TRATAT

DE PNEUMOLOGIE

PENTRU MEDICII REZIDENȚI



Sub redacția

Cristian Oancea

Ovidiu Fira-Mlădinescu

Voicu Tudorache

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2021

Editura „Victor Babeş”
Piaţa Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timişoara
Tel./ Fax 0256 495 210
e-mail: *evb@umft.ro*
www.umft.ro/editura

Director: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Referent ştiinţific: Prof. univ. dr. Lucian Petrescu

Colecţia: HIPPOCRATE

Indicativ CNCSIS: 324

© 2021 Toate drepturile asupra acestei ediţii sunt rezervate.
Reproducerea parţială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă şi se va sancţiona conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-225-6

Sursa foto copertă: *Spirometrie, 1854. Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, Volume 1; Volume 5. Wintrich MA, Virchow R, Von Bamberger H. 1854.*

Autori (în ordine alfabetică):

1. **Bălă Gabriel, medic rezident pneumolog**
2. **Bertici Nicoleta, Șef de Lucrări, medic primar pneumolog**
3. **Birhac Dragoș, Asistent Universitar, medic primar chirurgie toracică**
4. **Burlacu Ovidiu, Șef de Lucrări, medic primar chirurgie toracică**
5. **Ciucă Ioana, Șef de Lucrări, medic primar pediatru**
6. **Crișan Alexandru, Conferențiar Universitar, medic primar boli infecțioase**
7. **Crișan Alexandru Florian, Asistent Universitar asociat, kinetoterapeut respirator**
8. **Fira-Mlădinescu Ovidiu, Conferențiar Universitar, medic primar pneumolog**
9. **Frenț Ștefan, Șef de Lucrări, medic primar pneumolog**
10. **Hogea Elena, Conferențiar Universitar, medic primar medicină de laborator**
11. **Hogea Patricia, medic rezident pneumolog**
12. **Laza Ruxandra, Șef de Lucrări, medic primar boli infecțioase**
13. **Lupu Maria Alina, Asistent Universitar, medic primar medicină de laborator**
14. **Manolescu Diana, Șef de Lucrări, medic primar radiolog**
15. **Marc Monica, Șef de Lucrări, medic primar pneumolog**
16. **Mariţescu Adelina, kinetoterapeut respirator**
17. **Mihăicuță Ștefan, Șef de Lucrări, medic primar pneumolog**
18. **Mihuța Camil, medic rezident pneumolog**
19. **Oancea Cristian, Profesor Universitar, medic primar pneumolog**
20. **Olariu Tudor Rareș, Profesor Universitar, medic primar medicină de laborator**
21. **Păduraru Ana Alexandra, medic rezident medicină de laborator**
22. **Păpurică Marius, Conferențiar Universitar, medic primar anestezie și terapie intensivă**
23. **Păuncu Elena, Profesor Universitar, medic primar medicina muncii**
24. **Pescaru Camelia, Asistent Universitar, medic primar pneumolog**
25. **Petrache Ioan, Asistent Universitar, medic primar chirurgie toracică**
26. **Pop Liviu-Laurențiu, Profesor Universitar, medic primar pediatru**
27. **Popescu Florina Georgeta, Șef de Lucrări, medic primar medicina muncii**
28. **Porojan-Suppini Noemi, Asistent Universitar, medic specialist pneumolog**
29. **Socaci Adriana, medic primar pneumolog**
30. **Țiplea Cosmin, medic specialist pneumolog**
31. **Trăilă Daniel, Asistent Universitar, medic primar pneumolog**
32. **Trușculescu Ana Adriana, Asistent Universitar, medic specialist pneumolog**
33. **Tudorache Emanuela, Șef de Lucrări, medic specialist pneumolog**
34. **Tudorache Voicu, Profesor Universitar, medic primar pneumolog**
35. **Vastag Zsolt, medic rezident pneumolog**

Cuprins

PREFAȚĂ **6**

1. ANAMNEZA ŞI EXAMENUL FIZIC AL PACIENTULUI CU PATOLOGIE RESPIRATORIE. ELEMENTE DE ANATOMIE FUNCȚIONALĂ **7**
Noemi Porojan-Suppini, Emanuela Tudorache 7

2. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ PULMONARĂ **23**
Ovidiu Fira-Mlădinescu, Noemi Porojan-Suppini 23

3. METODE DE INVESTIGAȚIE IMAGISTICĂ A PATOLOGIEI PULMONARE **42**
Diana Manolescu 42

4. NOȚIUNI DE BRONHOLOGIE **60**
Emanuela Tudorache, Patricia Hogea 60

5. DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII **69**
Alexandru Crișan, Elena Hogea 69

6. RĂSPUNSUL IMUN NORMAL ȘI DEVIAT CU IMPLICAȚII ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE **77**
Laza Ruxandra, Alexandru Crișan 77

7. ASTMUL BRONŞIC AL ADULTULUI **97**
Voicu Tudorache, Camil Mihuța 97

8. BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ **114**
Voicu Tudorache, Camil Mihuța 114

9. CORDUL PULMONAR CRONIC **132**
Voicu Tudorache, Camil Mihuța 132

10. INFECȚII DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR ȘI INFERIOR **143**
Cristian Oancea, Voicu Tudorache, Patricia Hogea 143

11. COVID-19, O NOUĂ ERĂ ÎN PATOLOGIA INFECȚIILOR **164**
Voicu Tudorache, Cristian Oancea, Diana Manolescu, Emanuela Tudorache 164

12. ABCESUL PULMONAR **176**
Cristian Oancea, Emanuela Tudorache 176

13. PARAZITOZE CU AFECTARE PULMONARĂ **183**
Tudor Rareș Olariu, Ana Alexandra Păduraru, Maria Alina Lupu 183

14. CHISTUL HIDATIC PULMONAR **192**
Patricia Hogea, Cristian Oancea 192

15. PATOLOGIA MICOTICĂ PULMONARĂ **196**
Maria Alina Lupu, Ana Alexandra Păduraru, Tudor Rareş Olariu 196

16. PATOLOGIA RESPIRATORIE LA IMUNODEPRIMAȚI **225**
Voicu Tudorache 225

17. BRONŞIECTAZIILE, NON FIBROZĂ CHISTICĂ **235**
Voicu Tudorache, Cosmin Țiplea 235

18. FIBROZA CHISTICĂ **247**
Cosmin Țiplea, Ioana Ciucă, Pop Liviu-Laurențiu 247

19. PLEUREZIILE 256
Ștefan Frenț 256

20. PATOLOGIA PLEURALĂ 278
Cristian Oancea, Vastag Zsolt 278

21. PATOLOGIA MEDIASTINULUI 284
Ovidiu Burlacu, Ioan Adrian Petrache 284

22. TUMORILE BRONHOPULMONARE BENIGNE 292
Camil Mihuța, Emanuela Tudorache 292

23. NEOPLASMUL BRONHOPULMONAR 298
Emanuela Tudorache, Gabriel Bălă 298

24. PATOLOGIA CONGENITALĂ PULMONARĂ 314
Ovidiu Burlacu, Ioan Adrian Petrache, Dragoș Brihac 314

25. TULBURĂRILE RESPIRATORII ÎN TIMPUL SOMNULUI 318
Ștefan Mihăicuță 318

26. PNEUMOPATIILE INTERSTIȚIALE DIFUZE 333
Daniel Trăilă, Ovidiu Fira-Mlădinescu 333

27. DETERMINĂRI PULMONARE ÎN COLAGENOZE 356
Nicoleta Bertici 356

28. SARCOIDOZA PULMONARĂ 365
Camelia Pescaru 365

29. TUBERCULOZA 379
Adriana Socaci 379

30. TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR 430
Noemi Porojan-Suppini, Voicu Tudorache 430

31. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE 447
Ovidiu Fira-Mlădinescu, Monica Marc 447

32. SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ARDS) 462
Marius Păpurică 462

33. EDEMUL PULMONAR ACUT 473
Ovidiu Fira-Mlădinescu, Zsolt Vastag 473

34. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ 484
Nicoleta Bertici 484

35. PATOLOGIA PULMONARĂ CU CARACTER PROFESIONAL 498
Voicu Tudorache, Florina Georgeta Popescu, Elena Păuncu 498

36. FUMATUL, MEDIUL ȘI STILUL DE VIAȚĂ 528
Monica Marc 528

37. REABILITAREA PULMONARĂ 542
Ana-Adriana Trusculeșcu, Adelina Mariţescu, Alexandru Florian Crișan 542

38. INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN BOLILE PULMONARE – "O NOUĂ FRONTIERĂ" 554
Diana Manolescu, Ana-Adriana Truşculescu 554

PREFAȚĂ

„Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenți”, apărut sub coordonarea profesorilor Oancea Cristian, Tudorache Voicu şi a conferențiarului Fira-Mlădinescu Ovidiu, nu reprezintă o simplă reeditare a Cursului de Pneumologie din 2013, ci o revizuire a conceptelor și introducerea de noi capitole, precum elemente de anatomie funcțională respiratorie, bronhologie, boli profesionale, infecția cu virusul SARS-CoV 2, inteligența artificială în diagnosticul imagistic etc.

Capitolele de patologie respiratorie (în număr de 38) sunt prezentate după șablonul clasic: definiție, epidemiologie, noțiuni de fiziopatologie, aspecte clinice și paraclinice, diagnostic pozitiv și diferențial, tratament, evoluție şi prognostic.

Complexitatea patologiilor expuse este simplificată prin oferirea datelor medicale bazate pe dovezi (EBM de tip 1A, cel mult 2B), evitând înșiruirea de ipoteze și studii alternative, prezentarea fiind una concisă și clară. Textul este completat cu imagini, figuri și tabele pentru o înțelegere plenară a expunerii. Toate acestea contribuie la o asimilare cât mai consistentă a materialului.

Distribuția capitolelor s-a realizat în funcție de aria de expertiză a autorilor. Astfel se explică caracterul interdisciplinar al acestui tratat (infecționiști, pediatri, medici de medicina muncii, medici de terapie intensivă, medici de medicină de laborator, chirurgi toracici, fiziokinetoterapeuți etc.).

Deși vizează în principal formarea medicilor rezidenți, tratatul prezintă numeroase proceduri noi, adăugând în același timp și o serie de informații în premieră ce pot fi de un real folos și medicilor specialiști.

Prof. Univ. Dr. Cristian Oancea

Conf. Univ. Dr. Ovidiu Fira-Mlădinescu

Prof. Univ. Dr. Voicu Tudorache

1. ANAMNEZA ȘI EXAMENUL FIZIC AL PACIENTULUI CU PATOLOGIE RESPIRATORIE. ELEMENTE DE ANATOMIE FUNCȚIONALĂ

Noemi Porojan-Suppini, Emanuela Tudorache

„EVERY MAN is …

like all other man,

…like some other man,

…like no other men”

(Kluckhohn C, Murray HA., Personality in Nature, Society and Culture., 1948)

I. Anamneza și examenul fizic al pacientului cu patologie respiratorie

Un istoric atent și complet, respectiv efectuarea unui examen clinic minuțios sunt atuurile unui bun clinician. Pentru un diagnostic corect, este importantă continuarea colectării informațiilor anamnestice, pe măsură ce acestea devin disponibile.

1. Simptome pulmonare majore:

Dispneea este descrisă de către pacient ca “lipsă de aer”, “senzație de sufocare”, “incapabilitate de a trage aer în piept”, “oboseală”. Conform ATS (American Thoracic Society) dispneea este o percepție subiectivă de disconfort respirator, variabilă în intensitate, constând în senzații distincte din punct de vedere calitativ.

Dispneea se poate evaluată prin Scala Borg sau mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale (Tabel 1) respectiv chestionare precum Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire. Poate fi cuantificată și în timpul unei sarcini fizice, prin testarea cardiopulmonară la efort (CPET).

Tabel 1. Scala Dispneei mMRC (Modified Medical Research Council)

0	Dispnee doar la efort fizic intens
1	Dispnee la mers susținut sau pe pantă ușoară
2	Dispneea împiedică mersul în același ritm cu un individ de aceeași vârstă sau impune opriri pe teren plat
3	Dispnee importantă care impune opriri după 100 m sau la câteva minute de mers pe teren plat
4	Dispnee severă la activități cotidiene (îmbrăcat)

Dispneea poate fi determinată de patologii cardiace, pulmonare, neuromusculare, metabolice, hematologice. În figura 1 este redat un algoritm de diagnostic pentru dispnee.

