe simptome sunt raportate la 48-72 de ore după consumul de alimente contaminate; afectează în primul rând femeile gravide și feteșii, nou-născuții, vârstnicii, persoanele cu oncopatologie și cu afectarea sistemului imun; poate provoca moartea fătului și a sugarului
<i>Salmonella</i>	dureri abdominale, diaree, greață, frisoane, febră și dureri de cap care apar la 8-72 ore după ingestia bacteriilor; poate dura 1-2 zile; toate grupurile de vârstă sunt sensibile, dar simptomele sunt mai grave pentru persoanele în vârstă, pentru cei infirmi și pentru sugari

Continuare

Agenții	Simptomele
<i>Shigella</i>	diaree care conține sânge și mucus, febră, crampe abdominale, frisoane și vomă. Simptomele apar la 12-50 de ore de la ingestia de bacterii și poate dura de la câteva zile până la două săptămâni
<i>Staphylococcus aureus</i>	greața severă, crampe abdominale, vărsăturile și diareea apar la 1-6 ore după masă; recuperarea în 2-3 zile, mai mult dacă apare o deshidratare severă
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	diaree, crampe abdominale, greață, vărsături, dureri de cap, febră și frisoane; debut de la patru ore până la patru zile după consumul de alimente contaminate; durează aproximativ 2-5 zile
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	greață, vărsături, pierderea apetitului și diaree; debut în 2 zile; durează de la o săptămână până la 2 luni
<i>Cryptosporidium parvum</i>	diareea apoasă profuză, durerea abdominală, pierderea apetitului, vomă și subfebrilitate; debut în 1-12 zile
<i>Giardia lamblia</i>	apariția bruscă a scaunelor apoase explozive, crampe abdominale, anorexie, greață și vomă; debut în 1-3 zile
Gastroenterita virală (<i>Norwalk and Norwalk-like viruses</i>)	vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee și subfebrilitate; debut în 1-2 zile; durează aproximativ 36 de ore

Sindromul colonului iritabil (SCI), cea mai frecventă cauză de diaree funcțională în lumea dezvoltată, este un complex de simptome de durere abdominală în crampe, însoțite fie de diaree, fie de constipație. Diareea apoasă apare după trezire, adesea după mese. Disconfortul este atenuat prin defecare, iar mucusul în scaun este observat la jumătate dintre pacienți. Femeile sunt diagnosticate de două ori mai des decât bărbații. Semnele de alarmă, cum ar fi diareea nocturnă, durerea progresivă, pierderea în greutate sau sângele din scaun sugerează un alt diagnostic. SCI este exacerbat de stres emoțional sau de alimentație, dar poate fi și un răspuns la infecția recentă. Simptomele SCI după o perioadă de diaree a călătorului (SCI postinfecțioasă) pot lua luni pentru rezolvare, în ciuda testărilor negative.

Două seturi de criterii utile de diagnostic a SCI:

1. Criteriile Manning

- Debutul durerii legat de mișcările intestinale mai frecvente
- Scaune neformate asociate cu debutul durerii
- Durerea ușurată prin trecerea scaunului
- Balonare abdominală considerabilă
- Senzație de evacuare incompletă în mai mult de 25% din defecații
- Diaree cu mucus în mai mult de 25% din defecații

2. Criteriile Roma IV. Dureri abdominale recurente, în medie cel puțin o zi pe săptămână în ultimele trei luni, asociate cu două sau mai multe dintre următoarele semne:

- Îmbunătățirea prin defecare
- Debutul asociat cu o schimbare a frecvenței scaunului
- Debutul asociat cu o modificare a formei (aspectului) scaunului.

Criteriile îndeplinite pentru ultimele trei luni, cu apariția simptomelor cu cel puțin șase luni înainte de diagnosticare.

Cu toate că SCI este considerat un diagnostic de exclusiune, nu este necesară o evaluare exhaustivă la pacienții tineri sănătoși care îndeplinesc criteriile Roma IV dacă reacționează la fibre, exerciții fizice și modificări dietetice. Se recomandă screeningul pentru boala celiacă și anemia feriprivă, dar colonoscopia de rutină nu este eficientă din punct de vedere al costului dacă nu există simptome de alarmă. Screeningul pentru boala celiacă este justificat deoarece pacienții cu SCI pot avea incidența bolii celiace de patru ori mai mare în comparație cu populația generală. Toate rezultatele testelor de laborator la pacienții cu SCI sunt normale.

Boala inflamatoare a intestinului este un termen general care se referă la bolile care provoacă inflamație cronică în intestine, însoțită de diaree și de crampe abdominale. Cele două tipuri majore de boli inflamatoare intestinale, boala Crohn și colita ulcerativă, implică sânge și puroi în scaun, cu debutul între 15 și 40 de ani. Cazurile timpurii sunt deseori confundate cu SII, dar simptomele progresează inevitabil.

Colita ulcerativă precoce, colita distală și proctita au ca rezultat episoade de sângerare rectală, diaree, durere și tenesmus. Colita moderată (stânga) și severă (extensivă) sunt asociate cu diaree sângeroasă, scădere în greutate, febră și anemie.

Boala Crohn provoacă ileită, dar mai târziu afectează întregul tract gastrointestinal, devenind exsudativă. Simptomele precoce pot fi subtile, întârziind diagnosticarea. Durerile abdominale, diareea, febra, fistulele perianale și scaunele pozitive pentru sânge ocult sunt frecvente, deși diareea sângeroasă nu este tipică.

Majoritatea manifestărilor extraintestinale ale bolilor inflamatoare intestinale se întâlnesc atât în boala Crohn, cât și în colita ulceroasă; aceste manifestări sunt reprezentate de colangita sclerozantă primară, uveită, irită, eritem nodos, artrită, *pyoderma gangrenosum* ș.a. Complicațiile specifice bolii Crohn, rezultatul afectării ileonului terminal, sunt hipocalcemia, ca urmare a malabsorbției vitaminei D, și formarea calculilor renali de oxalat ca rezultat al absorbției crescute a oxalatului alimentar la nivelul colonului. La pacienții cu enterită regională, calculii biliari apar mai frecvent din cauza malabsorbției sărurilor biliare produsă de afectarea ileonului.

Diagnosticul bolii inflamatoare intestinală este susținut de colonoscopie. Testarea de laborator trebuie să includă analiza generală a sângelui, nivelul leucocitelor fecale, rata de sedimentare a eritrocitelor și nivelul calprotectinei fecale. Un nivel ridicat al calprotectinei fecale este o modalitate fiabilă de a face diagnosticul diferențial al bolii inflamatoare intestinale de IBS și odată diagnosticată de a-i monitoriza activitatea. Nivelul calprotectinei fecale este o testare mai nouă a scaunului, care reflectă activitatea leucocitelor fecale; proba de scaun poate fi colectată de către pacient la domiciliu, deoarece calprotectina este stabilă în probele de scaun timp de șapte zile la temperatura camerei. La adulți, nivelul calprotectinei fecale este de 93% sensibil și 96% specific pentru boala inflamatoare intestinală, deși specificitatea este mai mică (76%) la copii și adolescenți. Screeningul de rutină al nivelului calprotectinei fecale ar putea duce la o reducere de 67% a utilizării colonoscoپیilor pentru diagnosticul bolii inflamatoare intestinale la adulți, deoarece numai cei cu un rezultat pozitiv ar avea nevoie de aceasta.

Colita microscopică se caracterizează prin diaree intermitentă, secretorie la pacienții vârstnici, deși pot fi afectate persoanele de toate vârstele. Mai des sunt afectate femeile. Ar trebui să fie suspectată la pacienții vârstnici cu diaree persistentă, adesea nocturnă, care nu răspunde la repaus alimentar. Colita microscopică

este destul de comună, cuprinzând 10% din toate cazurile de diaree cronică. Cauza este necunoscută, dar există dovezi că mai mult de șase luni de utilizare a medicamentului antiinflamator nesteroidian crește riscul. În afara inflamației microscopice nu există simptome sistemice, iar eritrocitele și leucocitele sunt absente în scaun. Colonoscopia este normală, dar biopsia din colonul transversal confirmă diagnosticul. Au fost identificate două modele histologice: colita limfocitară (infiltrarea limfocitică a *lamina propria*) și colita colagenoasă (în care stratul de colagen subepitelial este de asemenea crescut la mai mult de 10 mm).

Diareea malabsorbțivă și maldigestivă rezultă din absorbția deficitară a nutrienților și, respectiv, de afectarea funcției digestive. Boala celiacă (enteropatia sensibilă la gluten), bypassul intestinal, ischemia mezenterică, suprapopularea bacteriană a intestinului subțire, boala Whipple și giardiaza pot provoca pierderea capacității de absorbție. Absența enzimelor pancreatice sau a acizilor biliari poate provoca maldigestie. Simptomele clasice includ distensiune abdominală cu steatoree, pierdere în greutate și scaune mirositoare, voluminoase, plutitoare, palide (vezi Sindromul de malabsorbție)

Infecțiile cronice (inflamații primare). Majoritatea infecțiilor gastrointestinale microbiene provoacă diaree acută limitată, dar altele persistă, având ca rezultat inflamația (bacterii invazive și paraziți) sau, ocazional, malabsorbția (giardioza). Este important istoricul călătoriei și al utilizării antibioticelor. Cauzele bacteriene includ *Aeromonas*, *Campylobacter*, *C. difficile*, *Plesiomonas* și *Yersinia*. Diareea parazită poate fi cauzată de *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Microsporidia* și *Strongyloides*. *Giardia*, cea mai frecventă dintre acestea, este cea mai bine diagnosticată cu testarea antigenului fecal. Diareea Brainerd este o formă epidemică de diaree secretorie de lungă durată, asociată cu consumul de lapte nepasteurizat sau apă contaminată. Agentul suspectat de infecție nu a fost niciodată identificat.

Clostridium difficile, cauza colitei pseudomembranoase, este o infecție majoră în spitale. Acest bacil anaerob gram-pozitiv se răspândește ușor prin ingerarea de spori, colonizând rapid colonul după terapia cu antibiotice. Un istoric al utilizării fluoroquinolonilor, clindamicinei, penicilinelor sau cefalosporinelor în ultimele trei luni este adesea asociat. Aproximativ 3% dintre adulții sănătoși pot fi purtători asimptomatici, cel puțin 40% dintre pacienții spitalizați.

Inhibitorii pompei de protoni și boala inflamatoare a intestinului cresc riscul de infecție cu *C. difficile*. Pacienții mai în vârstă sunt mai susceptibili să dezvolte manifestări clinice. Deoarece boala inflamatoare intestinală și infecția cu *C. difficile* produc simptome similare, este necesară excluderea acestora din urmă la pacienții cu diagnoza respectivă. O nouă tulpină hipervirulentă *C. difficile* (NAP1/BI/027) produce o toxină binară în plus față de toxinele uzuale A și B. Focarele sunt caracterizate de diaree severă, adesea complicată de megacolonul toxic. Infecția cu *C. difficile* este cel mai bine diagnosticată prin testul citotoxic al scaunului diareic. Colonoscopia nu este necesară dacă există o toxină pozitivă a scaunului.

Diareea indusă de medicamente. Deși infecția cu *C. difficile* este indusă de antibiotice, medicamentele pot cauza direct diaree. Laxativele, antacidele, inhibitorii pompei de protoni și agenții antineoplazici duc la diaree; alte exemple de medicamente asociate cu diareea sunt enumerate mai sus. Abuzul de laxative sau antacide este o cauză comună. Diareea poate fi osmotică (din magneziu, fosfați, sulfați sau

sorbitol) sau secretorie după utilizarea laxativelor stimulante. Simptomele se rezolvă atunci când agentul ofensator este eliminat.

Radioterapia este folosită pentru a trata diferite tipuri de cancere urologice, ginecologice și coloretale. Pe durata tratamentului cu radiații, majoritatea pacienților suferă de tenesme, sângerări și diaree. Malabsorbția, cauzată de leziunile mucoasei și de suprapopularea bacteriană, contribuie la aceste simptome. Simptomele apar în câteva ore de la inițierea tratamentului și se rezolvă la două sau trei luni după încetarea acestuia, deși unii pacienți pot dezvolta probleme cronice care necesită intervenții chirurgicale. Rectul este inflamă cel mai frecvent, având în vedere apropierea de țesutul iradiat; ileonul terminal poate fi iradiat la pacienții aflați în tratament pentru malignități pelviene.

Apendicită. Pacienții cu apendicită pot avea vome, precum și scaune lichide. Iritația rectală printr-un apendice pelvin inflamă poate produce cantități mici de diaree apoasă, comparativ cu cantitățile voluminoase produse de gastroenterite. Majoritatea pacienților cu apendicită prezintă dureri abdominale în cadranul inferior drept. Gastroenterita poate prezenta febră mai mare (> 39,50C) decât cea observată în apendicită, iar voma și diareea preced durerea abdominală, în timp ce în apendicită voma urmează durerile abdominale. Deoarece în apendicită starea pacientului se înrăutățește constant, iar în gastroenterită necomplicată se ameliorează, în general, cu fluide, o perioadă de observație poate ajuta la identificarea pacienților cu apendicită, dacă diagnosticul este neclar.

Diareea asociată cu HIV. Diareea este un simptom gastrointestinal comun în SIDA, cu o frecvență cuprinsă între 30% și 90%, în funcție de stadiul bolii și de factorii de mediu. Imunodeficiența are ca rezultat infecții persistente și reinfectări frecvente. Acești pacienți acuză frecvent și boli severe cu septicemie și infecții cu organisme, de obicei, nepatogene. Malnutriția poate rezulta din malabsorbție asociată sau din o boală cronică cu diaree și anorexie. Prezența diareei cronice influențează calitatea vieții, precum și morbiditatea, mortalitatea. Agenții patogeni, potențial implicați în diareea SIDA, sunt enumerați în tabelul 23.3. Unii pacienți cu SIDA dezvoltă diaree fără să fie detectați agenți patogeni și cauze neinfecțioase inclusiv medicamente, insuficiență pancreatică și invazie tumorală. Virusul HIV și supraagregarea bacteriană a intestinului subțire pot fi, de asemenea, responsabili de diaree la unii pacienți.

Tabelul 23.3

Patogeni asociați cu diareea SIDA

Bacterii	Virusuri	Protozoare
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> (MAI) <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Clostridium difficile</i>	Cytomegalovirus Herpes simplex virus Adenovirus	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Isospora belli</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Microsporidium</i> spp.

Tulburări endocrine și alte tipuri de diaree (secretorie / hipermotilitate). Cauzele endocrine ale diareei secretorii cronice includ boala Addison, tumorile carcinomice, vipomul, gastrinomul (sindromul Zollinger-Ellison) și mastocitoza. Hipertiroidismul crește motilitatea. Concentrațiile peptidelor serice (gastrina, calcitonina, peptida intestinală vasoactivă) și nivelul histaminei urinare trebuie determinate

numai atunci când se suspectează aceste condiții. Diareea neoplazică este asociată cu carcinomul de colon, cu adenocarcinomul vilos și cu limfomul.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abdo A.A., Beck P. Diagnosis and management of microscopic colitis. *Can Fam Physician* 2003; 49: 1473–1478.
2. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.
3. Fine K.D., Schiller L.R. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116 (6): 1464–1486.
4. Ford A.C., Chey W.D., Talley N.J., Malhotra A., Spiegel B.M., Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (7): 651–658.
5. Gill C.J., Lau J., Gorbach S.L., Hamer D.H. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (3): 365–375.
6. Gregory Juckett, Rupal Trivedi. Evaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician* 2011; 84 (10): 1119–1126.
7. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al.; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (3): 331–351.
8. Hookman P., Barkin J.S. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (13): 1554–1580.
9. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrheal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003; 81 (3): 197–204.
10. Nelson D.A. Jr. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician* 2002; 66 (12): 2259–2266
11. Sleisenger M.H., Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 9th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2010, 2480 p.
12. VanRheenen P.F., Van de Vijver E., Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.
13. Wendy Barr, Andrew Smith. Acute diarrhea in adults. *Am Fam Physician* 2014; 89(3): 180–188.

SINDROMUL EDEMATOS

Definiție

Edemul este dereglarea metabolismului hidric, caracterizată prin acumularea excesivă de apă, de proteine și de electroliți în spațiul interstițial sau în cavitățile seroase ale corpului. Edemul este cunoscut din antichitate, iar termenul a fost introdus în vocabularul medical de către greci. Astfel, Hippocrat a utilizat termenul de edem pentru a descrie tumefierea țesuturilor. În practica medicală actuală, edemul este un semn clinic care semnifică hiperinflația lichidiană interstițială, localizată sau cu distribuție generalizată.

Semnele macroscopice sunt mărirea în volum cu schimbarea formei organului sau a părții corpului edemațiate, încordarea extremității edemațiate, scăderea elasticității și apariția consistenței păstoase, luciul mărit al suprafeței (foiței seroase, pielii, secțiunii substanței creierului), schimbarea culorii organului în roz-pal sau albicios.

Semnele microscopice:

- Celulele și fibrele sunt distanțate de către lichidul edematos. Fibrele țesutului conjunctiv se separă în fibrile. În edemele îndelungate – fibrilele se tumefiază, se macerează și se dizolvă.
- Capilarele limfatice sunt dilatate.
- La progresarea edemului, celulele pierd interrelația cu țesutul interstițial, se tumefiază și se vacuolizează.
- În edemele îndelungate, în celule au loc procese degenerative și necrobiotice. Țesutul conjunctiv poate prolifera cu sclerozarea sa ulterioară.

Clasificarea edemelor:

- *Topografic*
 1. Edem localizat: agresiune inflamatoare (abces)
 - alergice (înțepături de insecte)
 - obstrucții venoase
 - obstrucții limfatice
 - arsuri
 - traumatisme locale
 2. Edem generalizat (în ICC, ciroza hepatică, sindrom nefritic și nefrotic, ascita gravidelor, edemele idiopatice și cașectice).
- *Edemele mai pot fi:*
 - adevărate
 - false (după presiune nu lasă godeu, de exemplu în mixedem, sclerodermie, obezitate)
- *Etiologic:*
 - renal
 - cardiac
 - hepatic

- alergic
- carențial
- circulator
- inflamator
- posttraumatic
- endocrin
- iatrogen
- idiopatic
- în arsuri
- *Formele clinice ale edemelor:*
 1. Cardiogene.
 2. Hipooncotice (nefrotice, hepatice).
 3. Membranogene (inflamatoare, toxice, nefritice, ereditare) .
 4. Endocrine (mixedem, sindromul Parhon, nefropatia gravidelor, sindromul premenstrual).
 5. Dereglarea circulației venoase (sindroamele posttromboflebitic, Paydjet).
 6. Dereglarea circulației limfatice (elefantiazis, limfangita).

Fiziopatologie

Mecanismele de producere a edemelor

Distribuirea apei în organismul uman are loc în următorul raport: 67% intracelular și 33% extracelular; volumul extracelular se redistribuie 25% intravascular și 75% interstițial. Un rol fundamental în patogenia oricărui tip de edem îl au următorii cinci factori, care reglează schimburile lichidiene la nivelul capilarelor:

- creșterea presiunii hidrostatice capilare (P_H);
- scăderea presiunii coloidosmotice capilare (P_o);
- creșterea permeabilității capilare;
- scăderea drenajului limfatic;
- creșterea hidrofiliei tisulare.

Creșterea presiunii hidrostatice capilare (P_H). Teoria forțelor Starling (E.H. Starling, fiziolog englez) a fost prima care a explicat schimburile lichidiene la nivelul capilarelor: schimburile lichidiene la nivelul capilarelor este determinat de doi factori de bază – presiunea hidrostatică (P_H) și presiunea coloidosmotică (P_o) (figura 1).

Presiunea hidrostatică este o forță motrice dezvoltată de sistola cardiacă, transmisă la nivelul arterelor, arteriolelor și capilarelor, a cărei menire este de a transfera lichidele din interiorul vaselor spre interstițiu. Mișcarea lichidelor este posibilă la nivelul capilarelor, ca urmare a diferențelor dintre presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică. În normă, la nivelul capătului arteriolar al capilarului, P_H este de 30-40 mmHg, iar P_o de 25 mm Hg. Rezultă că P_H este dominantă, ceea ce permite transferul lichidian transcapilar. La nivelul extremității venulare a capilarului, P_H scade la 10-15 mm Hg, în timp ce P_o rămâne constantă (25 mm Hg). Datorită acestor condiții, lichidele vor trece din interstițiu în capilar.

În caz de patologie (insuficiența cardiacă), când are loc creșterea marcată a presiunii hidrostatice, aceasta va fi net superioară față de P_o de-a lungul capilarului,

favorizând transvazarea interstițială. Paralel, reîntoarcerea lichidelor în capilare va fi îngreunată din aceleași cauze: valoarea P_H o depășește pe cea a P_o .

Scăderea presiunii coloidosmotice capilare (P_o). Proteinele plasmatică nu pot trece peretele capilar, spre deosebire de apă. Astfel, proteinele plasmatică creează o presiune osmotică, denumită *presiune coloidosmotică*, pentru a se deosebi de cea creată de cristalozii din plasmă (Na^+ , K^+ , Cl^- etc.). Albuminele asigură 70% din P_o a plasmă. Deoarece concentrația proteinelor este mică în patul interstițial, presiunea coloidosmotică are misiunea să rețină apa în vase, opunându-se presiunii hidrostatice.

Odată cu scăderea marcată a concentrației albuminelor plasmatică (deficit de sinteză în ciroza hepatică sau pierdere crescută cu urina în sindromul nefrotic), scăderea numărului de molecule oncotice active induce un dezechilibru al forțelor Starling. Ca consecință, are loc trecerea lichidelor în sectorul interstițial prin creșterea relativă a presiunii hidrostatice rămasă normală.

Astfel, apariția edemului este determinată fie de creșterea presiunii hidrostatice, fie de scăderea presiunii coloidosmotice. Scăderea presiunii coloidosmotice reduce volumul intravascular cu până la o treime, ceea ce limitează transferul lichidelor din vase spre sectorul interstițial. În aceste condiții sunt activate mecanismele compensatoare, cu tendința de a reface volemia. Așadar, reducerea stimulării volum-receptorilor influențează centrul diencefalic Farrel și sistemul limbic cu secreția de ACTH și hormon glomerulotrofic. Drept urmare, are loc excitarea zonei glomerulare a corticosuprarenalei cu eliberare de aldosteron și retenția tubulară consecutivă de sodiu și de apă.

Totodată, hipovolemia și scăderea debitului cardiac determină reducerea perfuziei renale, a fluxului sangvin renal și, respectiv, a filtrării glomerulare și a sodiului filtrat. Sodiul, prin concentrația sa redusă, excită baroreceptorii *maculei densa* cu secreție de renină. Această enzimă acționează asupra unei alfa-2-globuline hepatice – angiotensinogenul, pe care o scindează în angiotensina I transformată de către enzima de conversie într-un octapeptid – angiotensina II, care reprezintă factorul biologic activ al secreției aldosteronului. Un alt mecanism responsabil pentru eliberarea reninei include un răspuns baroreceptor: reducerea perfuziei renale duce la umplerea incompletă a arteriolelor renale și la diminuarea întinderii celulelor juxtaglomerulare ceea ce servește drept semnal pentru secreția de renină. Un al treilea mecanism este implicarea sistemului nervos simpatic și catecolaminelor circulante care activează receptorii beta-adrenergici din celulele juxtaglomerulare și stimulează descărcarea de renină. Aceste trei mecanisme, enumerate mai sus, acționează împreună.

Rolul argenin vasopresinei și endotelinei. Secreția de argenin vasopresină este rezultatul creșterii concentrației osmolare intracelulare și, prin stimularea receptorilor V_2 , mărește reabsorbția de apă liberă în tubul contort distal, crescând astfel apa totală din organism. La pacienții cu insuficiență cardiacă are loc creșterea argenin vasopresinei circulante sub acțiunea unui stimul nonosmotic neidentificat, care nu reușește să producă reducerea normală a argenin vasopresinei prin scăderea osmolarității, favorizând astfel retenția de lichide și formarea edemului.

Endotelina este un peptid vasoconstrictor puternic, eliberat de celulele endoteliale, concentrația căruia crește în insuficiența cardiacă și contribuie la vasoconstricția renală, retenția de sodiu și formarea edemului.

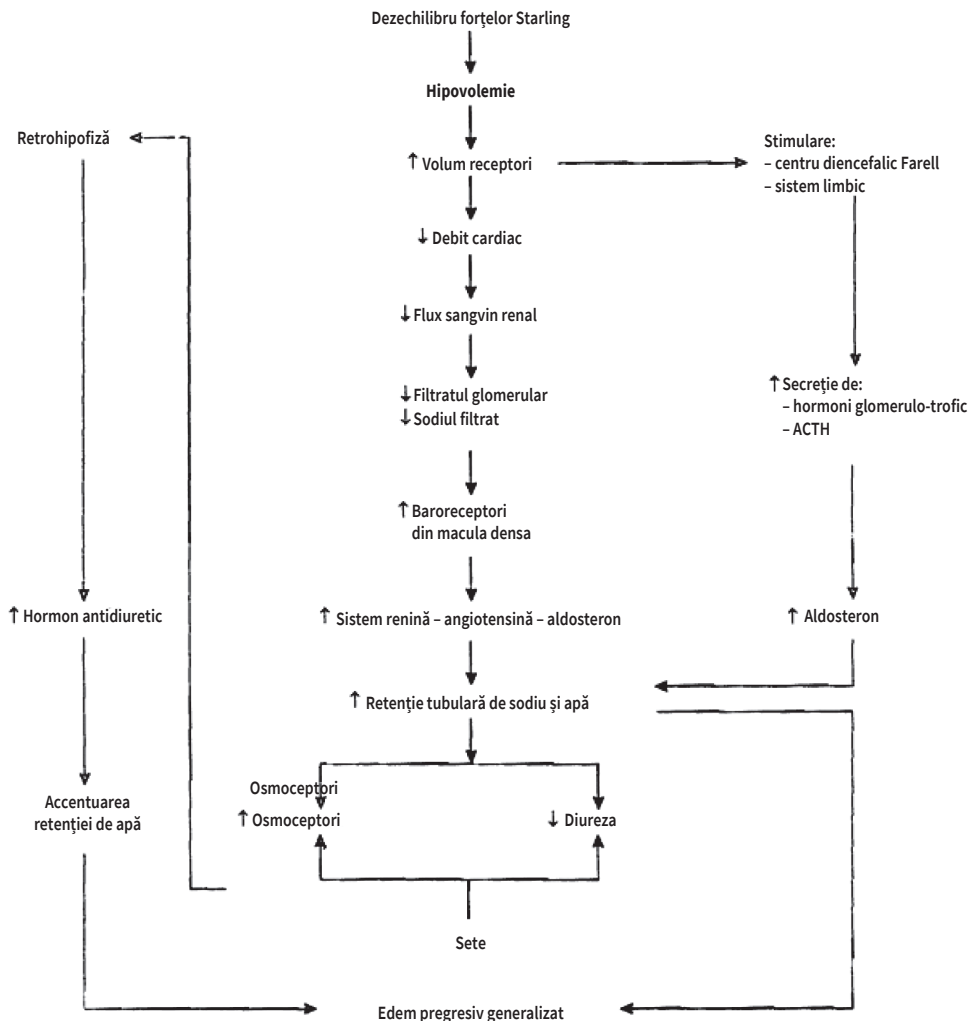


Figura 24.2. **Fiziopatologia edemului generalizat** (Ursea N. Manual de nefrologie. București, 2001)

O altă substanță vasoactivă, care favorizează edemul, este peptidul natriuretic atrial (PNA). Acesta se secretă în circulație ca consecință a distensiunii atriilor și/sau a excesului de sodiu. Secreția de PNA determină două fenomene: 1) creșterea ratei de filtrare glomerulară și excreția de sodiu și de apă, inhibând reabsorbția sodiului în tubul proximal și secreția de renină și de aldosteron; 2) dilatarea arteriolară și venoasă antagonizează efectul vasoconstrictor al angiotensinei II, arginin vasopresinei și stimulare simpatică. Astfel, PNA are rolul de a se opune retenției de sodiu și creșterii tensiunii arteriale în stările de hipovolemie.

Un alt peptid vasoactiv, cu acțiune similară celei a PNA, este peptidul natriuretic cerebral, care se depozitează primar în miocardul ventricular și este eliberat în circulație când crește presiunea diastolică ventriculară. Totodată, trebuie de menționat că în stările edematoase (în special în insuficiența cardiacă) există o rezistență anormală la acțiunea peptidelor natriuretice.

Un alt mecanism, care favorizează edemul, este creșterea permeabilității capilare. Acest tip de mecanism este mai accentuat în caz de arsuri, de inflamație, în intoxicațiile cu arsen sau cu metale grele, în insuficiența venoasă cronică. Creșterea permeabilității capilare duce la extravazarea proteinelor în spațiul interstițial, la creșterea presiunii oncotice a lichidelor interstițiale și, ca urmare, la apariția edemului interstițial.

Starea sistemului limfatic este foarte importantă în realizarea echilibrului dintre cele două presiuni care influențează peretele capilar. Surplusul de lichide, de proteine și de electroliți, care nu reușește să fie eliminat prin capilarul venos, este drenat de patul limfatic. Scăderea drenajului limfatic favorizează acumularea treptată a lichidului în interstițiu cu creșterea presiunii hidrostatice și a concentrației proteinelor interstițiale. Scăderea drenajului limfatic de asemenea împiedică reînnoirea venoasă.

Apa din interstițiu nu se găsește în stare liberă, dar sub formă de gel de macromolecule la o presiune subatmosferică. Capacitatea macromoleculor interstițiale de a reține apa în stare de gel este limitată. Odată cu creșterea presiunii hidrostatice interstițiale crește și cantitatea de apă reținută sub formă de gel, iar dacă se depășește presiunea subatmosferică, apa déjà se reține în formă liberă în interstițiu. De asemenea, crește activitatea hialuronidazei, ca consecință are loc depolimerizarea mucopolizaharidelor cu creșterea hidrofiliei tisulare și a permeabilității capilare pentru apă.

Etapele edemului. Clinic, pot fi depistate patru etape de evoluție a edemului generalizat:

1. *Starea de preedem*

- acumularea de lichid interstițial atinge 2-3 l;
Obiectivare:
 - controlul zilnic al curbei ponderale.
 - testul bulei de edem (Aldrich-Mac Clure) – injectarea i/c a 0,1-0,2ml sol. fiziologică, apoi se măsoară timpul de resorbție a papulei (N=60 min; >60 min – preedem).

2. *Edemul subcutanat*

- acumularea a 4-5 l de lichid în spațiul interstițial;
- apariția la nivelul părților declive, simetric sau asimetric, depinde de poziția bolnavului;
- semnul godeului este prezent (presiunea fermă cu policele timp de 5-10 s realizează godeu care persistă 60-120 s, apoi treptat dispăre);
- este prezentă tendința la progresie ascendentă, centripetă.

3. *Edemul seros*

- acumularea a 5-7 l de lichid;
- formarea transsudatului în cavitățile corpului (hidrotorax, hidropericard, ascită);
- tulburări funcționale locale și la examenul fizic.

4. *Edemul visceral*

- acumularea a 15-20 l de lichid – anasarcă;
- infiltrarea viscerală mai întâi este interstițială, apoi are loc hiperhidratarea celulară: cefalee, convulsii, vărsături de tip cerebral, obnubilare progresivă cu trecerea treptată în comă prin hiperhidratare.

Edemele cardiace

În insuficiența cardiacă (IC) congestivă, golirea sistolică defectuoasă a cavităților inimii și/sau relaxarea ventriculară necorespunzătoare duc la o acumulare de sânge în inimă și în circulația venoasă pe seama volumului de sânge arterial. În caz de IC ușoară, o creștere mică a volumului sangvin total poate compensa deficitul volumului arterial și stabili o nouă situație de echilibru, deoarece creșterea volumului de sânge din atri și ventriculi determină o contracție mai puternică cu creșterea debitului cardiac (legea Starling). În caz de IC mai severă, retenția de lichide nu poate compensa deficitul volumului arterial efectiv. Drept urmare, are loc mărirea presiunii hidrostatice capilare și limfatice care, în consecință, determină formarea edemului.

Golirea ventriculară incompletă (IC sistolică) și/sau relaxarea ventriculară inadecvată (IC diastolică) favorizează creșterea presiunii ventriculare diastolice. Edemele cardiace sunt o manifestare a insuficienței ventriculului drept sau a insuficienței cardiace globale. Staza venoasă în circulația mare va contribui la faptul că presiunea hidrostatică în capilare va depăși presiunea oncotică cu retenția hidrosalină tisulară. Dacă în normă, la capătul arterial al capilarului presiunea hidrostatică este de 400-450 mm H₂O, atunci presiunea osmotică a plasmei este de 350 mm H₂O, ceea ce favorizează trecerea lichidului din sânge în țesuturi. La capătul venos al capilarului, presiunea hidrostatică este mult mai mică (170 mm H₂O) față de presiunea oncotică ceea ce favorizează afluxul invers al lichidului din țesuturi în sânge. Presiunea venoasă sistemică crescută se transmite ductului toracic cu reducerea consecutivă a drenajului limfatic, favorizând creșterea acumulării de lichid.

Dacă este afectat preponderent ventriculul stâng, cresc presiunile venoasă și pulmonară, conducând, în unele situații, la edem pulmonar. Creșterea presiunii în artera pulmonară interferează cu golirea sistolică a ventriculului drept, inducând o creștere a presiunii diastolice a ventriculului drept și a presiunii venoase centrale și sistemice, crescând probabilitatea de apariție a edemului periferic. Edemul pulmonar afectează schimburile de gaze și poate induce hipoxie, care afectează de asemenea funcția cardiacă, uneori apărând un cerc vicios.

Cauzele insuficienței cardiace:

1. Micșorarea contractilității miocardului (ischemie, inflamație, tulburări metabolice, toxice)
2. Suprasolicitarea cu presiune (hipertensiunea arterială, hipertensiunea pulmonară, stenoza aortei, stenoza arterei pulmonare)
3. Suprasolicitarea cu volum (insuficiențele valvulare, șunturi intracardiace, mai ales stânga-dreapta)
4. Deficit de umplere ventriculară (pericardita constrictivă, cardiomiopatia restrictivă, revărsat pericardic)

Scăderea debitului cardiac produce redistribuirea sângelui și scăderea fluxului sangvin renal, constricția arteriolelor renale eferente (vasoconstricția renală mediată de sistemul simpatic produce o redistribuire a fluxului renal din corticală către nefronii juxtaglomerulari și creșterea fracției de filtrare, adică a raportului dintre rata filtrării glomerulare și fluxul plasmatic renal. Ca rezultat, are loc o secreție crescută de renină și mobilizarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA), cu creșterea ulterioară a aldosteronului care, la rândul său, crește reabsorbția tubu-

lară de Na și de apă, și sporește presiunea venoasă. Secundar intervin hormonul anti-diuretic (ADH), care favorizează vasoconstricția și retenția de urină, hormonul natriuretic atrial, prostaglandinele sintetizate de rinichi E2, F2α.

Caracteristica edemelor cardiace:

- Devin evidente după o retenție de 5-6 litri de apă.
- La început se localizează peremaleolar și la nivelul labei piciorului, apar spre seară și dispar spre dimineață. Mai târziu devin permanente și se extind de jos în sus.
- Sunt bilaterale și simetrice.
- Localizarea mai poate fi determinată de poziția bolnavului: apar sau se accentuează în ortostatism și se micșorează sau dispar în clinostatism.
- Sunt reci, cianotice, dure, dureroase la presiune.
- Sunt însoțite de semnele insuficienței cardiace (dispnee, cianoză, turgescența jugularelor, hepatomegalie de stază, presiune venoasă crescută, cardiomegalie cu sufluri de ejecție sau de dilatație).

Edemele renale

Cauzele edemelor renale:

1. Alterarea calității peretelui capilar cu perturbări de permeabilitate (trecerea proteinelor și elementelor figurate din sânge în urină).
2. Reducerea suprafeței de filtrare a capilarelor glomerulare (cu alterări în homeostaza apei, electroliților și cu retenție azotată).

Tipurile de edeme renale:

1. **Nefritice** – conform sindromului nefritic (tabelul 1) cu proteinurie redusă mai puțin de 3,5 g/24 ore (glomerulonefrita acută difuză și nefropatia gravidică primară).
2. **Nefrotice** – conform sindromului nefrotic cu proteinurie masivă mai mare de 3,5 g/24 ore (glomerulonefroza lipoidică, sindroamele nefrotice secundare).