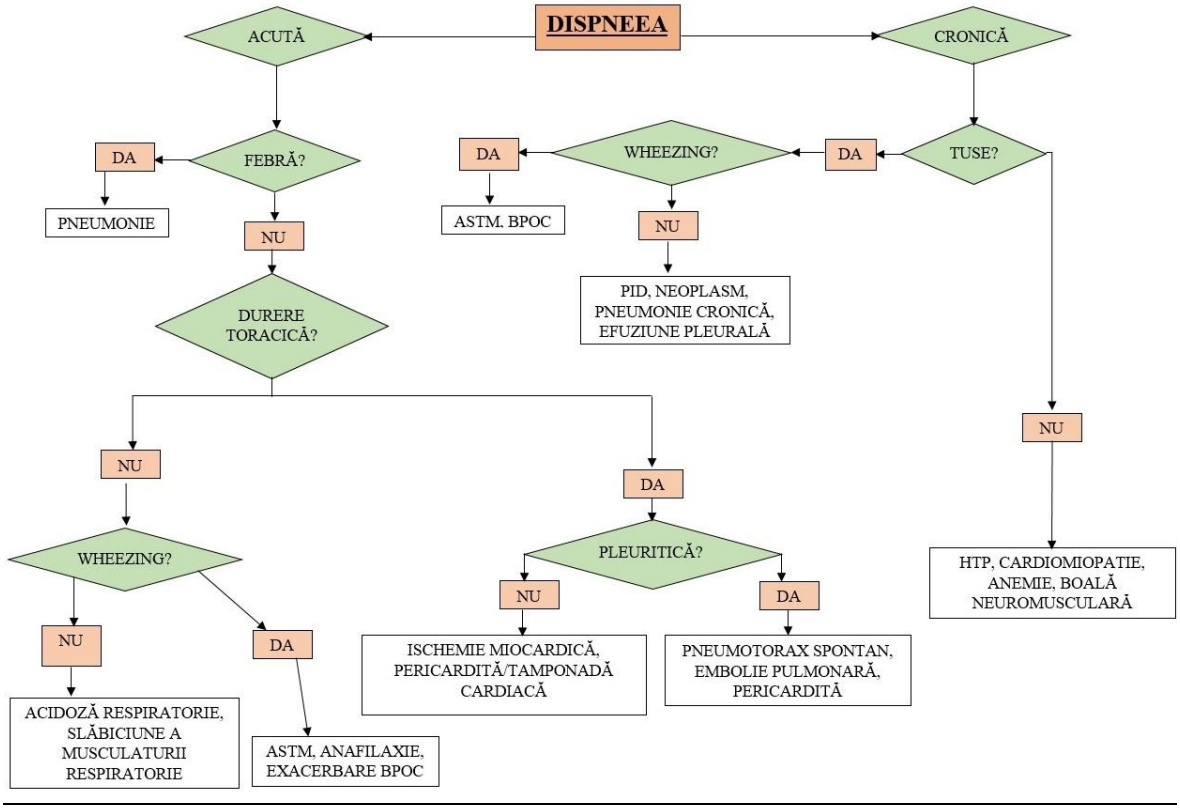


Figura 1. Algoritmul de diagnostic al dispneei

Legendă: PID – Pneumopatie interstițială difuză, HTP – Hipertensiune pulmonară

Tusea este un mecanism reflex esențial (expir brusc cu glota închisă), cu rol protector al căilor aeriene de substanțe nocive, și rol protector al plămânilor prin drenajul secrețiilor în exces. Pacienții cu un reflex de tuse deficitar, cum ar fi cei cu accident vascular cerebral sau Boală Parkinson, prezintă creștere a mortalității și a morbidității cauzate de riscul crescut de aspirație. În bolile pulmonare, tusea este rezultatul hipersensibilității nervilor aferenți vagali. Cea mai comună formă de tuse de cauză acută, este datorată infecției tractului respirator superior, în cadrul căreia diseminarea agenților patologici cauzatori este mai importantă decât beneficiul acesteia pentru pacient. În tusea cronică, frecvența și severitatea atacurilor de tuse poate provoca perturbări grave în viața pacientului. S-a constatat prin evaluarea calității vieții, că pacienții cu tuse cronică prezintă scoruri scăzute, similar cu ce s-a observat la pacienții cu afecțiuni precum cancerul și BPOC severă. În cazul pacienților cu tuse cronică, producția unor cantități moderate de spută nu modifică profilul de diagnostic. Eliminarea unor cantități mari de spută (aprox. 200 ml, o cană/zi) crește probabilitatea unui diagnostic de bronșiectazie. În evaluarea unui pacient cu tuse se acordă atenție deosebită următoarelor aspecte: dacă debutul este acut sau cronic, dacă este productivă sau nu, tipul și cantitatea sputei, simptomele asociate. Principalele cauze ale tusei sunt redate in figura 2.

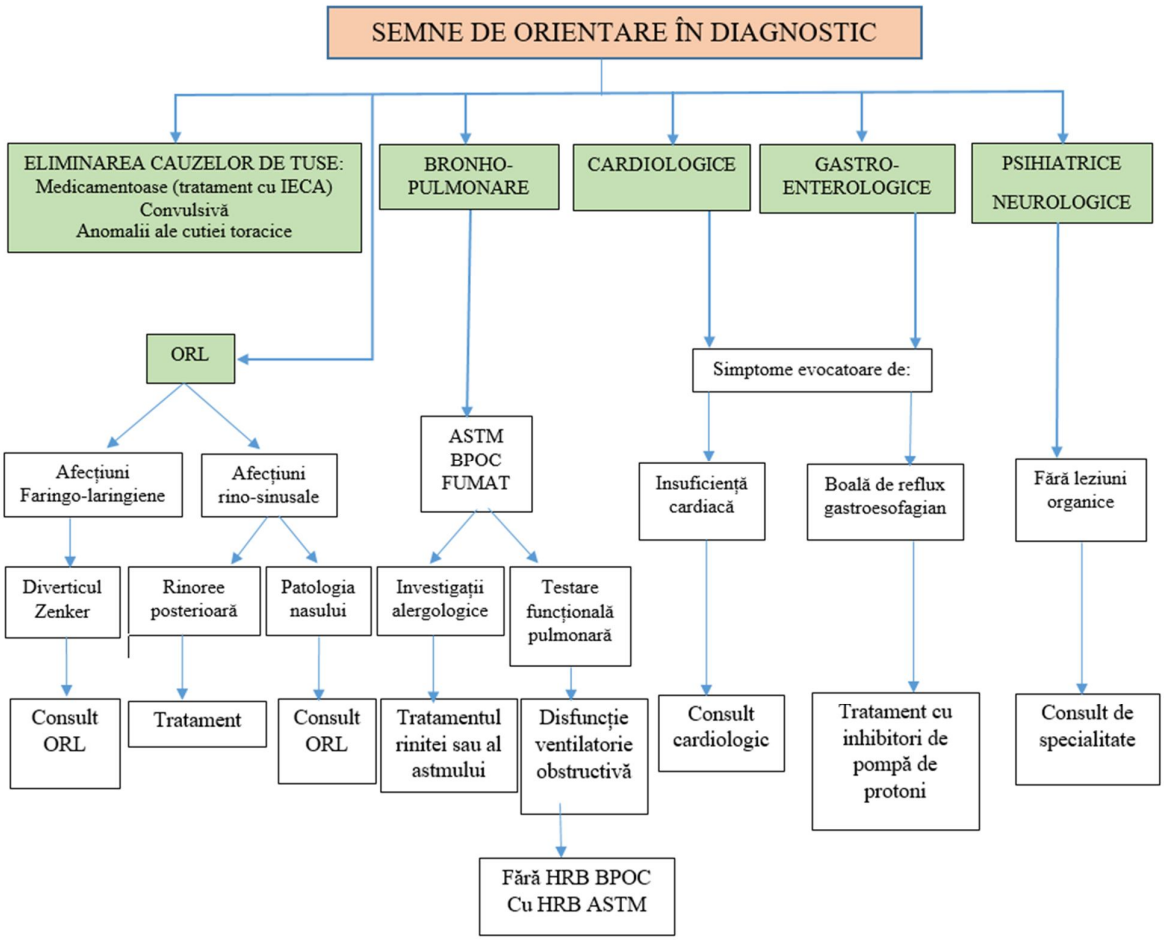


Figura 2. Algoritm de diagnostic al tusei
Legendă: HRB- hiperreactivitate bronșică, IECA- inhibitori de enzimă de conversie

Hemoptizia – eliminarea prin tuse, a unei cantități de sânge. Apărută de novo, necesită un examen amănunțit, incluzând examen tomografic, bronhosopie. Algoritmul de diagnostic al hemoptiziei este redat în figura 3.

Cantitativ hemoptizia poate fi: mică (sub 50 ml), medie (50-100 ml), mare (100-300 ml), masivă (peste 300 ml).

Diagnosticul diferențial se efectuează cu hematemeza (patologie digestivă, precedată de greață, culoare negru- în zaț de cafea, însoțită de conținut alimentar), respectiv cu epistaxisul posterior (precedat de gust sărat, eliminat pe gură fără efort de vomă, evidențiat la examen obiectiv pe peretele posterior al faringelui).

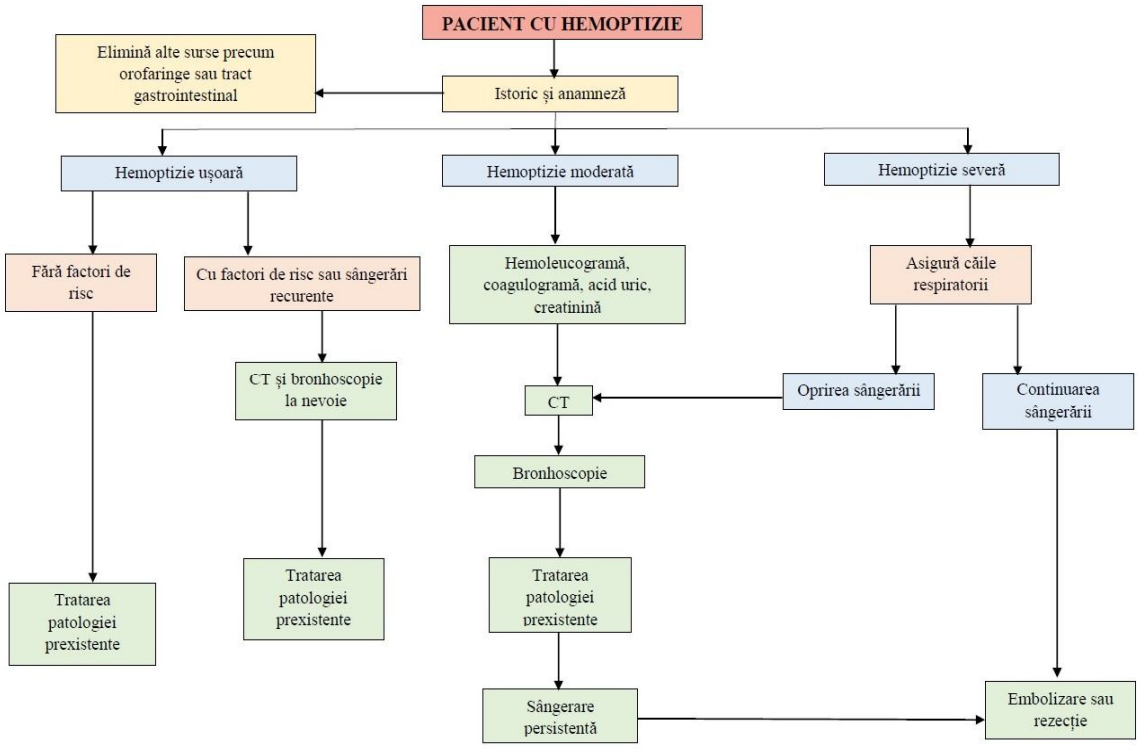


Figura 3. Algoritm de diagnostic al pacientului cu hemoptizie

Legendă: CT- computer tomograf

Durerea toracică este un simptom des întâlnit, şi unul din cele mai frecvente cauze de prezentare la medic. Evaluarea rapidă este esențială, astfel pot fi triate și gestionate corespunzător bolile care pun viața pacientului în pericol, cum ar fi durerile toracice cardiace, disecția de aortă și ruptura esofagiană. Întrebările adresate unui pacient cu durere toracică trebuie să reflecte caracterul, localizarea, radiația, severitatea, factorii exacerbatori şi amelioratori şi relația cu mișcarea (respirația sau tusea). Decizia clinică se poate completa cu investigații precum electrocardiograma, dozarea seriată a troponinelor, chestionare de durere. Un algoritm de diagnostic al durerii toracice este prezentat în figura 4.

Durerea de tip pleuritic este ascuțită, cu caracter de junghi și este agravată de mișcare sau respirația profundă. Frecvent este unilaterală, pe partea leziunii. Stetacustic se poate decela frecătura pleurală. Debutul brusc al acestui tip de durere poate fi sugestivă pentru embolia pulmonară, infarctul pulmonar sau pneumotoraxul, pe când debutul în decurs de ore este sugestiv pneumoniilor, pleureziilor. Debutul insidios apărea în empiem, patologie neoplazică, pleurezia tuberculoasă.

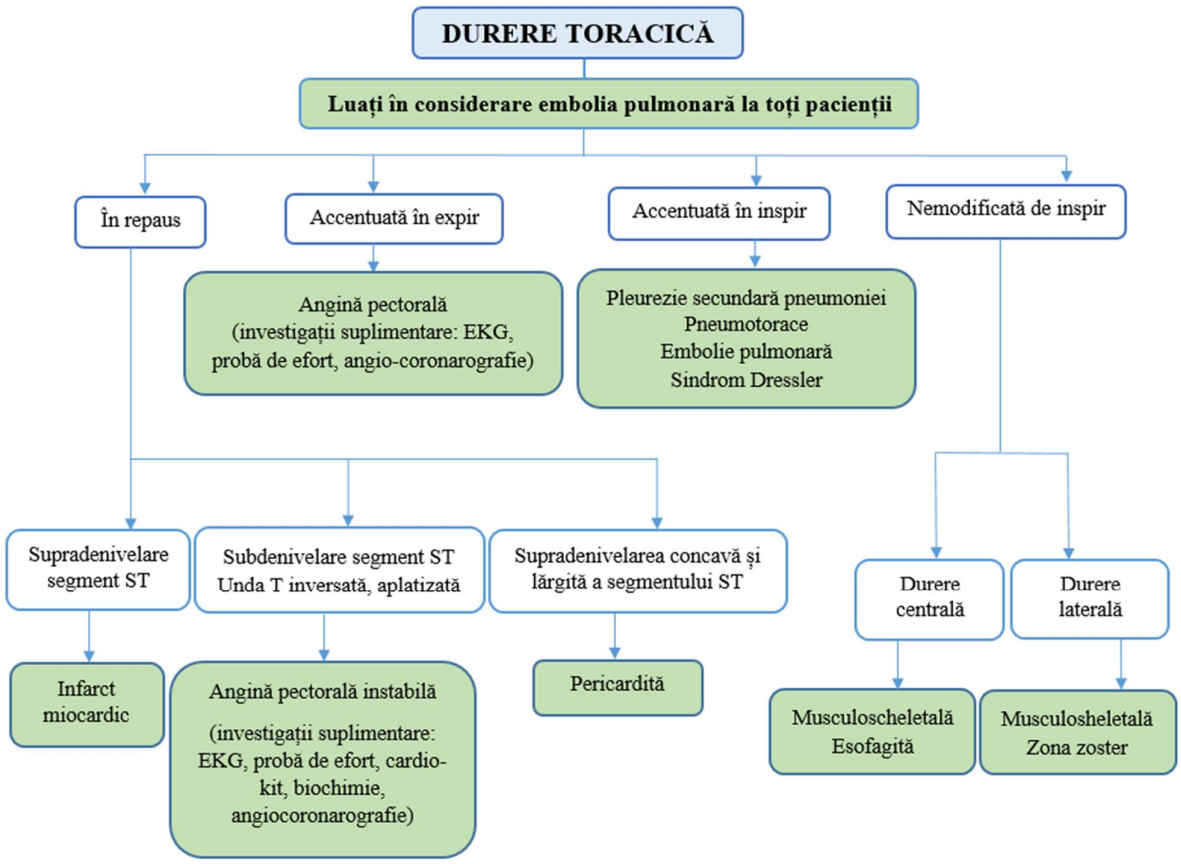


Figura 4. Algoritm de diagnostic al pacientului cu durere toracică

2. Antecedentele heredo-colaterale: istoricul familial aduce informații asupra bolilor genetice, precum fibroza chistică, deficiența de alfa 1-antitripsină, boala Rendu-Osler, Sindromul cililor imobili, etc. Poate fi identificată expunerea familială la boli contagioase precum tuberculoza.

3. Istoric de fumat, alte noxe: pacientul trebuie întrebat despre obiceiul fumatului, dacă a fumat vreodată. Dacă răspunsul este pozitiv, trebuie întrebat când a început să fumeze, când a sistat fumatul, cât a fumat, respectiv despre diferite forme de tutun și expunere în mediul de lucru sau domiciliu. În țările în curs de dezvoltare, aburii, fumul provenit din prepararea alimentelor în interior, încălzirea cu sobă cu lemne poate fi un factor de risc major pentru boli pulmonare, mai ales în rândul femeilor.

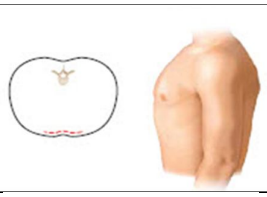
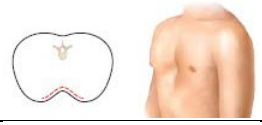
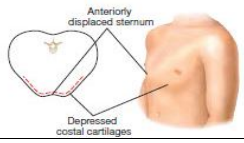
4. Medicație și Alergii: se va nota medicația completă a pacientului, posibile reacții alergice sau toxice apărute la aceste medicamente, și care au fost acestea. Consumul de băuturi alcoolice (tipul și cantitatea acestora).

5. Istoricul ocupațional: identificarea expunerii ocupaționale relevante, poate conduce la schimbarea locului de muncă, prevenind astfel distrucția pulmonară progresivă și ireversibilă.

6. Istoricul călătoriilor: domicilii anterioare în zone endemice pentru infecții fungice precum histoplasmoza sau coccidioidomicoză pot fi de ajutor în diagnostic. Un istoric de călătorii recente aduce în discuție posibilitatea contactării unor boli specifice anumitor zone geografice.

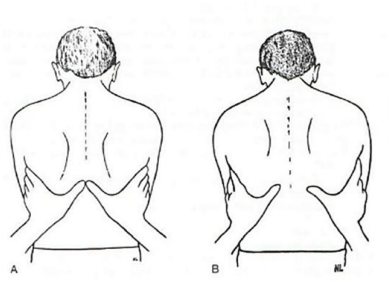
II. Examenul obiectiv al toracelui

Inspecția: la nivelul pielii și a țesuturilor moi: pot fi identificate cicatrici, modificări de culoare, edeme, formațiuni tumorale. Cele mai frecvent întâlnite deformări toracice sunt redate în tabelul 2.

Tabel 2. Deformări toracice	
Torace în butoi - aspect globulos (diametrul antero-posterior =1), unghiul xifoidian obtuz, umeri ridicați, gât scurt, fosele subclaviculare pline, coaste orizontalizate, spații intercostale lărgite; întâlnit în BPOC, AB	
Torace cu stern înfundat (de pantofar, pectus excavatum) – sternul înfundat în formă de pâlnie, inima este rotată și împinsă lateral	
Torace de pui (pectus carinatum)- sternul deplasat spre anterior, diametrul antero-posterior lărgit,	
Cifoscolioza toracică – curbura anormală a coloanei vertebrale, rotarea vertebrelor	

Palparea: este necesară pentru examinarea sânilor, ganglionilor limfatici, a deformărilor osoase (precum coasta cervicală, calcinoza subcutanată, scleroza multiplă).

Palparea ampliațiilor respiratorii



Bolnavul poziționat în ortostatism, medicul este situat în spatele bolnavului, cu palmele așezate pe peretele toracic al acestuia, formând două pliuri cutanate între coloana vertebrală a pacientului și cele două police ale medicului. În momentul inspirului, mâinile medicului se îndepărtează, pliurile cutanate dispar, iar în expir revin la poziția inițială (fig. 5).

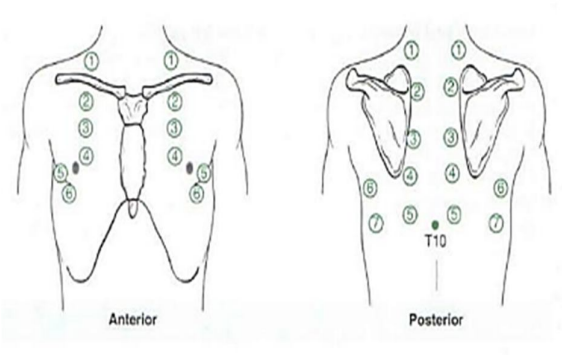
Figura. 5 Palparea ampliațiilor respiratorii: A. În expir; B. În inspir
Sursa: An Illustrated Guide For Respiratory System Examination, Dr. Farid Ghalli, 2016

Atunci când ampliațiile respiratorii sunt diminuate, pliurile rămân prezente și în inspir (apical: tuberculoză, neoplasm, pahipleurită; bazal: pleurezii, pneumotorax, pahipleurite, pneumonii, nevralgii).

Palparea freamătului pectoral: bolnavul poziționat în ortostatism sau șezând, medicul este situat în spatele bolnavului, cu palmele palpând simetric peretele toracic al acestuia în timp ce bolnavul va pronunța repetat 33 (treizeci și trei). Freamătul pectoral poate fi modificat în obstrucțiile bronșice, emfizem pulmonar, perete toracic gros, pleurezii, pneumotorax.

Percuția

Prin această tehnică se evaluează sonoritatea parenchimului pulmonar, prin crearea unor vibrații în țesuturi.



Manevra: mâna stângă a medicului se aplică pe toracele pacientului, cu degetele îndepărtate, mediusul se plasează în spațiul intercostal, paralel cu coastele, iar cu mediusul de a mâna dreaptă, îndoit se percută falanga mijlocie a mediusului stâng.

Figura 6. Situsurile percuției și auscultației pulmonare
Sursa: An Illustrated Guide For Respiratory System Examination, Dr. Farid Ghalli, 2016

Tabel 3. Percuția toracelui

Interpretarea percuției toracelui		
Hipersonoritate	Difuză	Perete toracic subțire, Emfizem pulmonar Pneumotorax
	Localizată	Caverne, Chiste evacuate, Abcese evacuate
Matitate	Lichidiană	Pahipleurită, Plurezie
	Condensare pulmonară cu bronhie liberă	Pneumonie, Infarct pulmonar, Atelectazie

Auscultația: aprecierea trecerii fluxului de aer prin arborele traheobronșic și parenchimul pulmonar. Manevra**:** bolnavul respiră adânc, cu gura deschisă. În tabelul 4 sunt redate principalele tipuri de respirație.

Tabel 4. Tipuri de respirație

Tipuri de respirație	Caracteristici	Cauze
Apnee	Pauze respiratorii prelungite	Stop cardiac
Respirația Biot	Respirație neregulată cu perioade lungi de apnee	Hipertensiune intracraniană
Respirația Cheyne-Stokes	Respirație neregulată, crește și scade în profunzime și frecvență, alternând cu perioade de apnee	Boli ale sistemului nervos central, insuficiență cardiac congestivă
Respirația Kussmaul	Respirație profundă și rapidă	Acidoza metabolică
Respirația sacadată	Inspir prelungit	Leziuni cerebrale
Respirația paradoxală	Deplasare parțială sau globală spre interior a grilajului costal în inspire, și spre exterior în expir	Traumatism toracic, paralizie diafragmatică, oboseală musculară
Respirația astmatică	Expir prelungit	Obstrucția căilor aeriene

Zgomotele respiratorii pot fi fiziologice, precum suflul tubar, respirația bronho-veziculară, murmurul vezicular (MV), respectiv patologice, precum modificarea murmurului vezicular și zgomote respiratorii supraadăugate.

A. Modificarea murmurului vezicular:

Respirația înăsprită este întâlnită în bronșiolite și în tahipnee.

Diminuarea MV: cauze obstructive (înalte: corpi străini, edem glotic asociat cu stridor, joase: BPOC, criza de astm bronșic, tumori endobronșice asociat cu wheezing); cauze restrictive: pneumonii, pneumopatii interstițiale difuze, modificări ale peretelui toracic (cifoscolioză), pleurezii mici, pneumothorax.

Abolirea MV: criză severă de astm bronșic cu bronhoplegie, atelectazie, pleurezie masivă, pneumotorax masiv, pahipleurită masivă.

B. Zgomote respiratorii supraadăugate: vom reda zgomotele respiratorii patologice și etiologia acestora în tabelul 5.

Tabel 5. Zgomote respiratorii patologice

<table>
<tr><th colspan="4">Raluri</th><th>Frecătura pleurală</th></tr>
<tr><td colspan="2">Raluri bronșice
-în ambii timpi ai respirației
-modificate de tuse</td><td colspan="2">Raluri bronho-aveolare
-prin barbotarea lichidului din alveole/bronhiole/cavități</td><td rowspan="3">-prin frecarea celor două foițe pleurale îngroșate; pe care s-a depus fibrină
- nu se modifică după tuse;
Apare în: pahipleurite, după evacuarea lichidului pleural, infiltrare carcinomatoasă.</td></tr>
<tr><td>Sibilante
-caracter de țiuitură</td><td>Ronflante
-caracter sforăitor</td><td>Crepitante
-la sfârșitul inspirului</td><td>Subcrepitante
-la începutul inspirului, în expir</td></tr>
<tr><td>Astm bronșic, BPOC.</td><td>Bronșite, Bronșiectazii, Neoplasm pulmonar, Corpi străini.</td><td>Pneumonii, Infarct pulmonar, Pneumopatii interstițiale difuze.</td><td>Bronhopneumonii, Stază pulmonară, Bronșite, Bronșiectazii.</td></tr>
</table>

În funcție de momentul apariției ralurile inspiratorii pot fi caracterizate astfel:

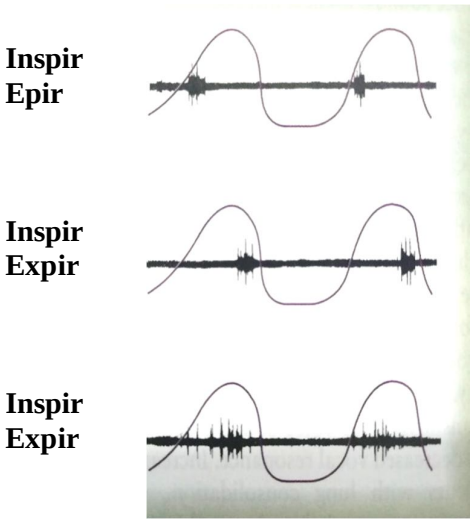


Figura 7. Raluri inspiratorii
Sursa: Egan's fundamentals of respiratory care, 8th ed.

III. Elemente de anatomie funcțională a bolnavului cu patologie respiratorie

Aparatul respirator este format din totalitatea organelor ce contribuie la realizarea schimburilor de gaze dintre organism și mediul extern, asigurând homeostazia acestora. În tabelul 6 sunt redate principalele funcții ale aparatului respirator.

Tabel 6. Funcțiile sistemului respirator

Funcția	Situsul efector
Controlul respirației	Centri respiratori, chemoreceptori periferici, nervii aferenți și eferenți
Pompă ventilatorie	Peretele toracic, pleura, musculatura respiratorie
Distribuția ventilației	Căile aeriene superioare și interioare, bronhiole
Distribuția sângelui	Artere și vene pulmonare, capilare
Schimbul gazos	Unitatea respiratorie terminal
Clearance și mecanisme de apărare	Escalatorul mucociliar, clearanceul alveolar, limfaticele pulmonare

1. Controlul respirației

Inervația plămânului este realizată de sistemul nervos vegetativ (centrul medular) prin plexul nervos pulmonar anterior și plexul nervos pulmonar posterior.

Inervația motorie reprezentată de sistemul nervos simpatic, mai exact de fibrele postganglionare, care asigură acțiunea bronhodilatatoare, vasodilatatoare, relaxarea musculaturii bronșice. În ceea ce privește activitatea parasimpatică (realizată de nervul Vag), aceasta determină bronhoconstricție, vasoconstricție, hipersecreție de mucus.

În anumite situații, controlul respirator voluntar poate depăși centrii respiratori de la nivelul trunchiului, comenzile pornind de la nivel cortical. Astfel de exemple sunt abținerea respirației, hiperventilația, cazuri în care pot apărea alterări ale gazelor sanguine. Alte exemple sunt tusea voluntară, cântatul, vorbitul, manevrele de măsurare ale capacității vitale.

Mecanoreceptorii peretelui toracic: sunt compuși din receptori de la nivelul fibrelor musculare și a tendoanelor, măsoară și modulează forțele generate de efortul inspirator.

***Mecanoreceptorii pulmonari*:** sunt de 3 tipuri: de *iritație* (localizați în epiteliu, produc bronhoconstrictie, tahipnee în contact cu noxe), de *întindere* (la nivelul musculaturii netede, răspund la modificări ale volumului pulmonar), *juxtacapilari* (la nivelul interstițiului peretelui alveolar, stimulați de edem, fibroză)

Chimioreceptorii: detectează modificări ale nivelului PaO2, PaCO2, pH-ului, trimit semnale centrilor respiratori pentru a corecta ventilația în cazul modificărilor în necesarul metabolic al organismului.