Clinica edemului renal:

- Câștigul ponderal care poate fi primul semn al retenției hidrosaline;
- Surplusul de 2-3 litri deja determină edem manifestat clinic;
- Apariția edemului poate fi rapidă (peste noapte) în glomerulonefrita acută sau ceva mai lent în sindromul nefrotic
- Edemul renal are următoarele caracteristici: alb, pufos, moale, nedureros la presiune, bilateral, simetric, lasă godeu, este decliv în raport cu poziția pacientului.
- Localizare: inițial palpebral, apoi periorbital, facial, urmează retromaleolar și pe fața anterioară a gambelor, coapse, scrotul și reg. inghinală, peretele abdominal, flancurile, reg. retrosacrată, peretele lombar, baza gâtului.
- În edem masiv se includ și membrele superioare, macroglosie prin mioedem, posibil fimoză, tumefierea mucoaselor;
- Revărsatul seros este un transsudat sărac în proteine (4-5 g/dl, alb.<2,5 g/dl), conține chilomicroni și celule endoteliale;
- Edem visceral (instalarea semnelor de insuficiență cardiacă), edem cerebral (cefalee, amauroză, obnubilare), edem farigian (disfagie), edem laringian (dispnee), edemul peretelui tr. digestiv (tulburări dispeptice).

Tabelul 24.1

Componentele sindromului nefritic

Componentele sindromului nefritic	Sindromul nefritic glomerular	Sindromul nefritic interstițial
Hematurie	micro- sau macroscopică	micro- sau macroscopică
Proteinurie	2 – 3 g/24 ore patern – glomerular albumin multă Ig G	0,5 – 1 g/24 ore patern – tubular albumin puțină microglobuline
Cilindrurie	hialini hematici granuloși ceroși	hialini leucocitari
Leucociturie	cantitate inferioară hematuriei	+++
Scăderea ratei filtrării glomerulare	+	+
Edeme	+	-
HTA	+	absent în NTI acută prezentă în NTI cronică

Notă: NTI – nefropatia tubulointerstițială

Componentele sindromului nefrotic:

1. Proteinuria masivă (> 3,5 g/24 ore).
2. Lipiduria (secundar permeabilității glomerulare crescute).
3. Hipoproteinemia (hiposerinemie).
4. Hiperlipidemia (↑LDL, ↑VLDL, ↑IDL; HDL este N sau scăzute; colesterolul seric crescut ± trigliceride).
5. Edeemele (ca componentă clinică).

În sindromul nefrotic, alterarea primară este scăderea presiunii oncotice ca urmare a pierderilor masive de proteine prin urină. Aceasta duce la transsudarea lichidelor în spațiile interstițiale, creează hipovolemie și determină formarea edemului, inclusiv prin activarea sistemului RAA. Din cauza hipovolemiei severe, apa și sodiul, reținute nu pot fi păstrate în patul vascular, volumul de sânge arterial efectiv scade și pornește un cerc vicios de reținere a apei și a sodiului în organism. Edeemele renale nefrotice au debut treptat, cu tendință de generalizare, nedecline în raport cu poziția pacientului, se pot asocia cu revărsate lichidiene (în pleură, în pericard, în peritoneu), pot fi însoțite de dureri abdominale și de sindrom dispeptic (edem mezenteric), modificări la fundul ochiului (retină strălucitoare). Tegumentele sunt uscate, moi, palide, licioase.

Edeemele renale nefrotice se asociază cu o cantitate crescută de Na în organism. Mecanismele de producere a acestui efect permit divizarea sindromului nefrotic în două categorii:

1. Sindrom nefrotic cu volum plasmatic scăzut („circulatory underfilling”)
2. Sindrom nefrotic cu volum plasmatic crescut („circulatory overfilling”)

Sindrom nefrotic cu volum plasmatic scăzut se întâlnește mai des la copii, în prezența unor leziuni glomerulare minime, proteinuria selectivă este prezentă

hipoalbuminemia și presiune oncotică plasmatică scăzută. Clinic se atestă semne de vasoconstricție și de hipotensiune ortostatică, TA normală sau scăzută. Datele de laborator relevă hematocrit crescut prin hemoconcentrație, nivelurile de renină și de aldosteron sunt crescute, la fel raportul uree/creatinină. Funcția renală este bună.

Sindrom nefrotic cu volum plasmatic crescut se întâlnește în următoarele situații clinice: glomerulonefrite (GN) și glomerulopatii (GP) idiopatice, nefropatia diabetică (35%), nefropatia din lupus eritematos de sistem și alte boli sistemice (20%), amiloidoza renală (1-5%), mielom multiplu, preeclampsia, SN prin mecanisme alergice și toxice (medicamentoase), nefropatii ereditare (sd. Alport), nefropativascularare (tromboza de v. renală, HTA malignă).

În caz de sindrom nefrotic cu volum plasmatic crescut este prezentă hipertensiunea arterială, se dezvoltă anemia prin hemodiluție, hiporeninemie (prin supresia reninei) sau renină plasmatică normală „neadecvată”, aldosteronul plasmatic normal sau scăzut, peptidul natriuretic atrial crescut, proteinuria neselectivă, leziuni glomerulare de tip proliferativ corticorezistente. Blocarea farmacologică a sistemului RAA nu produce natriureză, iar retenția de Na ca și edemele masive se produc chiar în prezența unei proteinurii de 4-5 g/24 ore (mecanismul patogenetic de bază – creșterea importantă a resorbției Na în tubii distali, care nu răspund adecvat la hormonul natriuretic atrial, defect în zona postreceptorului tubular).

Explorări de laborator specifice în sindromul nefrotic:

- Determinarea selectivității proteinuriei;
- Imunoelectroforeza proteinelor serice și urinare;
- Dozarea produșilor de retenție azotată;
- Ionograma serică (hiposodemie, hipocloremie, hipo- sau hiperpotasemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie);
- Modificările serice de inflamație;
- Ecografie renală
- Biopsie renală.

Edemul hepatic

Ciroza hepatică este însoțită de blocarea fluxului venos hepatic, care produce expansiunea volumului sangvin splanhnic și creșterea formării de limfă în ficat. Hipertensiunea intrahepatică poate fi responsabilă de retenția renală de sodiu și de vasodilatația sistemică, la fel și de reducerea volumului sangvin arterial efectiv. Hipoalbuminemia care rezultă din scăderea funcției de sinteză a ficatului, scade și mai mult volumul de sânge arterial efectiv, ducând la activarea sistemului RAA, a nervilor simpatici renali și a altor mecanisme de retenție hidrosalină. La fel crește și concentrația aldosteronului circulant prin incapacitatea ficatului de a-l metaboliza. Inițial, excesul de lichid interstițial este localizat în sistemul venos portal congestionat și limfaticile hepatice obstruate, adică în cavitatea peritoneală. În stadiile finale, mai ales când există și hipoalbuminemie severă, se poate dezvolta și edem periferic. Producția excesivă de prostaglandine (PGE2 și PGI2) în ciroză atenuează retenția renală de Na. Când sinteza acestor substanțe este inhibată de antiinflamatoarele nesteroidiene, funcția renală se deteriorează și retenția de sodiu crește. La cele expuse mai sus se adaugă și creșterea permeabilității capilare, deschiderea

sunturilor porto-cave, hiperproducția de limfă în ficatul cirotic, care la fel potențează apariția edemelor.

Ascita și datele clinico-biochimice de boală hepatică (circulația venoasă colaterală, icterul, angioamele stelate) sunt în favoarea edemului hepatic. Ascita poate fi refractară la tratament din cauza asocierii obstrucției circulației limfatice, hipertensiunii portale și hipoalbuminemiei. Acumularea excesivă a lichidului de ascită crește presiunea intraabdominală și poate împiedica întoarcerea venoasă de la extremitățile inferioare. Calitățile edemului în cadrul cirozei hepatice: moale, nedureros, bilateral, simetric, cu evoluție ascendentă.

Edemul din insuficiența venoasă cronică

Odată cu scăderea elasticității și contractilității pereților venoși scade eficacitatea întoarcerii venoase cu dezvoltarea stazei în sectorul respectiv. Ca consecință crește permeabilitatea capilarelor venoase cu transsudare și formare de edem local. Edemul din insuficiența venoasă este localizat uni- sau bilateral, dar asimetric, dureros, lasă godeu, însoțit de tulburări trofice (ocră sau ulcer). Pentru completarea diagnosticului se adaugă prezența de varicozități și de dilatări venoase superficiale.

Edemul din boala serului

Apare ca rezultat al unei cauze declanșante: înțepătură de insecte, mușcătură de șarpe, medicamente. Ca mecanism de producere are loc creșterea permeabilității capilare, provocând edem de tip angioneurotic. Conform caracteristicilor, este localizat pe buze, limbă, baza piramidei nazale (edem Quincke), față sau poate fi și generalizat. Paralel sunt prezente eritrodermia pruriginoasă însoțită de bronhospasm, hipotensiune și chiar stare de șoc anafilactic.

Edemul din hipotiroidism

Cauza apariției este scăderea tiroxinei circulante. Mecanismul apariției edemului este legarea excesului de apă și de Na la nivelul mucopolizaharidelor aminice ale gelului interstițial cu formarea unui edem mucos (mixedem). În acest caz, edemul se localizează la față și extremități, îngroșând tegumentele. Un criteriu important de diferențiere este că nu lasă godeu. Totuși, uneori, pot fi și revărsate seroase. Pe măsura saturării gelului extracelular există tendința autolimitării fără impact asupra volemiei.

Edemul din sindromul Parhon

Sindromul Parhon este consecința tulburării funcției hipotalamusului (a nucleilor paraventriculari) cu creșterea secreției de vasopresină. Ca rezultat are lor scăderea diurezei și retenția lichidelor în organism. Clinic se instaurează oliguria cu volumul diurezei de 200-500 ml, iar densitatea urinei este mare (1020-1040). Reținerea apei în organism duce la apariția periodică a edemelor, la creșterea masei corporale și la apariția simptomelor intoxicației cu apă (slabiciune generală, adinamie, oboseală crescută, dureri de cap, insomnie).

Edemul din sindromul premenstrual

Cauza acestui tip de edem este dezechilibrul hormonal (excesul de estrogeni și insuficiența de progesteron) care favorizează dereglarea permeabilității vasculare. Astfel de situații sunt caracteristice pentru ciclul anovulator, insuficiența funcției corpului galben și creșterea nivelului de aldosteron. În a doua jumătate a ciclului apar edeme pe gambe și pe plante, vertije (edemul urechii interne), cefalee, insomnie. După menstruație semnele dispar.

Sindromul edemelor ciclice idiopatice (seci)

Se întâlnește selectiv la femei de vârstă fertilă (35-50 ani), predispuse către obezitate și dereglări vegetative. Mecanismul de producere este creșterea permeabilității capilare (în 2/3 din cazuri este prezentă insuficiența luteinică) însoțită de tumefiere difuză și creșterea variațiilor de masă timp de o zi în perioada caldă a anului. Retenția de sodiu și de apă se remarcă după poziție ortostatică timp de câteva ore. Se asociază setea exagerată, astenie, hipotonie ortostatică, dispnee la efort, cefalee, somnolență, constipație de durată, semne de spasmofilie, instabilitate termică. Consumul de diuretice și de laxative poate agrava starea.

Edemul „indus diuretic,” – la unele paciente administrarea cronică de diuretice duce la o depleție ușoară a volumului sangvin, care cauzează hiperreninemie cronică și hiperplazie juxtaglomerulară, mecanismele retenției de sodiu compensează excesiv efectele directe ale diureticelor; oprirea bruscă a administrării diureticelor poate lăsa forțele de reținere a sodiului fără opoziție, ducând la reținerea lichidelor și la edem. La fel au fost depistate și activitatea dopaminergică scăzută și excreția urinară redusă de calicreină și chinină.

Sindromul șocului ciclic (SȘC)

Sindromul șocului ciclic este o gamapatie monoclonală, însoțită de scăderea moderată a C3, C4 și dereglarea permeabilității capilare. Se caracterizează prin stare de șoc recidivant și grav cu creșterea permeabilității capilare. Manifestările clinice cronice sunt edeme și tumefieri difuze, predominant pe membrele inferioare, agravate de ortostatism cu astenie permanentă, variații rapide de masă. Prognosticul este rezervat, 50% decedează timp de 3 ani din cauza șocului.

Edemul din distrofia alimentară

Cauza – foamea proteică. Sunt două forme ale distrofiei alimentare: 1) cașectică și 2) edematoasă. Edemele, după timpul de apariție, sunt timpurii (schimbarea permeabilității vasculare) și tardive (hipoproteinemie). Edemele timpurii cresc repede paralel cu poliuria și pot trece la fel de repede, iar edemele tardive sunt stabile pe fond de cașexie și concomitente cu acumulări de lichid în cavități (forma ascitică).

Edemul gravidelor

Edemul gravidelor este una dintre formele timpurii ale toxicozei în a doua jumătate a gravidității (după săpt. 30). Clinic – crește masa corpului cu 1-2 kg/săpt (N=300+400 g), lipsa proteinuriei, tensiunea arterială normală. Cauza este dereglarea metabolismului hidrosalin, circuitului sangvin în sistemul capilar și precapilar ca rezultat al reglării neuroendocrine prezente în sarcină. Inițial edemele sunt ascunse, apoi devin evidente și se mențin până la finele sarcinii. Este important diagnosticul diferențial cu edemele cardiace, renale, mixedematoase.

Edemul hemoragic al membrelor inferioare

Acest tip de edem se întâlnește la militari în perioada de adaptare după efort staticodinamic. Evoluția este în două stadii: stadiul I eritem edematos – edem, durere, hiperemie în articulațiile talocrurale; stadiul II edem hemoragic – răspândirea procesului cu apariția hemoragiilor în centrul focarului. La înlăturarea factorilor provocatori în stadiile inițiale edemele dispar. Diagnostic diferențial – erizipel, flegmon, artrite acute.

Schimbări edematoase în boli de sistem

- Sclerodermia sistemică – tumefierea nedureroasă a degetelor și ulterior a mâinii, cunoscută ca sclerodermă timpurie sau edematoasă;
- Astfel de manifestări sunt și în artrita reumatoidă și LES, semn timpuriu al sindromului „overlap” (semne clinice și imunologice de sclerodermie asociate cu alte afecțiuni autoimune așa ca LES, AR, polimiozita).
- Cauza – depozitarea glicozaminoglicanilor în dermă + inflamație locală, efectele hidrostatice și afectarea microvasculară.
- Clinic sunt prezente redoarea matinală și artralgiile, sindromul de compresiune a nervului median în canalul carpal, edemul indurativ al degetelor și a părții dorsale a mâinilor, a antebrațului, a feței;
- Edemele nu regresează cu evoluția bolii, ba chiar devin mai greu detectabile din cauza dezvoltării fenomenelor fibrotice.

Edemele în dereglarea circulației limfatice

Limfostaza poate fi primară sau secundară. Elefantiazisul se divizează în: 1) idiopatic – defect genetic la nivelul colectorilor limfatici; 2) dobândit (de iradiere). Elefantiazisul idiopatic mai des se întâlnește la femeile tinere, este uni- sau bilateral, dar asimetric, și are trei stadii de evoluție:

1. limfedem (edem instabil, moale, se accentuează la cald și vertical, păstos, lasă godeu, pielea nemodificată)
2. tranziție (pielea îngroșată, imobilă, nu lasă godeu)
3. fibredem (hipercheratoză, papilomatoză, aspect de pernuțe, se asociază complicații așa ca limfoame la traumarea pielii, dermatite, ulcere)

Elefantiazisul dobândit (de iradiere) este o complicație a radioterapiei în tumorile maligne. Poate apărea atunci când zona de iradiere cuprinde vasele limfatice colec-

toare ale membrelor inferioare și ganglionii limfatici. Ca consecință, survine un bloc parțial al curentului limfatic ca rezultat al schimbărilor iradiante ale vaselor limfatice și ale ganglionilor limfatici. De aceea este importantă aprecierea stării vaselor limfatice înainte de a începe radioterapia. Cele mai caracteristice modificări ale sistemului limfatic sunt: micșorarea dimensiunilor ganglionilor, lipsa lanțului ganglionilor interni și externi, bloc superficial al colectorului superficial, dereglări ale sistemului venos, afectarea colectorului posterolateral.

ABORDAREA PACIENTULUI CU EDEME

Prima întrebare este dacă edemul este localizat sau generalizat.

În caz de edem localizat, vom analiza situațiile clinice care pot cauza astfel de edem. Edemul unui membru inferior sau al unuia sau al ambelor brațe asociat cu cianoza locală este rezultatul obstrucției venoase. Edemul localizat asociat cu sensibilitate locală și creșterea temperaturii sugerează inflamație. Limfedemul este, de obicei, neresorbabil, deoarece restricția fluxului limfatic determină o concentrație crescută a proteinelor în fluidul interstițial, ceea ce agravează retenția de lichid.

Edemul rezultat din hipoproteinemie este generalizat, dar este mai evident la nivelul țesuturilor moi ale pleoapelor și ale feței, și tinde a fi mai pronunțat dimineața. Sunt și unele cauze mai puțin frecvente ale edemului facial așa ca trichine-loza, reacțiile alergice și mixedemul.

Edemul din insuficiența cardiacă este mai accentuat seara și tinde a fi mai pronunțat la nivelul membrelor inferioare. Dacă pacienții cu insuficiență cardiacă stau la pat, edemul poate fi mai pronunțat în regiunea presacrată.

Edemul unilateral rezultă ocazional din leziunile sistemului nervos central, afectând fibrele vasomotorii pe o parte a corpului; paralizia reduce atât drenajul venos, cât și limfatic pe partea afectată.

Măsurarea presiunii venoase este importantă pentru a evalua edemul. Creșterea semnificativă a presiunii venoase poate fi recunoscută după nivelul la care se produce colapsul venelor cervicale. La pacienții cu obstrucție de venă cavă superioară, edemul este localizat la nivelul feței, gâtului și membrelor superioare, unde presiunea venoasă este crescută comparativ cu membrele inferioare. Măsurarea presiunii venoase în membrele superioare este utilă și la pacienții cu edeme pe membrele inferioare și cu ascită, deoarece ea este crescută în insuficiența cardiacă și normală când este secundară cirozei. Insuficiența cardiacă severă poate cauza ascită, diferită de ascita din ciroza hepatică prin presiunea venoasă jugulară, care este crescută în insuficiența cardiacă și normală în ciroză.

Edemul din insuficiența renală diferă de cel din insuficiența cardiacă congestivă prin debitul cardiac normal și diferența arteriovenoasă de oxigen normală. Bolnavii cu edem din insuficiența renală prezintă semne de congestiune pulmonară la radiografia toracică fără cardiomegalie și, de obicei, nu dezvoltă ortopnee.

Determinarea concentrației albuminei serice este importantă pentru depistarea pacienților al căror edem este rezultatul scăderii presiunii coloidoncotice intravasculare. Prezența proteinuriei oferă de asemenea date utile pentru determinarea cauzei edemului. Proteinuria redusă spre moderată apare, de regulă, la pacienții cu

insuficiență cardiacă, iar proteinuria masivă și persistentă este în favoarea sindromului nefrotic.

Din cele expuse mai sus rezultă că pacientul cu edeme trebuie examinat complex, atât clinic, cât și paraclinic. Însă nu trebuie trecute cu vederea datele anamnestice, care ne pot furniza informații extrem de utile, inclusiv diagnosticul prezumtiv.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ursea N. Manual de nefrologie. București, 2001, pp.447-454.
2. Gherasim L. Medicina internă, vol. IV. Editura Medicală, București, 2003, pp.147-148.
3. Harrison. Principiile medicinei interne. Vol. I. Teora, 2001, pp. 232-237.
4. Botnaru V. Boli cardiovasculare. Ediție revizuită. Chișinău, 2008, pp. 27-28.
5. Botnaru V. Elemente de nefrologie. Chișinău, 2007.
6. Babiuc C., Tagadiuc O. Nefrologie clinica. Chișinău, 2013, pp. 60-78.
7. Groppa L., Rotaru L., Agachi S. și alții. Reumatologie și nefrologie. Chișinău, 2014, pp. 277-279, 290-293, 308-313.
8. Groppa L., Rotaru L., Agachi S. și alții. Reumatologie și nefrologie (manual). Chișinău, 2018, pp. 343, 405.
9. Kathryn P., James S. Studdiford et al. Edema: Diagnosis and Management. Am Fam Physician, 2013, Jul 15;88(2): 102-110. <https://www.aafp.org/afp/2013/0715/p102.html>
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Kidney International Supplements, vol. 3, issue 1, 2013, p. 19-62
11. Steddon S., Ashman N. Oxford Handbook of Nephrology and Hipertension, second edition. New York, Oxford University Press, 2014, p.1-86
12. Segall L., Covic A. Nefropatii glomerulare. În „Nefrologie. Principii teoretice și practice”, sub redacția Covic A., Demiurg. Iași, 2011, pp. 167-229

SINDROMUL URINAR PATOLOGIC

HEMATURIA

Definiție

Prin hematurie se înțelege prezența de sânge în urină. Este o modificare calitativă a urinei, ce presupune o leziune a căilor excretoarei sau o afectare parenchimotoasă renală. Fie că este macroscopică (de obicei, de cauză urologică) sau microscopică (mai frecvent de origine nefrologică), prezența sa face indispensabilă evaluarea completă pentru a stabili cauza. Este obligatoriu să cunoaștem hematuria că este un simptom și nicidecum o boală și trebuie să fie considerată, până la proba contrarie, ca un simptom al unei afecțiuni, ce impune evaluare clinică – biologică și imagistică imediată.

Fiziopatologie

În mod normal, prin filtrul glomerular trec și globule roșii, iar o pierdere de până la 2 500 hematii/minut se situează în limite fiziologice – hematurie microscopică fiziologică. Episoade de hematurie ocazională pot avea bărbații cu vârsta peste 55 de ani în afecțiunile glandei prostatice, iar tinerii după efort fizic exagerat (cursele pe distanțe lungi).

Hematuria patologică este caracterizată prin inflamația vaselor sangvine cu infiltrat inflamator caracteristic perivascular și afectarea peretelui vascular. Hematuria poate fi cauzată mai frecvent de maladii ale aparatului urinar: nefrolitiază renală, hidronefroza, cistopielite, cistite, traumatisme, adenom de prostată, cancer de prostată, traumatisme, chisturi dobândite

Maladiile renale parenchimotoase ca glomerulonefrita acută și cronică, tromboza și embolia renală, traumatismele renale, polichistoza renală autozomal dominantă, nefropatiile tubulointerstițiale de diferite geneze, tuberculoza renală, tumorile benigne și maligne renale produc un impact autoimun, dismetabolic sau traumatic asupra vaselor sangvine mici și mari, manifestate prin micro – sau macrohematurie.

Impactul renal în cadrul unor boli sistemice ca purpură Henoch Schonlein, sindromul Goodpasture, amiloidoză renală, endocardită bacteriană, nefropatie diabetică, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sindrom Goodpasture în contextul afectării vaselor mici, produce hematurie microscopică. Bolile ereditare ca sindromul Alport, boala Fabry, sindroamele hemoragipare în purpură trombocitopenică, hemofilia, coagulopatiile, trombocitopeniile, leucemiile cu geneza specifică fiecărei maladii sunt de asemenea întovărășite de microhematurie. Afectarea microvasculară cu eritrociturie este provocată și de cauze generale cum ar fi: boli infecțioase acute, tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene, contraceptive orale, anticoagulante, cancer genital la femei, cancer rectal.

Clasificare

În funcție de cantitatea de eritrocite în urină, hematuria poate fi microscopică (prezența a mai mult de 10 hematii/câmp, nu este vizibilă la inspecția cu ochiul liber, iar la proba Addis se constată $> 10\,000$ hematii/min.) sau macroscopică (prezența a mai mult de 100 hematii/câmp, la microscopul cu rezoluție înaltă, aspectul urinei fiind de culoare roșie sau maronie). Proba celor trei pahare clasifică hematuria în inițială, terminală și totală. Se recoltează urina de la începutul, de la mijlocul și de la sfârșitul micțiunii și se precizează orientativ originea hematuriei:

- Hematuria inițială apare cel mai rar, cu originea la nivelul uretrei sau prostatei, și caracterizează adenomul de prostată și, eventual, cancerul prostatei.
- Hematuria totală este determinată de multiplele boli ale rinichilor, dar și de patologia vezicii urinare, când sangerarea este severă.
- Hematuria terminală poate fi simptomul calculilor vezicali, al tumorilor din vezica urinară, al cistitei, al corpilor străini intravezicali.

Particularități clinico-diagnostice

Circumstanțele de apariție și simptomele de însoțire sunt importante și ne pot orienta în vederea interpretării corecte a hematuriei. Examenul clinic obiectiv oferă puține informații asupra hematuriei, totuși anumite manifestări clinice pot sugera o conduită terapeutică adecvată.

Sindromul hematuric implică efectuarea unui cortegiu amplu de investigații în funcție de suspiciunea diagnostică. Pacientului: se vor adresa întrebări în legătură cu simptomatologia recentă, medicația prescrisă, consumul de tutun, expunerea la substanțe chimice industriale, un posibil tratament anticoagulant/antiagregant pe care îl urmează, precum și dozele medicației în curs. Se va efectua un examen clinic general, tușeu rectal, tușeu vaginal, sumarul de urină, testul Neciporencu, urocultura, în cazul tratamentului anticoagulant se poate efectua o coagulogramă. Evaluarea imagistică include: ecografie abdominală, CT abdomen-pelvis, RMN, ureterosopia (semirigidă sau flexibilă), citologia urinară.

Investigațiile de laborator în hematurie:

- hemoleucogramă
- numărul de trombocite
- viteza de sedimentare a hematiilor
- ureea, creatinina, calcemia, fosfatemia, colesterolul, lipidograma, electrofo-reza proteinelor serice
- sumarul urinar, proba Neciporencu, Adiss, proba cu trei pahare
- intradermoreacția la tuberculină cu PPD, cultura urinei pentru bacilul Koch
- urocultura
- examenul urinei colectate timp de 24 de ore: proteinurie, calciurie, clearen-ceul creatininei
- exsudat faringian, complementul seric, titrul ASLO, hemocultura la necesitate
- ecografie abdominală
- urografie sau cistografie micțională
- angiografie renală
- cistoscopie

- puncție – biopsie renală
- CT (computer tomografie), RMN (rezonanță magnetică nucleară) la necesitate

Pentru stabilirea nivelului și naturii afecțiunii ce provoacă hematuria se folosesc ecografia abdominală, urografia intravenoasă, la indicații se face CT sau RMN (Tabelul 25.1).

Tabelul 25.1

Evaluarea clinico-diagnostică a hematuriei

Caracteristici	Hematurie în context urologic	Hematuria în context nefrologic
Sediment urinar	<ul style="list-style-type: none"> • aspect de sânge roșu • chiaguri de sânge în urină • asociată cu durerea (durere lombară sau pelviene) • asociată cu tulburări de micțiune, diureză (disurie, polakiurie, anurie etc.) • bacteriurie semnificativă 	<ul style="list-style-type: none"> • urină spumoasă • hiperchromă • nedureroasă • aspect de spălături de carne, brună • absența cheagurilor • uroculturi sterile
Investigații paraclinice	<ul style="list-style-type: none"> • hemoleucogramă • coagulogramă • creatinină, uree serică • ecografie renovezicală; • CT abdominal, • cistoscopie • urografie intravenoasă • nefrogramă izotopică • RMN 	<ul style="list-style-type: none"> • creatinină, clearanceul creatininei; • ionograma din sânge și din urină • glicemie a jeun; • proteiunurie în 24 ore • ecografie renovezicală; • biopsie renală
Maladiile asociate hematuriei	<ul style="list-style-type: none"> • necroză papilară • litiază renală • tumori uroteliale • hipernefrome • cancer de prostată • cancer de vezică urinară • infecții urinare înalte și joase • boală polichistică renală • traumatism al aparatului urinar • malformație vasculară renală (sindrom Froley) • cistită hemoragică 	<ul style="list-style-type: none"> • glomerulonefrită membranoasă, mezangio-proliferativă • glomerulonefrită cu depozite mezangiale de IgA • sindrom Alport • glomerulonefrită rapid – progresivă • sindrom nefritic acut, glomerulonefrită acută poststreptococică • nefropatii tubulointersțiale; • necroză tubulară acută. • sindrom nefrotic • vasculite sistemice • colagenoze

Diagnosticul diferențial al hematuriei

Culoarea roșie a urinei (hematurie falsă) poate fi determinată de administrarea medicamentelor (Rifampicină, Metronidazolul, Eritromicină, Salazopirină, Ibuprofen, Nitrofurantoide, Vit B 12), de pigmentii biliari, de intoxicația cu metale grele, de ingestia de alimente ca sfeclă roșie, mure, cireșe.

Circumstanțele de apariție a hematuriei: hematurie la efort, spontană, posttraumatică, în boli infecțioase. Simptomele de însoțire ale unei hematurii în infecții

urinare pot fi: febra, frisoanele, durerile colicative sau necolicative, durerea în flanc, disuria, polakiuria, retenția de urină.

În *tumorile rinichiului*, sângerarea urinară este macroscopică și totală, și nu se raportează la un efort fizic.

Hematurie, tulburările de micțiune, retenția urinară invocă un *adenom de prostată sau cancer de prostată*.

În *litiaza renală*, hematuria poate fi provocată de un efort fizic, este totală și se poate asocia cu o durere lombară surdă sau de tip colicativ.

Necroza papilară la un diabetic se poate însoți de hematuria totală cu chiaguri de sânge.

Tuberculoza renală se poate manifesta cu hematurie totală și poate fi primul simptom urinar pe lângă cele de impregnare bacilară pulmonară.

Prezența hematuriei și a durerii colicative intense sugerează o *colică renală în contextul litiazei renale, emboliei, trombozei renale*.

Hematuria, cistalgia, polakiuria, tenesmele vezicale invocă o *cistită hemoragică*, hematuria și rinichi mari, boșelați la palpare, duc cu gândul la un *rinichi polichistic sau neoplasm renal*.

Edemele, albuminuria, hipertensiunea arterială trezesc supoziția unei *glomerulonefrite acute sau cronice în exacerbare*.

Hematuria și rash-ul cutanat, artralgiile, febra, durerile abdominale invocă *purpura Henoch-Scholein sau lupusul eritematos sistemic*, surditatea de familie ridică suspiciunea de *sindrom Alport*.

Lista bolilor ce necesită diferențiere la pacienții cu hematurie:

1. Nefrolitiaza (simptome dureroase de urinare, dureri colicative)
2. Pielonefritele acute și cronice
3. Infecțiile urinare joase (micțiuni cu usturime terminală, picătură de sânge la sfârșitul urinării)
4. Hematuria familială benignă
5. Schistosomioza urinară
6. Carcinomul renal
7. Hemoglobinuria nocturnă paroxistică
8. Malformațiile arteriovenoase a rinichilor
9. Sindromul nefritic
10. Sindromul nefrotic impur
11. Obstrucția joncțiunii pelvorenale congenitală
12. Uretroragia
13. Hematuria din colagenoze
14. Hematuria din bolile hematologice
15. Maladii metabolice cu răsunet renal
16. TBC, inclusiv renal
17. Polichistoza renală
18. Neoplasmul (hematuria nedureroasă)

PROTEINURIA

Definiție

Proteinuria reprezintă excesul de proteine în urină. Excreția normală de proteine în urină este de până la 500 mg/zi. Testele urinare cuantifică proteinuria prin măsurarea cantității totale de proteine în urina de 24 de ore. Normal, concentrația albuminei în urină este între 30 și 300 mg pe zi. Detectarea unor cantități mai mari sau a unor tipuri anormale de proteine este considerată un semn precoce al bolii renale sau sistemice. Prezența unor nivele crescute de albumină excretată (microalbuminurie) a fost asociată cu identificarea unor stadii timpurii ale impactului renal.

Fiziopatologie

Membrana bazală glomerulară (MBG) este alcătuită din trei straturi:

1. Stratul endotelial (*lamina fenestrata*) formează o rețea cu ochiuri laxe – barieră eficientă numai pentru elementele figurate ale sângelui.
2. Membrana bazală, alcătuită din trei straturi – *lamina rara internă*, *lamina densa* și *lamina rara externă* – are o structură densă de gel hiperhidratat și este o barieră pentru proteinele cu GM > 500 000 D
3. Stratul epitelial alcătuit din podocite, celule cu prelungiri citoplasmice – procese podocitare. Între pedicelele podocitelor se delimitează spații tuneliforme care comunică cu capsula Bowman și sunt acoperite cu o matrice încărcată electric negativ, numită glicocalix.

Glicocalixul este o barieră eficientă pentru proteinele cu GM de 150000 D și – albumine (care au GM de cca 70 000 D).

La nivelul membranei glomerulare în mod normal se filtrează doar proteine cu masă moleculară mică (sub 60000 D și diametrul de sub 4 nm), care apoi sunt reabsorbite în tubul proximal în proporție de 99%, fiind restantă o proteinurie fiziologică minimă.

Patogeneza proteinuriei în nefropatiile glomerulare primare sau secundare implică două tipuri de mecanisme:

- I. Mecanisme lezionale primare:
 1. Imune (majoritatea cazurilor).
 2. Nonimune (HTA și DZ, toxice: medicamente, substanțe chimice, toxine, radicali liberi, infecții).
- II. Mecanisme lezionale secundare ca consecință a afecțiunilor sistemice (diabetul zaharat, lupusul eritematos sistemic, insuficiența cardiacă congestivă, infecția cu HIV etc.).

Mecanismele lezionale primare imune implică intervenția imunității umorale și celulare.

Mecanismele umorale determină leziuni prin formarea de complexe imune circulante depozitate la nivel subepitelial, subendotelial sau mezangial și conțin antigene (Atg) care pot fi: exogene: bacterieni (glomerulonefrită (GN) poststreptococică), virali (GN din hepatitele virale, parotidita epidemică); endogene (proteine eliberate în circulație): ADN nuclear (GN din lupusul eritematos sistemic /LES), tumoral (GN din cancerul de colon, renal, pulmonar).

Proteinuria glomerulară este determinată și de formarea de anticorpi (Atc) anti MB glomerulară. În GN s-au descris numeroase tipuri de Atc ce produc leziuni glomerulare: Atc ANCA (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*) = anticorpi orientați împotriva citoplasmei neutrofilelor, care stimulează neutrofilele să genereze specii reactive ale oxigenului → leziuni endoteliale.

Mecanismele celulare ale proteinuriei din nefropatiile glomerulare constituie activarea limfocitelor T citotoxic-efectoare care au efect citotoxic direct prin eliberarea de perforină (cu acțiune similară complexului de atac membranar al complementului) și efect indirect, prin eliberarea de limfokine ce amplifică procesul de proliferare a membranei bazale.

Mecanismele lezionale secundare sunt declanșate de mecanismele primare imune și constau în activarea complementului cu hipersecreția mediatorilor, ce au drept efect hiperpermeabilizarea endoteliului capilar, lezarea podocitelor, pierderea sarcinilor electrice negative, creșterea dimensiunilor porilor filtranți, creșterea permeabilității MBG cu apariția proteinuriei, liza celulară – activarea celulelor T, activarea fagocitelor cu eliberarea mediatorilor acidului arahidonic (prostaglandine, tromboxani, leucotriene) enzimelor lizozomale (colagenza, elastaza), radicalilor liberi de oxigen cu efect toxic (anionul superoxid).

De asemenea, se produce activarea celulelor endoteliale și mezangiale cu eliberarea citokinelor. Consecințele activării mecanismelor lezionale sunt: apariția leziunilor glomerulare difuze – creșterea permeabilității membranelor glomerulare și apariția proteinuriei glomerulare. La fel, prezența unor cantități anormale sau a anumitor tipuri de proteine în urină poate fi determinată de incapacitatea rinichilor de a reabsorbi normal proteinele prin tubii renali.

Supraproducția proteinelor plasmatiche, care trec prin membrana glomerulară și pătrund în fluidele tubulare în cantități care depășesc capacitatea de reabsorbție a tubilor, provoacă o proteinurie secundară. Proteinele, cum sunt transferina, componentele complementului și lipoproteinele cu densitate scăzută, pot fi suplimentar direct toxice pentru celulele tubulare.

Proteinuria tubulară este rezultatul tulburărilor funcționale tubulare din infecțiile urinare.

O mică cantitate de proteine este filtrată la nivelul glomerulului și resorbită parțial la nivelul tubului proximal, unde este metabolizată. În cursul infecției urinare cu localizare înaltă se produc leziuni tubulare, care împiedică acest proces. Ca urmare, cantitatea de proteine reabsorbită și metabolizată la nivelul tubului descrește, ceea ce duce la creșterea cantității de proteine eliminate prin urină, ajungând la 0,5-1g/24 ore. Leziunile tubulare determină perturbări în metabolizarea proteinelor la nivelul tubului renal proximal.

Clasificarea proteinuriei

Proteinuria se manifestă în diferite forme și se include în diferite clasificări.

Proteinuria ortostatică este caracterizată de o excreție crescută a proteinelor în poziția bipedă a corpului și o excreție normală, când pacientul este în supinație. Proteinele apar în urină după ce pacientul se mobilizează și prezintă valori < 1.5 g/zi. Proteinuria ortostatică este considerată o condiție benignă și dispăre lent în timp, dar la 50% dintre pacienți persistă asimptomatic mai mult de 10 ani

Proteinuria tranzitorie este depistată în sumarul de urină ocazional la sănătoșii asimptomatici, dispare ulterior și nu este asociată cu nici o maladie renală. Proteinuria tranzitorie se poate asocia cu febră înaltă, criză hipertensivă, stres, convulsii, expunere la frig, exerciții fizice intense.

Proteinuria izolată. Un pacient cu proteinurie și fără simptome de boală sistemică sau cu patologie renală preexistentă, cu sediment urinar fără alte elemente patologice poate fi diagnosticat cu proteinurie izolată. Excreția proteică este, de obicei, sub 2 g/l pe zi. Acești pacienți au un risc de 20% de a dezvolta patologie renală după 10 ani și necesită supraveghere și evaluare clinico-biologică la fiecare 6 luni.

Proteinuria persistentă, de durată, este determinată de:

1. Afectarea inflamatoare a glomerulilor
2. Creșterea cantității de proteină în ser (proteinurie prin supraîncărcare)
3. Reabsorbție scăzută în tubii proximali (sindromul Fanconi)

Proteinuria persistentă renală este de două tipuri:

1. **Proteinurie glomerulară** determinată de creșterea permeabilității membranei glomerulare (eliminarea unor proteine cu greutate moleculară mare: albumine, alfa1-antitripsina, transferina) cu proteine în urină: 1-20 g/zi. Aceasta poate fi:
 - a) Selectivă, cu pierderea exclusivă de albumine (albuminurie)
 - b) Neselectivă, cu pierdere de albumine și de globuline
2. **Proteinurie tubulară** determinată de scăderea reabsorbției la nivelul tubului proximal (tubulopatii/nefropatii tubulointerstițiale) și se caracterizează prin eliminarea de proteine cu masă moleculară mică (lizozim, α 1 și α 2 globuline, alfa și beta-microglobuline, lanțuri ușoare libere) cu proteină în urină: <2 g/zi.

Determinarea albuminei urinare este relevantă în ceea ce privește asocierea cu riscul de evoluție a bolilor renale cronice și cu evenimentele cardiovasculare.

Albuminuria este clasificată după cum urmează:

A1 (albuminurie normală până la ușor crescută)

- o Rata de excreție a albuminei: < 30 mg/24 ore.
- o Raport albumină-creatinină (A/CR): < 30 mg/g.

A2 (albuminurie crescută moderat)

- o Rata de excreție a albuminei: 30-300 mg/24 ore.
- o Raport albumină-creatinină (A/CR): 30-300 mg/g.
(Asociat cu risc crescut de boli renale progresive și evenimente cardiovasculare).

A3 (albuminurie crescută sever)

- o Rata de excreție a albuminei:> 300 mg/24 ore.
 - o Raport albumină-creatinină (ACR):> 300 mg/g.
(Asociat cu risc crescut de boli renale progresive și evenimente cardiovasculare).
3. **Proteinurie prin „supraîncărcare”** – „overflow proteinuria” este cauzată de hiperproteinemie – proteina în urină ajungând până la 20 g/zi. Prezența unor cantități anormale sau a anumitor tipuri de proteine în urină este un rezultat al supraproducției de proteine plasmatic.

Aceste proteine sunt capabile de a trece prin membrana glomerulară și apoi pătrund în fluidele tubulare în cantități, care depășesc capacitatea lor de reabsorbție. Proteinuria prin supraîncărcare se depistează în mielom multiplu, boala Waldenström, limfomul malign, mio- și hemoglobinurie, leucemii acute și cronice, sindrom Crush.

Proteinuria poate fi provocată și de modificările de flux sangvin de la nivelul glomerulului în absența unei anomalii structurale a membranei bazale, cum se întâmplă în insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală sau hepatică.

Particularități clinico-diagnostice ale proteinuriei

Proteinuria este, de obicei, asimptomatică, semnificația clinică variază larg, oferind deschidere spre dezbateri. Clinico-diagnostic sunt necesare elucidarea circumstanțelor apariției proteinuriei cu toate situațiile clinice predispozante.

Se va lua în considerare dacă proteinuria este tranzitorie, ortostatică sau izolată, dacă sunt simptome, care sugerează un sindrom nefrotic, nefritic sau o boală glomerulară clinic manifestă. Istoricul familiar al unor boli renale, prezența unor maladii multisistemice, inflamatoare cronice, diabetului zaharat orientează spre o strategie diagnostică și terapeutică adecvată.

Diagnosticul de laborator pentru proteinurie include:

- 1) Examenul microscopic al sedimentului urinar în cel puțin trei probe separate
- 2) Determinarea raportului albumină/creatinină sau proteină/creatinină într-o probă de urină
- 3) Colectarea unei porții de urină matinală, înainte de implicarea în activități fizice
- 4) Colectarea urinei emise ziua și noaptea (proteinuria ortostatică)

La pacienții cu glomerulopatii, în analiza generală a sângelui ne interesează prezența anemiei (eventual partea componentă a insuficienței renale, inflamației sistemice cronice, maladiilor imunopatologice de sistem), leucocitozei (procese infecțioase sau răspuns la administrarea glucocorticoizilor) și vitezei de sedimentare a hematiilor (reflectă procesul inflamator sistemic).

Pentru a determina dacă proteinuria poate fi de origine glomerulară sau tubulară se vor efectua:

- 1) Colectarea urinei timp de 24 de ore pentru cuantificarea albuminei și a clearancei creatininei
- 2) Proba cu trei pahare în delimitarea patologiei renale de afecțiunile tractului urinar
- 3) Proba Neciporenco pentru determinarea cantitativă a hematuriei, leucocituriei și cilindriuriei asociate proteinuriei.
- 4) Determinarea creatininei serice, albuminei, colesterolului și glucozei sangvine
- 5) Electroforeza proteinelor plasmatică și urinare
- 6) Analize biochimice complexe (colesterol, LDL-colesterol și trigliceride, bilirubina, ALAT, ASAT etc.)
- 7) ASL-O, ionograma serică, glicemia, hemoleucograma
- 8) Anticorpi antinucleari, (ANAs), anti-DNA anticorpi, complementul (C3 and C4), anti-phospholipase A1 receptor, crioglobulinele serice
- 9) Serologiile pentru hepatitele B și C, HIV

Biopsia renală trebuie luată în considerare la pacienții adulți cu proteinurie persistentă (de obicei, peste 1 g pe zi), dacă gradul de proteinurie crește sau dacă pacientul suferă de declin renal progresiv.

Interpretarea valorilor mici ale proteinuriei (< 2 g/zi)

Valori scăzute se întâlnesc în:

- afecțiuni hepatice decompensate
- stări de șoc produse de arsuri, hemoragii
- afecțiuni renale tubulointerstițiale
- tumori maligne
- colagenoze

Interpretare a valorilor mari (> 3 g/zi)

Concentrații crescute de proteine urinare se întâlnesc în:

- sindromul nefrotic și glomerulonefrită primară sau secundară
- nefropatii interstițiale dismetabolice
- mielom multiplu, mioglobinurie, proteinurie de „supraîncărcare”
- secreție anormală de proteine în tractul urinar

Diagnosticul diferențial al proteinuriei

Algoritmul diagnostic al unui pacient cu proteinurie are ca suport o abordare multi-disciplinară, ce va permite clinicianului să distingă eficient între formele benigne și cele patologice ale sindromului. O excreție crescută a proteinelor în poziția bipedă a corpului și o excreție normală, când pacientul este în supinație, în absența unei patologii acute sau cronice, obiectivează prezența proteinuriei ortostatice. Proteinuria depistată în sumarul de urină ocazional nu este asociată cu nici o maladie renală sau se întovărășește cu febra înaltă, criza hipertensivă, stres, convulsii, expunere la frig, exercitii fizice intense și este una tranzitorie.

Proteinuria ortostatică, proteinuria în febră și proteinuria de efort sunt forme benigne. Cazurile de proteinurie persistentă, de proteinurie prerenală, renală și postrenală se evaluează conform datelor clinico-imagistice. Formele renale pot fi diferențiate în glomerulare și tubulare, precum și în forme mixte.

Lista maladiilor care necesită diferențierea în proteinuria glomerulară:

- Glomerulonefrita membranoasă
- Glomerulonefrita mezangioproliferativă
- Glomerulonefrita proliferativă extracapilară
- Glomeruloscleroza focală și segmentară
- Glomerulonefrita cu leziuni minime
- Glomeruloscleroza focală și segmentară
- Glomerulopatia lipoproteică
- Glomerulonefrita cu depozite mezangiale de IgA

- Boli autoimune (lupus eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, poliartrita nodoasă, sindrom Goodpasture, purpura Henoch-Schönlein etc.)
- Infecții bacteriene și virale (streptococice, hepatita B, endocardită bacteriană, malarie, mononucleoză infecțioasă, pielonefrită și nefrită tubulointerstițială)
- Afecțiuni vasculare (tromboză de vena cava inferioară sau de vena renală, stenoza arterei renale)
- Neoplasme
- Amiloidoza
- Maladii ereditare și metabolice (polichistoză renală autozomal dominantă, diabet zaharat, sindrom Alport, boala Fabry)

Lista maladiilor care necesită diferențierea în proteinuria tubulară:

- Pielonefrita acută și cronică
- Rejetul de transplant
- Tubulopatii proximale
- Tubulopatii distale
- Nefrita interstițială abacteriană (abuz de analgezice, de acid uric, de oxalați, hipercalcemie, hipopotasemie, plumb etc.)
- Necroza tubulară acută
- Acidoza renală tubulară
- Nefropatia balcanică
- Administrare de medicamente nefrotice
- Intoxicație cu metale grele
- Sindrom Fanconi
- Boala Wilson
- Oxaloză
- Siclemie

Pentru diferențierea între formele glomerulare și tubulare ale proteinuriei și-au dovedit utilitatea determinarea proteinelor marker în urină, de exemplu, microglobulina alfa1, albumina și IgG, proteina Bence Jones.

Manifestările clinice ale glomerulopatiilor sunt grupate în trei sindroame „pure”: sindromul nefrotic (proteinurie masivă, mai mult de 3 g/24 ore, hipoproteinemie/hipoalbuminemie secundară, dislipidemie și edeme generalizate), sindromul nefritic (hipertensiune arterială nefrogenă, edeme, azotemie) și hematurie (prezența micro- sau macrohematuriei).

Proteinuria din afectarea glomerulară se poate produce în diferite boli renale primare sau secundară unei afecțiuni sistemice, fapt care îngreunează semnificativ procesul diagnostic.

De asemenea, este important de a lua în considerare o evoluție mult mai rapidă a glomerulopatiei spre insuficiență renală cronică terminală față de tubulopatie. Această particularitate evolutivă crește semnificativ valoarea diagnosticului diferențial corect și timpuriu, care orientează spre un tratament eficient. Din punct de vedere a secvenței diagnostice recomandate, este important de urmărit următoarele etape: determinarea prezenței unei proteinurii glomerulare sau tubulare, concretizarea sindromului clinic, evaluarea deficitului funcției glomerulare.

Cercetarea concentrației anumitor substanțe biologice active facilitează diagnosticul diferențial al proteinuriei. Concentrația sporită de sodiu este asociată cu edeme mai pronunțate și salturi sau o creștere permanentă a tensiunii arteriale atestată mai frecvent în sindromul nefritic. Proteina C-reactivă servește drept un indice de răspuns inflamator sistemic și corelează cu intensitatea procesului inflamator la nivelul glomerular și este caracteristică unei glomerulonefrite acute poststreptococice. ASL-O este crescut la cel puțin 50% dintre pacienții cu glomerulopatii, cauzate de tulpinile nefritogene ale streptococului.

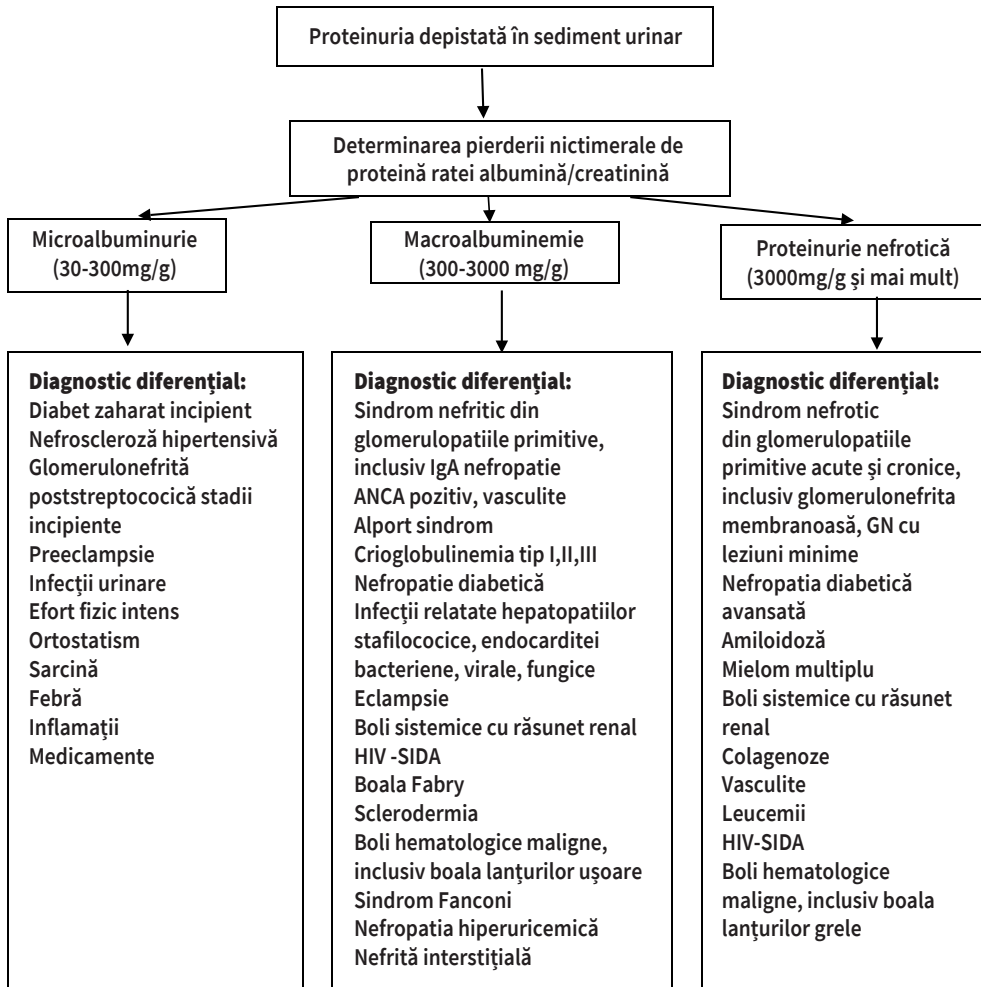


Figura 25.1. Algoritm de diagnostic diferențial al proteinuriei

Anticorpii către membrana bazală glomerulară produc o afectare simultană a plămânilor și a rinichilor (sindromul Goodpasture), și delimitează proteinuria de afecțiuni glomerulare secundare. Amiloid A (SAA), precursorul seric al amiloidului, este sporit în caz de o amiloidoză renală, secundară procesului inflamator cronic, asociată cu o proteinurie nefrotică. În studii clinice a fost demonstrată o corelație directă între valorile SAA și cantitatea amiloidului stocat în rinichi. ANP peptida atrială natriuretice sintetizată în inimă, la nivelul atriilor, în special a celui drept, ca

răspuns la dilatarea cavităților cordului (situație caracteristică insuficienței cardiace congestive sau unei hipervolemii cronice). Nivelul crescut al ANP-ului corelează cu proteinuria selectivă, cu dezvoltarea edemelor atât de origine renală, cât și cardiacă și se interpretează în contextul clinic.

Nivelul seric mult sporit de aldosteron poate servi drept cauză a unor edeme asociate cu proteiunuria, dar și a hipertensiunii arteriale refractare. Aldosteronul seric se determină atât în sindromul nefritic, cât și nefrotic rezistent pentru diferențierea cu proteiunuria din bolile maligne. Evaluarea angiotensinei II este importantă în caz de proces activ de fibrozare la nivel renal în nefrita rapid progresivă cu proteiunurie nefritică.

Pentru *diferențierea între formele glomerulare și tubulare ale proteinuriei*, determinarea proteinelor marker în urină, de exemplu, microglobulina alfa 1, albumina și IgG, lanțurile ușoare de imunoglobulină, proteina Bence Jones, au un rol de bază în stabilirea diagnosticului.

Beta 2 microglobulina, proteină cu greutate moleculară mică eliminată la nivelul rinichiului, este metabolizată la nivelul tubilor renali, iar o cantitate mică se elimină prin urină. Excreția beta 2 microglobulinei este crescută la pacienții cu pielonefrită cronică ca urmare a leziunilor tubulare și confirmă prezența unei proteinurii tubulare versus proteinuriei glomerulare.

În diagnosticul diferențial al proteinuriei se vor lua în considerare și cantitatea de proteină. Proteinuria poate fi diferențiată pe baza unuia dintre următoarele criterii: nefritică sau nefrotică, tipul proteinei (albuminurie sau proteinurie cu greutate moleculară mică) (Figura 25.1).

LEUCOCITURIA

Leucocituria reprezintă prezența leucocitelor în urină. În condiții fiziologice, în sedimentul urinar recent recoltat sunt cel mult 2-3 leucocite/câmp microscopic.

Leucocitele în urină sunt reprezentate în exclusivitate de granulocite, care au aspectul unor globule sferice granulate, de mărimi diferite, mai mari decât eritrocitele, izolate sau grupate și pot fi recunoscute după granulațiile caracteristice și nucleul lobulat.

În mod normal, leucocitele din sedimentul urinei proaspete sunt intacte, izolate unele de altele. În procesele inflamatoare renale sau ale căilor genitourinare, leucocituria crește, iar leucocitele apar alterate și grupate.

Fiziopatologia leucocituriei

Leucocituria se instalează ca urmare a pătrunderii unor bacterii de la nivelul colonului în traiectul căilor urinare. Principala sursă bacteriană este reprezentată de tubul digestiv, de unde germenii ascensionează în căile urinare și induc expresie clinică atunci când fie factorii de virulență se manifestă, fie când factorii de apărare se supresează. Afectarea mecanismului hidrochetic de apărare este important și presupune deficiențe în spălarea uroteliului cu creșterea numărului de colonii bacteriene. Astfel, cura de diureză, ce implică un aport lichidian crescut cu forțarea diurezei și creșterea cantității de urină, contribuie la micșorarea leucocituriei.

Diminuarea factorului epitelial de apărare, reprezentat de stratul de glicozaminoglicani ce tapetează întreg uroteliul indemn, pierderea integrității acestuia crește susceptibilitatea la infecții urinare cu leucociturie.

De asemenea, scăderea capacității de fagocitoză a imunoglobulinelor A și G contribuie semnificativ la declanșarea infecției urinare. Elemente provocatoare ale apariției leucocituriei sunt: anomaliile de structură ale căilor urinare, litiaza renală, sarcina, diabetul zaharat, cateterizarea tractului urinar sau diverse stări imunodeficitare.

Hiperuricemia, incontinența urinară, adenomul de prostată, agenții bacterieni, agenții virali sau disfuncțiile de ordin neurologic ale vezicii urinare, scleroza multiplă, traumatismele vertebrale, reprezintă, de asemenea, factori de risc. Urinele cu un rezultat pozitiv pentru leucocite trebuie examinate microscopic pentru prezența cantitativă a bacteriilor.

Sursa de bacterii care provoacă leucocituria este reprezentată de flora gram-negativă a intestinului, care îl populează. În condițiile unei insuficiențe de secreție gastrică, intestinală, biliară sau pancreatică, în caz de procese inflamatoare (enterite, enterocolite, colecistite) se ajunge la o creștere a florei gram-negative. Focarele de infecție generale (septicemii, pioemii, febră tifoidă, febră paratifoiză) sau localizate (sinuzite, otite, amigdalite, piodermite, pneumopatii, osteomielite) pot favoriza instalarea bruscă sau insidioasă a infecțiilor urinare cu leucociturie. După Rubin, 95% din ITU (infecțiile tractului urinar) sunt produse de către enterobacteriacee, enterococi, bacilul piocianic. Frecvența infecției urinare produsă de *E. coli* este în jur de 75%, cu variații între 50-90%. Infecțiile tractului urinar cu leucociturie asociată pot fi produse de orice serotip al *E.coli*, mai frecvent fiind izolate cele prezente în colon: O1, O2, O4, O6, O7, O50, O75.

Alte enterobacteriacee cu multirezistență la antibiotice sunt frecvent implicate în etiologia infecțiilor urinare nosocomiale: *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* etc. În categoria agenților etiologici comuni sunt incluși și bacilul piocianic și enterococii – *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* care produc frecvent infecții intraspitalicești. Agenți etiologici ocazionali: stafilococi (*S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*); alte enterobacterii (*Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*, *Hafnia*); clamidii (*Chlamydia trachomatis*); micoplasme (*Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*); bacilul Koch; germeni anaerobi întâlniți extrem de rar; fungi (*Candida albicans*, cel mai frecvent); *Cryptococcus neoformans*; *Torulopsis glabrata*; paraziți (*Trichomonas vaginalis*) – produc de obicei infecții urinare joase.

Calea de producere a infecției poate fi **ascendentă**, după contaminarea și colonizarea mucoasei meatului uretral, sau **descendentă** – hematogenă.

Calea ascendentă este cea mai frecvent implicată în patogenia infecțiilor urinare și presupune ascensionarea germenilor patogeni de-a lungul tractului urinar de la nivelul uretrei anterioare către vezica urinară, uroteliul superior și apoi parenchimul renal. Factorul determinant al acestei căi este rezervorul microbial reprezentat de perineu.

Folosesc calea ascendentă și determină leucocituria următorii germeni:

- **Gram-negativi:** *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Piocianic*, *Pseudomonas*
- **Gram-pozitivi:** *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*
- **Fungi:** *Candida*

Calea descendentă presupune însămânțarea pe cale hematogenă sau limfatică a rinichiului în cursul unui episod de bacteriemie și leucociturie. Leziunile primare sunt în acest caz cele ale parenchimului renal, urmate de diseminarea prin urină de-a lungul tractului urinar.

Germeni ce determina infecții urinare și leucociturie diseminată hematogen sunt:

- **Bacterii:** *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*
- **Paraziți:** *Schistosoma hematobium*, *Echinococcus*
- **Virusi:** *Cytomegalovirus*, *Adenovirus*
- **Fungi:** *Histoplasma*

Clasificare

Leucocituria poate fi:

1) bacteriană

- a) simptomatică (manifestări clinice + bacteriurie)
- b) asimptomatică (cu bacteriurie izolată)

Manifestări clinice includ febră, disurie, polakiurie + bacteriuria > 105 colonii/ml (1 urocultură pozitivă).

La bolnavii asimptomatici este prezentă piuria + bacteriuria >105 colonii/ml (1 urocultura pozitivă, cu maximum două specii microbiene).

În intervalul dintre puseele acute ale unei pielonefrite cronice, leucocituria reprezintă adesea singurul semn al bolii.

2) abacteriană

Leucocituria abacteriană este prezentă în infecții virale sau fungice, infestări parazitare, glomerulopatii, nefropatii interstițiale induse de analgezice, intoxicații, tulburări în evacuarea urinei. În cazul unei inflamații cronice sau vindecate, se obține de multe ori o reacție leucocitară pozitivă în absența bacteriuriei – leucociturie „abacteriana”. Leucocituria „abacteriană” poate să apară și în caz de tumori sau de tuberculoză.

Evaluarea clinico-diagnostică a leucocituriei

Leucocituria propriu-zisă este asimptomatică. Când se asociază unei infecții urinare, pacientul prezintă așa simptome ca urinare frecventă, senzație de arsură la urinare, usturime terminală, sânge în urină, miros fetid al urinei, durere pelvină.

Manifestările clinice în leucociturie sunt legate de localizare: disurie, polakiurie (în infecții urinare joase: cistite, prostatite, uretrite), hematurie (trebuie interpretată în context, putând fi produsă și de alte cauze, cum ar fi traumatismul legat de cateterizare), litiaza urinară, tumora renală, febră și frisoane, în special în infecțiile urinare înalte.

Tabloul clinic, asociat cu leucocituria, poate fi înșelător, exprimat numai printr-un sindrom subfebril, în special la bolnavii imunosupresivi sau diabetici, unde diagnosticul poate fi dificil.

Diagnostic de laborator. În funcție de numărul leucocitelor în câmpul microscopic, modalitatea de exprimare a rezultatelor obținute la examenul sedimentului urinar este următoarea:

- Rare: 1-4 leucocite în câmpul de vedere
- Relativ frecvente: 5-15 leucocite în câmpul de vedere
- Frecvente: 15-50 leucocite în câmpul de vedere
- Foarte frecvente: >50 leucocite în câmpul de vedere, piurie
- Piuria este definită ca fiind 50 leucocite prezente /câmp microscopic, într-o probă de urină centrifugată

În laboratoare este utilizată frecvent determinarea leucocitelor eliminate pe unitatea de timp. Sedimentul Addis apreciază eliminarea leucocitelor/min. Se consideră că o leucociturie de 6000 leucocite/min sau mai mare reprezintă o valoare patologică, care pledează pentru o infecție urinară. Unele laboratoare utilizează eliminarea leucocitelor/oră. Se consideră că o rată de excreție de 400 000 leucocite/oră sau mai mare s-ar corela cu o infecție a tractului urinar.

Analiza urinei după Neciporencu permite o determinare mai precisă a conținutului cantitativ al eritrocitelor, al leucocitelor și al cilindrilor decât o analiză clinică generală a urinei. Ambele studii sunt efectuate cu ajutorul microscopiei, dar proba Neciporencu numără elementele pe unitatea de volum de fluid și nu numărul de celule sau de cilindri din câmpul vizual.

Actualmente, metoda cea mai simplă și cea mai corectă de cuantificare a leucocituriei constă în examinarea urinei proaspete. Un număr ≥ 10 leucocite/mm³ corespunde unei infecții urinare. Prezența unui sediment urinar activ cu leucociturie obligă la evaluarea bacteriologică a urinei.

Bacteriuria se apreciază cantitativ. Valorile semnificative ale bacteriuriei (încipând cu > 10⁵ colonii/ml) sugerează o infecție urinară. La bolnavii cateterizați și asimptomatici, o singură urocultura cu > 10⁵ colonii/ml corespunde unei infecții urinare în > 95% din cazuri. Uroculturile, recoltate pe catetere urinare menținute prelungit, trebuie interpretate cu prudență, chiar dacă semnaleză bacteriurii importante. În infecția urinară, bacteriuria este, de regulă, însoțită și de piurie. Deși bacteriuria este decisivă pentru diagnostic, aceasta poate fi corect interpretată numai dacă s-au respectat condițiile de recoltare, de conservare și de prelucrare a urinei.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL LEUCOCITURIEI

Leucocituria este un marker specific al *afecțiunilor inflamatoare ale tractului urinar* precum infecții urinare de etiologie bacteriană (uretrită, cistită, pielonefrită acută sau cronică), *virală, fungică sau parazită*. În diagnosticul diferențial al leucocituriei trebuie luate în considerare și situațiile clinice specifice: *tulburări în evacuarea urinei, nefropatie indusă de analgezice, de glomerulopatii, de intoxicații*.

Astfel, în sedimentul urinar, prezența leucocitelor în cantitate mare (piurie) și a cilindrilor urinari, asociată cu simptomatologie nefrologică, sugerează infecție urinară, mai ales dacă corelează cu bacteriuria.

Reprezentanții genului *Klebsiella* se întâlnesc atât în infecțiile necomplicate ale tractului urinar, cât și în ITU complicate și recidivante, precum și după cateterizări sau manevre instrumentale la nivelul aparatului urinar. Tulpinile de *Klebsiella spp.* se asociază cu uropatii obstructive, anomalii congenitale, vezică neurologică, fistule între tractul urinar și tubul digestiv sau tractul genital cu leucociturie și bacteriurie cu un înalt grad de rezistență.

Până la 10% din ITU pot fi produse de stafilococi. *S. aureus* și *S. epidermidis* se întâlnesc ca agenți patogeni în infecțiile intraspitalicești.

La bolnavii cu cateter urinar, infecția urinară se produce ascendent, în special cu bacilli gram-negativi.

Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum sunt incriminate în producerea infecției urinare joase, localizate la nivelul uretrei. Producerea infecției tractului urinar înalt cu astfel de germeni este discutabilă.

Atunci când se evidențiază, la urocultură, o urină sterilă fără leucocite în exces, în prezența simptomelor dizurice, există, cu siguranță, germeni care nu cresc pe mediile uzuale de cultură sau cresc lent precum **bacilul Koch**.

Germeii anaerobi au fost semnalati la pacienți cu nefropatie obstructivă, imunodeprimați, după cateterizarea tractului urinar.

Infecțiile urinare cu leucociturie și cu fungi se întâlnesc, cu preponderență, la bolnavii cu diabet zaharat, la cei cu cateter de durată. Tratamentele cu antibiotice cu spectru larg, corticoterapia sau medicația imunosupresivă predispun la infecții urinare fungice care se produc, de regulă, pe cale ascendentă.

Originea virală a infecției urinare se diferențiază cu leucociturie în cazuri de cistită acută hemoragică la copiii și la adulți, mai ales după o medicație imunosupresivă. Prezența adenovirusurilor a fost demonstrată la copiii bolnavi cu cistită acută hemoragică. Adenovirusurile au fost decelate în urină și în infecții asimptomatice. Virusul *Herpes simplex*, prezent în infecțiile genitale, produce disurie la 10% din femei. Alte virusuri, semnalate în ITU, sunt reprezentate de către virusurile ECHO, *Polyoma* și virusul citomegalic. Infecții virale, ce produc afectare tubulointerstițială, au fost incriminate la om în producerea nefritei hemoragice endemice.

Piuria fără bacteriurie, deși poate fi foarte sugestivă pentru infecția urinară, este frecvent determinată și de un cateter urinar sau de inflamația, care survine după intervenția chirurgicală, anterioară sondării. Piuria fără bacteriurie nu este suficientă pentru diagnosticul final, chiar în prezența unor semne clinice. Pe de altă parte, piuria poate lipsi (numai 50% dintre bolnavii cu bacteriurie au și piurie) la bolnavii diabetici.

Uroculturile, recoltate pe catetere urinare menținute prelungit, trebuie interpretate cu prudență, chiar dacă semnalează bacteriurii importante. În aceste bacteriurii trebuie făcută și deosebirea între colonizarea tractului urinar și infecția urinară asimptomatică. Colonizarea tractului urinar nu progresează spre infecții urinare simptomatice, spre deosebire de infecțiile urinare asimptomatice netratate, care progresează frecvent spre forme simptomatice și complicații. În infecția urinară, bacteriuria este însoțită și de leucociturie, care lipsește în simpla colonizare a tractului urinar.

Uroculturile „țintite” din urina recoltată din bazineț sunt pozitive într-o infecție urinară înaltă, iar cele din urina vezicală sunt pozitive în cistite. Urocultura în cursul recidivelor pot face diferențierea dintre recădere și reinfecție. În 80% dintre recidivele bolnavilor cu bacteriurie de origine renală este vorba de o „recădere”, dovădindu-se, prin serotipizare, prezența germenului identificat inițial, în timp ce în 70% din cazurile de bacteriurie vezicală este vorba de o „reinfecție”, fiind evidențiat de fiecare dată un alt germen.

Diferențierea leucocitelor provenite de la nivelul rinichiului de cele din căile urinare inferioare. Leucocitele, care provin de la nivelul rinichiului, atunci când sunt

eliminate într-o cantitate crescută pot lua forma tubilor renali în care s-au format – cilindrii leucocitari, care în diagnosticul diferențial pledează pentru originea renală a leucocitelor. Se asociază cu leucocitoză, devierea formulei leucocitare, VSH crescut.

Celulele strălucitoare – celulele Sternheimer-Malbin Sternheimer și Malbin – au pus la punct o metodă de colorație a leucocitelor polimorfonucleare, bazată pe violet de geșțiană și safranin. Metoda permite o diferențiere a leucocitelor provenite de la nivelul rinichiului de cele din căile urinare inferioare. Se consideră o infecție urinară localizată la nivelul tractului urinar superior dacă numărul de celule strălucitoare depășește 10% din totalul de leucocite prezente în sedimentul urinar. Testele de provocare a leucocituriei au la bază utilizarea de substanțe pirogene și de corticosteroizi, care la bolnavii cu pielonefrită cronică produc o eliminare crescută de leucocite. Testul se consideră pozitiv dacă numărul leucocitelor eliminate/minut s-a dublat.

Leucocituria se întâlnește și **în afecțiuni acute nonrenale**, așa ca apendicita sau pancreatita, în cadrul afecțiunilor inflamatoare ale organelor genitale, întovărășite și de o simptomatologie specifică. Poate apărea și **în condiții noninfecțioase** cum ar fi glomerulonefrita, acidoza tubulară renală, stările de deshidratare. Un număr crescut de limfocite și de plasmocite urinare sugerează rejetul acut de grefă renală, iar numărul crescut de eozinofile se asociază cu nefrite tubulointerstițiale și hipersensibilitatea la medicamente.

În diagnosticul diferențial al leucocituriei se vor lua în considerare:

1. Leucocituria bacteriană în:

- Uretrită
- Prostatită, epididimită, orhită
- Cistită, anexită
- Pielonefrită acută sau cronică
- Nefrolitiază
- Nefropatie obstructivă
- Nefrite tubulointerstițiale toxice
- Rinichi chistici
- Malformațiile tractului urogenital cu infecții recurente
- Paranefrită

2. Leucocituria abacteriană în:

- Infecții urinare virale
- Fungice
- Parazitare
- TBC renal
- Neoplasm renal
- Nefropatie indusă de analgezice
- Nefrite tubulointerstițiale medicamentoase, alergice
- Glomerulopatii acute și crone
- Lupus eritematos diseminat
- Rejet acut de grefă renală
- Acidoză tubulară renală

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Hematuria: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/blood-in-urine/diagnosis-treatment/drc-20353436>
2. Pricop C, Urologie clinică, editura Gr.T. Popa, Iasi, 2013.245 p.
3. Nicolae Ursea.Tratat de Nefrologie. Editura Fundației Române a Rinichiului, București 2006. Cap 22.Hematuriiile. 835-843 p.
4. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
5. Evaluarea proteinuriei,link: <http://www.ccjm.org/content/70/6/535.full.pdf>
6. Proteinuria,link: <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/proteinuria/>
7. Nicolae Ursea. Tratat de Nefrologie. Editura Fundației Române a Rinichiului, București 2006. Cap 21.Proteinuriile. 821-834 p.
8. Licker Monica, Nicoară Emilia și colab. – Ghid pentru prevenția multirezistenței bacteriene. Ed. Eurobit, Timișoara, 2011. 56 p.
9. Yann Neuzillet, Kurt G. Naber, Giancarlo Schito, Laura Gualco, Henry Botto – French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. M decine et maladies infectieuses 2012;42: 66–75 p.

SINDROMUL ARTICULAR

Sindromul articular poate semnala un debut al unei boli reumatismale sau al unei reactivări. În același timp, poate fi o manifestare a numeroase afecțiuni nonreumatismale, care pot debuta sau evolua cu sindrom articular.

Definiție

Sindromul articular se caracterizează prin prezența semnelor cardinale ale inflamației, care pot apărea simultan sau se succed: durere, edem periarticular, eritem, temperatură locală crescută, exsudat intraarticular cu deformarea regiunii articulare și deteriorarea funcției.

Fiziopatologie

Procesele patologice, care inițiază unele afecțiuni, sunt cele inflamatoare (infecțioase, autoimune, tumorale), degenerative, metabolice și neuroendocrine. Mecanismele imune ale sindromului articular includ o multitudine variată de fenomene lezionale care constau în:

- perturbări funcționale ce contribuie la modificarea cantitativă a imunoglobulinelor (anticorpi);
- inițierea unor reacții de hipersensibilizare (tip II, tip III);
- activarea a numeroase citokine proinflamatoare, a complementului, altor amine;
- debut și perpetuarea leziunilor osteoarticulare, dar și implicările extraarticulare. Rolul factorului imunogenetic este primordial. Predispoziția genetică și expunerea la factori exogeni (nocivi) pot favoriza apariția bolilor, inclusiv a celor reumatice.

Clasificare

În funcție de durată – artrita acută: de la câteva ore până la câteva zile; artrita subacută < 6 săptămâni; artrită cronică > 6 săptămâni.

În funcție de evoluție: artrită intermitentă; artrită lent progresivă.

În funcție de numărul de articulații implicate:

- monoartrită
- oligoartrită
- poliartrită

Boli care debutează cu monoartrită

- Artrită acută monoarticulară – provocată de cristale: guta, pseudoguta, periartrita calcifiantă, artrita septică, hemartroza, sinovita postraumatică, sinovita provocată de corpi străini intraarticulare.
- Artrită cronică monoarticulară – osteoartrită degenerativă, micobacteriană.

- Artrită oligoarticulară/pauciarticulară – 2-4 articulații afectate: spondilite seronegative, guta, pseudoguta, artrite infecțioasă.
- Oligoartrită asimetrică – artropatie psoriazică.