Tabel 7. Presiunile PaO2, PaCO2

	PaCO2 (mmHg)	**PaO2 (mmHg)**
Hipoventilație	80	40
Normal	**40**	**90**
Hiperventilație	20	115

Efectele modificării PaCO2 - dioxidul de carbon este cel mai important stimul chimic în reglarea respirației (ventilația pe minut crește odată cu nivelul CO_2). Chimioreceptorii de la nivelul circulației periferice și SNC detectează modificările și trimit semnale la nivelul centrilor respiratori aferenți, pentru a efectua corectarea ventilației. Capacitatea organismului de a depozita CO_2, depășește capacitatea de depozitare a oxigenului, astfel schimbări în dinamica ventilației vor apărea mai rapid și vor fi mai semnificative în cazul modificării nivelului PaO2.

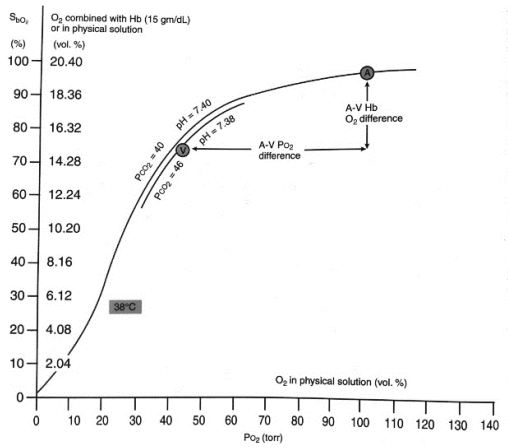
Oprirea completă a ventilației timp de 1 minut a unei persoane (respirație la nivelul aerului din cameră), va determina creșterea 6-10 mmHg a PaC02 și scăderea PaO2 cu 40-50 mmHg.

Efectele modificării PaO2 - modificarea PaO2 determină variația saturației hemoglobinei. Curba de disociație a hemoglobinei oxigenate exprimă raportul/corelația dintre saturația O2 și PaO2. Raportul nu este unul linear, ci formează o curbă în forma literei S. Platoul superior al curbei este relativ orizontal, astfel încât minime modificări ale PaO2 au un efect minim asupra saturației, indicând afinitatea crescută a hemoglobinei pentru oxigen. La valori ale PaO2 < 60 mmHg saturația scade dramatic. La acest nivel o minimă modificare a PaO2 determină scăderea marcată a afinității pentru oxigen (scăderea SaO2), din cauza eliberării unei cantități mari de oxigen la nivelul țesuturilor.

Se explică astfel de ce în practica clinică este necesară menținerea PaO2 > 60 mmHg. Așadar, pulsoximetria este o metodă ușoară, noninvazivă de determinare a saturației hemoglobinei, însă nu foarte acurată. Nivelul de oxigenare sanguină se determină acurat prin gazometria sanguină (parametrii ASTRUP).

Atunci când nu este posibilă determinarea repetată a PaO2 se poate aplica regula ”40-50-60/ 70-80-90”. Astfel, în condiții de pH, PaCO2 și Hb normale:

valori ale saturației în oxigen	*corespund cu valori ale PaO2*
70%,	*40 mmHg*
80%	*50 mmHg*
90%	*60 mmHg*



Punctul A – valoarea O2 din sângele arterial oxigenat la nivel pulmonar, punctul de „încărcare”. Punctul V – valoarea O2 din sângele venos de la nivelul țesuturilor, punctul de „descărcare”. Diferența în conținutul de oxigen dintre cele două puncte este echivalentă cu cantitatea de oxigen preluată de țesuturi in cadrul unui ciclu circulator sistemic.

Figura 8. Curba de disociere a oxigenului: axul x- nivelul plasmatic al PaO2, axul y- nivelul saturației hemoglobinei. Sursa: Egan's fundamentals of respiratory care, 8th ed.

Modificarea pH-ului - impactul modificării pH-ului asupra hemoglobinei oxigenate este denumit efectul Bohr. Pe curba disociației hemoglobinei, un pH scăzut (acidoză) determină deplasarea acesteia spre dreapta, iar un pH crescut (alcaloză) determina deplasarea spre stânga. Prin scăderea pH-ului, (deplasarea curbei spre dreapta), nivelul saturației pentru un anumit PaO2 scade. Invers, în cazul alcalozei saturația hemoglobinei pentru un anumit PaO2, crește.

Temperatura corporală - variațiile temperaturii pot, de asemenea, modifica curba de disociere a hemoglobinei oxigenate. Scăderea temperaturii corporale determină deplasarea curbei spre stânga, crescând afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. Odată cu creșterea temperaturii, curba este deviată spre dreapta, scăzând afinitatea hemoglobinei pentru oxigen.

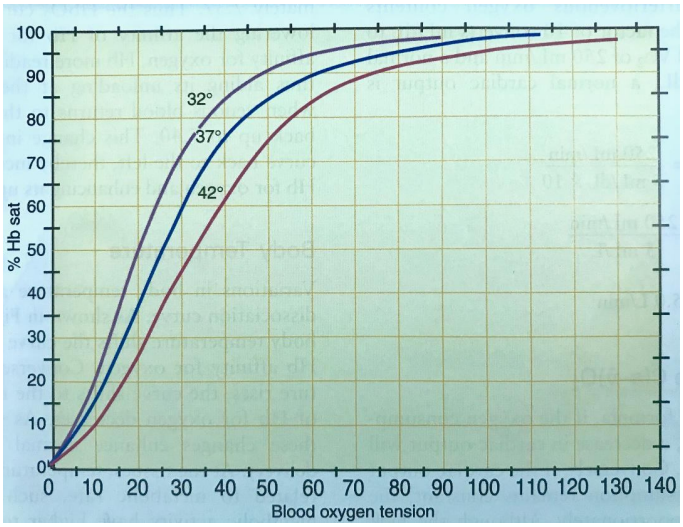
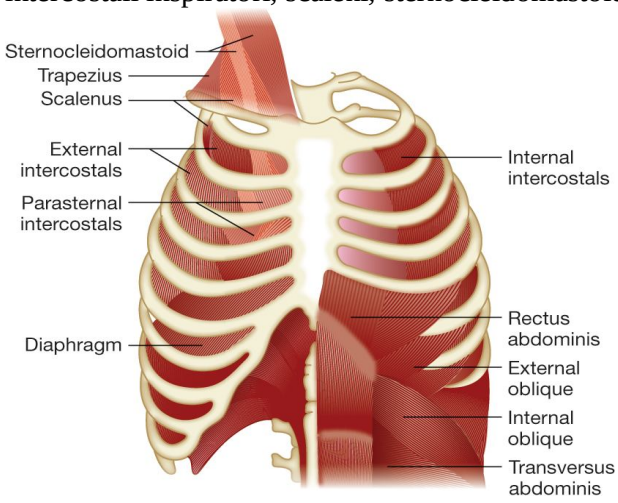


Figura 9. Curba de disociere a hemoglobinei: la un nivel al pH de 7.4 cu cât scade temperatura, cu atât hemoglobina reține mai bine oxigenul, menținând saturația crescută. Sursa: Egan's fundamentals of respiratory care, 8th ed.

2. Pompa ventilatorie

Este compusă din peretele toracic (coloana vertebrală, coaste, stern, conectate de ligamente și cartilaje), musculatura respiratorie și spațiul pleural.

Musculatura respiratorie este compusă din mușchii *inspiratori* (diafragm, mușchi intercostali inspiratori, scaleni, sternocleidomastoidieni).



- În condiții normale expirul nu necesită lucru activ al musculaturii (mușchii intercostali interni, musculatura peretelui abdominal), însă aceasta poate fi necesară în condiții patologice precum bolile obstructive.

- Oboseala mușchilor respiratori se traduce prin creșterea frecvenței respiratorii, respirații superficiale, tahipnee, creșterea PaCO2, ulterior acidoză respiratorie. În această situație, intrarea în funcție a musculaturii accesorii creează presiune negativă în torace, cu ascensionarea diafragmului, realizând *respirația paradoxală*..

Figura 10. Musculatura respiratorie
Sursa: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders,
5th Edition. Annals of the American Thoracic Society 2:3, 71-81.

Pleura: este o membrană seroasă ce alcătuiește învelișul plămânilor, este compusă din 2 foițe- pleura parietală (6 straturi) - conține numeroși receptori ai durerii, derivați din nervii musculaturii intercostale, iritarea acestora produce *durerea toracică pleuritică*; respectiv pleura viscerală (5 straturi). Cavitatea pleurală este un spațiu virtual, conține 1-15 ml lichid, cu rol în mecanica respirației.

3. Distribuția aerului

Căile aeriene superioare au rol în purificarea, încălzirea, umidificarea aerului:

Cavitatea nazală – este alcătuită din fosele nazale, despărțite prin septul nazal.

Faringele – are funcție digestivă și respiratorie.

Laringele – conține corzile vocale, cu rol în tuse (prin închiderea corzilor vocale și contracția musculaturii respiratorie și abdominală. Este un mecanism de clearance major pentru materialul colectat în căile aeriene mari, inițiat de terminațiile nervoase de la nivelul traheei și căilor aeriene mari).

Acest segment al căilor aeriene este colonizat cu germeni saprofiți, uneori germeni patogeni, care trecând de bariera glotică sunt responsabili de infecțiile de la acest nivel.

Căile aeriene inferioare includ traheea, bronhiile principale, bronhiole terminale, bronhiole respiratorii.

Traheea – începe de la baza gâtului, extinzându-se până la nivelul bifurcației bronhiilor principale, numită carină (lungime =10-12 cm). Este situată anterior esofagului, și posterior aortei. Este formată din 15-20 inele cartilaginoase incomplete, legate posterior prin benzi fibroase.

Bronhiile principale – la nivelul T4 (hilul pulmonar) traheea se bifurcă în cele 2 bronhii principale, care ulterior se ramifică, formând arborele bronșic. Structura acestora este asemănătoare cu a traheei, fibro-cartilaginoasă. Bronhia dreaptă este mai scurtă (2,5 cm), mai groasă, cu un traiect mai vertical, favorizând apariția *pneumoniilor de aspirație* pe această parte. Bronhia principală stângă este mai subțire și mai lungă (5 cm), cu un traiect mai orizontal. Receptorii iritanți de la acest nivel pot iniția reflexul de tuse, iar stimulii motori ai nervului vag provoacă bronhoconstricție și hipersecreție de mucus. Peretele bronhiilor principale este alcătuit din 4 tunici (vezi tabelul 8).

Tabel 8. Straturile (tunicile) bronhiilor principale

Stratul	**Elemente componente**	**Situații patologice**
Mucoasa	Ciliate-cilindrice, caliciforme (secreție de mucus), Dendritice, nediferențiate, neuro-ectodermice (secreție mediatori și hormoni)	Poate fi afectată de noxele inhalatorii, infecții, scăzând capacitatea de apărare a organismului Pot apărea tumori, corpi străini
Lamina Proprie	Elastină, colagen, vase sanguine, limfatice, fibre nervoase	
Submucoasa	Țesut glandular	
Segmentul fibro-cartilaginos	Fibre elastice, colagen, inel cartilaginous	Absența inelului cartilaginos, alterarea structurilor de la acest nivel determină traheobronhomalacie, modificarea calibrului și a traiectului bronhiilor = bronșiectazii.

- Arborele bronșic ia naștere prin diviziunea bronhiilor principale după cum urmează: lobare – segmentare – supralobulare – intralobulare – terminale. Bronhiolele terminale au un diametru sub 1 mm, alcătuite predominant din țesut muscular neted.

Până la acest nivel funcția lor principală este conducerea aerului. Se divid apoi in bronhiole respiratorii (acinoase, căptușite de celule epiteliale plate, pavimentoase, dispar la acest nivel celulele ciliate), care fac parte din zona intermediară, urmând apoi canalele alveolare, sacii alveolari, respectiv alveolele (300 mil. alveole). Acestea constituie suprafața respiratorie, aprox. 70 mp (mărimea unui teren de tenis)

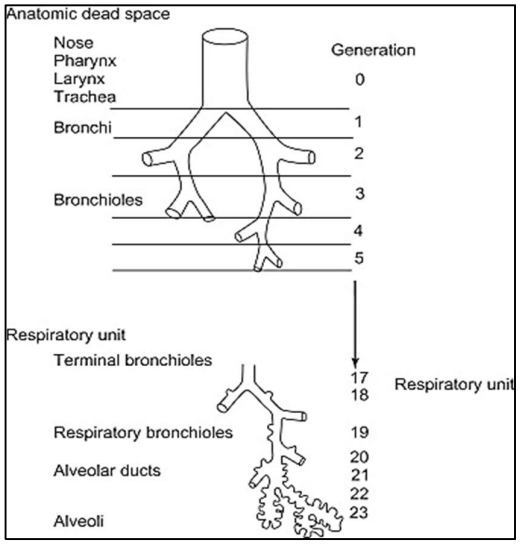
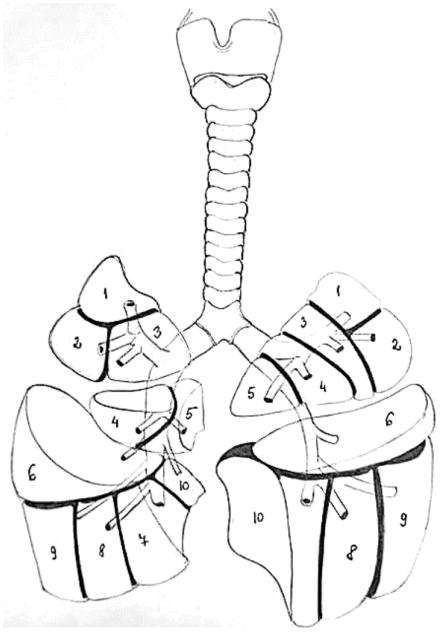


Figura 11. Arborizația pulmonară
Sursa: Quantitative Human Physiology 2d ed.,2017, p 623-632

- Segmentul pulmonar constituie unitatea morfologică și funcțională, fiind compus din mai mulți lobuli. Este teritoriu anatomic cu limite precise, pedicul bronhovascular propriu.