Boli ce evoluează cu poliartrită (afectate mai mult de patru articulații)

Artrita reumatoidă, febra reumatismală, artrita gonococică, artropatia post-virală – rubeolă, parvovirus, virusul hepatitei B,C, HIV, VEB, CMV etc., boala Still a adultului și copilului, spondilitele seronegative – sindromul Reiter, artropatia psoriazică și spondilopatiile asociate, lupusul eritematos sistemic, polimialgia reumatică, sindrom articular paraneoplazic etc.

Manifestările clinice ale sindromului articular

Debutul sindromului articular poate fi brusc, brutal sau insidios, cu apariția și persistența simptomelor, cu evoluție progresivă, intermitentă. Sindromul dolor poate fi permanent sau periodic de tip migrator, inflamator (cu amplificare nocturnă), mecanic (după efort fizic), durerile pot apărea la începutul mișcărilor (în osteoartritoză). Necesită a fi determinată și localizarea durerii care poate fi difuză, zonală, liniară, punctiformă. Intensitatea durerii poate fi evaluată după anumite scale numerice calibrate (de la 0 până la 10), percepția durerii fiind însă strict individuală, corelată cu pragul percepției durerii. În artropaziile inflamatoare, dar și în cele degenerative, durerea este asociată cu redoare sau rigiditate articulară matinală (la nivel de articulații ale membrelor, dar și de coloană vertebrală), de asemenea este prezentă și astenia musculară. Deformările articulare survin atât în debutul bolii, cât și în stadiile evolutive, fiind determinate de inflamația structurilor articulare, de entezel, de exsudatul articular sau /și periarticular. Insuficiență funcțională poate fi marcată în corelație cu agresivitatea procesului morbid, dar evidentă în stadiile evaluate. Este importantă și documentarea prezenței implicărilor extraarticulare precum:

- Fenomenul Raynaud
- Modificări ale pielii și ale mucoaselor – macule, papule, erozii, ulcerații
- Patologie oculară – conjunctivite, episclerite, uveite
- Modificări gastrointestinale – gastrite, enterocolite, colite
- Modificări ale aparatului cardiovascular – miocardită, pericardită, endocardită
- Patologie renală/genitourinară – nefrite, uretrite, prostatite
- Manifestări ce atestă lezarea sistemului nervos central și periferic – insomnii, convulsii, psihoze, neurite etc.

Lista bolilor ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindromului articular

Întâlnite mai des:

1. Artrită reumatoidă.
2. Spondilartritele seronegative (spondilita anchilozantă, artropatia psoriazică, artritele reactive, sindromul Reiter, artropatia enteropatică, spondilite seronegative nediferențiate).
3. Lupusul eritematos sistemic.
4. Colagenopatiile (sclerodermia sistemică, scleredemul, scleromixedemul sau mucinoza, boala mixtă a țesutului conjunctiv).

5. Artritele provocate de depozite de microcristale (gota, pseudgota, periartrita calcifiantă).
6. Artritele infecțioase (artrita bacteriană, boala Lyme, artritele virale, manifestări reumatice în infecția cu HIV).
7. Reumatismul articular acut (febra reumatismală).
8. Osteoartroză.
9. Osteoporoză.
10. Sindromul articular paraneoplazic (sindromul Sweet, dermatoză febrilă neutrofilică, artrita RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetric Synovitis with Pitting Edema*)).
11. Osteoartropatie hipertrofică.
12. Artropatie în endocrinopatii.
13. Artropatie în boli neurologice.
14. Reumatism palindromic.

Întâlnite mai rar:

1. Sindromul Felty.
2. Sindromul vasculitic.
3. Boala Still.
4. Boala Behcet.

PARTICULARITĂȚILE ȘI MOMENTE-CHEIE PENTRU DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL MALADIILOR CE SE MANIFESTĂ PRIN SINDROM ARTICULAR

ARTRITA REUMATOIDĂ

Boală inflamatoare cronică progresivă de etiologie necunoscută cu afectare poliarticulară simetrică, cu dezvoltarea sinovitei și a deformărilor articulare. Debutul bolii poate fi la orice vârstă (de la 20-60 ani), mai frecvent la femei. Redoarea matinală ce depășește 60 de minute, artrita articulațiilor mâinilor cu afectarea articulațiilor metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale sunt simptome esențiale, deși pot fi observate și în evoluția altor maladii reumatice și nonreumatice. Caracteristică este artrita simetrică cu afectarea simultană, bilaterală a aceleiași articulații. Prezența nodulilor reumatoizi poate fi determinată de agresivitatea procesului autoimun. În hemoleucogramă se evidențiază anemie normocromă, normocitară, VSH crescută, proteina C reactivă și fibrinogenul elevate. Prezența în ser a factorului reumatoid, anticorpilor – AntiCCP sunt la moment teste ce pot certifica diagnosticul clinic și diferenția de alte maladii ce evoluează cu poliartralgi și poliartrite asemănătoare artritei reumatoide. Modificări lezionale tipice bolii ca osteoporoză, eroziuni și decalcifieri juxtaarticulare la oasele mâinilor sunt prezente la examinarea radiologică.

SPONDILITELE SERONEGATIVE

Termenul de spondiloartrită (SpA) este utilizat pentru o familie de afecțiuni, inclusiv spondilita anchilozantă (AS, spondiloartrita axială radiografică [r-axSpA]), spondiloartrita axială neradiografică (nr-axSpA). Spondiloartropatiile cu debut

juvenil, artrita reactivă (sindromul Reiter, forme de artrită asociate cu psoriazisul, bolile inflamatoare intestinale (boala Crohn, colita ulceroasă), sindromul SAPHO și alte afecțiuni. Diferitele forme de SpA au în comun un grup de caracteristici clinice, cele mai distinctive sunt inflamația articulațiilor axiale (în special a articulațiilor sacroiliace), oligoartrita asimetrică a extremităților inferioare, dactilita (degete încarnate) și entesita (inflamație la locurile de atașare a ligamentelor sau tendoanelor la os). Simptomele esențiale ale SpA sunt durerea cronică de spate, antigenul leucocitar uman HLA B27 și sacroiliita prin radiografie sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Criteriile de admitere în grupul spondilartritelor seronegative, elaborate de Moll și de Wright, completate ulterior sunt următoarele:

- absența factorilor reumatoizi;
- absența nodulilor reumatoizi;
- prezența artritelor periferice, cu unele particularități: oligoartrite asimetrice ale membrelor inferioare;
- atingerea radiologică posibilă a articulațiilor sacroiliace;
- atingerea radiologică posibilă a coloanei vertebrale;
- afectarea frecventă a tegumentelor și a mucoaselor, a intestinului și a ochiului;
- frecvența mare a entezopatiilor;
- agregarea familială;
- suprapunerea manifestărilor clinice ale diverselor entități ale grupului.

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Boală inflamatoare de etiologie necunoscută, cu debut insidios (80% cazuri), cu afectarea coloanei vertebrale, a articulațiilor sacroiliace, dar și celor periferice cu anchilozare progresivă. Genetic: HLA B27+ în 90% cazuri. Predomină la bărbații tineri (20-35 ani), evoluează latent cu dureri de tip inflamator, rigiditate în regiunea lombosacrală cu ascensiune pe parcursul evolutiv al bolii spre regiunile dorsale și cervicale. Particularitățile clinice ale spondilalgiiilor – durată mai mult de trei luni, diminuarea acestora după exercițiu fizic și amplificarea în repaus. Acest simptom relevant pentru spondilita anchilozantă este esențial în diferențierea cu alte tipuri de dureri de spate. Importante sunt simptomele și semnele ce necesită a fi diferențiate cu spondiloza – osteocondroza coloanei vertebrale (Tabelul 26.1).

Tabelul 26.1

Diagnosticul diferențial al simptomelor în spondilita anchilozantă și spondiloza

Simptomul	Spondilita anchilozantă	Osteocondroza coloanei vertebrale
Debutul bolii	De obicei până la 35 de ani	După 35 de ani
Mialgii	Caracteristice	Rareori
Sinovită	Frecventă	Lipsește
Dureri în articulațiile semimobile	Permanent	Rareori
Diminuarea mobilității în coloana vertebrală	Timpurie	Rareori
Spasmul mușchilor spinali	Permanent	Rareori
Sacroileită	Frecvent	Lipsește
Accelerarea VSH, indicii biochimici ce marchează activitatea procesului inflamator	Frecvent	Lipsește

Expansiunea toracică este considerabil diminuată. Artrita periferică a articulațiilor membrelor superioare și inferioare este caracteristică cazurilor când boala debutează în adolescență. Articulațiile coxofemorale sunt cel mai frecvent afectate în spondilita anchilozantă cu debut adolescentin, pacienții necesitând endoprotezare articulară. Manifestări extraarticulare ce pot fi, nu rareori, atât în debutul bolii, cât și în perioada evolutivă: oculare – irita, uveita, conjunctivita; cardiace – insuficiența aortică, aritmii; pulmonare – fibroză pulmonară; renale – amiloidoză secundară, nefropatie cu IgA. Sindromul constituțional cu fatigabilitate, scădere ponderală, subfebrilitate/febră este relevant. La examinarea obiectivă a aparatului locomotor se determină diminuare considerabilă a mobilității lombare și toracale.

Momentele-cheie în diagnostic și diferențiere: vârsta tânără, spondilalgii de tip inflamator cu durată mai mare de trei luni, ce se ameliorează după exercițiu, expansiune toracică diminuată (din cauza entezopatiilor vertebrale) sunt simptome clinice importante. Testele biologice indică semne de inflamație, radiologic – sacroileită bilaterală de divers grad care este un criteriu indispensabil pentru stabilirea diagnosticului și diferențierea cu alte artropatii inflamatoare, dar și cu cele degenerative. Regiunea toracală de asemenea prezintă semne de entezită, și anume – sindesmofitoză la articulațiile vertebrale Th8-Th12.

ARTRITA PSORIAZICĂ

Artrita psoriazică este o artropatie seronegativă, HLA-B27 pozitivă care se dezvoltă la pacienții cu psoriazis. În aproximativ 30% din cazuri, sindromul articular precede psoriazisului cutanat. Artrita se manifestă sub câteva forme caracteristice: oligoartrită asimetrică, poliartrită simetrică (asemănătoare artritei reumatoide), artrită ce afectează articulațiile interfalangiene distale, artrita mutilantă, artropatie spondilitică. Entezită cu afectarea articulațiilor distale interfalangiene la mâini și articulațiile membrelor inferioare trebuie documentată. Durere de spate și fesiere de tip inflamator (sacroileită inflamatoare) sunt caracteristice.

Momentele-cheie în diagnostic și diferențiere. În favoarea diagnosticului sunt erupțiile psoriatice evidente pe tegumente și periunghial, asociate de durere, tumefacție și limitarea mișcărilor în una dintre articulațiile implicate în procesul lezional, ce durează cel puțin șase săptămâni; afectarea articulației interfalangiene distale, excluzând nodulii Heberden, deget „încarnat” la mână sau picior, absența nodulilor subcutanați, factorul reumatoid negativ; lichidul sinovial inflamator cu complement normal sau crescut, germeni și cristale absente. Biopsia sinovială atestă hipertrofia sinovialei și infiltrate inflamatoare. Radiologic, modificări destructive și proliferative, cu aspect de artrită erozivă. Examenul radiologic al coloanei vertebrale denotă semne de sacroileită sau/ și sindesmofitoză și /sau osificare paravertebrală.

ARTRITELE REACTIVE

Artrită reactivă enterocolitică cauzată de *Salmonella*, *Shigella* și în special de *Yersinia enterocolitica*. Artrita reactivă dobândită urogenital (cu o uretrită nongonococică) cu simptome de conjunctivită și de uretrită (sindromul Reiter). Alte forme – după diverse infecții bacteriene prin *Mycoplasma*, *Borrelia burgdorferi*, tuberculoză (reumatismul Poncet).

Momentele-cheie în diagnostic și diferențiere: teste biologice de confirmare a inflamației, teste de determinare a agentului patogen fie prin culturi clasice sau imuno-

logice cu determinarea titrului de anticorpi specifici, în situații incerte se indică analizele molecular-biologice și imunogenetice – tipizarea HLA-B 27. Investigațiile imagistice confirmă implicarea osteoarticulară, extinderea procesului, stadiul radiologic, dar și implicările extraarticulare.

SINDROMUL REITER

Boală inflamatoare articulară ce se manifestă prin artrită, conjunctivită și uretrită după o infecție urogenitală sau enterală provocată de *clamidii*, *salmonela*, *shigela*. Apare la persoanele tinere și la cele adulte cu o artrită a membrelor inferioare cu component exsudativ marcat. Ahilobursita, bursita subcalcaneeană, hipotrofia mușchilor membrelor inferioare, afectări cutanate și ale mucoaselor de asemenea sunt prezente. Examenul radiologic la debutul bolii nu are elemente caracteristice. În cazurile cu artrită și cu inflamatie locală pronunțată sunt prezente semne de tumefiere a țesuturilor moi, pensări de spații articulare, periostită lineară la articulațiile afectate, semne de entezită cu producții osoase (pinteni calcaneeni), sacroileita este unilaterală.

Momentele-cheie în diagnostic și diferențiere: anamneza epidemiologică cu evidențierea factorilor declanșatori, debutul sindromului articular și durata acestuia, evoluția simptomelor cu implicări oligopoliarticulare, semnificativă este artrita asimetrică a articulațiilor membrelor inferioare, caracterul artritei „în scară” cu exsudat pronunțat. Confirmarea prezenței manifestărilor cutanate și ale mucoaselor, eventual implicări digestive, urogenitale, ale altor sisteme de organe. Testele de laborator și culturile ce confirmă inflamația și prezența de *clamidii* în frotiul uretral cu simptome de prostatită sunt patognomonice. Examinarea radiologică atestă sacroileită unilaterală, pinteni calcaneeni.

ARTROPATIA ENTEROPATICĂ

Artropatia enteropatică este prezentă în cadrul bolilor inflamatoare intestinale – colitei ulceroase, bolilor Crohn, Whipple, celiacă, colitei colagene – și se manifestă prin oligoartrită la articulațiile genunchilor sau gleznelor. Coloana vertebrală cu implicări ale articulațiilor sacroiliace și spondilită. În boala celiacă sindromul articular este tip artrită-poliartrită simetrică a coxofemuralelor, genunchilor și centurii humerale. În colita colagenă poate exista artrită simetrică neerozivă a mâinilor.

SPONDILARTROPATIILE NEDIFERENȚIATE

Se caracterizează prin dureri de spate (spondilalgii) și de fesiere de tip inflamator, care pot alterna, fiind uni- sau bilaterale, prin prezența artritelor periferice cu entezite și dactilite (degete încarnate), de asemenea uveită acută anterioară și HLA B27 pozitiv sau istoric familial de spondilartropatie. Manifestările clinice pot apărea mai frecvent la femei, la o vârstă adultă. HLA B27 nu întotdeauna este prezent. Manifestările extraarticulare sunt mai puțin întâlnite și includ – uveită anterioară acută, ulcerații orale, rash, colită inflamatoare nespecifică, pleurită, pericardită, fatigabilitate.

Momente-cheie de diferențiere: diminuarea expansiunii toracice corelată cu vârsta, rigiditate în coloana vertebrală, entezopatie cu entezalgii și entezită. Radi-

ologic – fără modificări severe, sacroileită și spondilită (modificări ușor/medii). HLA B27 este pozitiv în 20-25% din cazuri, nefiind sugestiv.

SINDROMUL FAȚETAR VERTEBRAL SFV

Este o cauză frecventă (15-45%) de **durere lombară sau cervicală**. Inflamația, provocată de degenerarea fațetelor vertebrale și a țesuturilor din jur, este o cauză a durerii locale lombare, cervicale sau dorsale, strâns legată de leziunile discurilor intervertebrale tip artrozic – spondiloză. Osteoporoza poate agrava evoluția acestui sindrom. Artrita psoriazică și spondilita anchilozantă (spondiloartropatii seronegative) se pot asocia cu SFV. Nu rareori caracterul, intensitatea și localizarea sindromului algic poate fi cauza dificultăților de diagnostic și de diferențiere, atât a bolilor reumatismale, cât și nonreumatismale.

Simptome și semne. Sindromul fațetar vertebral se manifestă clinic prin durere de spate unilaterală sau bilaterală, străpungătoare care iradiază spre unul sau ambele fese, regiunea inghinală sau coapsă, uneori până la genunchi (în cazul localizării lombare), spre umăr, omoplat sau ceafă pentru localizarea cervicală a SFV. Durerea se accentuează la mobilizare, în special la mișcarea de extensiune cu rotația coloanei vertebrale. În unele cazuri, simptomele sunt nespecifice, adesea nu este posibilă localizarea exactă a locației, deoarece SFV poate imita durerea cauzată de hernia de disc sau de compresiunea unei rădăcini nervoase. Este caracteristic faptul că intensitatea durerii variază pe parcursul zilei. De obicei, se înregistrează o creștere pe măsura exercitării activității fizice. Acest lucru se explică prin stresul pe coloana vertebrală care apare din mersul pe verticală. Poate apărea o rigiditate matinală în regiunile coloanei. Pe lângă durerile de spate, cei cu sindrom de fațetă acuză și probleme de șold. Ocazional, pot apărea și crampe la mușchii membrelor inferioare, întrucât durerile de spate au un caracter de iradiere. Caracterul de regionalizare și de iradiere a durerilor în SFV este prezentat în figura 26.1. Pentru diagnostic și diferențiere sunt importante istoricul afecțiunii, examinarea fizică atentă. Investigațiile imagistice – tomografia computerizată și RMN – pot facilita diagnosticul SFV. Testele biologice de inflamație și cele imunologice, imunogenetice sunt importante pentru diagnostic diferențial.

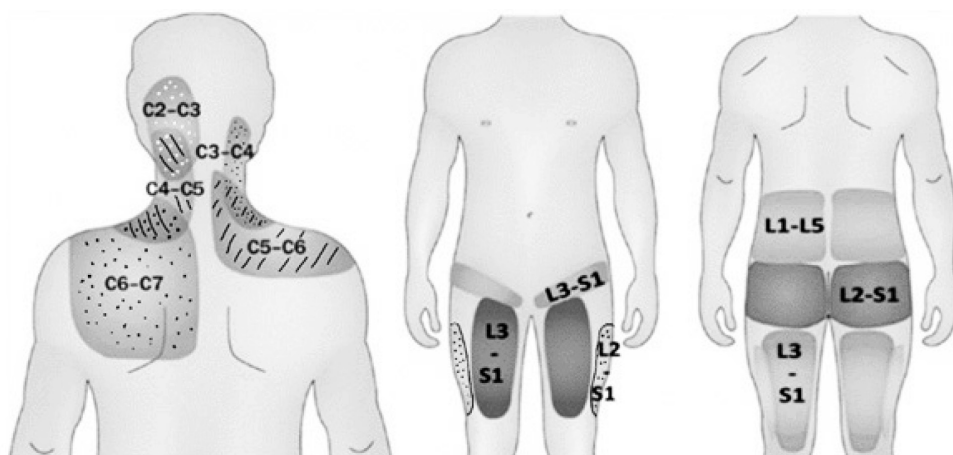


Figura 26.1. Regionalizarea și iradierea durerilor în sindromul fațetar vertebral (regiunile cervicală, lombară)

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Este o boală inflamatoare a vaselor de calibru mic (vasculită) cu afectare progresivă a tuturor sistemelor de organe. Sindromul articular este prezent la majoritatea pacienților cu LES, poate semnală debutul sau reactivarea bolii și se manifestă prin artrite acute (75%), subacute (15%), cronice (10%) sau simple artralгии. Caracterul artritei este de tip migrator și episodic cu afectare poliarticulară simetrică nonerozivă. Nu rareori sunt afectate tendoanele și capsula articulară, cu deviații cubitale și deformații în „gât de lebădă”, similare artritei reumatoide, cunoscută ca artropatia Jaccoud. Osteonecroza este secundară leziunilor vasculitice sau terapiei cu corticosteroizi, interesează mai frecvent articulația coxofemurală, rareori umărul. Sunt caracteristice mialgiile, care necesită a fi diferențiate cu fibromialgia, boală de sine stătătoare care apare la femeile tinere cu alterarea semnificativă a calității vieții. Caracteristic pentru LES sunt simptomatologia generală, nespecifică care include febra moderată ($38 - 38,5^{\circ}$), astenie fizică, anorexie, scădere ponderală. Febra poate indica o acutizare a bolii, dar sunt posibile și diverse infecții, deoarece pacienții cu LES sunt în grupul de risc, ca fiind imunodeprimați. De asemenea sunt prezente simptomele și semnele clinice polimorfe, ce includ și semnifică implicare poliorganică: afectare cutanată – rash-ul malar, fotosensibilitatea, lupusul discoid și ulcerațiile; manifestările cardiace precum pericardita, miocardita, endocardita Libman-Sacks care necesită atenție deosebită atât în plan de diagnostic și diferențiere, cât și de tratament. Manifestările renale, cu tablou clinic modest de la debutul bolii, devin evidente în stadiile evolutive cu sindromul nefrotic. Manifestările hematologice cu anemie, reticulocitoză, leucopenie, trombocitopenie, limfopenie, mai marcate în reactivarea bolii. Afectarea pulmonară mai frecventă este pneumonita acută lupică și pleurezia, dar sunt posibile și pneumonii. Implicările neurologice pot fi variate de la simptome neurologice de focar până la manifestări difuze cu repercusiuni psihiatrice.

Momente-cheie de diferențiere. Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice cu implicările multiorgan și prezența anomaliilor imunologice. Testele imunologice sunt esențiale în stabilirea diagnosticului. Anticorpul antinuclear (ANA) la un titru $\geq 1:80$ pe celule HEp-2 sau un test pozitiv echivalent cel puțin o dată, include pacientul în programul de testare aprofundată pentru diagnosticul de certitudine. Se recomandă cu precădere testarea prin imunofluorescență pe celule HEp-2 sau un imunodozator de screening ANA în fază solidă cu performanțe cel puțin echivalente. Anticorpul antinuclear (AAN) în 95% din cazuri sunt prezenți, cu mult mai specifici sunt – Anti – ADN și anticorpul anti-antigene nucleare solubile (anti-ECT). Importantă este prezența în serul bolnavilor a unor anticorpi care semnifică implicarea anumitor organe (Tabelul 26.2). Diagnosticul diferențial al LES prezintă dificultăți atunci când debutează cu o simptomatologie generală – sindrom constituțional sau sindrom articular. Diferențierea trebuie efectuată cu numeroase boli autoinflamatoare: artrita reumatoidă, sindromul Felty, boala mixtă a țesutului conjunctiv, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, sindromul Churg – Strauss, alte vasculite, afecțiuni hematologice. Infecțiile bacteriene cu sindrom vasculitic de asemenea trebuie excluse prin teste biologice și culturi ale fluidelor.

Tabelul 26.2.

Anticorpilor și implicările poliorganice în LES și în alte collagenopatii

Anti -ADNdc	Înalt specific, corelează cu activitatea bolii și cu nefrită
Anti -Sm	Înalt specific
Anti-RNP	Se asociază cu LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sclerodermia
Anti-SSA, Anti-SSB	Lupus neonatal, sindromul Sjogren, Anti-SSA – în limfopenie, fotosensibilitate, deficit de complement C2, lupus cutanat
Anticorpi antiribosomalii P	LES cu afectarea SNC
Anti-ARN-helicaza A	Marker pentru LES de debut, stadiile precoce
Antihistone	Lupus indus medicamentos
Anticorpi asociați cu sindromul antifosfolipidic	Pozitivi
Anti-β2 glicoproteina I	Risc de tromboze arteriale, venoase, complicații obstetricale
Anticardiolipine IgG, IgM	Concomitent cu Ac antifosfoloridici sunt caracteristici pentru sindromul antifosfolipidic
Testul Coombs	Pozitiv
Complexele imunocirculante	Crescute în LES

SCLERODERMIA SISTEMICĂ

Sclerodermia sistemică este o afecțiune a țesutului conjunctiv, determinată de acumulare sistemică de matrice extracelulară, predominant collagen. Afectarea sclerodermică a pielii se manifestă prin sindromul Raynaud, uneori din adolescență. Sindromul articular cu poliartralgii, polimialgii, polimiozite, mai tardiv cu osteoliză și calcinoză, sunt caracteristice acestor pacienți. Țesutul cutanat în debutul bolii este ținta procesului fibrotic și se manifestă prin hiperpigmentarea tegumentelor, teleangiectazii, modificări trofice, rar limfadenopatie și poliserozite (frecvent adezive). Nu rareori pacienții se adresează deja în perioada evolutivă cu semne și simptome ale afectării pulmonare, renale, ale sistemului nervos periferic cu polineurită, dar și ale SNC cu depresii, psihoze, dereglarea funcției cognitive, crize de migrenă, ce afectează marcat calitatea vieții. Importante sunt și complicațiile ce pot surveni: accident cerebrovascular, meningită aseptică, mielite, sindrom cerebral organic, neuropatie cranială și periferică.

Momente importante în diagnostic și diferențiere: testele biologice indică o creștere a VSH (peste 20mm/ora), hiperproteinemie (peste 85g/l), hipergamaglobulinemie (23%), Anticorpi anti ADN, (antiSKL-70, factor antinuclear, Anti-centromer, factor reumatoid pozitiv). În aspect de diferențiere este necesară biopsia cutanată în vederea excluderii unei fasciite eozinofile, a scleredemului și scleromixedemului.

Implicările multiorgan în collagenopatii sunt variate și cu frecvență diferită (tabelul 26.3).

Tabelul 26.3

Frecvența implicărilor multiorgan în colagenoze

	LES	Sclerodermia sistemică	Sindromul Sjögren	Miopatii Inflamatoare	Vasculite
Țesut cutanat	81%	95%	13-20%	30%	50-70%
Pulmoni	50%	>70%	25%	70%	
Inimă	33%	70%	25%	20%	25-70%
Tract digestiv	30%	Esofag – 90%, intestin subțire – 20-50%, colon – 10-50%	25-50%	25%	30-60%
Renal	70%	10-15%	5-10%	20-40%	35-60%
Sistem nervos	54%	10%	70%	50%	75%

Scleredemul se caracterizează prin îngroșare tegumentară simetrică la nivelul trunchiului, în special la nivelul umerilor și spatelui, cu afectare importantă a mobilității și uneori cu evoluție severă. Pacienții cu diabet zaharat pot dezvolta scleredem. Spre deosebire de sclerodermie, fenomenul Reynaud lipsește, de asemenea autoanticorpilor nu sunt depistați în ser. Implicarea multiorgan este rarisimă.

Scleromixedemul sau mucinoza apare la persoane de vârstă medie. Se caracterizează prin îngroșarea și indurația cutanată, cu apariția unor elemente papuloase galben-roșietice la nivelul capului, gâtului, membrilor superioare și trunchiului. Pentru diagnostic și diferențiere sunt importante – prezența în ser sau în urină a unei proteine monoclonale IgG λ . Biopsia cutanată se recomandă a fi efectuată pentru certitudine diagnostică. Pacienții pe parcurs pot dezvolta sau asocia amiloidoză și mielom multiplu.

Boala mixtă a țesutului conjunctiv – sindrom de suprapunere a simptomelor LES, a sclerodermiei și a polimiozitei. Sindromul Raynaud, cu edem al mâinilor, sclerodactilia, artritele sau artralgiile, dismotilitatea esofagiană, hipertensiunea pulmonară, anticorpilor anti-RNP (ribonucleoproteine) pozitivi sunt prezente.

ARTRITE PROVOCATE DE MICROCRISTALE**GUTA**

Este o artropatie inflamatoare asociată cu hiperuricemie. Simptomele și semnele clinice caracteristice importante pentru stabilirea diagnosticului și eventuală diferențiere în cazuri incerte: prezența cristalelor caracteristice în lichidul articular, prezența tofilor (constatați) ce conțin cristale de urați, antecedente repetate de crize artritice, inflamația articulației devine maximă în primele 24 de ore. Artrita este monoarticulară, cu hiperemia tegumentului din proiecția articulației afectate, cu tumefiere sau durere localizată în prima articulație metatarsofalangiană. Stresul alimentar (alimentație copioasă), excesul de băuturi alcoolice, intervențiile chirurgicale pot provoca accesul de gută inclusiv la pacienții cu hiperuricemie asimptomatică. Examinarea radiologică relevă chisturi fără eroziuni, iar lichidul sinovial examinat este abacterian.

Guta secundară apare mai frecvent la pacienții cu leucemie, mielom multiplu sau ca și sindrom de liză tumorală. Alte stări patologice precum sindromul metabolic, policitemia, anemia hemolitică, psoriazisul, transplantul de organe pot induce hipe-

uricemie secundară. Unele medicamente pot provoca hiperuricemie cu acces de gută – diureticele, niacina, acidul acetilsalicilic, unele imunosupresoare (ciclosporina, tacrolimus).

PSEUDOGUTA SAU CONDRICALCINOZA

Reprezintă o stare morbidă când cristalele de calciu pirofosfat se depun în ligamente, în tendoane, în capsula articulară, în sinovială și în cartilaj. Este mai frecvent întâlnită la vârstnici. Pseudoguta se caracterizează prin mono- sau oligoartrite asimetrice ale genunchilor, articulațiilor radiocarpene și metacarpofalangiene, șold, umere, glezne, coate cu semne clasice de artrită, uneori cu redoare matinală. Crizele de pseudogută evoluează acut sau subacut. Durata atacurilor poate fi diferită, de la 2-4 săptămâni la luni, ani. Importante sunt anamneza: prezența la pacient a unor comorbidități – diabet zaharat, hipotiroidism, hiperparatiroidism, deficiențe electrolitice – hipomagnezemie, deficiență de fosfatază alcalină, gută; deficit familial – hipocalciurie cu hipercalcemie, hemocromatoză, ateroscleroză, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, boală artrozică. Pseudoguta poate fi provocată de intervențiile chirurgicale, de traume, de boli intercurrente, de sindromul Gitelman, de predispoziție genetică (condrocalcinoză familială). Important pentru diagnostic și diferențiere este examenul radiologic – se determină depozite de cristale radioopace în structurile fibrocartilaginoase și hialine articulare; calcifieri punctiforme și/sau lineare, paralele cu suprafața osului subcondral, prezente mai frecvent în articulațiile mari (la genunchi, în regiunea meniscurilor). Uneori pot fi vizualizate și chisturi osoase localizate sub platoul tibial. Lichidul sinovial caracteristic cu număr mare de leucocite 2000–100,000/mm³ cu evidențierea cristalelor neregulate sau rombice de pirofosfat de calciu.

PERIARTRITA CALCIFIANTĂ

Periartrita calcifiantă (boala prin cristale de fosfat bazic de calciu – apatită) se caracterizează prin acumulări de apatită la nivelul tendoanelor cu tablou clinic similar altor cristaloartropatii. Particularități clinice și de diferențiere: apare la persoanele vârstnice, care prezintă boli ereditare ale aparatului locomotor sau alte comorbidități (boală cronică renală, colagenopatii, endocrinopatii, artroză). Apare în zonele topografice caracteristice – umăr, degete, articulația coxofemurală – cu depuneri de cristale de apatită, cu dureri în regiunea tendoanelor, burselor, dar și artrită. Testele biologice indică inflamație în timpul puseelor. Examinarea radiologică relevă calcifieri la nivelul tendoanelor și burselor cu eroziuni corticale în oasele adiacente și semne caracteristice comorbidității prezente.

ARTRITELE INFECȚIOASE

La tinerii adulți mai frecvent sunt cauzate de *streptococi spp.*, *gonococi*, *bacili gram-negativi*. La copii, agentul patogen este deseori *H.influenzae*, iar la pacienții imunodeprimați (artrită reumatoidă, diabetici, utilizatori de droguri i/v) – *Stafilococcus aureus*.

Artritele bacteriene. Bacteriană acută – de obicei monoarticulară a articulațiilor mari (genunchi, articulația coxofemurală, umăr). Bacteriană subacută sau cronică – bruceloză cu afectare diversă, atât mono- cât și poliarticulară cu semne de artrită evidentă, dar și cu simptome de implicare a coloanei vertebrale cu spondilită și cu sacroileită. Tuberculoza se poate manifesta prin monoartrită cu tenosinovită la genunchi, gleznă, articulația coxofemurală, mâini.

Boala Lyme, produsă de *Borrellia burgdorferi*, debutează cu un eritem cronic migrant și evoluează cu artralgiile migratoare și artrita articulațiilor mari, în general acut, cu manifestări extraarticulare marcate (endocardită, afectări ale SNC etc.). Pentru diagnostic sunt relevante – anamneza epidemiologică, constatarea înțepăturii de căpușă, testele imunologice cu confirmare. Deosebit de importante sunt repetarea ecografiei cordului și TC cerebrală pentru a monitoriza sau depista precoce implicările poliorganice cu complicații, uneori fatale.

Artritele virale. Infecțiile virale se dezvoltă frecvent atât la etapa de debut, cât și la cea evolutivă cu sindrom articular manifestat divers. În evoluția hepatitei B, un simptom de debut este artrita articulațiilor mici ale mâinilor, a genunchilor. Rubeolă și parvovirus B19 evoluează cu simptome articulare similare artritei reumatoide la femeile tinere. În procesul de diferențiere sunt necesare investigațiile imunologice, pentru a exclude o artrită reumatoidă, sau teste de confirmare a infecției virale.

Manifestări reumatice în infecția cu HIV. Infecția cu HIV prezintă atât sindrom articular cu oligoartrită subacută asimetrică la extremitățile inferioare, spondilopatie seronegativă, cât și alte manifestări reumatismale. Artritele și artralgiile, spondilalgiile sunt de intensitate variată, mai frecvent severă, în pusee, care pot diminua în scurt timp, dar nu rareori persistă (săptămâni, luni). Administrarea AINS nu întotdeauna este eficientă. Se poate dezvolta necroză aseptică la persoanele sub tratament steroidian sau la cele care fac abuz de alcool. Artrita este seronegativă, leziuni structurale la examenul imagistic nu se determină. Artropatia psoriazică și artrita reactivă au o evoluție severă la pacienții cu infecția HIV. Alte manifestări reumatismale la pacienții HIV infectați sunt miozita, care poate fi cauza infecției virale, cât și posttratamentul cu zidovudin. Se poate dezvolta sindromul fibromialgic, iar sindromul Sjogren este mimat de sindromul limfocitar infiltrativ difuz cu mărirea glandelor parotide, infiltrate cu limfocite CD8. Clinic se manifestă cu xerostomie, xeroftalmie și inflamația glandelor salivare. Forme variate vasculitice – sindromul lupu-like, vasculită sistemică necrozantă sau /și prin hipersensibilizare. Introducerea tratamentului HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) a demonstrat o diminuare vădită a simptomatologiei reumatice, dar și o creștere a sindromului de reconstrucție imună inflamatoare (IRIS) și osteoporoză.

Momentele-cheie pentru diferențiere sunt: anamneza evocatoare (droguri i/v, infecții repetate, perioade febrile, spitalizări repetate), examenul fizic, ce relevă semne de imunodeficiență, aspect anemic, limfadenopatii, hepatosplenomegalie; testele biologice, clinice și serologice, pentru determinarea prezenței atât a inflamației, cât și a infecției virale. Pentru a exclude o afecțiune reumatică și pentru diferențiere se testează unii anticorpi în corelare cu simptomatologia existentă, specifică: anticorpii SS-A sau SS-B, factorul reumatoid sunt negativi.

Reumatismul articular acut (febra reumatică) apare în urma unei infecții faringene cu *streptococul β hemolitic gr.A* suportată cu 2-3 săptămâni în urmă (din

anamneza bolii). Evoluția maladiei este subacută sau cronică. Astfel, în debutul procesului reumatismal pot fi prezente semne și simptome de afectare a tractului respirator superior cu un sindrom tonzilocardiac (febră, subfebrilitate, palpitații). În 75% din cazuri, boala evoluează cu sindrom articular tip poliartrită (nondestructivă), ce afectează articulațiile genunchilor, umerilor, coatelor cu dureri de tip migrator. În stadiul evolutiv desfășurat sunt prezente – sindromul articular (artrite, artralgi) cu mialgii, manifestări cutanate, sindromul constituțional cu stare febrilă, slăbiciuni pronunțate, anorexie, scădere ponderală. Semnele și simptomele de afectare cardiacă pot fi atât manifeste, cât și subclinice, dar se constată în 100% din cazuri, cu tahicardii, modificări ale zgomotelor cardiace și la examenul ECG. Maladia reumatismală poate evolua cu autolimitarea procesului patologic sau determină deformații valvulare progresive. Diagnosticul se stabilește conform criteriilor Jonnes expuse în tabelul 26.4.

Tabelul 26.4

Criteriile Jonnes pentru febra reumatismală, AHA, revizuite (1992)

Criterii majore	Criterii minore (clinice și paraclinice)
Cardită	Artralgi
Poliartrită	Febră
Coreea Sydenham	Creșterea nivelului reactanților de inflamație acută (VSH, proteina C reactivă)
Eritem marginat	Prelungirea intervalului PR la examenul ECG
Noduli subcutanați Meynet	Cultură pozitivă faringeană
	Titru ASLO crescut

Diagnosticul pozitiv – două criterii majore sau un criteriu major și două criterii minore. Testele biologice – confirmă inflamația și prezența infecției streptococice, iar investigațiile imagistice – ECG, Eco cord – relevă modificările cardiace caracteristice.

ARTRITA SECUNDARĂ UNEI INTERVENȚII DE BYPASS

Apare la pacienții supuși operației de bypass, inclusiv jejunocolonic, jejunoleal. Sindromul articular poate fi acut sau subacut, de obicei intermitent, de scurtă durată sau recurent. De obicei afectează articulațiile metacarpofalangiene, proximal interfalangiene, radiocarpale, genunchii și gleznele. Se asociază cu dermatită, care poate fi pustuloasă. Teste biologice relevante – complexe imunocirculante și antigenii bacterieni determinați în sânge și în lichidul sinovial care pot fi cauza artritei.

OSTEOARTROZA

Maladie articulară caracterizată prin degenerarea cartilajului articular, cea mai frecventă în practica medicală. Osteoartrita poate fi primară și secundară, și apare insidios după vârstă de 40 de ani. Cele mai afectate articulații sunt genunchii, articulațiile coxofemorale, coloana vertebrală, articulațiile interfalangiene distale (noduli Heberden) și proximale (noduli Bouchard), articulațiile mici ale membrelor inferioare. Astenia musculară și articulară, mai apoi și durerea, sunt simptomele de debut, în perioada evolutivă predominând artralgiile. Durerile articulare sunt de tip mecanic care se intensifică la mișcări și diminuează în repaus, rigiditatea/redoarea matinală

durează mai puțin de 30 minute la nivel de articulație afectată. Durerea poate căpăta caracter nocturn și în repaus în stadiile avansate ale bolii, în special în coxartroză. Durerea cu caracter inflamator devine mai intensă la pacienții care suferă de artropatii inflamatoare sau de alte maladii cronice, în special metabolice sau endocrinopatii. Crepitațiile articulare la mișcări active și pasive sunt caracteristice în lezarea cartilajului articular. Volumul mișcărilor se reduce din cauza sindromului algic, dar și a hiperproducției de os (osteofitelor marginale), a îngroșării capsulei articulare, dar și a sinovitei cu exces de lichid sinovial. Examenul radiologic relevă semne radiologice cardinale: îngustarea spațiului articular, din contul pierderii cartilajului, osteofite marginale, osteoscleroză subcondrală, geode sau chisturi juxtaarticulare. Datele de laborator sunt, de obicei, normale.

OSTEOPOROZA

Boală metabolică a scheletului osos caracterizată prin pierderea de masă osoasă cu modificări microarhitecturale osoase, fragilizarea osului și creșterea riscului de fractură. Poate fi primară și secundară. Clinic evoluează silențios, cu risc major de fracturi (antebraț, șold, femur proximal, vertebră). Pacienții prezintă dureri la nivelul oaselor plate și tubulare (ossalgii), dureri punctiforme la nivel de coloană, asociate microfracturilor. Mialgiile regionale apar în zonele fracturilor sau microfracturilor vertebrale. Stresul fizic cu presiuni majore intensifică sindromul dolo, survine dizabilitatea progresivă cu sindrom depresiv, anxietate și alterarea calității vieții. Pentru diagnostic și diferențiere sunt necesare: specificarea datelor relevante cum ar fi: vârsta, istoric personal și familial de fractură, statutul gonadal, anamneza (fumat, consum de alcool), prezența comorbidităților; efectuarea densitometriei osoase pentru a determina densitatea minerală osoasă (Tabelul 26.5).

Tabelul 26.5

Criteriile osteodensitometrice după OMS (2001)

Țesut osos	DMO (densitatea minerală osoasă) cu DS (deviațiile standard)
Os normal	DMO : >- 1 DS
Osteopenie	DMO: De la -1 până la -2,5 DS
Osteoporoză	DMO: < -2,5DS
Osteoporoză severă	DMO: < -2,5, asociind fractură

Sindromul articular paraneoplazic (poliartrita carcinomatoasă)

Precedă tumorilor solide (pulmoni, sân, prostată, stomac, ovare etc.). Se poate manifesta sub mai multe forme:

- Sindromul Sweet
- Dermatoză febrilă neutrofilică
- Artrita RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetric Synovitis with Pitting Edema*) – sinovită simetrică seronegativă remitentă cu edem dorsal al mâinilor și al picioarelor

Structurile osteoarticulare sunt afectate atât direct, prin tumoră primară, cât și metastatic, prin reacția sinovialei la masele tumorale juxtaarticulare sau /și indirect de efectele la distanță. Sunt caracteristice poliartralgii simetrice sau asimetrice, tip poliartrită, oligoartrită. Durerile pot fi localizate și de tip migrator, rareori apare

fasciita palmară cu contractură relativ rapidă comparativ cu evoluția contracturii Dupuitren. Este posibilă inflamația articulațiilor afectate. La examenul radiologic se vizualizează periostite sau/și eventual manifestări de destrucție tumorală primară sau metastatică.

SINDROMUL SWEET

O formă specială este sindromul fasciită-poliartrită ce combină fasciita palmară cu poliartrita și boala malignă.

DERMATOZĂ FEBRILĂ NEUTROFILICĂ

Se asociază frecvent cu neoplazii hematologice de tipul leucemiei mieloide cronice, dar există și forme idiopatice.

ARTRITA RS3PE (REMITTING SERONEGATIVE SYMMETRIC SYNOVITIS WITH PITTING EDEMA)

Artrita RS3PE este o sinovită simetrică seronegativă remitentă cu edem dorsal al mâinilor și al picioarelor. Apare frecvent la persoanele vârstnice și se asociază cu haplotipul de histocompatibilitate HLA B7. Se caracterizează prin absența factorului reumatoid, creșterea reactanților de fază acută CRP, VSH. La examinarea radiologică pot apărea eroziuni articulare. Artrita RS3PE poate avea o evoluție scurtă și benignă. Edemul articular cu eroziuni este similar celui din colagenoze – sclerodermia sistemică, boala mixtă a țesutului conjunctiv, polimiozită. Poate fi asociată cu alte boli – polimialgia reumatică/arteriita temporală, spondilita anchilozantă, sarcoidoza, panarteriită nodoasă, psoriazis. A fost descrisă ca sindrom paraneoplazic.

OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICĂ

Osteoartropatia hipertrofică (OAH) există sub două forme: primară, numită și paqidermoperiostoză, este rarisimă, cu moderată tendință ereditară și mai frecventă la bărbați. Tabloul clinic cuprinde semne și simptome sugestive caracterizate prin prezența degetelor în formă de bețișoare de tobă și a unghiilor în formă de sticlă de ceasornic. Țesutul cutanat cu îngroșare tegumentară, denumită și paqidermie cu strii profunde pe scalp și pe față (*cutis vericis gyrata*). Se atestă sindromul articular caracterizat prin poliartralgiile și inflamații articulare. Patognomonic sunt osalgiile pe traiectul oaselor lungi, ce semnifică o periostită simetrică a tibiei și a fibulei, a oaselor radius și ulna, confirmată la examinare radiologică. Formele secundare ale OAH sunt prezentate în tabelul 26.6

Tabelul 26.6

Formele secundare ale osteoartropatiei hipertrofice (etiologia)

Osteoartropatia hipertrofică	Entități clinice
Pulmonară	Boală intratoracică neoplazică, boală intratoracică supurativă, boală pulmonară difuză
Cardiovasculară	Cardiopatie congenitală cianotică, cord pulmonar, endocardită bacteriană, fistulă arteriovenoasă, brahială (acropație unilaterală), ictus hemiplegic (acropație unilaterală), anevrism aortic (acropatie unilaterală), arteriită infecțioasă (acropatie unilaterală), grefă arterială infectată (acropație distal grefei)
Digestive (hepatice, boli inflamatoare intestinale)	Ciroza hepatică, carcinomul hepatocelular, boala celiacă, neoplasm digestiv (esofag, stomac, ficat, colon)
Endocrinopatii	Boala Graves
Boli hematologice	Talasemie
Neoplazii diverse	Digestive, pulmonare

ARTROPATII ÎN BOLI ENDOCRINE

Orice perturbare în metabolismul hormonal poate influența negativ asupra tuturor structurilor osteoarticulare. Cel mai frecvent se atestă modificări structurale în acromegalie, hipo/hipertiroidism, hipo/ hiperparatiroidism, diabetul zaharat. Astfel, în acromegalie are loc dezvoltarea exagerată a structurilor tisulare osteoarticulare cu hiperplazie fibroasă, cu creșterea laxității și cu sindrom de hipermobilitate articulară. La examenul imagistic radiografia denotă mărirea osului, remodelare periostală, formare de osteofite, calcificări ale capsulelor și tendoanelor. Pacientul poate dezvolta sindromul de tunel carpian ca urmare a măririi osului și edemului sub ligamentul transvers al ariei carpometacarpene. În hipotiroidism, manifestările articulare sunt de tip condrocalcinoză, displazie epifizară, tenosinovită a flexorilor. În hipertiroidism sunt posibile periostite și hipertrofii, îngroșare a structurilor cu hipocratism digital. Tratamentele pentru hipertiroidism pot induce lupus eritematos sistemic medicamentos. Medicația steroidiană poate provoca osteonecroza de cap femural. În hiperparatiroidism pot fi observate simptome și semne clinice de osteită fibroasă chistică, de condrocalcinoză și de pseudogută, de microfracturi subcondrale, de rupturi tendinoase, de resorbții subperiostale. În hipoparatiroidism pot apărea calcifieri subcutanate și ale ligamentelor paraspinale cu aspect de spondilită, fără sacroileită. Manifestările reumatice în diabetul zaharat pot fi diverse și includ osteoporoza, cu zone de osteoliză localizată la membrele inferioare, explicate prin angiopatie diabetică cu deficiențe trofice, spondiloză hiperostozantă, contracturi în flexie a degetelor, periostită scapulohumerală.

ARTROPATIA NEUROPATICĂ

Corelat cu *tabies dorsalis*, în trecut când era mai răspândit luesul. Actualmente poate apărea în contextul evolutiv al neuropatiei diabetice, cu alterări hipertrofice și distructive, în primul rând la articulațiile membrelor inferioare.

REUMATISMUL PALINDROMIC

Palindromis semnifică recurent sau recidivant. Etiologia nu este cunoscută. Constă în accese de artrită, frecvent monoartrită, dar pot fi afectate două – trei articulații. Debutul este subit cu dureri intense, tumefiere moderată, insuficiență funcțională și eritem ce durează 1-2 zile. Accesele de reumatism palindrom sunt periodice, afectează consecutiv diferite articulații – genunchi, umăr, articulațiile mici ale mâinii, articulațiilor temporomandibulare, articulațiilor piciorului și a coloanei vertebrale cervicale. O trăsătură distinctivă a reumatismului palindrom este migrarea de la o articulație la alta cu fiecare acces nou. Testele biologice atestă inflamație. Apare cu o ritmicitate neregulată. În unele cazuri, tabloul clinic poate precede dezvoltării unei artrite reumatoide, LES, granulomatoza Wegener, boala Behcet, boala Whipple sau alte reumatisme autoinflamatorii.

BOLI RARE

Sindromul Felty reprezintă asocierea artritei reumatoide cu splenomegalia, cu leucopenia și cu neutropenia. Se poate asocia hipersplenismul ce poate cauza anemie și trombocitopenie. Infecțiile recurente sunt frecvente. Sunt prezente ulcerații ale pielii, limfadenopatii. Evoluiează cu artrite, cu bursite, cu tenovaginite. În ser, factorul reumatoid este pozitiv la 95% dintre pacienți. În perioada evolutivă se poate instala amiloidoza.

Boala Still este un sindrom articular asociat cu febră zilnică nu mai puțin de două săptămâni și cu unul dintre următoarele simptome: erupții eritematoase nonfixe, adenopatii generalizate, hepatomegalie și splenomegalie. Prezența serozitelor este posibilă. Boala Still a adultului este o formă sistemică a artritei cronice juvenile care apare după 16 ani cu episoade febrile, poliartrite, erupții cutanate, odinofagie, poliadenopatie.

Sindromul SAPHO include prezența simptomelor de sinovită, acnee, austuloză, hiperostoză și osteită.

Artrita amiloidă. Mai frecvent apare la pacienții cu mielom multiplu. Sindromul articular se manifestă cu artrite simetrice și dureri minime, frecvent în centura humerală. Alte manifestări clinice: neuropatie periferică, sindrom de tunel carpal, depozite periarticulare, macroglosie, nefropatie, cardiomiopatie. Pentru diagnosticul de certitudine se efectuează analiza lichidului sinovial, care este noninflamator, leucocitoza $<2000\text{mm}^3$, cu depozite de amiloid care poate fi observat; biopsie osoasă, electroforeza proteinelor serice/ urinare.

Sindromul Tietze. Proces inflamator cu dureri pronunțate în joncțiunea articulațiilor II-IV condrocostale. Este de natură benignă și autolimitată. Necesită a fi abordată cu deosebită atenție și diferențiată cu o criză de angor pectoral sau de angor agravat, atunci când durerea joncțională este în regiunea precordială.

SINDROMUL VASCULITIC

Principii generale de diagnostic. Vasculită sistemică se suspectă atunci când pacientul are semne și simptome de boală de sistem. Anumite simptome clinice care,

prezente de sine stătător sau în combinație, pot sugera diagnosticul de vasculită. Acestea includ:

- purpură palpabilă
- infiltrate pulmonare
- hematuria microscopică
- sinuzită cronică inflamatoare
- mononeurită multiplă
- fenomene ischemice inexplicabile
- glomerulonefrită

Numeroase boli nonvasculitice se pot manifesta cu astfel de semne și de simptome. Din aceste considerente e necesar de a efectua o diferențiere a maladiilor, care mimează vasculita. În primul rând se exclud bolile infecțioase care prezintă fenomene „overlap” cu sindrom vasculitic. După ce maladia care mimează vasculita a fost exclusă, următoarea etapă este identificarea tipului de vasculită. Biopsia tisulară oferă informația vitală pentru diagnosticul clinic în cazul unui sindrom vasculitic. De obicei, materialul bioptic pentru diagnostic se colectează din pulmoni, rinichi, piele sau alte arii topografice (vase, nervi periferici, creier, testicule, tract digestiv) care au fost afectate și necesită a fi examinate pentru stabilirea diagnosticului.

Sindromul vasculitic poate fi atât primar, ca și manifestare clinică de debut a unei vasculite veritabile, cât și secundar unor maladii cronice cu evoluție gravă sau indusă de unele medicamente (Tabelul 26.7).

Tabelul 26.7

Tipurile de sindroame vasculitice

Sindroame vasculitice primare	Sindroame vasculitice secundare
Poliangiită cu granulomatoză (Wegener)	Vasculită asociată de etiologie probabilă
Poliangiită microscopică	Vasculită indusă medicamentos
Granulomatoză eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)	Vasculită crioglobulinemică asociată hepatitei virale C
Vasculită cu IgA (Henoch-Schönlein)	Vasculită asociată hepatitei virale B
Vasculită crioglobulinemică	Vasculită asociată neoplaziilor
Poliarterită nodoasă	Vasculite asociate bolilor sistemice
Boala Kawasaki	Vasculită lupică
Arteriită cu celule gigante	Vasculită reumatoidă
Arteriita Takayasu	Vasculită sarcoidă
Boala Behçet	
Sindromul Cogan	
Vasculită solitară de organ	
Angiită leukocitoclastică cutanată	
Arteriită cutanată	
Vasculita primară a sistemului nervos central	
Aortită izolată	

Boala Behçet (Behçet) este o vasculită multisistemică. Etiologia nu este cunoscută. Tabloul clinic include simptome și semne de afectare multiorgan. Astfel, mucoasele se afectează sub formă de aftoză orală și genitală cu episoade de recurență. Pot apărea, în etapele evolutive, simptome de afectare oculară, cutanată, neurologică, vasculară, articulară.

ABORDAREA PACIENTULUI CU SINDROM ARTICULAR ȘI PROGRAMUL DE INVESTIGAȚII

Anamneza și elucidarea anumitor momente în istoricul apariției sindromului articular sunt importante. Identificarea factorilor de risc nemodificabili și modificabili, aprecierea și evaluarea lor în contextual morbid facilitează stabilirea unui diagnostic. Astfel, interferența unor factori precum vârsta, genul, ereditatea, stresul psihoemoțional, fizic și/sau hormonal, inclusiv infecția bacteriană, virală, pot favoriza apariția sindromului articular în contextul debutului unei boli reumatismale, dar și nonreumatismale. Corelate cu vârsta, bolile autoimune sunt caracteristice și mai frecvent întâlnite la tineri; la adulți și la vârstnici caracteristice sunt maladiile degenerative, polimialgia reumatică, cele dismetabolice și cele neoplazice. În raport cu genul, guta, artrita reactivă, spondilita anchilozantă mai frecvent se atestă la bărbați, pe când artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia – la femei. Prezența comorbidităților (hepatopatii, endocrinopatii, tumori) pot agrava sau distorsiona tabloul clinic clasic. Tratamentele administrate pentru bolile cronice sau neoplazii ce pot duce la apariția unui sindrom articular: ciclosporină, acid nicotinic, diuretice tiazide și cele de ansă, etambutol, acid acetilsalicilic (precipită guta), terapie de substituție hormonală, contraceptive orale, hidralazine, izoniazid, minociclină, procainamidă, quinidină, metildopă, clorpromazină, sulfasalazină, hidralazină, atenolol, medicația antiTNFa, captopril, carbamazepine, enalapril, etosuximide, hidroclorotiazide, litium, minoxidil, fenitoină, primidonă, statine, trimetadionă (pot provoca lupus eritematos sistemic), steroizii (pot provoca necroză aseptică a capului femural), bleomicină, pentazocină, vitamina K, vitamina B12 (provoacă sclerodermie).

Investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului

Examene biologice

- Testele serobiologice includ: analiza generală a sângelui (cu modificări variate), în care se va remarca anemia inflamatoare, leucocitoza (în caz de artrită infecțioasă), accelerarea VSH, leucopenie, trombocitoză/ trombocitopenie, pancitopenie în cazuri de vasculită, LES. Acest test este util atât pentru determinarea inflamației, cât și pentru aprecierea și monitorizarea evoluției procesului morbid, eficacității tratamentului. Testarea fibrinogenului, proteinei C reactive, sulfomucoizilor, acizilor sialici, electroforetarea proteinelor serice evidențiază o hiper- α 2-globulinemie în inflamația acută și o hiper- γ -globulinemie în cazul inflamației cronice; supranivelele de fosfatază alcalină dovedind interesarea osului în procesul patologic.
- Testele ce atestă funcția hepatică – bilirubina, ALAT, ASAT, GGTP.
- Glicemia, hemoglobina glicozilată.
- Panelul metabolic complet.
- Testele ce elucidează etiologia procesului inflamator articular presupun determinarea anticorpilor streptococici; altor anticorpi ce ar releva o infecție bacteriană sau virală; cercetarea frotiului faringean, uretral, vaginal; examenul lichidului sinovial. În tabelul 26.8 sunt expuse unele particularități distinctive ale lichidului sinovial importante pentru diferențierea maladiilor.

Tabelul 26.8

Clasificarea lichidului sinovial (după The Merc Manual, 1999)

	Normal	Noninfla- mator	Inflamator	Septic
Examinarea densității				
Viscozitatea	Crescută	Crescută	Scăzută	Variabilă
Culoarea	Incolor	Galbenă	Galbenă	Variabilă
Transparența*	Transparent	Transparent	Semitransparent	Opac
Examenul de laborator				
Numărul de leucocite**	<200/μL	200-2000μL	2000-100.000/μL	>100.000/μL
PMN%	<25	<25	>50	>75
Cultura	Negativă	Negativă	Negativă	Frecvent pozitivă

- Testele imunologice: determinarea factorului reumatoid, Anticorpi antiCCP, depistarea celulelor lupice (LE), evidentierea anticorpilor antinucleari, anti-citoplasmatici, AR-anticorpi antikeratina (AKA); Anticorpi antiperinucleari sau factorul p(APF); Anticorpi anti RA 33; Anticorpi antiSa; Anticorpi anticito-plasma neutrofilelor (ANCA); Anticorpi anticolagen tip II; Anticorpi antilimfocite T; Anticorpi antiretinenieni; Anticorpi antiendoteliali
- Determinarea concentrației de imunoglobuline, de complexe imunocirculante, estimarea nivelelor de complement și a componentilor săi; crioglobuline, limfocite T și B cu subpopulațiile respective, de citokine și ale unor receptori specifici.
- Moleculele de adeziune celulară (CAM) pot fi utile în monitorizarea LES.
- Enzimele musculare – creatinfosfokinaza, aldolaza, transaminaza, dehidrogenaza lactică.
- Analiza imunogenetică (vizând sistemul HLA)
- Biopsie tisulară (nodulară, arterială, sinovială, osoasă, a tofusului)
- Examinările imagistice. Examenul radiologic este cel mai accesibil, evidențiază starea structurii tesutului osos și eventualele leziuni și implicarea în procesul patologic a structurilor adiacente. În primele luni de boală, examenul radiologic al articulațiilor afectate poate fi normal. Ulterior se pot evidenția:
 - ✓ tumefacția structurilor moi periarticulare, exprimând edemul acestora, creșterea cantității de lichid sinovial, modificări inflamatoare de la nivel sinovial;
 - ✓ osteoporoză juxta articulară, epifizară, ulterior difuză, consecință a proceselor lezionale imune cu activare celulară, osteoclastică, dar și a hipodinamiei/adinamiei, tratamentelor administrate, comorbidităților prezente sau statut postmenopauzal;
 - ✓ interliniul articular (pensare localizată sau difuză); atingerea cartilajului;
 - ✓ largirea interliniului articular din cauza prezenței lichidului intraarticular;

* Lichidul foarte tulbure sau opac poate conține cristale, fragmente tisulare, amiloid sau corpi riziformi și leucocite.

** Numărul de leucocite și polimorfonucleare (PMN) în artrita septică pot fi sugestiv dacă microorganismul este mai puțin virulent sau parțial tratat. Uneori, lichidul sinovial în LES, în colagenoze apare doar suspect inflamator cu o leucocitoză de la 500-2000μL.

- ✓ îngustarea spațiului articular cu ulterioară, posibilă, dispariție din contul distrugerii cartilajului articular;
- ✓ starea conturului epifizar, ce poate prezenta iregularități;
- ✓ se pot vizualiza osteofite, sindesmofite, geode, chisturi, eroziuni osoase, corpi străini (fracturi de cartilajiu) intraarticulări, fisuri, aplatizări;
- ✓ starea tesutului osos din vecinătate, care poate prezenta osteocondensare subcondrală sau osteoporoză omogenă, locală, în focar.

Osteodensitometria osoasă, ultrasonografia articulară și a țesuturilor moi, artroscopia, electromiografia, teste de conductibilitate, scintigrafia, TC, RMN, SPECT/CT, examinarea PET/CT se efectuează pentru diferențiere și stabilirea diagnosticului de certitudine.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Artrita reactivă la adult. Protocol clinic național PCN -77, 2017
2. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
3. Draguța N. Sindromul articular (fiziopatologie, diagnostic, tratament). Chișinău, Evrica -2001., 132p.
4. Groppa L., Agachi S., Pascari-Negrescu A. Vasculitele sistemice., Chișinău: Iunie Prim, 2018, -178p.
5. Kelley's text book of internal medicine / H. David Humes, et al.- 4th ed.; Philadelphia: LWW; 2000.- 3254p.
6. Kumar P., Clark M. Clinical medicine: a textbook for medical students and doctors – 4th ed. Edinburg: W. B. Saunders Company; 1998. 1326p.
7. Popescu E.D., Ionescu R. Compendiu de reumatologie. Ed III., seria medicină, ed. Tehnică, București, 1997, 395p.
8. Reumatologie și nefrologie: (manual)/ Groppa L., Popa S.; USMF „N. Testemianu”, - Chișinău: Lexon-Prim: Medicină, 2018.-462p
9. Reumatologie. Sub red. Paulina Ciurea, ed. med. univ. Craiova, 466p.
10. Siegenthaler W. Differential diagnosis in internal medicine. From symptom to diagnosis. Stuttgart, Germany: Thieme Publishing Group; 2007. 1104p.
11. Spondilita anchilozantă la adult Protocol clinic național PCN -291, 2017

SINDROMUL FEBRIL

Definiție

Febra se definește printr-o temperatură centrală mai mare de 38 °C dimineața și 38,3 °C seara.

Deseori, organismul nu poate genera febră. În astfel de cazuri, starea patologică este marcată de o *subfebrilitate* – cu valori de peste 37,2°C sau peste limita de 37,7 °C după orele prânzului.

Fiziopatologie

Hipotalamusul este centrul superior de reglare a funcțiilor vegetative. Febra este rezultatul unei disfuncții de termoreglare hipotalamică. Pirogenii (endogeni sau/și exogeni) prin fluxul sangvin și rețeaua hipotalamică (*Organum – vascularum laminae terminale*) induc febra. *Pirogeni endogeni* sunt citokinele – molecule proteice, parte componentă a sistemului imun, produse de celulele imune (leucocite, celule endoteliale) activate. Principalele citokine endogene pirogene sunt interleukina α (IL- α), interleukina β (IL- β), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8), factorul de necroză tumorală β (TNF- β), proteinele macrofagale inflamatoare α și β , interferonii α (IFN- α), β (IFN- β) și γ (IFN γ). Acțiune pirogenă are și factorul de necroză tumorală α , mediat prin secreția de interleukina 1(IL-1). Pirogeni exogeni sunt lipopolizaharidele componente ale peretelui microorganismelor (bacteriilor sau virusurilor). Aceste substanțe modifică echilibrul mecanismelor de producere / pierdere de căldură la nivel periferic.

Clasificare

În funcție de:

a) factorul etiologic: infecțioasă, neoplazică, imună, neurologică, endocrină, medicamentoasă, iatrogenă/nosocomială, artificială, nedeterminată, constituțională, mixtă. Clasificarea mai detaliată a stărilor morbide asociate cu febră sunt prezentate în tabelul 27.1.

Tabelul 27.1

Cauzele febrei după factorul etiologic (După Siegenthaler, R. Weber, A. Fontana, 2007)

Boli infecțioase	Infecție piogenică localizată (abces, pneumonie etc.) Infecție sistemică (sepsis, febră tifoidă) Infecție recidivantă (cauzată de imunodeficiență ereditară, congenitală, dobândită)
Neoplazii	Limfoame, leucemii, limfadenopatii imunoblastice, boli mieloproliferative, tumori solide, mixom atrial
Vasculite și colagenoze	Vasculita vaselor mari – arteriita temporală, arteriita Takayasu

Continuare

	Vasculita vaselor de calibru mediu – poliarteriita nodoasă, boala Kawasaki, boala Buerger, angiita primară a SNC Vasculita vaselor mici – vasculita ANCA asociate (granulomatoza Wegener, sindromul Churg–Strauss, poliangeita microscopică), vasculita indusă de complexe imunocirculante (angiita de hipersensibilizare indusă de medicamente, malignoame, boli infecțioase), boala serului, LES, boala Henoch-Schonlein, sindromul Goodpasture, boala Behcet, vasculita, urticarie hipocomplementară, boli de colagen (sclerodermia, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sindromul Sjogren, dermatomiozita)
Boli reumatice	Artrita reumatoidă, sindromul Felty, boala Still a adultului, sindromul Sjogren, spondilartropatiile seronegative (spondilita anchilozantă, artripatia psoriatică, artritele reactive, artropatii asociate enterocolitelor, boala Behcet), artropatii asociate bolilor metabolice (guta, pseudoguta, boala Forestie, oxronoza, amiloidoza primară)
Granulomatoze și boli autoimune organospecifice	Sarcoidoza, boala Crohn, colita ulceroasă, hepatita cronică, hepatita idiopatică, granulomatoasă, ciroza biliară primară, tiroidita subacută, sindromul postinfarct de miocard
Endocrinopatii și boli metabolice	Tireotxicoza, boala Addison, feocromocitomul, hiperparatiroidism acut, porfirie, boala Fabry
Boli neurologice primare	Disfuncții hipotalamice, accidente cerebrovasculare (hemoragii, infarct cerebral) epilepsie, hipertermie, sindrom malign neuroleptic, disfuncții autonome periferice, trauma coloanei vertebrale
Alte cauze	Hepatită alcoolică, reacții alergice, boala Castleman, embolie colesterolică/grăsoasă, sindromul de oboasă cronică, neutropenie ciclică, febra medicamentoasă, febra falsă, febra mediteraneană familială, boala grefă versus gazdă (reget de organ). Hemoliză, sindromul hemofacocitoză, histiocitoza X, sindromul hiperimunoglobulinemia D, pneumonita prin hipersensibilizare (febra fumului metalic), pseudotumori inflamatoare, boala Kikuchi, pancreatită, sindromul PFAPA (febra periodică, adenopatie, faringită, stomatită aftoasă), embolii pulmonare, tromboflebite, tromboze, fibroză retroperitoneală, histiocitoză sinusală cu limfadenopatie masivă, sindromul Sweet, infarct/necroză tisulară (hematom, disecție de aortă), sindromul TRAPS (febra asociată receptorului factorului de necroză tumorală)

b) evoluție:

- Febră acută ≤ 20 de zile
 - Febră efemeră – de la câteva ore până la două zile
 - Febră acută recentă ≤ cinci zile
 - Febră acută recentă de durată intermediară – de la cinci până la 20 de zile
 - Febra prelungită
- Subacută – până la 45 de zile
- Cronică – mai mult de 45 de zile

- c) caracterul și modul de instalare:** brutală, progresivă, remitentă
- d) orarul apariției:** matinală, strict diurnal, nocturnă, inversă
- e) circumstanțele de declanșare:** efort, stres, agitație
- f) stadiile evolutive:** stadiu *incrementi*, stadiu *fastigii*, stadiu *decrementi*
- g) gradul de creștere:**
- Subfebrilă – (< 38 °C)
 - a) subfebrilă joasă – (< 37.5 °C)
 - b) subfebrilă înaltă – (>37.5 °C)
 - Moderată – (38-39 °C)
 - Înaltă – (39-40 °C)
 - Foarte înaltă – (40-41 °C)
 - Hiperpiretică – (> 41 °C)
- h) tipul de curbă:** febră susținută sau continuă, febră intermitentă, febră hectică, febră remitentă, febră ondulantă, febră recurentă (febră terțiară, febră cuaternară, febră Pel – Ebstein), febră neutropenică ciclică, febră iregulată.
- i) caracterul de scădere:** critică, litică.

MANIFESTĂRILE CLINICE ASOCIATE FEBREI

Manifestări clinice ale febrei sunt: durerile dorsolombare, mialgiile generalizate, artralgiile, cefaleea, anorexia, complicațiile neurologice – somnolență, comă, convulsii, encefalopatie, frisoane (apar în majoritatea stărilor febrile, de obicei infecțioase, și este un răspuns al sistemului nervos la „pragul de termoreglare”), rigorul, un frison profund, cu piloerecție („piele de găină”) asociat cu clănțăitul dinților, nu rareori însoțit de tremor, transpirații cu eventuală deshidratare acută, semne de insuficiență respiratoare acută, manifestări cutanate (purpura etc.), simptome și semne de decompensare a unei afecțiuni concomitente. La persoanele vârstnice, predomină simptome mai puțin specifice: cefaleea, modificări subtile ale conștiinței, frică, letargie.

Pentru stabilirea diagnosticului la pacientul febril, Siegenthaler, R. Weber, A. Fontana au propus abordarea pacientului cu FEBRĂ în corelație cu prezența sau cu absența unor semne și simptome, a comorbidităților de fond, a imunodeficiențelor ereditare sau dobândite.

- *Febra fără simptome localizate* – boli infecțioase, maladii noninfecțioase, pacienți spitalizați.
- *Febra asociată cu simptome cardinale* – simptome cutanate, sindrom articular (artralgiile, artrite, osalgii, mialgii), limfadenopatii, tumefierea feței sau/și gâtului, cefalee, rigiditate occipitală, deficit neurologic, manifestări de implicare a tractului respirator (tuse, durere toracică), sindrom icteric, splenomegalie, diaree, dureri abdominale, manifestări de implicare a tractului renourinar (disurie, polakiurie), sepsis, leziuni cardiace (valvulopatii, dispoziție cardiace), simptome de implicare multiorgan, micoze endemice, infecții (virale, parazitoze, HIV, infecții la persoane imunocompromise).
- *Febra în maladiile autoimune* – boli autoimune localizate (organospecifice) sau generalizate: vasculite, boli ale țesutului conjunctiv, artropatii inflamatoare.

- *Febra în imunodeficiențe* – deficit al imunității umorale (deficit al celulelor B limfocite), deficit al imunității celulare (deficit al celulelor T limfocite), deficit imun combinat (umoral și celular), deficit de complement, deficit al fagocitozei, imunodeficiențe dobândite (legate de boală sau de o stare patologică – infecția HIV, diabet, sindroame limfoproliferative).
- *Febra în alte circumstanțe morbide* – febra periodică, febra în endocrinopatii, febra în distonii vegetative, sindromul de oboseală cronică, febra în tumori, febra în degradare tisulară, febra în hemoliză, sindromul de hemofacocitoză, febra în tromboză și tromboflebită, febra în reacțiile alergice, febra simulată.
- *Febra la vârstnici*. Important la acești pacienți este evaluarea corectă a anamnezei, a semnelor și a simptomelor clinice în aspectul diagnosticului și diferențierii bolilor – infecții, neoplazii de diversă localizare, colagenoze.
- *Febra la persoanele întoarse din călătorii și migrații.*
- *Febra la recipienții de organe.*
- *Febra medicamentoasă.*
- *Febra de origine nedeterminată nosocomială (≥ 3 zile spitalizate, >38.3 °C).*
- *Febra de origine nedeterminată este o creștere a temperaturii corporale $> 38,3$ °C, care durează mai mult de trei săptămâni, iar rezultatele examinărilor nu au permis stabilirea diagnosticului de certitudine.*

Comarov V. și col. (1998) au propus evaluarea bolnavilor febrili sau cu subfebrilitate diferențiat în corelație cu modificările testelor biologice:

- *bolnavi cu febră/subfebrilitate fără modificări în testele biologice ce ar confirma inflamația* (VSH, proteina C reactivă, fibrinogenul, α_2 - și γ - globulinele crescute) – astenia neurocirculatorie, termoneuroza postinfecțioasă, sindromul premenstrual, sindromul hipotalamic cu dereglări de termoreglare, hipertireoza. Subfebrilitatea în cadrul unor boli ale organelor interne (anemie feriprivă cronică, ulcerul stomacal, duodenal, astmul bronșic). Subfebrilitatea artificială cu dereglări psihopatice ale personalității – sindromul Munchausen.
- *a doua categorie de pacienți, la care testele biologice sunt crescute și confirmă inflamația* (VSH, proteina C reactivă, fibrinogenul, α_2 - și γ - globulinele) subfebrilitatea de origine infecțioasă focare asimptomatice/latente ale infecțiilor nespecifice în diferite organe sau arii topografice, TBC. Subfebrilitatea de origine imună, granulomatoasă și subfebrilitatea ca reacție paraneoplastică de asemenea sunt vizate.

UNELE ENTITĂȚI NOZOLOGICE CARE PREZINTĂ STĂRI FEBRILE ÎN CONTEXTUL DE DEBUT SAU EVOLUTIV ȘI NECESITĂ A FI DIFERENȚIATE

FEBRA FĂRĂ SIMPTOME LOCALIZATE

BOLI INFECȚIOASE

În unele cazuri, la pacienți febrili este dificil de a determina careva simptome specifice de leziune organică. Predomină semnele și simptomele sindromului constituțional – slăbiciuni generale, astenie, febră/ subfebrilitate îndelungată, anorexie, scădere ponderală, tremor /rigor, transpirații (+/- nocturne). Examinarea fizică nu

relevă modificări vădite de afectare organo-specifice. Mai frecvent, în astfel de situații, trebuie luate în considerare următoarele entități clinice:

- tuberculoza
- endocardita
- anevrismul micotic
- tromboflebita septică
- spondilita
- osteomielita
- pneumonia
- abcesul intraabdominal (ficat, ducturi biliare, alte structuri intraabdominale)
- pielonefrita

Aceste boli, ocazional, pot avea o evoluție silențioasă, asimptomatică.

Cauze rare: boala ghearelor de pisică, ricketsioza – în cazurile când evoluează fără exantemă clasică, Ehrlichioza, febra Q cronică cu hepatomegalie, bruceleza, leptospiroza, boala Whipple, febra tifoidă, boala mușcăturii de șobolan.

Cele mai importante boli virale care evoluează fără simptome localizate, dar ocazional cu febră înaltă, sunt infecția cu citomegalovirus, mononucleoza, infecția cu HIV, hepatitele virale în stadiul de debut. Micozele sistemice (criptococoză, histoplasmoză) predominant apar la pacienții imunocompromiși. Bolile parazitare, toxoplasmoza pot evolua fără limfadenopatie. Psitacoza sau malaria, inclusiv malaria „de avion”, trebuie excluse, când istoricul relevă expunere.