Legendă

Lobi superiori (1) apical, (2) posterior, (3) anterior, (4) superior lingular, (5) inferior lingular; Lobul mediu: (4) lateral, (5) medial; Lobii inferiori (6) apical (superior), (7) medial, bazal, (8) anterior bazal, (10) posterior bazal. Segmentul medial bazal (7) este absent din plămânul stâng.

Figura 12. Segmentația pulmonară

4. Distribuția sanguină

Vascularizația pulmonară este dublă:

- Funcțională 100% din debitul cardiac, realizează schimburile gazoase (mica circulație).

La o frecvență cardiacă de 80 bătăi/minut, schimbul gazos în 100 ml lichid din capilarele pulmonare durează 0,75 sec. În cazul efortului fizic, fluxul de sânge crește, scăzând timpul necesar schimbului gazos.

- Nutritivă 2% din debitul cardiac, prin arterele (derivate din aortă) și venele bronșice (marea circulație). Acestea urmează traiectul arborelui bronșic.

5. Schimbul gazos

Unitatea respiratorie terminală (acini) = porțiunea pulmonară distală față de bronhiola non-respiratorie, 3-5 acini formează lobulul pulmonar; aceştia sunt separați printre ei de septuri (vizualizate imagistic prin liniile Kerley B în cazul acumulărilor de lichid sau fibroză).

Bronhiola terminală pătrunde în unitatea respiratorie terminală, acompaniată de ramificația arterei pulmonare aducând sânge neoxigenat (venos) din ventriculul drept. Aceasta se divizează într-o bogată rețea de capilare ce tapetează peretele alveolar și se drenează în venulele pulmonare situate la periferia alveolei. Celulele alveolare sunt de 5 tipuri (tabelul 9) :

Tabel 9. Tipuri de celule alveolare și distribuția procentuală a acestora

Tip celular alveolar	%
Pneumocite tip 1	8.3
Pneumocite tip 2	15.9
Celule endoteliale	30.2
Celule interstițiale	36.1
Macrofage	9.4

Numărul celulelor endoteliale este mai mare decât a pneumocitelor, din acest motiv efectul agenților poluanți nanoparticulați este mai nociv asupra sistemului cardiovascular, decât asupra aparatului respirator.

Epiteliul alveolar împreună cu epiteliul capilarelor formează membrana alveolo-capilară, permițând schimbul gazos prin difuziune. Îngroșarea acestei membrane determină scăderea capacității de difuziune a gazelor (pneumopatii interstițiale, fibroze). Suprafața epiteliului alveolar este acoperită de o lamă fină de surfactant. Alterarea acestuia determină colaps alveolar (proteinoză alveolară, SDRA).

Macrofagul alveolar are rol important în clearance-ul alveolar. Pneumocitele de tip 1 acoperă suprafața uneia sau mai multor alveole prin extensiile citoplasmatice. Distrucția pneumocitelor de tip 1, determină proliferarea pneumocitelor de tip 2. Acestea au capacitatea de a transporta electroliți și rol în rezoluția edemului.

6. Clearance-ul alveolar și mecanisme de apărare

Pasajul particulelor în căile aeriene: particulele cu diametrul mai mare de 10 microni se depun în segmentul căilor aeriene superioare, cele între 3-10 microni la nivelul arborelui bronșic, iar cele între 0.5-3 microni pot pătrunde la nivelul unității respiratorii terminale.

Sistemul de transport pulmonar: are rol în îndepărtarea particulelor ajunse la nivel alveolar și este compus din:

Escalatorul muco-ciliar: este format din celulele epiteliale ciliate și celulele producătoare de mucus. Mucusul este mediul de transport al particulelor și este format din 2 straturi: superior gelatinos, care captează particula, și un strat inferior, mai lichid, prin care cilii celulelor epiteliale se pot mișca ușor. Transportă particulele de la nivelul bronhiolelor terminale către căile aeriene mari, de unde pot fi eliminate prin tuse, expectorație sau pot fi înghițite. Viteza de transport este de 3 mm/minut și crește la nivel proximal. 90% din particule de la nivelul mucoasei sunt eliminate în 2 ore.

Fumul de țigară sau alte substanțe nocive inhalatorii pot "paraliza" mișcarea cililor, determinând stagnarea mucusului, favorizând multiplicarea microorganismelor. O situație aparte este sindromul cililor imobili.

Macrofagul alveolar – reprezintă celula fagocitoare a spațiului/peretelui alveolar; este un monocit provenind din măduva osoasă, care se poate adapta mediului oxigenat de la nivelul alveolar. Are rol în detoxifiere, distrucția și transportul particulelor ajunse în alveole. În cazul în care macrofagul nu poate fagocita particulele (toxine bacteriene, cantități mari), acesta produce factori umorali care determină migrarea neutrofilelor și altor celule fagocitoare la nivel pulmonar, ca a doua linie de apărare.

Drenajul limfo-hematogen – mediul de migrare a macrofagelor de la nivelul alveolei în condiții de inflamație. Migrarea prin vasele limfatice poate dura luni, ani. Colecții de macrofage cu particule străine pot fi observate la nivelul ganglionilor pulmonari, unde pot rămâne pe tot parcursul vieții.

Bibliografie

1. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți, sub redacția Voicu Tudorache, Editura Mirton 2013
2. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed., 2016 Saunders, Elsevier
3. Semiologie medicală vol. 1, sub redacția Mirela Cleopatra tomescu, Editura Victor Babes 2010
4. An Illustrated Guide For Respiratory System Examination, Dr. Farid Ghalli, 2016
5. OSCE And Clinical skills handbook: Hurley KF, second edition.Elsevier Canada 2011
6. OSCEs at a glance ,first edition 2013
7. Macleod`s clinical examination ,thirteenth ed. 2013
8. Step by Step Clinical examination Skills:Iqbal F , first edition 2009
9. ERS Handbook of Respiratory Medicine 2nd Edition, publisher European Respiratory Society, 2013
10. Harrison's Pulmonary and Critical Care medicine, ediția a II-a, Joseph Loscalzo,2013
11. http://www.bimjonline.com/Imageoftheweek/Imagewk31%2805-09-2011%29.htm
12. Chest medicine, Essentials of pulmonary and critical care medicine, second edition, Ronald B. George, Richard W. Light, Michael A. Matthay, Richard A. Matthay, 1990
13.A guide to phisical examination and history taking, fifth edition, Barbara Bates, 1991
14. Egan's Fundamentals of Respiratory Care, eighth edition, Robert L ilkins, james K. Stoller, Craig L. Scanlan, 2003
15. Pneumologie second edition, Bernard Maitre, Sergio Salmeron, Dominique Valeyre 2014

2. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ PULMONARĂ

Ovidiu Fira-Mlădinescu, Noemi Porojan-Suppini

Introducere

Testele funcționale pulmonare permit evaluarea acurată, reproductibilă a stării funcționale a sistemului respirator. Prin modificările detectate efectuând aceste teste se poate cuantifica severitatea unei boli pulmonare cronice, diagnosticul timpuriu respectiv răspunsul la tratament.

Rezultatele obținute prin testarea funcțională, se interpretează în context clinic, nu au specificitate asupra cauzelor bolii, ci doar asupra leziunilor care afectează funcția pulmonară (fig. 1).

Unele teste, mai simple se pot efectua fără dificultate chiar și în cabinetul medicului de familie:
- pulsoximetria
- spirometria

Altele însă necesită dotări costisitoare, personal calificat:
- body-pletismografia
- măsurarea factorului de transfer gazos DLCO
- analiza gazelor sanguine
- teste de bronhoprovocare
- testarea cardiopulmonară la efort

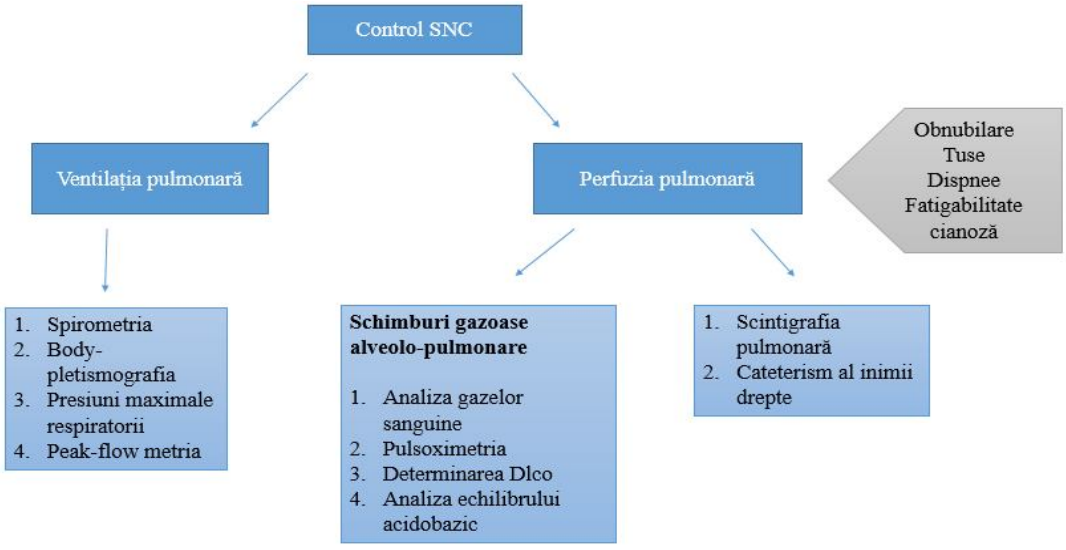


Figura 1 Principalele teste în funcție de mecanismul analizat și simptome
Sursa: Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013

1. TESTE DE VENTILAȚIE PULMONARĂ

Înaintea testării ventilației pulmonare este important ca pacientul să nu fumeze, să nu consume alcool (cu cel puțin 4 ore anterior testării), să nu fi realizat efort fizic intens (cu cel puțin 30 de minute anterior testării), evitarea purtării hainelor care pot împiedica expansiunea toracelui și abdomenului. De evitat este și consumul unei mese importante cu 2 ore înaintea testării.

1.1. Spirometria

Este un test simplu, util în diagnosticul şi evaluarea bolilor pulmonare cronice. Măsoară cantitatea de aer inspirată şi expirată în unitatea de timp.

Tabel 1. Indicaţiile, contraindicaţiile şi complicaţiile spirometriei

INDICAŢII	CONTRAINDICAŢII	COMPLICAŢII
• detectarea prezenţei/absenţei disfuncţiei ventilatorii • evaluarea în timp a funcţiei pulmonare, progresiei bolii sau a răspunsului la tratament • evaluarea răspunsului la noxe profesionale sau de mediu; • preoperator, în evaluarea riscului intervenţiilor chirurgicale care pot afecta funcţia pulmonară.	• hemoptizie • pneumotorax • boli cardiovasculare instabile • anevrism (cerebral, aortic) • chirurgie oculară recentă • intervenţii chirurgicale abdominale, sfera ORL sau toracice recente • demenţă	• pneumotorax, • hipertensiune intracraniană • sincopă, vertij • durere toracică • tuse paroxistică, • agravarea insuficienţei respiratorii • bronhospasm • contaminare cu germeni nosocomiali

Pentru a obţine date calitative, trebuie înregistrate expirograma forţată cât şi curba flux-volum, respectiv trebuie îndeplinite criteriile de acceptabilitate şi repetabilitate ale manevrelor respiratorii.

Datele asupra volumelor pulmonare şi a debitelor forţate obţinute prin măsurătoarea spirometrică se coroborează cu cele standard, corespunzătoare *vârstei, înălţimii, sexului şi rasei* bolnavului.

Caseta 1. Procedura de efectuare a spirometriei

1. Paşi comuni tuturor procedurilor:
   a. Calibrarea şi pregătirea echipamentului,
   b. Verificare,
   c. Identificarea pacientului, introducerea datelor,
   d. Descrierea şi demonstrarea procedurii,
2. Subiectul va fi aşezat pe un scaun, cu picioarele la sol;
3. Bărbia subiectului va fi poziţionată uşor ridicat, gâtul în uşoară hiperextensie;
4. Piesa bucală va fi prinsă cu dinţii, buzele strâns lipite pe piesă, limba poziţionată sub tub. Se va utiliza o clemă nazală.
5. Senzorul de flux (pneumotachograful) va fi ţinut de către subiect, acesta va efectua câteva respiraţii normale prin piesa bucală, apoi va urma un inspir profund. Subiectul va fi instruit/încurajat verbal să atingă capacitatea pulmonară totală (CPT) în decursul inspirului.
6. Subiectul va fi instruit să efectueze un expir brusc, forţat. Pentru a-l încuraja pe subiect se pot folosi semnale vocale.
7. Subiectul va fi încurajat să continue expirul până la golirea completă a aerului.
8. Se va acorda timp între repetarea manevrelor pentru a preveni vertijul.
9. Manevrele se repetă până la întrunirea criteriilor de acceptabilitate şi repetabilitate **(**tabel 3).
10. Se vor nota comentarii privitor la calitatea testului.

Criterii de acceptabilitate şi repetabilitate ale manevrelor respiratorii la spirometrie:

Criterii de acceptabilitate:

1. Început corespunzător al expirului, fără a fi ezitant sau fals extrapolat (volumul extrapolat să fie mai puțin de 150 ml şi mai puțin de 5% din capacitatea vitală forțată).
2. Expir complet (mai mult de 6 secunde), obținerea platului pe expirograma forțată.
3. Lipsa artefactelor precum:
   - tuse în prima secundă a expirului forțat sau alte accese de tuse care interferă cu acuratețea rezultatelor,
   - efort care nu este maximal în timpul expirului,
   - închiderea prematură a glotei,
   - terminarea precoce a expirului,
   - obstruarea sau pierderi de aer la nivelul piesei bucale.

Criterii de repetabilitate:

Valorile maxime ale CVF (capacitate vitală forțată), VEMS (volum expirator maxim pe secundă), nu diferă cu mai mult de 150 ml (dacă CVF < 1l, diferența nu trebuie să fie mai mare de 100 ml).