BOLI NONINFECȚIOASE

Boli maligne. În unele tumori, o stare febrilă periodică în prim plan rămâne inexplicabilă pentru o perioadă mai lungă de timp. Aceste creșteri de temperatură sunt deja prezente în stadiul de debut și, prin urmare, cu greu explicate de liza tumorală. Principalele cauze noninfecțioase sunt limfoamele maligne și leucemiile. Tumorile solide asociate cu febră sunt carcinomul hepatocelular, carcinomul renal, metastazele hepatice, carcinomul bronșic, carcinomul pancreatic, mixomul atrial. Tumorile sistemului limforeticular, așa ca limfomul malign sau leucemiile, frecvent generează perioade de febră recurentă (Pel-Ebstein). În carcinomul bronhic atât tumora, cât și pneumonia paracanceroasă pot cauza febră. Mixomul atrial poate de asemenea cauza febră, adițional fiind semne de embolism pulmonar recurent, artralgiei

Diagnosticul neoplaziilor se stabilește variat, și anume: prin depistare, întâmplător sau cu ocazia apariției semnelor și simptomelor clinice de afectare organică sau extindere metastatică și confirmate doar prin examenul histologic (biopsie tumorală). În cazul limfoamelor, leucemiilor, dacă nodulii limfatici periferici nu sunt accesibili pentru examinarea citologică sau cea histologică, se efectuează puncții țintite ghidate ultrasonografic sau prin TC. Diagnosticul leucemiilor se bazează, în primul rând, pe analiza sângelui periferic și puncția măduvei osoase. Tumorile pot fi detectate utilizând programul de examinări imagistice (TC, RMN, fibroscopii cu biopsie țintită).

Sindromul vasculitic și bolile țesutului conjunctiv. Printre sindroamele vasculitice și bolile neclasificabile/ nediferențiate ale țesutului conjunctiv (formele ușoare de debut), polimialgia reumatică, mai frecvent la vârstnici, și LES, caracteristic

persoanelor tinere, necesită o atenție deosebită, care cel puțin în debutul lor pot evolua fără simptome localizate. Boala Still a adultului poate avea ca unic simptom febra. În aspect de diferențiere sunt necesare efectuarea testelor imunologice pentru a depista anticorpii specifici. Astfel, anticorpii antinucleari sunt pozitivi în majoritatea cazurilor de LES și absenți în polimialgia reumatică și în boala Still a adultului.

Alte cauze. *Febra medicamentoasă (vezi mai jos)*

Febra la pacienții vârstnici. Temperatura corporală la persoanele vârstnice fluctuează, deși nu neapărat. O creștere a temperaturii orale $> 37.2^{\circ}\text{C}$ sau a celei rectale $> 37.5^{\circ}\text{C}$ indică o stare febrilă la subiecții din această categorie de vârstă. Persoanele vârstnice rareori nu generează febră. Astfel, în infecții severe febra este absentă sau se constată o stare de subfebrilitate, cu slăbiciuni generale, confuzie, letargie. Febra poate fi un semn de embolism pulmonar, dar fără simptome și semne pulmonare și radiologice notabile. Investigațiile imagistice, așa ca scintigrafia de perfuzie și de ventilație, sunt importante pentru diagnostic și diferențiere. Dureri abdominale difuze asociate cu febră ne pot indica un infarct mezenterial la pacienții vârstnici și la cei cu boli asociate. În cazurile incerte și dificile, când febra persistă, se utilizează programul de investigații în vederea confirmării sau excluderii unor boli colageno-vasculare, infecții, neoplazii.

La persoanele tinere febrile se suspectă și trebuie exclusă boala Crohn care poate apărea fără simptome gastrointestinale. Colonoscopia cu intubarea valvei ileocecale poate confirma diagnosticul. Ciroza hepatică și hepatita granulomatoasă poate fi cauza unei stări febrile persistente. Febra mediteraneană familială poate evolua fără simptome clasice și creea confuzii în stabilirea diagnosticului.

În cazurile când presupunem o *febra simulată* trebuie efectuată termometria în prezența personalului medical, semnalată discrepanța febră/puls, între temperatura orală și cea rectală, prezența unor semne de infiltrate. Febra simulată se poate suspecta la persoanele cu probleme psihosociale sau psihiatrice.

La pacienții spitalizați care dezvoltă febră se suspectă, în primul rând, infecția intraspitalicească, nosocomială. *Febra nosocomială* se definește o stare febrilă ce apare la pacientul spitalizat ≥ 3 zile cu cifre de peste $> 38.3^{\circ}\text{C}$, care la momentul spitalizării și timp de trei zile ulterioare nu a prezentat febră. Febra nosocomială la persoanele spitalizate se clasifică în felul următor:

- **Pacienți din secția de terapie intensivă.** Cauzele: infecții (bacteriemie, pneumonie, infecție cu *Clostridium difficile*, fungemie, infecții asociate cu cateterele, ulcere de decubit), evenimente tromboembolice, colecistită acalculoasă, febră asociată cu medicamente, accidente vasculare cerebrale, hemoragii cerebrale și sângerări.
- **Pacienți din afara secției de terapie intensivă.** Cauze similare cu cele enumerate în cadrul secției de terapie intensivă, deși pacienții nu sunt în stare critică.

Așa-numita **bacteriemie tranzitorie nosocomială**, care se produce în urma procedurilor invazive fie cu scop de diagnostic sau de tratament și este asociată intervențiilor intravenoase, cateterelor intravasculare, manoperelor chirurgicale, protezelor implantate, stenturilor, scleroterapiei varicelor esofagiene, drenajelor, intubări etc. Cele menționate facilitează accesul și diseminarea microorganismelor nosocomiale: infecții urinare – 30%, pneumopatii – 15%, infecții postoperatorii – 15%, infecții ale

țesutului cutanat – 10%, postcateterizare – 3%. Sunt necesare excluderea unei pneumonii, evaluarea medicației administrate pentru o eventuală febră medicamentoasă asociată tratamentului; apariția diareei sub tratament antibacterian poate sugera enterocolita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*. Atenție deosebită necesită infecțiile urinare postcateterizare, sinuzitele postsondare nazogastrală, nazotraheală. Tromboembolismul septic, tromboflebita septică, embolismul pulmonar, colecistita postoperatorie pot evolua inițial fără simptome localizate la pacienții spitalizați. Importante pentru confirmare sunt culturile sangvine, frotiurile din plăgi, lavajul bronhoalveolar, pentru a confirma prezența microorganismelor responsabile de infecțiile nosocomiale. Dintre acestea trebuie menționat grupul ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *haemolyticus*.

Klebsiella pneumoniae, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, un grup de agenți patogeni cu o rată ridicată de rezistență la antibiotice, responsabili de majoritatea infecțiilor nosocomiale.

Tromboembolismul pulmonar – condiție clinică care rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acestora. Există numeroși factori ce pot contribui la declanșarea unui proces trombotic. Este important de a evalua circumstanțele apariției și factorii predispozanți tromboembolismului pulmonar.

- ✓ *Factorii predispozanți tromboembolismului pulmonar venos cu valoare predictivă înaltă*: traumatism major – fracturi de șold, protezare de șold sau de genunchi, leziuni medulare, intervenții chirurgicale majore (operații urologice, ginecologice, abdominale și ale bazinului mic).
- ✓ *Factorii predispozanți tromboembolismului pulmonar venos cu valoare predictivă moderată*: chirurgie artroscopică a genunchiului, cateter venos central, chimioterapie, insuficiența cardiacă sau respiratorie cronice, terapie de substituție hormonală, neoplazii, accident vascular cerebral cu paralizie, sarcină (perioada post-partum), antecedente de tromboză venoasă profundă, trombofilie.
- ✓ *Factorii predispozanți tromboembolismului pulmonar venos cu valoare predictivă scăzută*: repaus la pat > trei zile; imobilizare în poziție șezândă (în avion, în automobil); vârsta avansată; chirurgie laparoscopică (colecistectomie); obezitate; sarcină (perioada antepartum); boala varicoasă.

Manifestările clinice posibile în tromboembolismul pulmonar: vezi în capitolele respective.

FEBRA CU SIMPTOME CARDINALE ASOCIATE

Atunci când febra este asociată cu simptome cardinale, diagnosticul și diferențierea sunt mai facile. Simptomele asociate febrei sunt numeroase, deși majoritatea sunt semne de leziune de organ:

- Rash
- Limfadenopatii
- Artralгии, osalgii, mialгии
- Tumefierea feței și/sau gâtului
- Simptome gripale

- Tuse și durere toracică
- Simptome cardiace
- Dureri abdominale
- Diaree
- Sindrom icteric
- Splenomegalie
- Dizurie
- Cefalee și rigiditate occipitală
- Boli neurologice
- Sepsis

Febra cu manifestări cutanate. Manifestările cutanate asociate febrei pot fi diverse și capătă forme multiple, deoarece procesul lezional cuprinde variabil structurile pielii în profunzime, asociat cu inflamația acestora:

- peteșii și purpură
- erupții maculopapulare
- erupții veziculo-buloase
- erupții de tip purpură
- erupții nodulare
- erupții eritematoase
- erupții urticariene
- ulcerații

Cel mai frecvent, febra însoțită de manifestări cutanate apare în infecțiile virale și bacteriene, mai rar în cele fungice, parazitare sau protozoice. Pentru diagnostic și diferențiere este importantă anamneza, inclusiv cea epidemiologică, istoricul și cronologia apariției semnelor și simptomelor. Gândirea clinică trebuie orientată începând de la bolile infecțioase (virale, bacteriene) până la septicemie – sepsis cu sindromul de coagulare intravasculară diseminată (mai frecvent provocat de bacterii gram-negative). Trebuie suspectate, de asemenea, numeroase maladii inflamatoare noninfecțioase: purpura Schonlein-Henoch, LES, alte sindroame vasculitice asociate cu anticorpi către antigenul neutrofilic citoplasmatic (ANCA), poliarterite nodoasă, sindromul Churg-Strauss, sindromul Wegener, febra medicamentoasă, febra reumatismală. Programul de investigații include testele ce confirmă prezența inflamației, teste imunologice cu titrul diversilor anticorpi, antigeni, importantă este și analiza biopsatelor obținute din zonele cu leziuni.

Febra cu limfadenopatii. În cazul febrei cu ganglioni limfatici măriți generalizat, anamneza epidemiologică este importantă și, în primul rând, se suspectă o maladie infecțioasă: mononucleoză primară, rubeolă, infecție cu citomegalovirus, toxoplasmoză, infecția cu HIV. Bruceloză, boala ghearelor de pisică, luesul de asemenea trebuie excluse. Pentru diagnostic și diferențiere se efectuează hemoleucograma, testele serologice specifice. Dintre cauzele noninfecțioase trebuie excluse procesele neoplazice maligne – leucemia, limfomul, tumorile metastatice, paraproteinemiile.

Diagnosticul diferențial al adenitei infecțioase cu adenopatia neoplazică este prezentat în tabelul 27.2.

Tabelul 27.2

Diagnosticul diferențial al adenitei infecțioase cu adenopatia neoplazică

Criteria evaluat	Adenita infecțioasă	Adenopatia neoplazică
Vârsta	Orice vârstă	De obicei adulți, vârstnici
Febra	Frecvent	Relativ mai rar
Căile de inoculare	+	-
Durerea	+	-
Inflamația locală	+	-
Periadenita	+	-
Consistența	Dur/elastică	Dură
Supurația	Frecventă	-
Adenopatia profundă/ asociere	-	Frecvent

În cazurile limfadenopatiei localizate aceasta este frecvent corelată cu locul infecției primare (poarta de intrare). Diferențierea limfadenopatiei cervicale, care poate surveni în debutul sau în cadrul evoluției unor boli de diversă origine, este prezentată în tabelul 27.3.

Tabelul 27.3.

Diferențierea limfadenopatiei cervicale

Infecții acute	Piogenică, mononucleoză infecțioasă, toxoplasmoză, infecție cu CMV, eczema infectată, boala zgârieturii de pisică, exantemul acut al copilului
Infecții cronice	Tuberculoză, lues, HIV
Reumatisme inflamatorii	Artrită reumatoidă
Reacții medicamentoase	Fenitoină
Malignizare primară a ganglionilor limfatici	Boala Hodgkin, limfom, non Hodgkin, leucemie limfocitară cronică, leucemie limfoblastică acută
Malignizare secundară	Faringeană, tiroidiană, laringeană, pulmonară, glanda mamară, gastrică
Diverse	Histiocitoză secundară, boala Kawasaki

Fenomenele alergice, sarcoidoza, bolile de depozitare (esterilor de colesterol), sindromul Sjogren, boala Kawasaki, boala Castelman, boala Kikuchi, histiocitoză sinusală pot evolua cu limfadenopatie masivă (boala Rosai Dorfman), iar amiloidoza, anemia hemolitică autoimună, pseudotumorile, hipertiroidismul, histiocitoza X trebuie excluse.

BOLI RARE

Boala zgârieturii de pisică sau „ghearelor de pisică” este o boală infecțioasă produsă de *Bartonella henselae*. Tabloul clinic se manifestă după o perioadă de incubație de 1-8 săptămâni și debutează cu apariția „afectului primar” – papulă roșie cu prurit, care trece în veziculă apoi dispare, apare limfadenopatia regională corelată în aria topografică a porții de inoculare, cu ulterioară supurație (40% din cazuri). Manifestările clinice: astenie, febră, frisoane, cefalee, mialgii, inapetență, manifestări dispeptice cu grețuri, vome, dureri abdominale. Mai apare și odinofagia (dureri

la deglutiție), exantemul eritematos, conjunctivita catarală, parotidita. Complicații posibile – meningite, meningoencefalită, pneumonii, purpură. Diagnostic: anamnezic evocator, limfadenita cu supurație abacteriană, serodiagnostica prin teste ELISA și cu imunofluorescență pentru determinarea anticorpilor IgM și IgG specifici.

Toxoplasmoza este provocată de *Toxoplasma gondii*. La persoanele imunocompetente evoluează cu simptomatologie modestă. Formele congenitale și cea dobândită evoluează asimptomatic. La fetus, în primul trimestru de sarcină, dacă este expus infecției pot apărea maladii grave, iar la persoanele imunocompromise cu infecția HIV poate evolua cu abcese cerebrale. Sunt frecvente manifestările generale cu cefalee, stare de rău, artralgi, febră sau subfebrilitate. Diagnosticul cu efectuarea biopsiei nodulului limfatic nu întotdeauna este concludent. În aspect de diagnostic diferențial, analiza biopatului va exclude un limfom.

FEBRA CU SINDROMUL ARTICULAR

Artrita/artralgiile sunt simptome ce semnalează atât debutul, reactivarea unei boli reumatismale, cât și alte maladii. Asocierea febrei la un pacient cu artrite/artralgi necesită o abordare subtilă și efectuarea testelor biologice (culturi, serologie, biopsie) de confirmare a unei infecții bacteriene, virale, fungice, micobacteriene), a unei inflamații neoplazice, granulomatoase etc. În tabelul 27.4 sunt expuse unele maladii și testele de confirmare a diagnosticului de certitudine, iar particularitățile evolutive și criteriile de diagnostic sunt prezentate în capitolul „Sindromul articular”.

Tabelul 27.4

Poliartrita și febra (NEJM 1994; 330 No. 11: 769-774)

Diagnostic prezumtiv	Test de confirmare
Artrite infecțioase	
Infecție bacteriană Artrita septică	Hemoculturi + analiza lichidului sinovial
Endocardita bacteriană	Hemoculturi
Boala Lyme	Teste serologice
Artrita micobacteriană și artrita fungică	Culturi sau biopsie
Artrita virală	Teste serologice
Artrita reactivă sau postinfecție	
Infecție intestinală	Culturi sau teste serologice
Infecție urogenitală (sindromul Reiter)	Culturi
Febra reumatismală	Simptome, culturi, teste serologice
Boală inflamatoare intestinală	Simptome
Artrita reumatoidă și boala Still	Tablou clinic, serologie (FR, anticorpi AntiCCP)
Maladii de sistem	
Vasculite	Biopsie sau angiografie
LES	Teste serologice (diverși anticorpi specifici)
Artrite induse de cristale	
Guta și pseudoguta	Microscopia polarizantă a lichidului sinovial sau a tofusului

Continuare

Diagnostic prezumtiv	Test de confirmare
Alte maladii	
Febra mediteraneeană familială	Tablou clinic
Neoplazii	Biopsie
Sarcoidoza	Biopsie
Maladii ale dermului și ale mucoaselor Dermatomiozita Boala Behcet Purpura Heoch-Schonlein Boala Kawasaki Eritemul nodos Eritemul multiform Piodermia gangrenoasă Psoriazisul pustulos	Biopsie, tablou clinic

SINDROMUL ACTIVĂRII MACROFAGALE

Sindromul activării macrofagale este complicația bolii Still a adultului cu evoluție severă și care pune în pericol viața. Se manifestă prin febră, splenomegalie, modificări în hemoleucogramă – citopenie, anemie cu leucocitoză care excelează peste 40,000/mcL hipertrigliceridemie, hipofibrinogenemie, creșterea feritinei serice și hemofagocitoză în măduva osoasă, în splină și în nodulii limfatici. Diagnosticul se stabilește conform criteriilor bolii Still, dar trebuie diferențiate cu alte maladii cu sindrom febril.

FEBRA, TUSEA ȘI DUREREA TORACICĂ

Cel mai frecvent, aceste simptome asociate sunt caracteristice pneumoniei de etiologie variată, dar și pneumoniei paracanceroase, care poate fi ca prima manifestare clinică a unui cancer nedagnosticat. Este necesar diagnosticul diferențial în vederea excluderii sau confirmării tuberculozei, care poate fi primară, reactivare, extrapulmonară, tuberculoză miliară acută sau cronică. Micobacteriozele nontuberculoase apar la persoanele imunodeprimite în caz de – HIV, de statut post-tuberculos, de diabet, de tratamente imunosupresive, de boala stomacului operat. Neoplazia pulmonară (cancer central, periferic sau metastatic) evoluează cu simptomatologie modestă. Pneumonita interstițială, pneumonia prin aspirație pot fi prezente la persoanele cu imunodeficiență. Nocardioza (*Nocardia asteroides*) este o boală pulmonară rară, caracterizată prin inflamația granulomatoasă a țesutului pulmonar la persoanele cu statut imun deprimat. Simptomatologia este necaracteristică, deși radiologic se evidențiază infiltrate cu tendință spre necroză și abcedare, formare de empiem al sistemului nervos central, ce trebuie investigat în vederea invaziei cu *Nocardia*. Importantă este prezența sau asocierea sindromului constituțional, a transpirațiilor nocturne, eventuală hemoptizie la pacienții respectivi. Unele afecțiuni precum pericardita, miocardita se pot manifesta cu febră, cu tuse și cu durere toracică. Este necesară clarificarea contextului apariției, caracteristicilor durerii toracice, prezenței semnelor de afectare cardiacă și, neapărat, a categoriei grupului

de risc în care se încadrează pacientul. Cu febră și manifestări de afectare a aparatului respirator evoluează și unele boli noninfecțioase: tromboembolismul pulmonar, infarctul pulmonar, pneumonita chimică indusă prin aspirație, tumori pulmonare necrotizante, alveolita alergică, pneumonia interstițială. Infiltrate pulmonare cu febră pot apărea și la administrarea unor medicamente (nitrofurantoină, bleomicină). Sunt importante: anamneza, atenție deosebită la limfadenopatie, la testele biologice, la culturi (sputa, lavajul bronhoalveolar), la investigațiile imagistice (radiografie, TC, ecografie, ECG spirometrie), fibroscopic și examenul histopatologic în vederea excluderii unui proces neoplazic sau inflamator care vor releva modificările distincte.

FEBRA ȘI SINDROMUL ICTERIC

În prezența acestor simptome este important de a determina tipul sindromului icteric: prehepatic, hepatic sau posthepatic. În toate tipurile de icter este prezentă inflamația. Fie e de etiologie virală, bacteriană sau secundară unei obstrucții rămâne de determinat prin confirmarea prezenței altor semne și simptome de afectare hepatobiliară sau a altei arii topografice. Importante sunt și comorbiditățile asociate existente: ciroza hepatică, hepatita toxică. Tuberculoza și pneumonia franc-lobară pot provoca febră cu icter la persoanele ce fac abuz de alcool.

În *icterul prehepatic*, hemoliza poate fi provocată de microorganisme variate (malaria, *Clostridium perfringens*, *Mycoplasma pneumoniae*). În anemia falciformă, se atestă deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, în hemoglobinuria paroxistică nocturnă pot apărea crize hemolitice. Testele biologice relevă anemie, reticulocitoză, LDH, bilirubina neconjugată crescută.

În *icterul hepatic cu febră* sunt multiple stări care necesită a fi diferențiate, de la hepatitele virale, mononucleoza, infecția cu CMV, febra Q, leptospiroza, legioneloza până la sepsisul sever cu pneumococi, *Salmonella*, *Klebsiela*, *Bacterioizi*, tuberculoza miliară. Infecția locală hepatică manifestă prin pileflebită. Abscesul hepatic unic sau multiplu evoluează cu sindrom febril fără alte semne locale. Abscesele hepatice posttraumatice, idiopatice sau fiind complicație a unui sepsis evoluează clasic cu febră, cu frison, cu icter, cu dureri localizate, cu stare de rău. Diagnosticul diferențial se efectuează analizând rezultatele investigațiilor imagistice (USG, TC, RMN) și ale culturilor pozitive de streptococi, anaerobi și enterobacteriacee, care confirmă diagnosticul.

Infecțiile parazitare – abcesul amebian poate apărea la persoanele care s-au aflat în țările tropicale.

Utilizarea medicamentelor hepatotoxice poate provoca icter hepatic și febră. Cele mai sugestive medicamente sunt: izoniazida, rifampicina, hidantoina, halotanul, alfa-metildopa.

Patologia biliară și a ducturilor biliare (inflamatoare, ocluzivă, tumorală), provoacă febră cu icter posthepatic, asociată pe parcurs cu frison și cu dureri epigastrice ce denotă o colangită.

FEBRA ȘI SPLENOMEGALIA

Atunci când pacientul are febră și la examenul fizic sau ultrasonografic se depistează splenomegalie trebuie excluse, în primul rând, maladiile limfoproliferative, infecțiile (febra tifoidă, endocardita infecțioasă, TBC miliară) și unele boli autoimune – boala Still, sindromul Felty, LES. Se recomandă de efectuat investigații țintite – hemoleucograma infecțioasă atestă anemie, VSH crescut, modificări în formula leucocitară, limfocitele scăzute. În endocardita TBC miliară, limfomul Hodgkin. În infecții precum febra tifoidă, bruceloză va fi limfocitoză. Important pentru stabilirea diagnosticului în endocardită, febră tifoidă, bruceloză sunt hemoculturile pentru boala Hodgkin – biopsia ganglionilor limfatici, iar pentru TBC miliară – biopsia hepatică și a ganglionilor limfatici.

FEBRA ȘI DIAREEA

O anamneză epidemiologică atentă, circumstanțele apariției – în comunitate, după o călătorie, în timpul tratamentului spitalicesc – diaree nosocomială, la persoanele imunodeprimite asociată unor comorbidități, HIV.

FEBRA ȘI DUREREA ABDOMINALĂ

Maladiile inflamatoare ale cavității abdominale reprezintă, conform unor date, 33% din toate bolile infecțioase și inflamatoare la pacienții febrili. Durerile abdominale cu febră sunt uneori dificil de diagnosticat și se încadrează în sindromul de febră de origine nedeterminată (FON). Abscesul subdiafragmal, subhepatic, intrahepatic, interintestinal, intrainestinal colangita, peritonita (tuberculoasă), infecția tuboovariană, paranefrală, nefrita apstematoasă, abcesul de prostată pot crea confuzii în stabilirea diagnosticului de certitudine. *Perioada febrilă în abcesele abdominale poate dura până la trei (!) ani.*

Dificultățile și erorile de diagnostic asociate sunt consecința atipicității evoluției și manifestărilor clinice. Principalul și, în unele cazuri, singurul simptom este febra, simptomele abdominale pot fi ușoare sau absente. Este cazul pacienților vârstnici și senili. Deși nu există orientări de diagnosticare cunoscute, în toate cazurile de FON este necesar să se ia în considerare semnele detectate în timpul examinării. De exemplu, cupola diafragmatică este ascensionată și un posibil revărsat pleural reactiv dacă se suspectează un abces subdiafragmatic. Prezența unui revărsat pleural reactiv poate ghida stabilirea diagnosticului pentru a exclude patologia pulmonară.

Principalii factori de risc pentru dezvoltarea bolii abdominale supurative sunt intervențiile chirurgicale, traumatismele abdominale (contuzii), prezența anumitor boli intestinale (diverticuloză, colită ulcerativă nespecifică, boala Crohn, enterită), ale tractului biliar (colecistită, stenoze ale canalelor etc.), bolile grave „de fond” cu imunodeficiență (diabet, ciroză hepatică, intoxicație cronică cu alcool, tratament cu glucocorticoizi etc.).

Momente importante pentru diagnostic și diferențiere: circumstanțele apariției durerii abdominale, timpul apariției, caracterul (acută sau cronică), durata, aria

topografică. Examen fizic atent al ariei abdominale cu determinarea semnelor de iritare peritoneală. De urgență se realizează testele biologice ce confirmă inflamația. O radiografie de ansamblu a abdomenului este obligatorie, iar examenul ultrasonografic sau TC a cavității abdominale și pelviene vor fi oportune pentru stabilirea etiologiei.

Infecția intraabdominală. Peritonita primară, inclusiv peritonita tuberculoasă cu diseminare, necesită o abordare deosebit de atentă, deoarece nu rareori rămâne nedignosticată, tabloul clinic fiind dominat de simptomatologie generală – febră, scădere ponderală, transpirații nocturne și ascită. Explorarea laparoscopică este preferențială, deoarece se vizualizează modificările la nivelul peritoneului. *Peritonita secundară*, perforarea leziunilor necrotice primare apare, de obicei, la persoanele ce suferă de boli ale tractului digestiv sau alt organ al cavității abdominale, după o traumă abdominală cu perforație sau iatrogen post-intervenție chirurgicală. Sunt expuși riscului de a face peritonită secundară pacienții cu dializă peritoneală cronică. *Peritonita terțiară* – perihepatita, sindromul Fitz-Hugh-Curtis, sindrom de etiologie microbiană (gonococci sau clamidii). Abcese intraabdominale apar la persoanele imunodeprimite în următoarele circumstanțe:

- După o peritonită difuză, atunci când este o cicatrizare incompletă unde infecția localizată persistă, cu ulterioară formare de abces
- Perforație intestinală spontană sau traumatică
- Postoperatoriu – spărtură a anastomozelor chirurgicale

Tabloul clinic include o gamă variată de semne și de simptome – dureri abdominale localizate, grețuri, vome sau diaree, alte simptome organospecifice intraabdominale. La persoanele vârstnice, tabloul clinic evoluează subacut, cu semne clinice mai puțin expresive.

FEBRA ȘI MANIFESTĂRILE DISURICE

Febra se asociază frecvent cu infecția tractului renourinar (uretrită, pielonefrită acută, pielonefrită cronică în acutizare, prostatita) care pot provoca manifestări disurice, cu dureri în etajul inferior al abdomenului, dureri lombare, perineale, cu iradiere. Pentru diagnostic și diferențiere se efectuează testele sangvine ce confirmă inflamația, analiza de urină, inclusiv culturile care, de regulă, sunt pozitive pentru *E. coli* în 80% din cazuri, examenul imagistic (ecografia organelor bazinului mic, radiografia etc.). Anamneza este foarte importantă. Prezența comorbidităților și vârsta avansată modifică simptomatologia care, de obicei, este subtilă sau fără simptome.

FEBRA ȘI SEPSISUL

Febra, frisonul și hipotensiunea sunt simptomele cardinale ale șocului septic. Nu rareori suferința poate fi precedată de simptome mai puțin specifice: febră, cefalee, modificări subtile ale conștienței, frică, letargie etc. Hipotensiunea este cauzată de eliberarea toxinelor bacteriene (lipopolizaharid al peretelui celular), care reduc tonusul vascular și cresc permeabilitatea acestuia. Edemul pulmonar și sindromul de detresă respiratorie acută sunt cauzate de creșterea permeabilității endotelului capilarelor alveolare, de deteriorarea schimbului de gaze și de hipoxie. Coagulare

intravasculară diseminată este produsă de o cascadă complexă a proceselor lezionale endoteliale, endotoxine, complexe imune și altor amine.

FEBRA LA PACIENȚII IMUNODEPRIMATI

La această categorie de pacienți sunt importante unele aspecte:

- orice imunosupresie se poate complica cu o infecție;
- febra poate fi cauzată de o infecție oportunistă, dar și de o infecție comunitară sau nosocomială;
- mai multe infecții concomitente se pot asocia la același pacient;
- orice febră apărută la imunodeprimați este o urgență diagnostică și terapeutică.

Recipienții de transplant de organe. Cauzele includ virusurile, infecțiile derivate de la donator, superinfecție cu *Strongyloides stercoralis*, infecții fungice oportuniste, reget de organ și, în cazuri rare, GVHD (boala greață contra gazdă), sindrom de intoleranță la greață (de la grefe de rinichi reținute *in situ* după eșecul grefei), grefe arteriovenoase vechi nefuncționale după transplant de rinichi care pot cauza infecții oculte sau febră limfocitară hemofagocitară și sindromul de hiperamoniemie cauzată de ureaplasma.

Recipienții de transplant de celule hematopoietice. Cauze înainte de greață: similare cauzelor de febră neutropenică. Cauze în perioada timpurie după greață: greața însăși, infecții oportuniste cu herpes virus, infecție cu adenovirus, boală greață contra gazdă hiperacută, pneumonie infecțioasă, sindrom de pneumonie idiopatică. Cauze în perioada târzie după greață: cauze multiple, inclusiv cancerul recidivat; reconstituirea imunitară nu este complet restabilită timp de aproximativ 24 de luni, iar pacienții rămân cu risc crescut de infecție (de ex., de la organisme încapsulate) în această perioadă.

Pacienți cu neutropenie. Pacienții cu risc ridicat cu neutropenie sunt considerați ca având FON dacă au fost febrili timp de > 5 zile deși au administrat antibioterapii empirice adecvate. Diagnosticul etiologic este influențat de durata neutropeniei, de imunosupresia pentru tratamentul sau profilaxia GVHD și de terapia antimicrobiană profilactică.

DEFICITE IMUNITARE EREDITARE

Febra periodică asociată receptorului TNF. Boală ereditară, autosomal dominantă cu mutația genei receptorului TNF în brațul scurt al cromozomului 12. Vârsta apariției – variată. Tabloul clinic se caracterizează prin episoade de febră prelungită (săptămâni) cu artrite migratorii și mialgii, edem orbital, ocazional dureri abdominale, vome, diaree și orhită. În evoluția sa se poate dezvolta amiloidoză. Deficite imunitare ereditare sunt dificil de elucidat, deoarece nu rareori semnele și simptomele sunt similare, în special sindromul febril. În tabelul 27.6 sunt specificate principalele semne de diferențiere.

Tabelul 27.6

Diagnostic diferențial dintre febra mediteraneeană familială (FMF), sindromul hiperimmunoglobulinemia D (HIDS) și febra periodică asociată receptorului TNF (TRAPS)

	Febra mediteraneeană familială	Sindromul Hiper IgD	Febra periodică asociată receptorului TNF (TRAPS)
Mutații	Gena pyrin	Gena mevalonate kinasa	Gena TNF receptor1
Mod de moștenire	Autozomal recesiv	Autozomal dominant	Autozomal dominant
Perioada apariției primelor simptome (ani)	< 20	< 1	< 20
Durata atacurilor de febră	0.5–3 zile	3–7 (maximal 14) zile	1–2 (maximal 10) zile
Manifestări clinice	Pleurită sterilă, peritonită, artrită	Lomfadenopatie, artrită, peritonită cu aderențe secundare, rash maculopapular	Mialgii, edem periorbital, pleurită, artralгии
Modificări în testele de laborator	Leucocitoză, CRP↑	Leucocitoză, CRP↑, Ig D↑ (posibil IgA↑)	Leucocitoză CRP↑, solubil TNF receptor 1↓

Sindromul hiper IgD – boală genetică cu mutația genei V3771de mevalonatokinaza (cromozomul 2). Tabloul clinic este manifest din copilărie prin episoade recurente de febră cu frisoane (3-7 maximal 14 zile), cu periodicitatea de 4-6 săptămâni. Se poate asocia cu artralгии/ artrite (nonerozive) ale articulațiilor mari, exantem (poate fi purpură), dureri abdominale, diaree, limfadenopatie și hepatosplenomegalie (50%), peritonită cu aderențe secundare. Testele biologice relevă leucocitoză, VSH crescut și creșteri de IgD (la analize repetate), uneori combinate cu creștere a IgA care sunt esențiale pentru diagnostic. Sindromul are tendință de ameliorare sau de dispariție cu trecerea anilor.

FEBRA MEDITERANEANĂ FAMILIARĂ (FMF)

Este o boală ereditară de tip inflamator, autozomal recesivă cu mutația la nivelul genei MEFV, care codifică proteina numită pirină sau marenostenină. A fost descrisă la evrei (aproximativ 1 din 200 de evrei nonashkenazi are boala, în timp ce 1 din 5 este purtător), la armeni, la turci și la arabi. Este caracteristică pentru populația riverană Mării Mediteraneene. FMF predomină la bărbați, cu o rata de 2/1. Vârsta de debut a bolii: până în 20 de ani – 90-95%, peste 20 de ani – 5-10%, peste 40 de ani – foarte rar. Tabloul clinic include așa-numitele atacuri, ce se succed la diferite perioade de timp. Există mai multe tipuri de atacuri (crize). Aproximativ 90% dintre pacienți au primele atacuri înainte să fi împlinit 20 de ani. Aceste episoade pot dura între 6 ore și chiar 4 zile. Majoritatea sunt însoțite de febră și constau în dureri abdominale atroce, cu aspect de abdomen acut. Au fost raportate și atacuri incomplete, cu sensibilitate abdominală și neînsoțite de febră. Atacurile pot consta și în dureri intense ale articulațiilor mari, mai ales la nivelul membrelor inferioare. 75% dintre

bolnavii cu FMF prezintă dureri la nivelul articulațiilor în decursul atacurilor. Atacul poate fi însoțit și de pleurită sau pericardită, mialgie, reacții de tip erizipeloid sau poate consta doar din febră, fără alte semne sau simptome. Alte manifestări abdominale mai puțin comune ale bolii sunt reprezentate de ascită, ileus paralytic, infarct mezenteric. Amiloidoza cu amiloid AA și cu insuficiență renală acută consecutivă este o complicație relativ frecventă. Amiloidul AA este produs în cantități foarte mari în timpul atacurilor și o rată mult mai mică în perioada dintre acestea, acumulându-se preponderent în rinichi, dar și în cord, splină și tiroidă. Există la acești pacienți și un risc crescut de a dezvolta anumite forme de vasculită, precum și diferite artropatii. Importante pentru diagnostic sunt anamneza familială (co-sangvinitate la părinți) și așa-numitele crize sau atacuri, ce se succed la diferite perioade de timp, descrierilor crizelor tipice, mai ales la pacienții din zona de risc. Un răspuns de fază acută apare în cursul crizelor cu valori crescute ale proteinei C reactive, leucocitoză și VSH crescut. La pacienții cunoscuți cu FMF este importantă monitorizarea atentă a funcției renale, pentru a preveni instalarea insuficienței renale cronice. Uneori, boala se însoțește și de hiperbilirubinemie, precum și de hematurie. Există și posibilitatea unei testări genetice a persoanelor din grupul de risc. Apendicectomia: mulți pacienți eronat diagnosticați suferă operații de apendicectomie ca urmare a severității atacurilor, ce mimează un abdomen acut. Artrita cronică: aproximativ 5% dintre pacienți pot dezvolta episoade cronice de artrită, care uneori necesită intervenția chirurgicală la nivelul articulației. Aproximativ 10% dintre pacienții cu artrită cronică pot să dezvolte o spondiloartropatie seronegativă.

FEBRA PERIODICĂ

Se caracterizează prin crize febrile ce durează 1-4 zile, apar pe parcursul anilor la intervale mai mult sau mai puțin regulate. Manifestările clinice includ creșteri febrile cu artralгии și/sau artrite, mialgii, manifestări cutanate, stare generală alterată, care pot varia. Uneori poate fi tablou clinic de abdomen acut. Diagnosticul include – documentarea corectă a perioadelor febrile cu creșterea VSH, proteinei C reactive, leucocitoză moderată cu deviere spre stânga. Diferențierea trebuie făcută cu infecții, cu procese tumorale, cu colagenozele. Diagnosticul de febră periodică se stabilește după documentarea crizelor recurente de febră pe parcursul anilor cu tablou clinic caracteristic.