În interpretarea spirometriei se compară fiecare parametru cu limita inferioară a normalului acestuia. Vor fi comparate cele mai mari valori ale CVF şi VEMS, din cele 3 măsurători efectuate. Valorile procentuale cuprinse între **80-120%** sunt considerate **normale**.

În cazul debitelor expiratorii raportate la CVF, se folosesc valori prestabilite, care delimitează normalul: **VEMS/CVF (indicele de permeabilitate bronşică IPB) ≥ 0,7**

FEF50%/CVF < 0,8

În *tabelul 2* sunt redate disfuncțiile respiratorii şi principalii parametrii spirometrici analizați. În cazul disfuncțiilor obstructive incipiente (de ex. astm bronşic, BPOC, fibroză chistică, bronşiectazii, corpi străini, tumori endobronşice, sindroame posttuberculoase), singurele modificări pot fi la nivelul parametrilor obstrucției distale şi anume: **VEM25-75%**, respectiv **FEF50%/CVF.**

Tabel 2. Parametrii ventilometrici în disfuncțiile ventilatorii

Parametrul	**Sindrom obstructiv distal**	**DV obstructivă**	**DV restrictivă**	**DV mixtă****
CVF	N	N (posibil ↓)	↓	↓
VEMS	N	↓	↓ (posibil N)	↓
VEMS/CVF	N	↓	N (posibil ↑)*	↓
$VEM_{25-75\%}$	↓	↓	↓ (posibil N sau ↑)	↓
$FEF_{50\%}$ /CVF	↓	↓	N (posibil ↑)*	↓
Notă: N – normal; ↑ - crescut; ↓- scăzut; * - semn indirect de recul toraco-pulmonar crescut; ** - DVM reală sau falsă? (diagnosticul de DVM reală posibil doar în context clinic sugestiv pentru componenta restrictivă sau prin evidențierea scăderii CPT)				

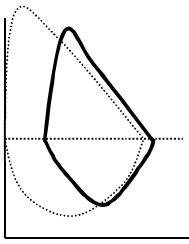
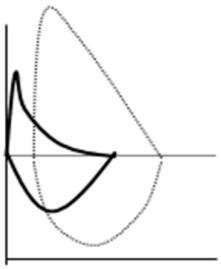
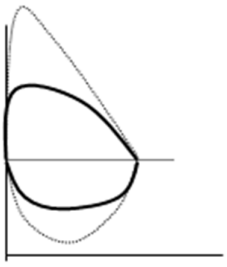
Aprecierea severității disfuncției respiratorii: consensul privind strategiile de interpretare a explorărilor funcționale recomandă utilizarea VEMS exprimat procentual din valoarea prezisă.

Disfuncție ventilatorie	
Uşoară	> 70%
Moderată	60 - 70%
Moderat-severă	50 - 59%
Severă	35 - 49
Foarte severă	< 35%

Curba flux-volum

- poate furniza date asupra tipului de disfuncție ventilatorie:

Tabel 3. Aspectul curbei flux-volum

Sindrom restrictiv	Sindrom obstructiv tipic (astm, BPOC)	Sindrom obstructiv pe căi superioare (Stenoze fixe CRS)
A. 	B. 	C. 
Bucla îngustată: debite ventilatorii instantanee păstrate, volume pulmonare diminuate.	**Panta expiratorie scobită**: toate debitele ventilatorii instantanee scăzute.	**Vârful și baza buclei sunt aplatizate**, aspect dreptunghiular

Testele bronhomotorii: utile în diagnosticul hiperreactivității bronșice din cadrul astmului bronșic. Se analizează răspunsul bronhomotor, pe baza modificărilor VEMS-ului, în urma administrării unor aerosoli.

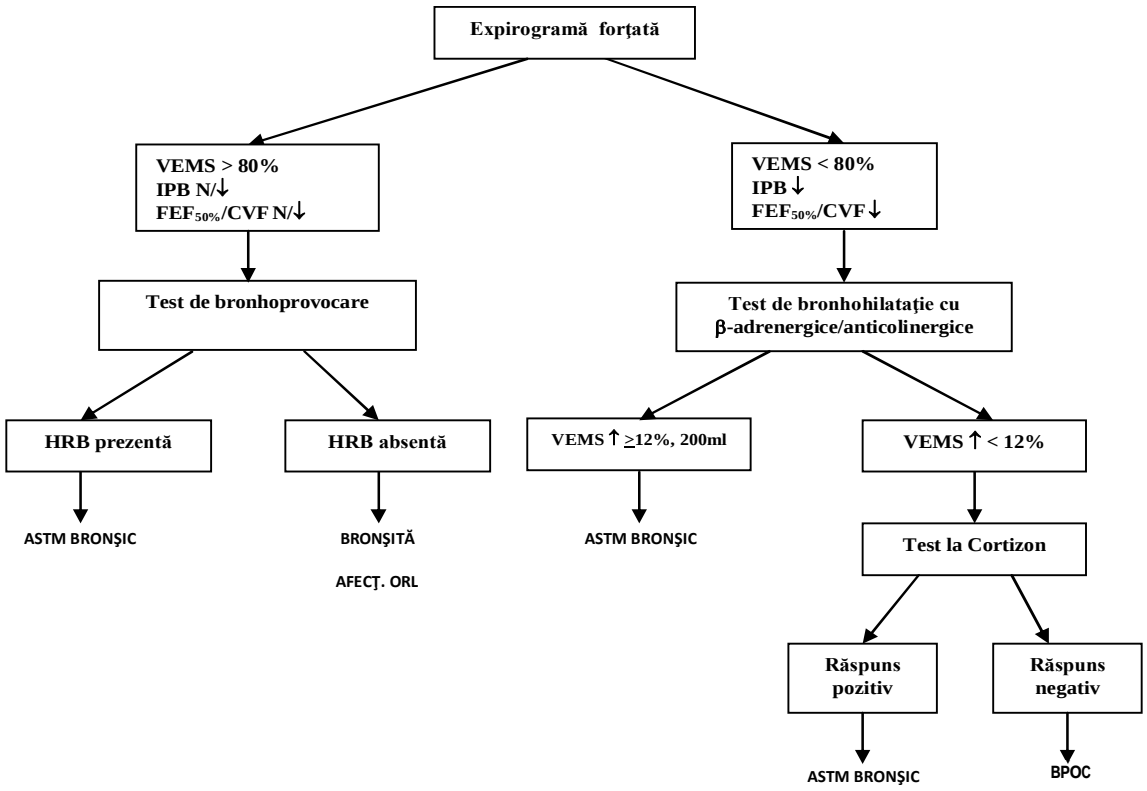


Figura 2. Algoritm de utilizare a testelor bronhomotorii pentru evidențierea HRB.
Sursa: Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013

- *Teste de bronhodilatare (BD)*

- Se efectuează în scop diagnostic (evidențierea spasmului bronșic și reversibilitatea acestuia) sau terapeutic (aprecierea eficacității tratamentului specific).
- prin administrare de medicamente beta-adrenergice (**400 mcg Salbutamol = 4 puff Ventolin**) sau parasimpaticolitice (**40 mcg ipratropiu**) cu durată scurtă de acțiune.
- Test pozitiv: **VEMS post BD >12% și 200 ml**, față de valorile inițiale.
- În cazul astmului bronșic în situația unei reversibilități parțiale (8-11%), dată de inflamația bronșică se efectuează **testul la corticosteroizi.** recomandă corticoterapie orală 7-10 zile, sau inhalatorie 3-4 săptămâni, apoi reevaluare prin spirometrie cu test bronhodilatator. Creșterea semnificativă a VEMS-ului indică un test pozitiv.

- *Teste de bronhoprovocare*

Sunt teste utilizate pentru identificarea, caracterizarea și cuantificarea severității hiperreactivității căilor respiratorii (HRB). Se efectuează în cazul pacienților care prezintă simptome de bronhospasm, cu parametrii spirometrici normali sau rezultate neclare după efectuarea testului bronhodilatator. În tabelul 4 sunt redate indicațiile cu privire la medicația inhalatoare, care trebuie sistată anterior testării. Agenții utilizați în testele de bronhoprovocare pot fi clasificați pe baza mecanismului de acțiune:

- stimuli direcți: metacolină, histamină, prostaglandine, leucotriene

- stimuli indirecți: manitol, adenozină, exercițiu fizic, hiperventilație eucapnică voluntară, soluție salină hipertonă.

Tabel 4. Indicații cu privire la medicația inhalatoare

Anterior testării se va sista administrarea următoarelor:	
Beta-agonișiti cu durată scurtă de acțiune (inhalator)	8 ore
Beta-agonișiti cu durată lungă de acțiune (inhalator)	48 ore
Anticolinergici	24 ore
Preparate cu teofilină	12-24 ore
Antihistaminice	72-96 ore
Antileucotriene	24 ore
Produse pe bază de cafeină (cola, cafea)	6 ore
Corticosteroizi	

Testarea la metacolină

Tabel 5. Contraindicațiile testării la metacolină

Contraindicații absolute	**Contraindicații relative**
Infarct miocardic în ultimele 3 luni	Sarcina, lehuzie
Anevrism aortic*	Tratament cu inhibitori de colinesterază
Hipertensiune aterială necontrolată*	FEV1<60% din prezis (sau <1,5 l)
FEV1<50% din prezis (sau <1 l)	Handicap psihic sau fizic
Notă: * aceste contraindicații au fost eliminate din criteriile ATS-ERS pentru efectuarea spirometriilor	

Se administrează pacienților inhalator doze cu concentrații crescânde de metacolină. În cazul pacienților cu HRB se observă obstrucția căilor aeriene la doze mici de metacolină. Administrarea se poate efectua prin respirația aerosolilor la volumul curent timp de 2 minute sau prin tehnica dozimetriei cu 5 respirații.

În cazul tehnicii dozimetriei cu 5 respiraţii se utilizează următoarele concentraţii de metacolină: 0 mg/ml - 0,065 mg/ml - 0,25 mg/ml – 1 mg/ml – 4 mg/ml – 16 mg/ml. Efectul metacolinei asupra căilor respiratorii se determină pe **curba doză-răspuns.**

Test pozitiv: **scăderea VEMS cu 20%**

Concentraţia de metacolină (PC20%): 0 - 1 mg/ml hiperreactivitate severă
1- 4 mg/ml hiperreactivitate moderată
4 - 8 mg/ml hiperreactivitate uşoară
8 - 16 mg/ml hiperreactivitate border-line.

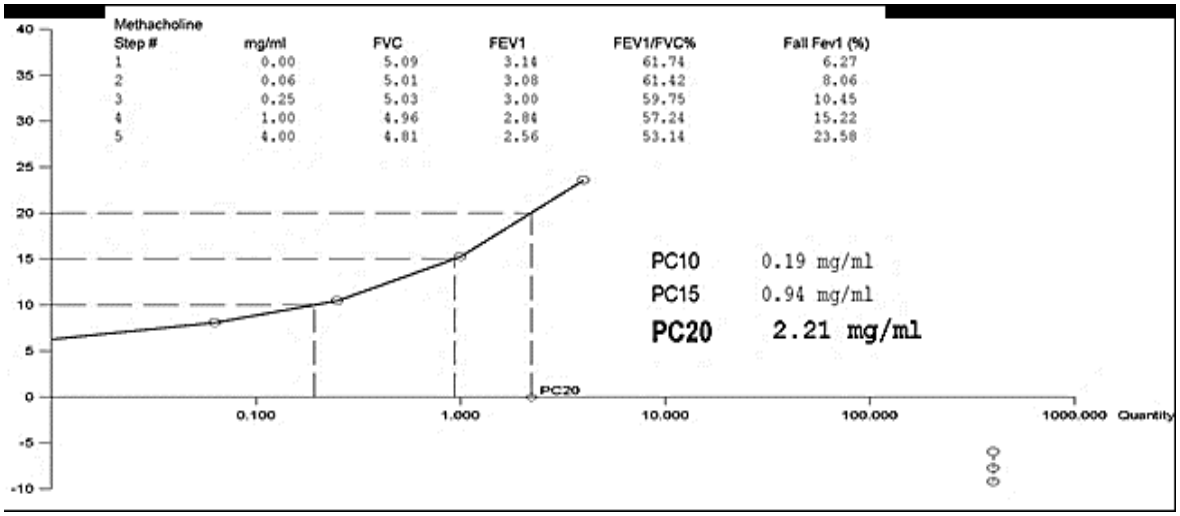


Figura 3. Curbă doză-răspuns la administrarea în doze cumulative de metacholină prin tehnica dozimetriei cu cinci respiraţii. Sursa: Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenţi sub redacţia Voicu Tudorache, editura Mirton 2013

1.2. Peak-flowmetria

Este o metodă care nu poate înlocui spirometria, însă este simplă şi utilă în automonitorizarea pacienţilor astmatici la domiciliu atât din punct de vedere al controlului bolii, cât şi a răspunsului la tratament. Aparatul, denumit peakflowmetru, măsoară **debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEF).**

Valoarea PEF este una din criteriile de definire funcţională a zonelor de control la pacienţii asmatici, şi anume:

Controlat (zona verde) : valori normale, **PEF > 80%** din prezis sau personal „best" cu o variaţie circadiană < 20%;
Parţial controlat (zona galbenă): valori de atenţionare, **PEF de 50 – 80 %** din prezis sau personal „best" şi variaţii circadiene de 20-30%;
Necontrolat (zona roşie) : zonă de urgenţă, valori ale **PEF < 50%** din prezis sau personal „best" şi o variaţie circadiană > 30%.

1.3. Body-pletismografia

Este o metodă de investigaţie care aduce informaţii în plus faţă de spirometrie (prin care se măsoară volumele inspiratorii şi expiratorii), permite măsurarea volumelor pulmonare absolute (statice):

- Capacitatea funcţională reziduală = *volumul de aer din plămâni după un expir normal*

- Capacitatea pulmonară totală = *volumul de aer din plămâni după un inspir maximal*
- Volumul rezidual = *volum de aer care nu poate fi expulzat din plămâni nici după un efort expirator maxim*

Indicații

- Diagnosticul unei boli pulmonare restrictive;
- Măsurarea volumelor pulmonare pentru a distinge între procesele restrictive și obstructive;
- Evaluarea bolilor obstructive pulmonare, cum ar fi emfizemul bulos și fibroza chistică, care pot produce rezultate artificiale scăzute dacă sunt măsurate cu alte metode;
- Măsurarea volumelor pulmonare atunci când sunt necesare mai multe studii repetate sau atunci când subiectul nu este în măsură să efectueze teste cu mai multe respirații;
- Evaluarea rezistenței la fluxul de aer;
- Determinarea răspunsului la bronhodilatatoare, după cum se reflectă în modificările rezistenței căilor respiratorii, conductanței căilor respiratorii și volumul de gaz toracic;
- Determinarea hiperreactivității bronșice ca răspuns la metacolină, histamină sau hiperventilație izocapnică, după cum se reflectă în modificările volumului gazului toracic, rezistenței căilor respiratorii și conductanței căilor respiratorii;
- Evaluarea ulterioară a evoluției bolii și răspunsul la tratament.

Contraindicații relative

- confuzie mentală, incoordonare musculară sau alte condiții care împiedică subiectul să intre în cabina pletismografului sau să efectueze în mod adecvat manevrele necesare (gâfâirea împotriva unui obturator închis);
- claustrofobie care poate fi agravată de intrarea în cabina pletismografului;
- prezența asupra pacientului a unor dispozitive sau a altor condiții, precum perfuzii intravenoase continue cu pompe sau alte echipamente care nu pot fi întrerupte sau care ar putea interfera cu presiunea din cabină;
- alte modificări (prezența unui tub toracic, O2 transtracheal, catetere sau timpan perforat);
- terapie continuă cu oxigen care nu poate fi întreruptă temporar.

Caseta 2. Procedura de efectuare a bodypletismografiei

1. Paşi comuni tuturor procedurilor:
   a. Calibrarea şi pregătirea echipamentului;
   b. Verificare;
   c. Identificarea pacientului, introducerea datelor;
   d. Descrierea şi demonstrarea procedurii;
2. Subiectul va fi introdus în body-box; se va ajusta înălţimea piesei bucale, astfel ca subiectul să menţină o poziţie dreaptă în şezut; se va pune pensa nazală, iar piesa bucală va fi ţinută cu buzele strâns lipite de către subiect.
3. Subiectul va exersa manevrele de respiraţie şi gâfâit.
4. Se va închide uşa body-boxului pentru a permite stabilizarea temperaturii.
5. Subiectul îsi va aşeza palmele strâns pe obraz şi va exersa respiraţia normal.
6. După aproximativ 4 respiraţii normale, la sfârşitul expirului, subiectul va exersa manevra de gâfâit cu o frecvenţă de 1,5-2,5 respiraţii pe secundă. Această manevră permite determinarea parameterului RAW.
7. Subiecul va fi atenţionat că va apărea o piedică în respiraţie, se va activa obturarea iar subiectul va continua gâfâitul mai lent 0,5-1 respiraţii/secundă. Această manevră va permite determinarea TGV şi sGaw.
8. După înregistrarea gâfâitului cu obstacolul absent şi prezent, se va continua până la înregistrarea TGV.
9. Ulterior se va debloca obstacolul şi va urma un expir lent.
10. Procedura se va repeta până la obţinerea a 3-5 curbe acceptabile.
11. Se va deschide uşa cabinei, testul este terminat
12. Se vor verifica datele, se vor ajusta curbele, dacă este necesar.
13. Se vor nota comentarii despre calitatea testului.

Criterii de acceptabilitate:

- Manevra de gâfâit (respiraţie superficială) prezintă o buclă închisă fără artefacte;
- Schimbările de presiune se încadrează în intervalele de calibrare;
- Frecvenţa gâfâirii trebuie păstrată între 0.5 şi 1.0 Hz;
- Înregistrarea seriilor de 3-5 manevre de gâfâit acceptabile din punct de vedere etnic;
- Obţinerea a cel puţin 3 valori ale capacităţii reziduale funcţionale (CRF) similare (diferenţa de 5%);
- Valoarea CRF raportată este media a trei manevre acceptabile şi repetabile.

Tehnica se bazează pe ***Legea lui Boyle:*** volumul de aer variază în proporţie inversă cu presiunea asupra căreia este supusă, în condiţii de izotermie (temperatură constantă).

Interpretare: **CPT şi VR**	**valori normale**	**80 - 120%**
	Afectare uşoară	120 - 150%
	Afectare moderată	150 - 180%
	Afectare severă	> 180%

Disfuncţiile ventilatorii restrictive parenchimatoase (rezecţii pulmonare; creşterea recului elastic din*: pneumopatii interstiţiale difuze, pneumoconioze, colagenoze, sarcoidoză, tuberculoză*, etc.) sau extraparenchimatoase (*patologie pleurală sau a peretelui toracic, boli neuromusculare, limitarea mişcărilor diafragmului*) se caracterizează prin reducerea volumelor pulmonare, în principal CV şi CPT (tabelul 6).

Tabel 6. Modificarea volumelor pulmonare în disfuncţiile ventilatorii

Modificarea volumelor pulmonare în disfuncţiile ventilatorii					
Parametru	**Disfuncţie obstructivă**		**Disfuncţie restrictivă**		
	cu hiperinflaţie	**cu "aer captiv"***	**prin afectare parenchimatoasă**	**prin afectare extra-parenchimatoasă a inspirului**	**prin afectare extra-parenchimatoasă a inspirului şi expirului**
CV	N→↓	↓	↓	↓	↓
VR	↑↑	↑↑	↓	N→↓	↑
CPT	↑	N	↓	↓	↓
VR/CPT	↑	↑↑	N	↑	↑↑
Notă: N – normal; ↑ – crescut; ↓ – scăzut; → – înspre; * aer captiv – sechestrarea suplimentară de aer în plămâni la sfârşitul expirului forţat prin colabarea precoce a bronhiolelor.					

Un alt parametru determinat prin această metodă este *rezistenţa la flux a căilor aerifere* (Raw), indicatorul de evaluare a proprietăţilor mecanice ale plămânilor.

Valorile normale aproximative **0,05-0,22 KPa/L/s** (variabilitate interindividuală de 25%).

Cu ajutorul acestuia respeciv a rapoarturilor VEMS/CVF şi $FEF_{50\%}$/CVF, se definesc mai multe tablouri funcţionale caracteristice sindroamelor obstructive din stadii incipiente ale bolilor pulmonare (tabelul 7).

Tabel 7. Tablouri funcţionale caracteristice sindroamelor obstructive incipiente

Tablouri funcţionale caracteristice sindroamelor obstructive incipiente			
Paramerii	**Sindrom obstructiv patent**	**Sindrom obstructiv distal discret**	**Sindrom obstructiv central discret**
VEMS	N → ↓	N	N
VEMS/CVF	↓	N	N
$FEF_{50\%}$/CVF	↓	↓	N
Raw	↑	N	↑
Notă: N – normal; ↑ – crescut; ↓ – scăzut; → – înspre.			

2. EVALUAREA SCHIMBULUI GAZOS PULMONAR

Se poate efectua prin măsurarea factorului de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară a dioxidului de carbon (DLCO), respectiv prin determinarea gazelor respiratorii în sângele arterial (ASTRUP).

DLCO furnizează date asupra integrităţii membranei alveolo-capilare, iar gazele respiratorii asupra potrivirii raportului ventilaţie/perfuzie în toate unităţile funcţionale pulmonare.

Astfel unii pacienţi pot prezenta hipoxemie şi un DLCO normal (astm bronşic sever), iar alţii valori normale ale oxigenului în sângele arterial şi un DLCO scăzut (emfizem pulmonar).

2.1. Determinarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară pulmonară (difuziunea pulmonară) pentru monoxidul de carbon (DLCO)

Este singura investigaţie efectuată în mod uzual care poate detecta anomaliile microcirculaţiei pulmonare.

Transferul gazos la nivelul membranei alveolo-capilare este dependent de:

- *Factorii de membrană*: suprafață, grosime, eficiență funcțională;
- *Factorii circulatori*: volum de sânge în capilare, valoarea hemoglobinei (valoarea DLCO se corectează la concentrația hemoglobinei actuale a pacientului).

DLCO = produsul dintre rata de transfer prin membrana alveolo-capilară şi volumul de aer alveolar (VA)

Kco (constanta de transfer) = DLCO împărțit la valoarea obținută pentru VA

Indicații: evaluarea bolilor pulmonare parenchimatoase şi non-parenchimatice coroborate cu spirometria; determinarea severității bolilor pulmonare obstructive şi restrictive, a bolii vasculare pulmonare; determinarea riscului preoperator.

Contraindicații

Absolute:

- Toxicitate cu monoxid de carbon
- Niveluri periculoase de desaturare a oxihemoglobinei fără oxigen suplimentar

Relative

- confuzie mentală sau incoordonare musculară care împiedică subiectul în efectuarea adecvată a manevrei sau incapacitatea de a obține sau de a menține o etanşare adecvată a buzelor pe piesa bucală a instrumentului;
- masă copioasă sau un exercițiu cu consum energic mare anterior testării
- fumatul cu de 24 de ore anterior efectuării testului
- volume pulmonare scăzute care pot influența validitatea testării

Criterii de acceptabilitate

- Sistemul a trecut peste etapa de calibrare şi etapa de control al calității
- Volumul inspirator ≥ 90% din cea mai mare capacitate vitală în aceeaşi sesiune de testare; sau un volum inspirator ≥ 85% din cea mai mare CV din aceeaşi sesiune de testare şi volumul alveolar (V_a) în limita a 200 ml sau 5% (oricare dintre acestea este mai mare) din cea mai mare valoare a V_a din alte manevre acceptabile efectuate
- 85% din gazul test să fie inhalat în < 4 s
- Respirație calculată stabilă timp de 10 ± 2 s, fără a exista dovezi de scurgeri sau manevre Valsalva / Müller în această perioadă
- Recoltarea probelor s-a finalizat în decurs de 4 sec de la începutul expirului. Pentru sistemele RGA, colectarea datelor prin eşantionul virtual ar trebui inițiată după finalizarea washout-ului spațiului mort.
- Repetarea testului să fie efectuată după cel puțin 4 minute, nu mai mult de 5 testări

Caseta 3. Procedura de efectuare a DLco

1. Paşi comuni tuturor procedurilor:
   a. Calibrarea şi pregătirea echipamentului;
   b. Verificare;
   c. Identificarea pacientului, introducerea datelor;
   d. Descrierea şi demonstrarea procedurii;
2. Verificarea spirometriei şi ajustarea volumelor respiratorii dacă este necesar (VC<2l).
3. Adăugarea valorii hemoglobinei recente, ajustarea COHb
4. Subiectul va fi aşezat pe scaun cu spatele drept, se ajustează piesa bucală.
5. Piesa bucală va fi prinsă cu dinţii, buzele strâns lipite pe piesă, limba poziţionată sub tub. Se va utiliza o clemă nazală.
6. Subiectul va efectua câteva respiraţii normale, apoi va urma un expir complet, până la atingerea VR
7. Va urma apoi un inspir rapid şi profund cu menţierea respiraţiei. Subiectul va fi încurajat verbal pentru a menţine respiraţia. Numărătoarea inversă în ultimele secunde poate fi utilă.
8. Subiectul va efectua apoi expirul profund până la atingerea VR.
9. Se va aştepta 4 minute până la următoarea repetare.
10. Manevra se repetă până la întrunirea criteriilor de acceptabilitate şi repetabilitate.
11. Se vor nota comentarii asupra calităţii testului.

Criterii de acceptabilitate

- Sistemul a trecut peste etapa de calibrare şi etapa de control al calităţii.
- Volum inspirator ≥ 85% din cea mai mare CV din aceeaşi sesiune de testare şi Volumul alveolar (V_a) în limita a 200 ml sau 5% (oricare dintre acestea este mai mare) din cea mai mare valoare a V_a din alte manevre acceptabile efectuate.
- 85% din gazul test să fie inhalat în < 4 s.
- Respiraţie calculată stabilă timp de 10 ± 2 s, fără a exista dovezi de scurgeri sau manevre Valsalva / Müller în această perioadă.
- Recoltarea probei de gaz s-a finalizat în decurs de 4 sec de la începutul expirului. Pentru sistemele RGA, colectarea datelor prin eşantionul virtual ar trebui iniţiată după finalizarea washout-ului spaţiului mort.
- Repetarea testului să fie efectuată după cel puţin 4 minute, nu mai mult de 5 testări.

Criterii de repetabilitate

- Cel puţin două măsurători DLCO acceptabile în limita a 3 mL/min/mmHg (1 mmol/min/kPa) una faţă de cealaltă.

Valori normale DLCO: **80-120% din valorile prezise** (pe baza vârstei, înălţimii şi sexului).

Scăderea DLCO: uşoară >60%
moderată între 40-60%
severă < 40%.

Scăderea DLCO poate fi întâlnită în trei tipuri mari de afecţiuni:

- Boli interstiţiale pulmonare: micşorarea suprafeţei membranei de difuziune, respectiv a volumului de sânge din circulaţia pulmonară, date de fibroza unităţilor funcţionale.
- Emfizem: diminuarea suprafeţei membranei alveolare prin distrucţia pereţilor alveolari.
- Boli vasculare pulmonare (hipertensiunea pulmonară, embolia pulmonară, etc.) prin reducerea volumului patului vascular.

În tabelul 8 sunt redate principalele afecţiuni în care este afectat transferul gazos prin membrana alveolo-capilară, respectiv mecanismele fiziopatologice care pot duce la aceste modificări.