Boala Muckle-Wells. Boală ereditară autozomal dominantă, cu mutație în gena CIAS1, localizată pe cromozomul 1, ce codifică proteina criopirina (participă la controlul și la reglarea inflamației și la apoptoză). Tabloul clinic cu simptome care apar în fragedă copilărie cu episoade de febră cu o durată de 24-48 ore, asociate cu urticarie, artrită, dureri abdominale și conjunctivită. Pe parcurs se dezvoltă surditate – neurosenzorială, ocazional amiloidoză.

Sindromul "PFAPA" (engl.) include febră periodică, adenită, faringită și stomatită aftoasă. Apare la copii, iar etiologia sindromului nu este elucidată. Se caracterizează prin perioade febrile de la 3 până la 5 zile, cu cefalee și dureri abdominale. Testele biologice de inflamație sunt crescute. Prognosticul este bun, deși necesită diferențiere de febra neutropenică și de alte stări febrile periodice.

Febra la pacient neutropenic

DEFECTE CONGENITALE

Boala Fabry este un defect congenital cromozomial legat de cromozomul X ce provoacă acumulări de glucoesfingolipide. Cu debut în adolescență este caracterizat prin prezența episoadelor febrile aparent fără cauze evidente, cu artralgiile ale articulațiilor mâinilor și picioarelor în crize, erupții cutanate maculopapuloase și angiocheratoame.

Hipertrigliceridemia – în hiperlipidemia tipul V se pot produce febră cu episoade recurente de dureri abdominale, semne și simptome de afectare pancreatică.

DEFICITE IMUNE DOBÂNDITE

Legate de boală sau de o stare patologică – infecția HIV, afectarea imunității celulare, diabet, sindroame limfoproliferative (leucemii, mielom), boala Hodgkin, boala non Hodgkin, boli de sistem LES, artrita reumatoidă, colagenoze, asplenie (anatomică, funcțională), hepatopatii (ciroză), boală cronică renală.

Legate de tratament – corticoterapie prelungită, tratament imunosupresiv, chimioterapie cu anticorpi monoclonali. Tratament antirejet după transplant de organ. Alogrefă de celule sușe hematopoietice. Aceste tratamente imunosupresive sunt un risc major pentru contractarea unor infecții.

FEBRA LA PACIENȚII CU HIV

Principalele cauze ale febrei la pacienții cu HIV sunt infecțiile virale, bacteriene, TBC, tumorile maligne, medicamentele. Febra poate dura trei zile în timp ce se investighează pacientul sau patru săptămâni dacă este un pacient ambulator. Susceptibilitatea la infecții și severitatea lor sunt în corelație cu cantitatea de limfocite CD4. Astfel, infecții comunitare -75%, infecții specifice – TBC, pneumocistoză pulmonară (când cantitatea de limfocite $CD4 < 200 \text{ mm}^3$), toxoplasmoză cerebrală, atunci când cantitatea de limfocite $CD4 < 100 \text{ mm}^3$ pacienții pot contracta criptococoză, infecții cu CMV, infecții cu micobacterii atipice. Neoplazii – sarcomul Kaposi, limfom non Hodgkin, posttratament citostatic – febră medicamentoasă.

Cauzele febrei la pacienții cu HIV care nu primesc ART (tratament antiretroviral) și pacienții cu SIDA:

- sindromul retroviral acut care se dezvoltă la aproximativ două săptămâni de la infectare (coincide cu vârful de viremie) și se manifestă prin sindrom asemănător mononucleozei și erupție cutanată,
- infecția micobacteriană,
- micozele endemice,
- toxoplasmoza, criptocococoză,
- infecția cu virusul herpetic uman 8 (HHV-8) ce provoacă sarcomul Kaposi, limfomul cu efuziune primară, sarcomul Kaposi cu sindromul inflamator citokinic cu herpesvirus; limfomul
- La persoanele cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), infecțiile oportuniste și cancerul reprezintă principalele cauze de febră. Cu toate acestea, terapia antiretrovirală (ART) a transformat infecția cu HIV într-o boală cronică în care SIDA, infecțiile oportuniste apar rareori.

Asplenie (anatomică, funcțională) reprezintă o imunosupresie umorală, cu risc crescut pentru infecții prin germeni incapsulați (*Streptococcus pneumonia*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus spp.*).

FEBRA ÎN DEGRADARE TISULARĂ

Mai multe stări grave (infarctul de miocard, infarctul pulmonar, infarctul renal, gangrene ale extremităților, pancreatita, ciroza hepatică, hematomul cavitărilor în resorbție sau în tractul gastrointestinal, sau hemoragie intracraniană) pot genera febră. În bolile respective, semnele și simptomele caracteristice sunt prezente și febra nu este primordială.

FEBRA ÎN HEMOLIZĂ

În unele stări patologice cu hemoliză precum anemia cu celule falciforme, hemoliza intravasculară, incidentele transfuzionale organismul uman poate genera sindrom febril.

SINDROMUL DE HEMOFAGOCITOZĂ

Numit și limfohistiocitoză hemofagocitică, este o stare rară, dar uneori severă, cu implicări multiorgan și mortalitate înaltă. Este asociată unor bolii maligne, autoimune/autoinflamatoare existente sau care se pot dezvolta după activarea macrofagelor, cauzată de infecție. Microorganismele, ce pot induce o astfel de stare, sunt variate, mai frecvente fiind virusurile (virusurile Ebstein-Barr, citomegalovirus, hepatitele B, C sau infecția HIV). Tabloul clinic este dominat de simptomele infecției virale cu febră, splenomegalie, limfadenopatie, hepatomegalie, sindrom icteric, exantem sau deficit neuropsihologic. Testele biologice indică pancitopenie, o creștere însemnată a feritinei, coagularea intravasculară diseminată, disfuncții hepatice. În analiza măduvei osoase și a altor țesuturi limfoepiteliale se determină o creștere a numărului de histiocyte cu eritrocite, cu leucocite, cu trombocite fagocitate. Histiocitele și alte celule sangvine sunt morfologic mature.

FEBRA ÎN TROMBOZE ȘI ÎN TROMBOFLEBITĂ

În tromboze, în flebite și în trombembolism poate fi prezentă și febra fără careva alte simptome semnificative. Este necesară diferențierea cu bacteriemia și /sau septicemia.

FEBRA ÎN REACȚIILE ALERGICE

Orice medicație sau substanță chimică introdusă în organismul uman poate provoca febră, asociată deseori cu manifestări cutanate cu o extindere și morfologie variate. În hemoleucogramă uneori – leucocitoză, eozinofilie (20-30%), VSH crescut, proteina C reactivă de asemenea crescută. Probele hepatice ușor elevate. Este necesar de a sista tratamentul – „fereastra terapeutică” – pentru a efectua diferențierea. La o administrare repetată se pot dezvolta, eventual, reacții anafilactice.

FEBRA MEDICAMENTOASĂ

Orice produs medicamentos poate genera stare febrilă ce poate apărea la intervale diferite (zile, săptămâni) de la administrare. Se estimează că între 3 și 7% dintre episoadele febrile la pacienții spitalizați sunt atribuibile medicamentelor. Cu toate acestea, febra asociată medicamentelor este frecvent trecută cu vederea din lipsa semnelor de localizare. Uneori, reacția febrilă este unicul simptom clinic, ceea ce face diagnosticul și diferențierea mai dificilă. Uneori se atestă eozinofilie (25%), bradicardie relativă (10%) și erupție cutanată (5%). Testele biologice relevă eozinofilie, VSH și proteina C reactivă crescute semnificativ, transaminazele de asemenea elevate. Un test eficace pentru concretizarea genezei medicamentoase a febrei este sistarea medicației („fereastra terapeutică”) și dispariția totală, rapidă timp de 12-48 ore. La administrarea repetată a medicamentului poate surveni o reacție anafilactică. La moment sunt documentate diverse tipuri de reacții medicamentoase la medicamente (vezi tabelul 27.7)

Sindromul DRESS este o reacție adversă la administrarea de medicamente. Evoluează cu simptome sistemice grave (afectare viscerală), erupții cutanate severe, febră, limfadenopatie. Testele biologice atestă eozinofilie și limfocitoză atipică.

Tabelul 27.7

Tipul de reacții medicamentoase la diverse medicamente

Tipul de reacție medicamentoasă	Perioada de apariție a sindromului febril	Medicamente sau alți agenți frecvent incriminați
Reacție de hipersensibilizare	peste 7-10 zile	Agenți antimicrobieni (beta-lactame, sulfonamide, minociclină), alopurinol, anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină), metildopa, heparină, chinidină, chinină
Legate de chimioterapie	3-19 ore	Agenți chimioterapeutici (arabinosid de citozină, bleomicină, clorambucil, vincristină, cisplatin), agenți de direcționare moleculară pentru melanom (dabrafenib, trametinib)
Reacție legată de perfuzie	0,5-3,0 ore	amfotericină B, vancomicină, bleomicină, vaccinuri, anticorpi monoclonali
Sindromul DRESS	2-6 săpt	Sulfonamide, carbamazepină, alopurinol, fenitoină, lamotrigină
Sindroame de hipertermie		
Sindromul serotoninei	6 ore – mai multe zile	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitori ai recaptării serotoninei. Antidepresive triciclice. Inhibitori MAO. Agenți antiemetici, produse din plante medicinale (sunătoare)
Hipertermie malignă	0,5-2,0 ore	Relaxante musculare depolarizante: succinilcolină Anestezice prin inhalare: halotan, sevofluran, izofluran,

Continuare

Tipul de reacție medicamentoasă	Perioada de apariție a sindromului febril	Medicamente sau alți agenți frecvent incriminați
Sindrom neuroleptic malign	1-2 săptămâni	Agenți antipsihotici: haloperidol, quetiapină, olanzapină, risperidonă, agenți antiemetici (metoclopramide)
Sindromul de hiperpirexie parkinsoniană	1-2 săptămâni	Retragerea bruscă a agonștilor dopaminergici sau a agenților nondopaminergici (amantadină)
Febră adrenergică	Variabilă	Agenți simpatomimetici și inhibitori MAO (monoaminoxidază): teofilină, cocaină, MDMA(3,4-methylenedioxyamphetamine) extasi
Febră anticolinergică	Aproximativ 2 ore	Anticonvulsivante: carbamazepină Antiemetice: scopolamină, prometazină, proclorperazină, miorelaxante: ciclobenzaprină, metocarbamol, carisoprodol. Agenți pe bază de plante: beladona, datura, lupin. Antidepresive: amitriptilină, imipramină, nortriptilină
Decuplarea mitocondrială a procesului de fosforilare oxidativă	0,5-3,0 ore	Pesticide și toxine: compuși organoclorurați, fosfolipaze derivate din venin de șarpe Salicilați: aspirină în doze mari

BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Numită și febră centrală, apare în procese cerebrale, tumori primare, metastaze, boli neurodegenerative, anomalii vasculare, alte cauze ce afectează și centrul hipotalamic, responsabil de termoreglarea corporală. Particularități – se pierde ritmul circadian normal al temperaturii, termometria efectuată în zonele clasice diferă. Pentru diagnostic diferențial importante sunt investigațiile imagistice – tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară a creierului.

FEBRA ÎN BOLILE ENDOCRINE

Febra apare în diverse dereglări hormonale, funcționale sau organice. Hipertiroidismul, crizele tireotoxice și cele adisoniene, tiroiditele subacute, întreruperea tratamentului steroidian, administrarea de progesteron, feocromocitomul, hiperglicemia cauzată de creșterea catecolaminelor și hiperparatiroidismul acut cu hipercalcemie de asemenea provoacă procese lezionale regionale ale centrului de termoreglare hipotalamic.

Hiperparatiroidismul (creștere a parathormonului în sânge) reprezintă o creștere a nivelului de parathormon în sânge (hiperparatiroidism primar). În marea lor majoritate, pacienții nu prezintă simptome clinice la momentul stabilirii diagnosticului. Ulterior se atestă litiază renală, cu semne de slăbiciuni, depresie, osalgii, confuzie, poliurie sau alte evenimente patologice. Pot apărea factori trigger, care suscită

hiperproducția de parathormon (hiperparatiroidism secundar), ambele tipuri de hiperparatiroidism diminuând structura osoasă. Hiperparatiroidismul primar în 80% din cazuri este rezultatul tumorii benigne sau tumorii benigne multiple, mai rar a cancerului paratiroidian. Hiperparatiroidismul secundar este cauzat de deficiența de vitamina D, de boala cronică renală sau de alte cauze ce provoacă diminuarea calciului în sânge. Diagnosticul de hiperparatiroidism primar se stabilește la depistarea în ser a hipercalcemiei și hormon paratiroidian crescut.

Manifestările hipercalcemiei – slăbiciune și fatigabilitate, depresie, osalgii, mialgii, inapetență, grețuri, vome, constipații, poliurie, polidipsie, deficiențe cognitive, litiază renală, osteoporoză. Semnele și simptomele hiperparatiroidismului depind și sunt cauzate de hiperactivitatea paratiroidiană primară sau secundară unei maladii. În hiperparatiroidismul secundar, simptomele clinice de resorbție osoasă includ osteomalacia, osteodistrofia renală, rahitismul. Standardul de aur este testarea imunologică a parathormonului. Pentru a diferenția patologia primară de cea secundară trebuie testat și calciul seric, fosfații. Confirmare a hiperparatiroidismului primar sunt cantitățile crescute de calciu și de hormon paratiroidian (tabelul 27.8).

Tabelul 27.8

Diferențierea tipurilor de hiperparatiroidism

Tipul de hiperparatiroidism	Calciu seric	Fosfați	Fosfatază alcalină	Hormon paratiroidian
Hiperparatiroidism primar	↑	↓	↑	↑
Hiperparatiroidism secundar	↓	↑	↑	↑

Febra în distonii vegetative. Diferențierea febrei în hipertiroidism de starea febrilă la pacient cu distonie vegetative este dificilă. Uneori acestea se suprapun și pentru a le distinge trebuie evidențiate simptomele hipertiroidismului – tremorul ușor/fin, tahicardia constantă în repaus, umiditatea caldă a tegumentelor, simptomele oculare și mărirea glandei tiroide, confirmată imagistic. Dozarea hormonilor tiroidieni va facilita diferențierea și clarificarea diagnosticului.

FEBRA DE ORIGINE NEDETERMINATĂ (FON)

Ultima definiție apărută în literatura de specialitate, pe lângă cea clasică, conține următoarele criterii pentru sindromul de febră de origine nedeterminată:

- $T^{\circ} > 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F), care persistă
- După trei vizite la medic sau
- Trei zile de spitalizare fără un diagnostic concret
- Sau o săptămână de investigații „inteligente și invazive” în condiții de ambulator

Nu a fost stabilit diagnosticul clinic de certitudine.

Diagnosticul diferențial al sindromului febril prelungit rămâne o problemă uneori dificilă, deși odată cu apariția metodelor noi de diagnostic, în special a celor imagistice (TC, RMN, etc.) și imunogenetice, spectrul maladiilor care erau incluse în compartimentul febra de origine nedeterminată substanțial a scăzut. Distribuția etiologică rămâne a fi aceeași (tabelul 27.9).

Tabelul 27.9

Etiologia febrei de origine nedeterminată

Cauze majore	Cauze minore
<p>Infecții (30-40%) – TBC (pulmonară, extrapulmonară, miliară), abces (ficat, splină, perinefrol, psoas, diverticulită, pelvian), osteomielite, endocardita.</p> <p>Neoplazii (30%) – hematologice (limfom, leucemie, mielom multiplu, sindrom mielodisplastic), tumori solide (rinichi, hepatom).</p> <p>Boli autoimune (10-20%) – vasculite, LES, artrită reumatoidă etc.</p>	<p>Febra medicamentoasă</p> <p>Boli granulomatoase</p> <p>Enterita regională</p> <p>Febra mediteraneeană familială</p> <p>Embolism pulmonar</p> <p>Febra simulată</p>

INFECȚII VIRALE ȘI FON

Deși majoritatea infecțiilor virale sunt autolimitate, stabilirea unui diagnostic poate limita costurile testelor de diagnosticare și utilizarea antibioticelor. Detectare prin PCR a virusurilor herpetice umane (herpesvirusul uman 6 (HHV-6) și HHV-7 HHV-6 și HHV-8) ar trebui efectuată la pacienții imunocompromiși, purtători de citomegalovirus (CMV), de virus Epstein-Barr (EBV) sau de coinfecții virale. Virusurile zoonotice trebuie luate în considerare în FON, în special atunci când sunt însoțite de meningoencefalită. Febra apare fie ca simptom singular, fie împreună cu niveluri ridicate ale aminotransferazelor sau cu anomalii hematologice; febra cu anomalii hematologice a fost cea mai frecventă în viremia EBV. Multe cazuri de replicare a herpesvirusului reprezintă o reactivare a infecției latente în contextul unui alt proces, iar în FON infecția este cauza principală. Manifestările clinice ale mononucleozei infecțioase pot varia în funcție de vârstă: de exemplu, persoanele adulte sau vârstnice sunt susceptibile de a avea o durată mai lungă a febrei și o leucopenie mai pronunțată, dar o incidență mai redusă a splenomegaliei, faringitei și a limfadenopatiei, decât adolescenții. Prin urmare, mononucleoza trebuie luată în considerare la pacienții cu FON, indiferent de vârstă.

SINDROMUL OBOSELII CRONICE

Sindromul oboselei cronice este o entitate controversată de etiologie necunoscută, deși se incriminează infecțiile virale (CMV, EBV, enterovirusuri, imunodeficiențe, disfuncții neurobiologice, endocrine). Manifestările clinice sunt nespecifice și includ oboseala cronică, dereglări ale somnului, dureri difuze, febră, subfebrilitate care durează mai mult de șase luni. Pacienții necesită o atenție deosebită deoarece programul de investigații trebuie să includă teste ce ar releva sau exclude unele infecții cronice virale, deficiențe imune, miopatii – fibromialgie, boli ale sistemului nervos, neoplazii sau boli psihiatrice.

IMUNODEFICIENȚA ȘI FON

În ultimele câteva decenii au fost dezvoltate terapii imunosupresoare și imunostimulatoare (de exemplu, agenți biologici, agenți monoclonali, anticorpi monoclonali, inhibitori ai punctelor de control („checkpoint inhibitors”) și inhibitori chimici

de celule T modificate de receptorul antigenului [CAR] chimeric). Milioane de adulți primesc în prezent medicamente imunosupresoare. Deoarece există o gamă variată de maladii ce diminuează activitatea sistemului imun, nu este posibilă o definiție uniformă a FON asociate imunodeficienței. Cu toate acestea, criteriile bazate pe timp și calitate ar trebui să fi aplicate în general, deși acestea pot fi diferite de criteriile utilizate pentru a defini FON clasică ca fiind o urmare a factorilor de bază ai gazdei.

INFECȚII FUNGICE ȘI FON

Micozele endemice (histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza și paracoccidioidomicoza) pot fi asociate cu FON, atât în cazuri imunocompetente, cât și imunocompromise, cu excepția talaromicozei care afectează în principal persoanele imunocompromise. În schimb, micozele oportuniste invazive, cum ar fi aspergiloza, mucormicoza și criptococcoza indusă de *Cryptococcus neoformans* (dar nu și *C. gattii*, care poate infecta persoanele sănătoase), apar în mare parte la persoanele imunocompromise. Micozele endemice au manifestări clinice suprapuse și nespecifice, inclusiv simptome pulmonare sau extrapulmonare. Un istoric al călătoriilor poate fi de ajutor la stabilirea diagnosticului. Astfel, histoplasmoza trebuie suspectată la pacienții cu sindroame compatibile – infiltrate pulmonare, chiar și în afara zonei clasice de histoplasma, care trebuie diagnosticată utilizând testele antigenice.

CANCERE ȘI FON

Cancerul constituie până la 30% din cazurile de FON. Neoplazmele cel mai frecvent asociate cu FON sunt carcinomul renal, limfoamele, cancerul hepatocelular și ovarian, mixomul atrial și boala Castleman. Producția de citokine pirogene sau necroza tumorală spontană (cu sau fără infecții secundare) reprezintă cauza probabilă a febrei legată de cancer. „Provocarea cu naproxen” a fost propusă pentru a diferenția FON din cancer de FON indusă de infecții. Deși clinicienii pot utiliza naproxenul pentru ameliorarea simptomatică a febrei, necesitatea unei evaluări riguroase pentru infecție sau neoplasm nu decade.

Sindromul de reconstituire imunitară reprezintă o imunitate reconstituită aberantă față de agenții patogeni oportuniști în urma inversării imunosupresiei. Acest sindrom este o nouă cauză de FON și nu se limitează doar la persoanele imunodeficiente. Cu mult înainte de infecția cu HIV, acest sindrom/ stare a fost observată în TBC, lepră ca urmare a inversării imunosupresiei legate de agentul patogen. Febra în asociere cu boala inflamatoare a țesuturilor după controlul microbiologic al infecției ar trebui să trezească suspiciunea de sindrom de reconstituire imunitară. Persoanele cu infecție HIV, recipientii de transplant de organe, femeile în perioada postpartum, persoanele neutropenice și beneficiarii de tratament antitumoral cu factor de necroză tumorală α (TNF- α) fac parte din grupul de risc pentru a dezvolta acest sindrom. Criptococcoza, histoplasmoza și infecțiile micobacteriene sunt cele mai frecvente infecții oportuniste asociate cu sindromul de reconstituire imunitară a organismului.

Diagnosticul diferențial în cazul sindromului FON este vast și se iau în considerare multitudinea de factori de risc atât externi (epidemiologici), cât și ce țin de pacient

(ereditatea, comorbiditățile etc.). Uneori, febra poate fi unicul simptom, de aceea este importantă monitorizarea și evidența pacientului, evaluarea testelor biologice, culturilor (sânge, urină, lichid intracavitar), celor imunogenetice și imagistice. Trebuie, în primul rând, excluse evoluția atipică a endocarditei bacteriene, miocarditei virale, diverticulitei, osteomielitei vertebrale, TBC extrapulmonare, în special meningita tuberculoasă. Cauze mai puțin comune ale FON sunt febra de origine centrală în tulburări neuroendocrine: disfuncție hipotalamică, hipertiroidism, feocromocitom, insuficiență adrenală. Infecții mai puțin întâlnite – absces dentar, febra Q, leptospiroza, psitacoza, tularemia, amiloidoza, luesul, gonococemia, meningococemia cronică, boala Whipple, iersinioza, bruceleza, febra periodică ereditară, sindromul PFAPA, sindromul hiper IgD, hepatita alcoolică, hematomul, febra simulată.

PROGRAM DE INVESTIGAȚII

Anamneza detaliată cu o compliantă medic-pacient este un moment crucial în abordarea pacientului febril. Pentru a efectua corect și cu o consecutivitate optimală diagnosticul și diferențierea în cazul pacientului febril trebuie respectate următoarele etape: prima etapă – termometria efectuată și documentată, confirmarea/infirmarea inflamației, culturile sangvine și ale altor fluide acumulate în exces, lavajul bronhoalveolar, frotiuri din plăgi și din alte arii topografice suspecte la prezența microorganismelor, imagistica – radiografia, ultrasonografia organelor interne; a doua etapă – testele imunologice, TC, RMN, markerii specifici – tumorali, virali etc.

Testele biologice ce confirmă inflamația:

- Hemoleucograma completă, unde pot fi anemie inflamatoare (hiposideremică, microcitară), hiperleucocitoză, trombocitoză, VSH crescută.
- Proteinele serice inflamatoare cu creștere rapidă crescute – proteina C reactivă, procalcitonina în infecții severe bacteriene (tabelul 27.10).

Tabelul 27.10

Proteinele serice inflamatoare cu creștere rapidă – proteina C reactivă, procalcitonina și cauze morbide

Proteina C reactivă crescută	Infecție bacteriană severă, boli reumatice, vasculite sistemice (relevă activitatea bolii), leziuni tisulare (traumă, operații). Infecții virale
Proteina C reactivă scăzută	Infecții virale, infecții bacteriene în debut preacut sistemic, abcese bacteriene
Procalcitonina crescută	Infecții bacteriene severe, moderat sau ușor crescută în infecții virale sau boli inflamatoare neinfecțioase, de asemenea foarte crescută la nou-născuți, în malarie, infecții fungice, 2-3 zile după traumă, combustii, intervenții chirurgicale, în special bypass cardiopulmonar. În neoplazii: carcinom medular al glandei tiroide, carcinom bronșic cu celule mici, tumoră carcinoidă, ocazional în tumori neuroendocrine
Procalcitonina moderat sau ușor crescută	În varia boli inflamatoare – BPOC, bronșită cronică, TBC pulmonar, ileită regională, colită ulceroasă

- Proteinele inflamatoare cu creștere lentă – fibrinogenul corelat cu creșterea VSH.
- Feritina serică crescută.
- Capacitatea totală de fixare a siderofiliei diminuată.
- Haptoglobina, orosomuroidul.
- Scăderea albuminei.
- Creșterea α_1 – globulinei, α_1 – antitripsinei, α_1 – antichemotripsinei, α_2 – globulinei, α_2 – macroglobulinei, haptoglobinei, ceruplasminei,
- β_1 globulina: transferina.
- β_2 globulina: β_2 microglobulina, C3 complementul.
- Gamaglobulinele: imunoglobulinele.
- Culturi: hemoculturi – trei probe, trei zile consecutive, din trei arii diferite, urină, spută, alte fluide aspirate.
- Microscopia fluidelor acumulate în exces .
- Analiza generală a urinei.
- Electroliții – K, Na, Mg, P.
- Ureea, creatinina.
- Probele funcționale renale.
- Proteina totală.
- Fosfataza alcalină.
- Alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, lactatdehidrogenaza.
- Creatininkinaza.
- Cultura și BAAR, alte teste pentru TBC.
- Analize serologice.
- Factorul reumatoid (tabelul 27.11)

Tabelul 27.11

Boli seropozitive (factorul reumatoid este depistat în ser)

Artropatii	<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul Sjogren (90%) • Artrita reumatoidă (70%), • Lupus eritematos sistemic (50%), • Sindromul antifosfolipidic • Sclerodermia/ sclerodermia sistemică (30%) • Polimiozita/dermatomiozita ($\leq 50\%$) • Boala mixtă a țesutului conjunctiv (<50%) • Artrita cronică juvenilă (3%)
Infecții cronice (titru scăzut)	Tuberculoza, lepra, endocardita, Kala-azar, lues, boala Lyme, afecțiuni virale – CMV, mononucleoza infecțioasă, gripa, rubeola, invazii parazitare, boli inflamatoare cronice de etiologie nedeterminată, boli ale periodontului
Populația „normală”	Vârstnici, rudele apropiate ale pacienților cu artrită reumatoidă
Altele	Hepatita autoimună, alveolita fibrozantă, sarcoidoza, macroglobulinemia Waldenstrom

- imunologice – diverși anticorpi caracteristici bolilor autoimune (tabelul 27.12).

Tabelul 27.12

Autoanticorpi în boli reumatice

Tipul	Semnificația clinică
Anti-ADNdc	LES
Anti-histon	LES, lupus medicamentos, alte boli autoimune
Anti-ENA	LES, colagenoze
Anti-SSA/Ro	LES, lupus la nou-născut, sindromul Sjogren
Anti – Scl 70	Sclerodermie
Anti – Jo1	Polimiozită, dermatomiozită cu implicări pulmonare interstițiale, sindromul Raynaud
Anti – PM-Scl	Polimiozită, sclerodermie, sindrom overlap
Anti – Mi 2	Dermatomiozită

- Markerii tumorali (tabelul 27.13)

Tabelul 27.13

Markerii tumorali organospecifici

Organul	Markerii
Sistem nervos	5-HIAA
Cap – gât	SCC
Glandă tiroidă	CEA, calcitonina, tiroglobulina
Pulmoni	CEA, SCC/NSE, Cyfra 21-1
Esofag	SCC
Stomac	CEA, CA 72-4, CA 50,
Ficat	AFP
Pancreas	CA 19-9, elastaza
Colon, rect	CEA, CA19-9, CA 50
Glanda mamară	CEA, CA 15-3, MCA, receptorul estrogenic, receptorul progesteronului
Ovare	CEA, CA 125, AFP, β -hCG
Cervix	SCC
Prostate	PSA, PAP
Testicule	β -hCG, AFP
Sânge	β_2 – microglobulina

- Testele de diagnostic molecular performante (de viitor) pot depăși limitările testelor microbiologice tradiționale, cum ar fi rezultatele întârziate, sensibilitatea redusă cu utilizarea antibioticelor și rezultatele serologice fals negative în debutul bolii.
- Aceste metode includ secvențierea generației următoare, care implică secvențierea imparțială a întregului material genetic dintr-un specimen. O gamă largă de teste PCR specifice agentului patogen care vizează gena ARN ribozomal 16S sau 18S, regiunea D1-D2.a ADN-ului ribozomal, spațiul intern transcris și alte părți ale genomurilor bacteriene și fungice au câștigat o atenție sporită în ultimii ani. Utilizarea este rezervată în cazurile de FON nediate diagnosticate.
- Investigații imagistice – ecocardiografia, ecografia organelor abdominale, TC, RMN. În FON sau febra fără simptome localizate, tomografia cu emisie

de pozitroni (PET) poate oferi date adiționale adăugătoare și poate vizualiza focare oculte infecțioase (microabcese), tumori și maladii neinfecțioase inflamatoare. Două metode de diagnostic merită atenție – tomografia prin emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucroză combinată cu CT (FDG PET-CT). Metaanalizele au arătat performanța PET-CT pentru pacienții cu FON, cu sensibilități cuprinse între 86% și 98%, și specificități variind de la 52% până la 85 %. Randamentul de diagnosticare FDG PET-CT pare să fie mai mare de 50% FDG, iar randamentul este cu cel puțin 30% mai mare decât cel al CT convențională. Performanța este mai bună la pacienții cu infecții sau cu neoplasme, decât la cei cu afecțiuni autoimune. FDG PET-CT este superior altor metode de imagistică nucleară, cum ar fi PET.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Chișinău: Tipografia „Print Caro”, 2019, 447 p.
2. Draguța N. Febra de origine nedeterminată. Chișinău, 2004, 146 p.
3. Dumitraș T., Guțu-Bahov C., Matcovschi S., Dumitraș G., Cotelnic A. Procalcitonina. Chișinău: Tipografia USM, 2017, 85 p.
4. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin — reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11: 35-51.
5. Haberman Th.M., Ghosh A.K.. Mayo Clinic internal medicine. Concise textbook. 2007, 930p.
6. Halevy J, Ash S. Infectious mononucleosis in hospitalized patients over forty years of age. *Am J Med Sci* 1988;295:122-4
7. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 20th edition. 2018.
8. Hui D. Approach to internal medicine. A Resource book for Clinical Practice. Third ed., Springer, 2011, 480p.
9. Kelley’s Text book of Internal Medicine. 4th ed. 2000 by H. David Humes, Herbert L. Dupont 2377 p.
10. Kumar P., Clark M., Clinical Medicine., 4th ed., 1999. 1328p.
11. Le Book des ECN. Redactor Laurent Karila, La revue du praticien, ediție în limba română, red. Elena Adriana Roșu, Ed. Med. Univ., Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2011 p.
12. Longmore M., Wilkinson I., Baldwin A., Wallin E. Oxford Handbook of Clinical Medicine (9 ed.) 2014.
13. Longmore M., Wilkinson I., Torok E. Oxford handbook of clinical medicine. Fifth ed., 2002.
14. Longo Dan L., M.D., Editor Fever of Unknown Origin Ghady Haidar, M.D., and Nina Singh, M.D *N Engl J Med* 2022;386:463-77. DOI: 10.1056/NEJMra2111003 Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society. Downloaded from nejm.org on February 4, 2022
15. Rodriguez G.J.L. Diagnostico, Tratamiento Medico, Marban, 2010, 1997 p.
16. Sabatine MS, Pocket Medicine, Fourth Ed., The Massachusetts General Hospital Handbook of Internal Medicine, Online, 2017
17. Siegenthaler W. Differential diagnosis in internal medicine. From symptom to diagnosis. Theme. 2007., 1070p.
18. Sîrbu I., Matcovschi S. Clinical and paraclinical manifestations in patients suspected of being infected with COVID-19. *Moldovan Medical Journal*, 2021, nr. 4(64), pp. 62-65
19. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(5):ofaa132

SINDROMUL ANEMIC

Definiție

Anemia reprezintă un proces patologic caracterizat prin micșorarea conținutului hemoglobinei (Hb) și a numărului de eritrocite într-o unitate de volum de sânge. Sindromul anemic reprezintă totalitatea manifestărilor clinice și de laborator, prin care se reflectă orice anemie, indiferent de cauză și de mecanismul de dezvoltare.

Manifestări cinice caracteristice sindromului anemic sunt:

- Astenie, vertije, oboseală fizică, acufene, cefalee, dispnee de efort, palpitații cardiace
- Paliditatea tegumentelor și mucoaselor
- Tahicardie, suflu sistolic la apex

Clasificare

I. Dereglarea de formare a eritrocitelor

- Anemie fierodeficitară
- Anemie B12 deficiară
- Anemie acid folic deficiară
- Anemie aplastică
- Anemie metaplastică
- Anemie renală
- Anemie din boli cronice

II. Distrucția sporită a eritrocitelor (hemolitice)

Anemii hemolitice ereditare

- Membranopatii (microsferocitoza, ovalocitoza, stomatocitoza, acantocitoza)
- Enzimopatii (deficit de G6PD, de hexokinază, de piruvat-kinază ș.a.)
- Hemoglobinopatii (talasemia, hemoglobinopatiile S,C,D,E ș.a.)

Anemii hemolitice dobândite

- Imune (autoimune, izoimune, heteroimune, transimune)
- Mecanice (splenomegalii, plastia valvelor cardiace, hemangiomatoze, hemoglobinuria de marș, CID, sindromul hemolitic uremic)
- Chimice (plumbul, metale grele, acizi ș.a.)
- Infecții (malaria, toxoplasmoza)
- Mutație somatică (hemoglobinuria paroxistică nocturnă)

III. Posthemoragice

- Acute
- Cronice

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ANEMIILOR CA REZULTAT AL DEREGLĂRII DE FORMARE A ERITROCITELOR

ANEMIA FIERODEFICITARĂ

Cauzele deficitului de fier pot fi grupate în:

1. Aport alimentar insuficient.
2. Dereglarea absorbției de fier (sindromul de malabsorbție, gastrectomie, rezecții gastroduodenale, hipo/atransferinemia).
3. Necesități sporite de fier (perioadele de creștere accelerată, sarcină, lactație).
4. Pierderi sporite de fier (gastrite erozive, ulcere gastrice, hernie hiatală, tumori, maladia Crohn, hemoroizi, pierderi menstruale abundente, diateze hemoragice, hemoglobinurii, donare de sânge, anomalii vasculare, epistaxis).

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul sideropenic (piele uscată, unghii subțiri cu striuri, fragile, coilonichie, păr fragil, fisuri calcaniene, disfagie, stomatite unghiare, *pica clorotica*).

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, hematocrit scăzut, VEM și CHEM micșorate, microcite, hipocromia eritrocitelor).
2. Fierul seric și feritina micșorate.
3. Capacitatea totală de legare a fierului este crescută.

ANEMIA B12 DEFICITARĂ

Cauzele dezvoltării deficitului de vitamina B12 pot fi:

1. Aport alimentar insuficient (vegetarieni, vegani).
2. Dereglarea absorbției vitaminei B12 (atrofia mucoasei gastrice, sindromul de malabsorbție, gastrectomie, sindromul Zollinger-Ellison, insuficiență pancreatică, rezecții de ileon, boala Crohn, hipo/atranscobalamină).
3. Consum sporit (infestarea cu *Defilobotrium latum*, diverticuloze, ansa oarbă).

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul gastrointestinal (glosita Hunter, dereglări dispeptice, disconfort epigastral, constipatii/diaree).
3. Sindromul neurologic (parestezii, slăbiciuni în mâini și în picioare, diminuarea mirosului, gustului, auzului).

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, tendința spre leucopenie, trombocitopenie, hematocrit scăzut, VEM și CHEM crescute, poichilocitoză, anizocitoză – macro-

- cite, megalocite, schizocite, hiper Cromie, corpusculi Joli, inele Kebot, hipersegmentarea nucleului neutrofilelor).
2. Medulograma (eritropoieză megaloblastică, disociere între nucleu și citoplasmă, nucleul tânăr, citoplasma hemoglobinizată, anizocitoză, poichilocitoză, corpusculi Joli, inele Kebot, mielocite, metamielocite gigante, hipersegmentarea nucleului neutrofilelor).
 3. Dozarea vitaminei B₁₂ (<100pg/ml).
 4. Testul terapeutic cu vitamina B12 cu prezența crizei reticulocitare la a 4-5-a zi.
 5. Analiza biochimică a sângelui (LDH majorat, hiperbilirubinemie neconjugată, homocisteina și acidul metil-malonic – crescute).

ANEMIA PRIN DEFICIT DE ACID FOLIC

Cauzele dezvoltării deficitului de acid folic pot fi:

1. Aport alimentar insuficient (consum redus de fructe și de legume crude).
2. Dereglarea absorbției acidului folic (sindromul de malabsorbție, enterite cronice, rezecții vaste de jejun proximal, enteropatia glutenică, consum de alcool).
3. Necesități sporite de acid folic (sarcină, lactație).
4. Consum sporit în anemii hemolitice, dermatite descuamative, sindroame mieloproliferative.
5. Distrucția acidului folic (administrarea metotrexatului, fenobarbitalului, tuberculostaticelor).

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul gastrointestinal (disconfort epigastral, dereglări dispeptice, constipații/diaree).

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, tendința spre leucopenie, trombocitopenie, hematocrit scăzut, VEM și CHEM crescute, poichilocitoză, anizocitoză – macrocitate, megalocite, schizocite, hiper Cromie, corpusculi Joli, inele Kebot, hipersegmentarea nucleului neutrofilelor).
2. Medulograma (eritropoieză megaloblastică, disociere între nucleu și citoplasmă, nucleul tânăr, citoplasma hemoglobinizată, anizocitoză, poichilocitoză, corpusculi Joli, inele Kebot, mielocite, metamielocite gigante, hipersegmentarea nucleului neutrofilelor).
3. Dozarea vitaminei B12 și acidului folic (< 4,6ng/ml).
4. Testul terapeutic inițial cu vitamina B12, ulterior cu acidul folic cu prezența crizei reticulocitare la a 4-5-a zi.
5. Analiza biochimică a sângelui (LDH majorat, hiperbilirubinemie neconjugată).

ANEMIA APLASTICĂ

Anemia aplastică este patologia ce se caracterizează prin depresia tuturor celulelor hematopoietice cu dezvoltarea pancitopeniei în sângele periferic. Cauzele anemiei aplastice pot fi:

1. Congenitale (Fanconi, Diamond-Blackfan)
2. Dobândite:
 - Idiopatice
 - Secundare (toxice, iradiieri ionizante, citostatice, virale, medicamentoase, imune)

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemoragic (peteșii, echimoze, diverse hemoragii).
3. Sindromul complicațiilor infecțioase (bacteriene, fungice, virale).

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, leucopenie, trombocitopenie, hematocrit scăzut, VEM și CHEM în limitele normei, normocite normocrome, reticulocite scăzute/absente, neutropenie și limfocitoză relativă).
2. Medulograma (punctatul medular este sărac în celule).
3. Trepanobiopsia osului iliac (reducerea țesutului hematopoietic și substituirea lui cu adipocite).

ANEMIA METAPLASTICĂ

Metaplazia medulară este patologia caracterizată prin suprimarea țesutului medular prin substituirea lui cu celule străine: metastaze de cancer, celule hematopoietice maligne în leucemia acută, leucemiile cronice, limfoamele maligne.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Semnele clinice în funcție de tumora care a cauzat metaplazia.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, VEM și CHEM în limitele normei, normocite normocrome, reticulocite scăzute/absente, prezența modificărilor în formula leucocitară în funcție de tumora care a invadat măduva oaselor).
2. Trepanobiopsia osului iliac (reducerea țesutului hematopoietic și substituirea lui cu celule tumorale).

ANEMIA RENALĂ

Anemia renală, asociată patologiei renale complicate cu insuficiență renală, este cauzată de:

1. Scăderea producerii eritropoietinei.
2. Hemoliza eritrocitelor ca rezultat al acțiunii toxice a acidozei și a compușilor fenolului.
3. Distrucția mecanică.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Semne ale insuficienței renale.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, hematocrit scăzut, VEM și CHEM în limitele normei, normocite normocrome).
2. Nivelul eritropoietinei scăzut.
3. Ureea, creatinina majorate.

ANEMIA DIN BOLI CRONICE

Anemia din boli cronice este asociată proceselor inflamatoare de origine infecțioasă și noninfecțioasă, tumorilor maligne. Are loc o redistribuire a ionilor de fier prin depozitarea lor în țesuturi cu dezvoltarea unui deficit relativ de fier pentru hemato-poeză, reducerea duratei vieții eritrocitelor, reducerea eritropoietinei.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Semne ale procesului inflamator, infecțios, neoplasm.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, hematocrit scăzut, VEM și CHEM scăzuți, microcite hipocrome).
2. Fierul seric micșorat, iar feritina normală sau crescută.
3. Capacitatea totală de legare a fierului scăzută.
4. Proteina C reactivă crescută.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ANEMIILOR CA REZULTAT AL DESTRUCȚIEI SPORITE A ERITROCITELOR

Anemia hemolitică reprezintă tipul de anemie care se dezvoltă ca rezultat al distrugerii excesive a eritrocitelor. În toate anemiile hemolitice se dezvoltă două sindroame clinice:

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic (paliditatea tegumentelor și mucoaselor cu icter, culoarea întunecată a urinei).

Deosebim hemoliză:

1. Extravasculară/intracelulară (anemie însoțită de reticulocitoză, hiperplazia țesutului eritroid în măduva oaselor, majorarea fracției indirecte a bilirubinei, urobilinurie, majorarea concentrației stercobilinogenului, micșorarea haptoglobinei serice).
2. Intravasculară (anemie însoțită de reticulocitoză, hiperplazia țesutului eritroid în măduva oaselor, majorarea fracției indirecte a bilirubinei, hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie).

MEMBRANOPATIILE (MICROSFERO-CITOZA, OVALOCITOZA, STOMATOCITOZA, ACANTOCITOZA)

Sunt anemii hemolitice ereditare ce se transmit autozomal dominant. Patogenia anemiei este condiționată de modificarea structurii proteinelor (microsfero-citoza, ovalocitoza, stomatocitoza), lipidelor membranei eritrocitare (acantocitoza), cauzând diminuarea elasticității, plasticității, permeabilității și, în final, hemoliza eritrocitului.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic intracelular (extravascular).

În tabloul clinic – splenomegalia, dimensiunile căreea corelează cu gradul de hemoliză. Dacă maladia debutează din copilărie, ca urmare a hiperplaziei măduvei oaselor, poate modifica structura scheletului: craniu în formă de tun, nas în formă de șa, infantilism). Complicații – litiază biliară, tromboze.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, reticulocitoză, normocite normocrome și caracteristic este prezența eritrocitelor cu morfologie specifică precum microsfero-cite, ovalocite, stomatocite, acantocite > 25% în funcție de tipul membranopatiei).
2. Hiperbilirubinemie din contul fracției libere, scăderea haptoglobinei în ser.
3. Urobilinurie.
4. Curba Price-Jones deviată spre stânga pentru microsfero-citoză.

ENZIMOPATIILE

Enzimopatiile sunt anemii hemolitice ereditare ce se transmit recesiv. Patogenia enzimopatiilor este condiționată de deficitul unei enzime. Cea mai frecventă formă este anemia hemolitică ereditară ca rezultat al deficitului enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza (G-6-PD).

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic intravascular. Manifestările clinice sunt în funcție de gradul de deficit al G-6-PD și poate avea caracter de la ocult la hemoliză

severă. Specific este că această hemoliză este intravasculară și clinic se va manifesta la a 2-3-a zi de administrare a preparatelor medicamentoase ce au acțiune oxidativă asupra glutationului (sulfanilamide, antimalarice, derivații nitrofuranului, acidul izonicotinic).

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, reticulocitoză, leucocitoză cu deviere spre stânga, corpusculi Heinz).
2. Hemoglobinemie, hiperbilirubinemie indirectă.
3. Hemoglobinurie, hemosiderinurie.
4. Activitate scăzută a enzimei G-6-PD în eritrocite.

HEMOGLOBINOPATIILE

Hemoglobinopatiile sunt anemii hemolitice ereditare ce se transmit dominant. Patogenia lor este condiționată de dereglarea sintezei unuia din lanțurile polipeptidice ale globinei (cantitative) sau modificarea structurii lor (calitative).

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic intracelular (extravascular).

În tabloul clinic – splenomegalie, hepatomegalie care corelează cu gradul de hemoliză. Ca urmare a hiperplaziei măduvei oaselor continue, din copilărie, pot fi constatate modificări în structura scheletului: craniu în perie, osteoporoză, statură joasă, infantilism, hipogonadism).

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, reticulocitoză, microcite, hipocrome; caracteristică este prezența eritrocitelor „de tras în țintă” > 25% în talasemii, leucocitoză moderată).
2. Hiperbilirubinemie din contul fracției libere, scăderea haptoglobinei în ser, fierul seric și feritina majorate.
3. Urobilinurie.
4. Electroforeza hemoglobinei.

ANEMII HEMOLITICE (AH) AUTOIMUNE

Anemii hemolitice (AH) autoimune se dezvoltă în urma formării anticorpilor împotriva antigenilor nemodificați ai eritrocitelor.

Se deosebesc:

1. Cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocitelor din sângele periferic.
2. Cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocariocitelor măduvei oaselor.

1. Primare (idiopatice).
 2. Secundare – pe fundalul altor maladii (procese limfoproliferative, infecții, maladii de sistem).
1. AH cu autoanticorpi la cald.
 2. AH cu autoanticorpi la rece.
 3. Hemoglobinuria paroxistică a frigore.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic extravascular/intravascular.

Diagnosticul:

1. Hemoleucograma (anemie, reticulocitoză).
2. Medulograma (hiperplazie eritroidă).
3. Bilirubinemie din contul fracției indirecte.
4. Urobilinurie.
5. Testul antiglobulinic direct pozitiv.

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice se efectuează conform algoritmului expus în fig. 29.1.

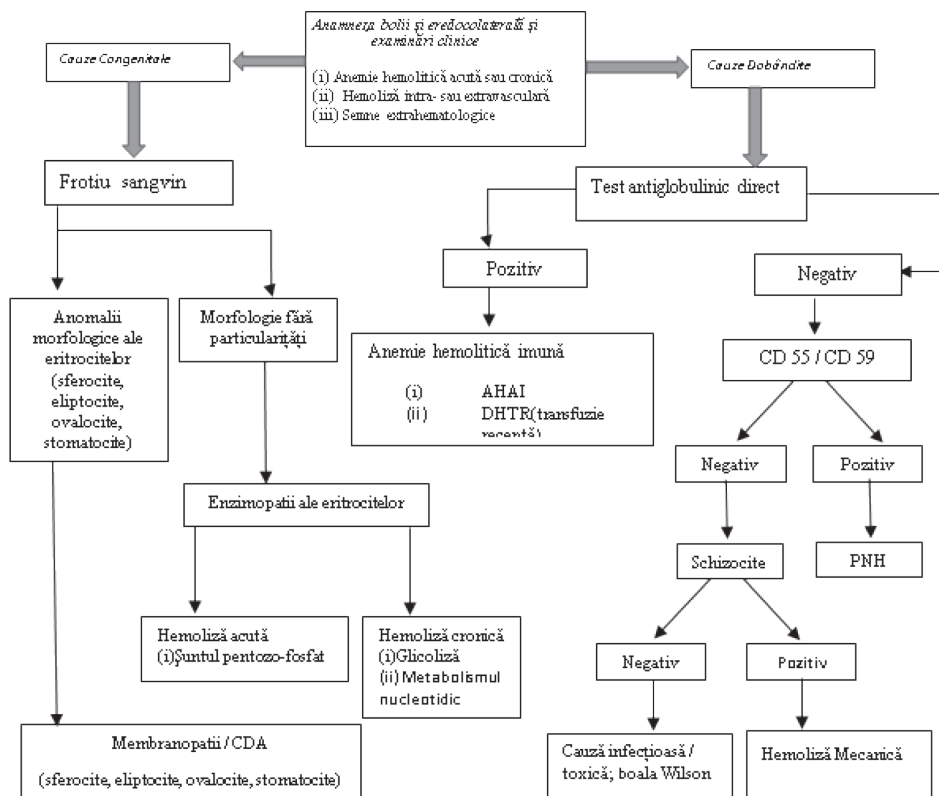


Figura 29.1. Algoritmul diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice

ANEMII HEMOLITICE INFECȚIOASE

Cel mai frecvent se dezvoltă în malarie. *Plasmodium falciparum* cauzează cele mai grave forme de evoluție și de hemoliză, ce afectează 50% din eritrocitele pacientului. Mecanismele de bază ale hemolizei sunt distrugerea exagerată a eritrocitelor și splenomegalia.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic.
3. Febră, frisoane.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, reticulocitoză, leucocitoză cu neutrofilie, VSH majorată).
2. Testul picăturii groase (inele de *P. falciparum*).
3. Test serologic (reacția anticorpilor fluorescenți).

ANEMII HEMOLITICE PRIN ACȚIUNEA AGENȚILOR CHIMICI

Anemiile hemolitice prin acțiunea agenților chimici se pot dezvolta drept rezultat al:

1. Scăderii rezistenței eritrocitelor la acțiunea formelor active de oxigen (unele preparate medicamentoase, inhalare de oxigen).
2. Lizei directe a eritrocitelor (cupru, acizi, sărurile metalelor grele).
3. Lizei în urma acțiunii veninului de șarpe.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic intravascular.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, reticulocitoză).
2. Hemoglobinemie, hemosiderinemie.
3. Hemoglobinurie, hemosiderinurie.
4. Haptoglobina serică scăzută.

ANEMII HEMOLITICE MECANICE

Anemii hemolitice mecanice se dezvoltă în splenomegalii, plastia valvelor cardiace, hemangiomatoze, hemoglobinuria de marș, CID, sindromul hemolitic uremic.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic intravascular.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (anemie, reticulocitoză, hemoglobinemie, hemosiderinemie).
2. Hemoglobinurie, hemosiderinurie.
3. Haptoglobina serică scăzută.

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă se dezvoltă în urma mutației somatice a genei fosfatidilinozitol glican (PIG-A), ce duce la liza eritrocitelor de către complementul activat din plasmă. Hemoliza este intravasculară.

Manifestările clinice

1. Sindromul anemic.
2. Sindromul hemolitic intravascular.

Diagnosticul:

1. Hemoleucograma (anemie, tendința spre leucopenie și trombocitopenie, reticulocitoză).
2. Hemoglobinemie, hemosiderinemie.
3. Hemoglobinurie, hemosiderinurie.
4. Flowcitometria (CD 55 și CD59).
5. Haptoglobina serică este redusă, LDH majorat, hiperbilirubinemie liberă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Barcellini W., Fattizzo B. Clinical Applications of hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and management of Hemolytic Anemia. 2015:635670.
2. Phillips J., Henderson A. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician. 2018; 98(6): 354-361.
3. Alli N., Patel M. Anaemia: Approach to diagnosis. SAMJ. 2017 January, 107(1)23-30.
4. Jean-Francois, Photis Beris. Pathophysiology and differential diagnosis of anaemia. Chapter 4. 2009: 108-141.
5. Corcimar I. Hematologie. 2007. 21-146.
6. Esat. Soppi. Iron deficiency without anemia-a clinical challenge. Clinical Case reports. 2018; 6(6):1082-1086.
7. Cayne D.W., Goldmith D., Macdoougl I.C.. New options for the anemia of chronic kidney disease. Kidney international supplements. December 2017; 7(3): 157-163.

LIMFADENOPATIILE

Definiție

Limfadenopatia reprezintă afecțiunea ganglionilor limfatici caracterizată prin mărirea lor patologică în dimensiuni, cu afectarea funcției și structurii.

Fiziopatologie

Majorarea în dimensiuni a ganglionilor limfatici poate avea loc în urma:

1. Proliferării celulelor limfoide tumorale nemijlocit în ganglionii limfatici.
2. Infiltrării ganglionilor limfatici cu metastaze de cancer.
3. Infiltrării ganglionilor limfatici cu celule inflamatoare în procesele infecțioase.
4. Răspunsului la stimularea antigenică prin creșterea numărului de limfocite și de macrofage (de 10-25 de ori).
5. Infiltrării ganglionilor limfatici cu macrofage ce conțin lipide nemetabolizate (maladia Gaucher, maladia Niemann-Pick).

Clasificare

1. Afecțiuni maligne ale ganglionilor limfatici:
 - limfoamele maligne (limfomul Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin)
 - afectarea ganglionilor limfatici în leucemii
 - metastaze de cancer în ganglionii limfatici
2. Afecțiuni benigne ale ganglionilor limfatici:
 - *infecțioase*
 - ✓ hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici
 - ✓ infecțiile virale
 - ✓ infecțiile bacteriene
 - ✓ infecțiile protozoice
 - ✓ infecțiile cu micobacterii
 - *imunoproliferative*
 - ✓ sarcoidoza
 - ✓ colagenozele
 - ✓ limfadenopatia postvaccinală
 - ✓ limfadenopatia medicamentoasă
 - *dismetabolice*
 - ✓ amiloidoza (primară, secundară)
 - ✓ maladia Gaucher
 - ✓ maladia Niemann-Pick

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale sindromului limfoproliferativ sunt în funcție de multiple criterii, ce caracterizează procesele patologice ce însoțesc majorarea ganglionilor limfatici:

1. Localizarea, dimensiunile și numărul ganglionilor limfatici afectați.
2. Consistența ganglionilor limfatici majorați și sensibilitatea lor (dolori, indolori).
3. Starea pielii din regiunea ganglionilor limfatici afectați.
4. Mobilitatea ganglionilor limfatici în funcție de țesuturile adiacente.
5. Evoluția majorării ganglionilor limfatici în timp (majorarea rapidă sau lentă, micșorarea lor, diseminarea, consecutivitatea apariției și diseminării).
6. Prezența sau lipsa semnelor de intoxicare generală (febra mai mare de 38°, scăderea ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni, transpirații nocturne).
7. Prezența sau lipsa altor semne clinice (splenomegalia, hepatomegalia, erupții cutanate, sindromul articular).

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL AFECȚIUNILOR MALIGNNE ALE GANGLIONILOR LIMFATICI

Afectarea ganglionilor limfatici în procesele maligne poate fi:

1. Primară (în limfoamele maligne).
2. Secundară (în leucemiile acute, în leucemiile cronice și în metastaze de cancer).

LIMFOAMELE MALIGNNE (LIMFOMUL HODGKIN, LIMFOAMELE NON-HODGKIN)

Majorarea în dimensiuni a ganglionilor limfatici la pacienții cu limfoame maligne este cel mai precoce semn clinic. Consecutivitatea în apariția ganglionilor limfatici din zona primară și în extinderea procesului patologic în alte zone de ganglioni limfatici, ca regulă în zonele vecine, pledează în favoarea unui limfom. Extinderea procesului patologic din focarul primar are loc inițial prin calea limfatică, ulterior și prin calea hematogenă.

Tabloul clinic al limfadenopatiei în limfoamele maligne este în funcție de:

1. Localizarea focarului de afectare primară.
2. Dimensiunile ganglionilor limfatici.
3. Gradul de răspândire a procesului tumoral.
4. Prezența/absența semnelor de intoxicare generală (febra mai mare de 38°, scăderea ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni, transpirații nocturne).

În 95-98% din cazuri, în limfomul Hodgkin (LH) focarul tumoral primar se dezvoltă în ganglionii limfatici, preponderent periferici. Mai frecvent debutul LH are loc în ganglionii limfatici cervicali, supraclaviculari, ceea ce permite diagnosticarea în stadiile precoce. În limfoamele non-Hodgkin (LNH), focarul primar tumoral se dezvoltă mai frecvent în ganglionii limfatici, însă peste 40% de cazuri debutul poate fi extranodal (tractul gastrointestinal, inelul Waldeyer, țesuturile moi, encefalul ș. a.).

Ganglionii limfatici afectați sunt de diferite dimensiuni, indolori, neaderenți la țesuturile adiacente. Tabloul clinic al afectării extranodale este în funcție de localizare, de dimensiuni și nu diferă de manifestările clinice ale unei tumori maligne a organului respectiv. Hemoleucograma în majoritatea cazurilor este fără schimbări. Modificări au loc doar în caz de afectare a măduvei oaselor cu leucemizare sau complicații autoimune. În LNH indolente se va constata leucocitoză cu limfocitoză, iar în LNH agresive – leucocitoză cu celule blastice. Nivelul leucocitelor atât în LNH indolente, cât și în LNH agresive nu va corela cu dimensiunile componentului tumoral, cel din urmă fiind mai mare.

Diagnosticul se stabilește în baza biopsiei ganglionului limfatic cu cercetarea histologică, imunohistochimică și citogenetică.

LEUCEMIILE ACUTE ȘI CRONICE (LIMFOCITARĂ CRONICĂ, MIELOIDĂ CRONICĂ, MONOCITARĂ CRONICĂ)

Leucemia este un proces malign ce se dezvoltă din celulele hematopoietice situate în măduva oaselor. În leucemiile acute (LA), substratul morfologic îl constituie celulele blastice care își pierd capacitatea de maturizare, iar în leucemiile cronice substratul morfologic îl constituie celulele mature și în stare de maturizare, deoarece își păstrează capacitatea de diferențiere.

Manifestările clinice ale leucemiilor sunt diverse, în funcție de tipul leucemiei.

În LA deosebim: sindromul anemic (dispnee, astenie, vertije, paliditatea tegumentelor), hemoragic (peteșii, echimoze, diverse hemoragii), complicațiilor infecțioase și sindromului proliferativ (limfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie, neuroleucemie, hiperplazie gingivală ș.a.)

Diagnosticul LA este stabilit în baza cercetării:

1. Hemoleucogramei (anemie, trombocitopenie, iar leucocitele pot fi scăzute, normale sau majorate, prezența celulelor blastice).
2. Măduvei oaselor (punctatul medular – celule blastice >25%, trepanobiopsie unde se determină infiltrare cu celule blastice).
3. Citogenetice.

În leucemia limfocitară cronică (LLC), limfadenopatia, hepatosplenomegalia va corela cu gradul de dezvoltare a maladiei și cu numărul de leucocite.

Diagnosticul LLC este stabilit în baza cercetării:

1. Hemoleucogramei (leucocitoză cu limfocitoză – limfocite mature, umbrele Gumprecht, anemie, trombocitopenie de origine metaplastică și/sau autoimună).
2. Măduvei oaselor (punctatul medular, trepanobiopsie unde se determină infiltrare cu limfocite mature).
3. Citogenetice (deleția brațului lung 13q-, 11q-, 17q-, 6q-).

În leucemia mieloidă cronică (LMC), splenomegalia este caracteristică acestei maladii care corelează cu stadiul maladiei și numărul de leucocite. Limfadenopatia este rar întâlnită și poate fi în faza acută a bolii.

Diagnosticul LMC este stabilit în baza cercetării:

1. Hemoleucogramei (leucocitoza din contul granulocitelor mature și în stare de

maturizare. În faza acută – anemie, trombocitopenie, în leucogramă – celule blastice).

2. Citogenetice (cromozomul Ph 9:22).

În leucemia monocitară cronică (LMnC), limfadenopatia se dezvoltă doar în 13% din cazuri.

HEPATOSPLENOMEGALIA

Hepatosplenomegalia va corela cu gradul de dezvoltare a maladiei.

Diagnosticul LMnC este stabilit în baza cercetării:

1. Hemoleucogramei (leucocitoză din contul monocitelor, în forma mielomonocitară pot fi prezente mielocite, metamielocite, anemie, trombocitopenie).
2. Măduvei oaselor (punctatul medular, trepanobiopsie unde se determină hiperplazie mieloidă difuză, monocitoză).
3. Citogenetice.

HISTIOCITOZA MALIGNĂ

Histiocitoza este o boală proliferativă, caracterizată prin acumularea și infiltrarea monocitelor, macrofagelor și celulelor dendritice în țesuturile afectate ce duce la majorarea lor în dimensiuni – limfadenopatii, hepatomegalie, splenomegalie și afectare cutanată. Este determinată de proliferarea histiocitelor anormale, cu intensă activitate macrofagică, în structura ganglionilor. Deseori sunt prezente semnele de intoxicație generală. În caz de infiltrare a măduvei oaselor se va dezvolta anemia, trombocitopenia și leucopenia de geneză metaplastică.

Diagnosticul

1. Hemoleucograma (pancitopenie, VSH majorată).
2. Biopsia ganglionilor limfatici.

METASTAZE DE CANCER

Metastaza reprezintă diseminarea celulelor canceroase din focarul tumoral primar și formarea noilor colonii de celule tumorale la distanță în țesuturile invadate. Afectarea ganglionilor limfatici în acest caz este de caracter secundar. Metastazele de cancer în ganglionii limfatici se asociază cu manifestările clinice ale afectării organului de către tumoare. Particularitățile fizice ale ganglionilor limfatici majorați în urma metastazelor nu permit de a stabili diagnosticul definitiv.

Diagnostic

Biopsia ganglionului limfatic cu cercetarea histologică, imunohistochimică.

PARTICULARITĂȚILE ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL AFECȚIUNILOR BENIGNE ALE GANGLIONILOR LIMFATICI

HIPERPLAZIA REACTIVĂ A GANGLIONULUI LIMFATIC

Hiperplazia reactivă a ganglionului limfatic este una secundară unui proces infecțios regional și reprezintă cea mai frecventă formă de limfoproliferare benignă. În ganglionii limfatici regionali, agentul cauzal este stopat de macrofage. Particularitățile fizice ale ganglionilor limfatici majorați în urma hiperplaziei reactive nu permit de a stabili diagnosticul definitiv. Ganglionii reactivi sunt constatați în regiunea procesului infecțios și lipsește o consecutivitate în apariția lor. Pe parcurs, dimensiunile ganglionilor limfatici se micșorează total sau parțial, fără a avea o tendință de creștere.

Diagnostic

1. Monitorizarea în dinamică.
2. La necesitate (tendința de creștere) – biopsia ganglionului limfatic.

MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Este o infecție cauzată de virusul Epstein-Barr ce se transmite prin fluidele corporale, în special prin salivă, având termenul de incubare de 30-50 de zile. Debutul maladiei este brusc prin febră, dureri în gât, anorexie. La examenul obiectiv se constată semne de inflamare a amigdalelor palatine, majorarea ganglionilor limfatici, splenomegalie, hepatomegalie. În hemoleucogramă pot fi prezente leucocitoză cu limfocitoză (limfocitele cu citoplasma abundentă bazofilă), uneori trombocitopenie și anemie hemolitică.

Diagnostic

Cercetarea serologică pentru depistarea anticorpilor antivirus Epstein-Barre tip IgM.

INFECȚII BACTERIENE

Tabelul 30.1

Infecții bacteriene		
Bacteria	Tablou clinic	Diagnostic
<i>Streptococcus pyogenus</i>	Tonsilofaringită, majorarea ganglionilor limfatici submandibulari	1. Hemoleucograma (leucocitoză cu neutrofilie). 2. Izolarea streptococului de pe amigdale, din sânge. 3. Antistreptolizina O >200U.
<i>Stafilococcus aureus</i>	Durere, hiperemia pielii, impetigo, limfadenopatie regională	1. Hemoleucograma (leucocitoză cu neutrofilie). 2. Izolarea stafilococului de pe piele, plagă.

Bacteria	Tablou clinic	Diagnostic
<i>Francisella tularensis</i>	Poate apărea în urma mușcăturii sau zgârâiturii animalelor	1. Hemoleucograma (leucocitoză cu neutrofilie) 2. PCR 3. Citologia din ganglionul limfatic sau plagă 4. Test fluorescent cu anticorpi
<i>Yersinia pestis</i>	Limfadenopatie, splenomegalie, pneumonie, pustule cutanate	1. Cercetarea bacteriologică a lichidelor 2. Cercetarea serologică 3. Test fluorescent cu Anticorpi
<i>Treponema pallidum</i>	Șancrul, iritații pe palme, tălpi, febră, dureri musculare, limfadenopatie	1. Cercetarea serologică 2. Cercetarea microscopică 3. Test fluorescent cu anticorpi 4. RPR (test rapid)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Febră, astenie, dureri în gât, prezența de false membrane alb-sidefii consistente pe amigdale, limfadenopatie submandibulară, cervicală	1. Examenul microscopic al coloniilor 2. RHPI test serologic

HIV/SIDA

Virusul imunodeficienței umane face parte din grupul de retrovirusuri ce distrug celulele limfoide CD4.

Manifestările clinice sunt diverse, în funcție de faza evoluției maladiei. Cele mai frecvente simptome la debutul bolii, cunoscute prin triada clasică: dureri în gât, febră, erupție roșie – pot dura aproximativ trei săptămâni. În perioada viremiei, pe fonul stării generale bune, se pot dezvolta transpirații nocturne, limfadenopatii generalizate, de 1-2 cm, persistente timp de câteva luni.

Diagnostic

1. Cercetarea serologică pentru HIV (ELISA sau testul rapid), urmate de testul de confirmare
2. Determinarea numărului limfocitelor CD4

Infecții protozoice (toxoplasmoza)

Este o boală infecțioasă, al căreia agentul patogen este un *Toxoplasma gondii*.

Manifestările clinice sunt reprezentate prin dezvoltarea unui sindrom pseudo-gripal, dureri musculare mai bine de o lună, majorarea ganglionilor limfatici. Forma severă poate provoca leziuni cerebrale, oculare: reducerea vizibilității, dureri la lumina puternică, înroșirea ochiului ș.a.).

Diagnostic

1. Cercetarea serologică (IgG sau IgM)
2. Cercetarea microscopică cu vizualizarea parazitului în secțiunile de țesut colorate

INFECȚII CU MICOBACTERII

TUBERCULOZA

Limfadenita tuberculoasă este cea mai frecventă formă de tuberculoză extrapulmonară, după pleurezie. Este o maladie contagioasă provocată de *Micobacteria tuberculozei*, numită și bacilul Koch. Se dezvoltă preponderent la copii și adulții cu vârsta cuprinsă între 20-40 de ani cu patologii concomitente (imunodeficiențe, diabet zaharat). În procesul patologic sunt incluși unul sau mai mulți ganglioni limfatici, preponderent cervicali și supraclaviculari. Inițial, pielea din regiunea ganglionului limfatic afectat este intactă, ulterior se dezvoltă fistule persistente. Sunt prezente și semnele generale de intoxicare precum: scădere ponderală, transpirații nocturne.

Diagnostic

1. Puncția ganglionului limfatic cu studierea microbiologică
2. Biopsia ganglionului limfatic (granulom epitelioid și din celule mari cu mase cazeoase)
3. PCR

LEPRA

Este o boală infecțioasă cauzată de *Mycobacterium leprae*. Se transmite prin contact direct cu secrețiile și excrețiile pacientului. Debutul este lent, perioada de incubație este de 3-5 ani. Afectează inițial pielea, ulterior sistemul nervos periferic.

Tabloul clinic se manifestă prin: inflamarea cronică a pielii, succedată de îngroșarea acesteia, pigmentarea pielii, căderea sprâncenelor, deformarea nasului, parestezii și paralizii, orbire, limfadenopatie.

Diagnosticul se stabilește în baza:

1. Cercetărilor serologice
2. Cercetărilor bacterioscopice
3. Histologiei pielii

BOLI IMUNOPROLIFERATIVE

SARCOIDOZA

Este o granulomatoză multisistemică. Se dezvoltă cel mai frecvent la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani.

Manifestările clinice sunt relevante ca rezultat al afectării pielii, plămânilor, ochilor. Vor fi prezente dispneea, sindromul pseudogripal (frisoane, artralгии, mialгии), pete sau noduli roșii-vioacei dureroși, iritarea ochilor cu lăcrimare, majo-

rarea ganglionilor limfatici submandibulari, cervicali, purpura reumatoidă (dureri și tumefieri la nivelul articulațiilor mâinilor și gleznelor).

Diagnosticul se stabilește în baza:

1. Cercetărilor imagistice (RX, CT, USG) ce vor decela prezența ganglionilor limfatici majorați în dimensiuni.
2. Biopsia ganglionului limfatic.
3. Majorarea valorilor angiotensin-convertazei (ACS).
4. Examenul oftalmoscopic.

COLAGENOZELE

Colagenozele reprezintă un grup de boli caracterizate prin afectarea progresivă, lentă a tuturor componentelor țesutului conjunctiv (fibre, celule, substanța intercelulară), precum și a pereților vasculari ce pot afecta diferite organe și sisteme (pielea, membranele, articulațiile, pleura, pericardul, inima, rinichiul, plămâni). Artrita reumatoidă, lupusul eritematos de sistem, sclerodermia, dermatomiozita și periartereita nodulară sunt cele mai frecvente colagenoze. Majorarea numărului de plasmocite și de celule reticulare în măduva oaselor, în ganglionii limfatici, în splină reprezintă mecanismul patogenetic de bază al măririi în dimensiuni a țesutului limfatic și al pancitopeniei din sângele periferic.

Diagnosticul se stabilește în baza:

1. Cercetărilor complexelor imune specifice fiecărei maladii (anticorpi antinucleari).
2. Celulelor lupice.
3. Factorului reumatoid.
4. Hemoleucogramei (pancitopenie).

LIMFADENOPATIA POSTVACCINALĂ

Limfadenopatia se dezvoltă cel mai frecvent după vaccinarea cu vaccinul anti-rujeolic viu atenuat, DTP, antituberculoză (BCG). Ganglionii limfatici (unul sau mai mulți) se pot majora în dimensiuni, aproximativ cu 1,5 cm. Vor fi majorați ganglionii limfatici regionali administrării vaccinului. Limfadenopatia este rezultatul afectării lor de agentul viu din componența vaccinului.

LIMFADENOPATIA MEDICAMENTOASĂ

Pot provoca limfadenopatie și unele medicamente, în special cele uleioase: anti-convulsivantele, antibioticele, sulfamidele. În aceste cazuri, pacienții pot prezenta simptome de alergie. Limfadenopatia regresează la suspendarea preparatului medicamentos.

LIMFADENOPATIA ÎN AMILOIDOZĂ

Amiloidoza este o afecțiune metabolică incurabilă, caracterizată prin depunerea de proteine fibroase, insolubile, denumite amiloid, la nivelul diferitor organe și

țesuturi. Afectează cel mai frecvent rinichii, inima, sistemul nervos, ficatul și tractul digestiv, inclusiv ganglionii limfatici. Simptomele și severitatea amiloidozei depind de organele și de țesuturile afectate.

Diagnosticul se stabilește în baza:

1. Biopsiei tisulare de amiloid.
2. Electoforezei proteice.
3. Testelor genetice pentru mutațiile genei transtiretină (TTR).

LIMFADENOPATIA ÎN MALADIA GAUCHER

Este o maladie genetică determinată de deficitul β -glucocerebrozidazei, care duce la acumularea substratului metabolic nedegradat în lizozomii celulelor macrofage. În tabloul clinic sunt prezente splenomegalia, hepatomegalia, osalgii, limfadenopatii, retard în creștere, sindromul anemic, sindromul hemoragic.

Diagnosticul se stabilește în baza:

1. Hemoleucogramei (anemie, trombocitopenie).
2. Medulogramei (prezența celulelor Gaucher).
3. Metodei imagistice (prezența splenomegaliei, hepatomegaliei, limfadenopatiei, afectări osoase).
4. Testul picăturii de sânge uscate pe hârtie.
5. Dozarea enzimatică.
6. Genotiparea (gena GBA).

LIMFADENOPATIA ÎN MALADIA NIEMANN-PICK

Este o boală lizozomală caracterizată prin deficitul sfingomielinazei cu acumularea de colesterol (HDL) în toate celulele, preponderent în splină, în ficat, în plămâni, în piele, în ganglionii limfatici, măduva oaselor cu dezvoltarea insuficienței acestor sisteme de organe. Se manifestă prin hepatomegalie cu insuficiență hepatică, splenomegalie, limfadenopatie, xantoame, ataxie, demență ș.a.

Diagnosticul se stabilește în baza:

1. Hemoleucogramei (anemie, trombocitopenie).
2. Medulogramei (prezența celulelor Niemann-Pick).
3. Biopsei pielii.
4. Genotipări.
5. Dozării enzimaticice.

Pentru diagnosticul diferențial al limfadenopatiei periferice este propus algoritmul „**CHICAGO**”:

- **C**- cancer (limfoame, leucemii, metastaze de cancer)
- **H**- hiperplazii reactive, postmedicamentoase, postvaccinale
- Infecții virale, bacteriene, protozoice, micobacterii
- **C**- colagenoze
- Boli cu sindrom limfoproliferativ atipic (Castelman)
- **G**- granulomatoze (histioplasmatoze, criptococoză, berilioză, boala zgârieturii de pisica)
- **O**- others (altele).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abdullah A. Abba, Mohamed Z Khalil. Clinical approach to Lymphadenopathy. *Annals of Nigerian Medicine*. 2012 1(6): 11-17.
2. Arthur W. Lambert, Diwakar R. Pattabiraman, and Robert a. Weinberg. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell* 2017;168(4): 670-691.
3. Benjelloun A., Darousacsi Y., Zakaria Y. et all. Lymph nodes tuberculosis: a retrospective study on clinical and therapeutic features. *Pan Afr Med J*. 2015; 20: 65.
4. Bhatia R, Gautam SK, Cannon A. et-all. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2019 Jan 8:10.1007/s10555-018-09775-0.
5. Vova A., Borisov V. Lymphadenopathy syndrome in therapeutic practice. В помощь войсковому врачу. 2013. 14-19.
6. Heidi L. Gaddey, MD, and Angela M. Riegel, DO. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016; 94(11): 896-903.
7. Mereuță I., Corcimar I. Limfadenopatiile și importanța lor în vigilența oncologică. *Info-Med*. 2016. 2(28): 6-18.