Tabel 8. Mecanismele de modificare ale DL_{co} şi parametrilor derivaţi

Mecanismele de modificare ale DLCO şi parametrilor derivaţi				
Diagnostic	**DL_{co} (% din prez)**	**K_{co} (% din prez)**	**VA (% din prez)**	**Mecanisme**
Astmul bronşic	↑	↑	N	Distribuţie uniformă a perfuziei
Boli neuro-musculare	↓	↑	↓	Reducerea expansiunii alveolare
Pneumectomie	↓	N	↓	Pierderea de unităţi funcţionale
Fibroză pulmonară	↓	N/↓	↓	Creşterea reculului elastic ± alterarea membranei alveolo-capilare
Emfizem	↓	↓	N/↑	Alterarea membranei alveolo-capilare
HTP sau arteriopatii pulmonare	↓	↓	N	Alterarea patului vascular

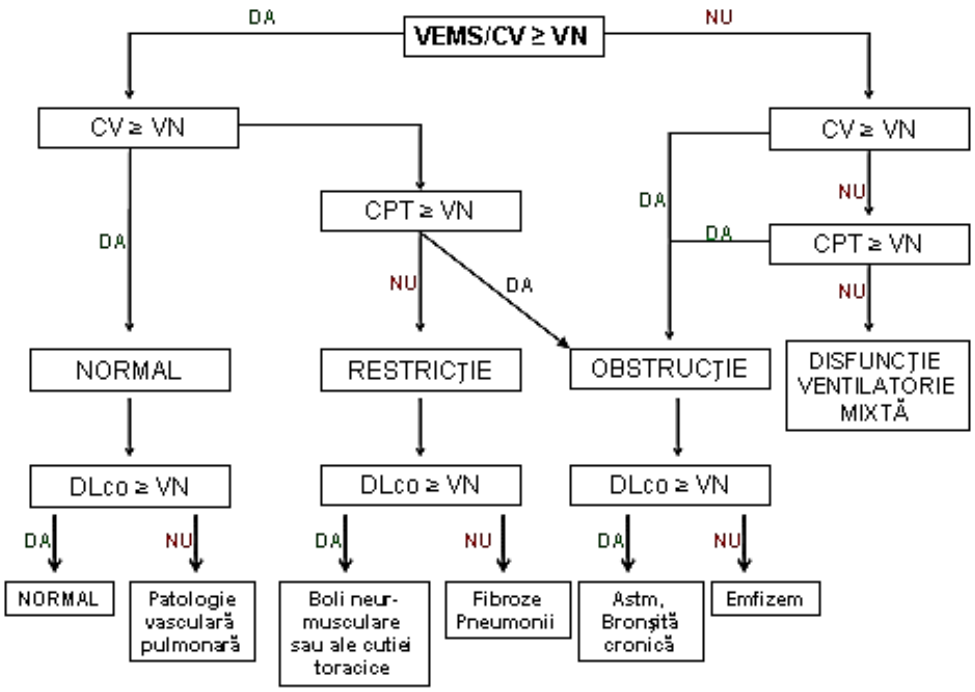


Figura 4. Algoritm de interpretare al rezultatelor investigaţiilor funcţionale pulmonare
Sursa: Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenţi sub redacţia Voicu Tudorache, editura Mirton 2013

2.2. Analiza gazelor sanguine în sângele arterial (ASTRUP)

Se efectuează cu măsurarea presiunilor parţiale ale oxigenului (PaO_2) şi dioxidului de carbon ($PaCO_2$) din sângele arterial.

Nu este o metodă ideală de monitorizare, deoarece necesită efectuarea puncţiei arteriale şi oferă date intermitente despre gradul de oxigenare a sângelui pacientului,

Valori normale: **PaO_2 80-100 mmHg**
$PaCO_2$ 35-45 mmHg

Calcularea gradientului alveolo-arterial al oxigenului (P_AO_2-PaO_2), se foloseşte o formă simplificată a ecuaţiei gazului alveolar:

$$P_AO_2 = 150 - 1{,}25 \times P_aCO_2$$

Valori normale: **< 15 mmHg (sub 30 ani)**

- creşte cu 3 mm Hg pentru fiecare decadă de viaţă peste 30 ani.

Hipoxemia poate fi indusă prin următoarele mecanisme fiziopatologice:

- scăderea nivelului PO_2 inspirat (altitudine crescută);
- hipoventilaţia alveolară globală (boli neuromusculare, tulburări centrale de reglare);
- şuntul arterio-venos (atelectazie pulmonară, pneumonie, edem pulmonar, cardiopatii congenitale cu şunt);
- dereglarea raportului ventilaţie/perfuzie (bolile căilor respiratorii, boli pulmonare interstiţiale, afecţiuni alveolare, boală vasculară pulmonară).
- datorată alterării difuziunii (situaţii clinice aparte).

Determinarea cauzei hipoxemiei depinde şi valoarea $PaCO_2$, de calcularea gradientului alveolo-arterial al oxigenului ($P_{A-a}O_2$) şi de răspunsul la suplimentarea cu oxigen. În tabelul 9 sunt prezentate modificările gazelor respiratorii în funcţie de mecanismul responsabil de hipoxemie.

Tabel 9. Modificarea gazelor respiratorii arteriale şi a gradientului alveolo-arterial a oxigenului în funcţie de mecanismul responsabil de insuficienţa respiratorie (hipoxemie)

Modificarea gazelor respiratorii arteriale şi a gradientului alveolo-arterial a oxigenului în funcţie de mecanismul responsabil de insuficienţa respiratorie (hipoxemie)			
Mecanism	**P_aO_2**	**P_aCO_2**	**$P_{A-a}O_2$**
Hipoventilaţi alveolară globală	↓	↑	↔
Nepotrivirea raporturilor ventilaţie perfuzie	↓	↔ ↓ ↑	↑
Tulburări de difuziune	↓	↔ ↓	↑
Şunt arterio-venos	↓↓	↔ ↓ ↑	↑↑
Notă: ↔ – nemodificat; ↑ – crescut; ↓ – scăzut.			

2.3. Puls-oximetria

Măsoară saturaţia hemoglobinei din sânge cu O_2 (SaO_2). Valori normale: > **95-97%**

Avantaje: este o metodă neinvazivă, alternativă gazometriei, care permite monitorizarea continuă a pacientului;

Limite:

- Există discrepanţe între PaO2 si SaO2, puls-oximetrul are o sensibilitate relativ scăzută la schimbările de presiune parţială, astfel saturaţii de 90% pot corespunde cu PaO2 de 60 mmHg
- În cazul vasoconstricţiei periferice cutanate (debit cardiac scăzut sau folosirea de vasoconstrictoare), semnalul de la puls-oximetru poate fi mai puţin exact sau nepreluat.
- Existenţa altor forme de hemoglobină (carboxihemoglobina şi methemoglobina) determină valori măsurate ale SaO_2 neacurate.
- Nu oferă date asupra nivelului PaCO2, acesta poate fi modificat chiar şi în cazul unei saturaţii periferice $SaO_2 \geq 90\%$

3. TESTE DE EFORT

3.1. Testarea cardiopulmonară la efort

Efectuarea testării necesită echipament complex, laborator cu un strict control al calităţii testului, personal medical experimentat şi antrenat.

Testarea se adresează şi altor aparate şi sisteme (cardio-vascular, muscular, metabolic), are un caracter sintetic, însă în evaluarea capacităţii adaptării la efort a bolnavilor cu patologie pulmonară rprezintă **„standardul de aur”.**

Avantaje:

- Utilă în diferenţierea dispneei de etiologie pulmonară de cea cardiacă sau de altă cauză;
- unele tulbrări funcţionale incipiente nu pot fi depistate decât în condiţii de solicitare fizică;
- este evaluată atât capacitatea de adaptare la efort a bolnavilor cu tulburări pulmonare clinico-funcţionale, cât şi limitele antrenamentului fizic din cadrul programului de recuperare pulmonară;
- oferă date asupra evoluţiei şi a prognosticului unor boli pulmonare cronice, precum şi a rezultatelor programelor de reabilitare pulmonară;

Metoda:

Testarea se efectuează pe bicicletă ergometrică sau covor rulant.

Parametri urmăriţi în cadrul testării cardiopulmonare la efort:

- starea pacientului, traseul ECG, tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă, saturaţia arterială cu oxigen (SaO_2)
- pragul anaerob (nivelul de efort la care metabolismul muscular devine predominent anaerob)
- consumul de O_2 (VO_2)
- eliminarea de CO_2 (VCO_2)
- ventilaţia/minut (V_E),
- frecvenţa ventilaţiei,
- volumul curent (VT),
- rezerva ventilatorie ([capacitate ventilatorie maximă – V_E]/capacitatea ventilatorie maximă),
- rata de schimb respirator (VCO_2/VO_2),
- echivalenţii ventilatori ai O_2 (V_E/VO_2) şi CO_2 (V_E/VCO_2),
- presiunile parţiale ale gazelor respiratorii în sângele arterial (PaO_2, $PaCO_2$)- necesită cateterism

Din analiza acestora se formulează concluzii asupra capacităţii de adaptare la efort a aparatului cardio-vascular şi pulmonar, respectiv se determină deficitul funcţional cardiovascular şi/sau pulmonar.

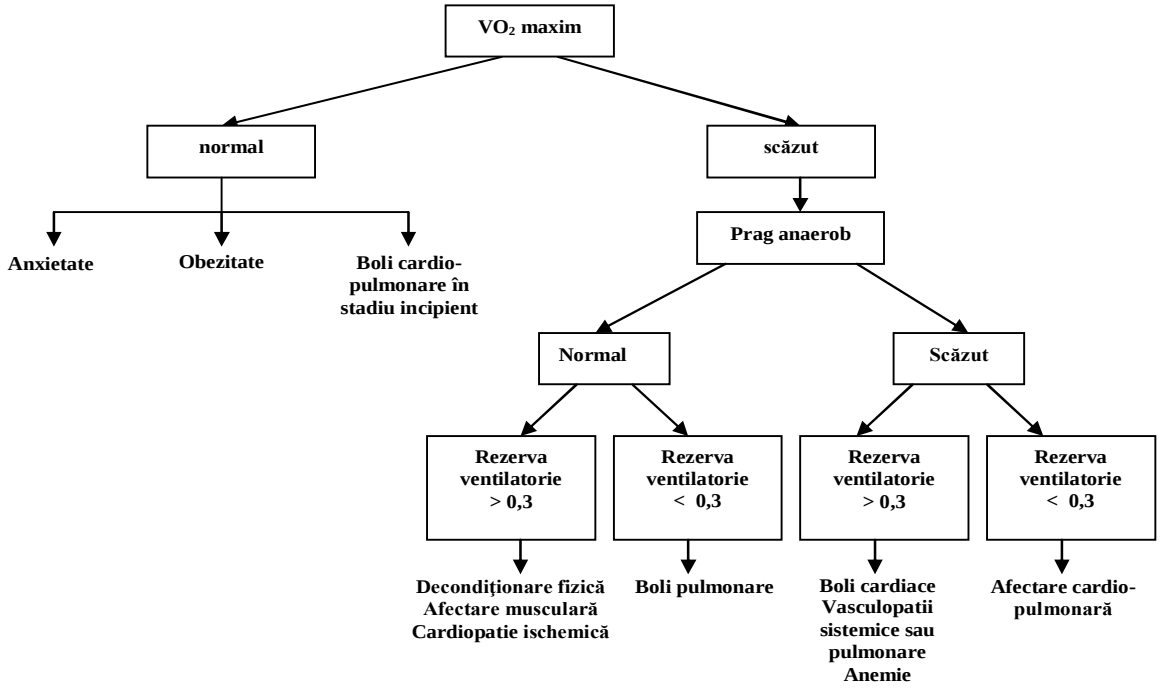


Figura 5. Algoritm de diagnostic a principalului factor de limitare a toleranţei la efort.
Sursa: Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013

3.2. Testul de mers de 6 minute

Este un test simplu, ușor de efectuat, nu necesită echipamente complexe.

Poate fi indicat pacienților cu patologie pulmonară cronică în vederea evaluării capacității funcționale, însă și-a dovedit utilitatea și în determinarea hipoxiei din timpul efortului, fiind astfel de ajutor în decizia asupra administrării oxigenoterapiei la domiciliu.

Metoda:

- anterior testării se notează următoarele: SaO2, frecvența cardiacă, tensiunea arterială, respectiv nivelul dispneei și fatigabilității validate pe scala Borg.
- pe un coridor lung de 30 m, lipsit de obstacole, pacientul este rugat să meargă în pas grăbit, în timp ce este cronometrat
- parametrul cel mai important urmărit fiind distanţa parcursă care se compară cu valoarea prezisă în funcţie de o serie de parametrii antropometrici (vârstă, înălţime, greutate) şi sex, respectiv valorile post-test ale parametrilor enumerați.

4. TESTE SPECIALE

4.1. Evaluarea forței mușchilor respiratori

Forța mușchilor respiratori este esențială menținerea ventilației adecvate și protecția căilor respiratorii.

Funcția musculară este evaluată prin măsurarea presiunii inspiratorii maximale (PImax = cea mai joasă presiune în timpul unui inspir forțat susținut cu obstacol pe căile aeriene) și a presiunii expiratorii maximale (PEmax = cea mai înaltă presiune dezvoltată in timpul unui expir forțat susținut cu obstacol pe căile aeriene).

Tabel 10. Evaluarea forței mușchilor respiratorii

Evaluarea forţei muşchilor respiratorii	
Simptome şi semne clinice care impun evaluarea forţei muşchilor respiratori	**Situaţii clinice care impun măsurători repetate ale forţei muşchilor respiratori**
• Reducere inexplicabilă a capacităţii vitale • Retenţia de CO2 la trezire sau în cursul somnului, specific în absenţa obstrucţiei severe a căilor aerifere • Ortopnee • Dispnee în cursul îmbăierii sau a înotului • Lipsa de aer în cursul vorbirii • Tahipnee • Mişcări paradoxale ale abdomenului sau ale peretelui toracic • Probleme cu tusea (cu infecţii recurente) • Slăbiciune musculară generalizată	• boli cunoscute care afectează muşchii respiratori • Dispnee instalată după operaţii de chirurgie toracică (pareză de nerv frenic) • Boli pulmonare progresive cu impact posibil asupra funcţiei muşchilor respiratori • Pacienţi trataţi cu doze mari de corticosteroizi • Pacienţi supuşi unor programe specifice de antrenament a musculaturii respiratorii • Pacienţii scoşi de pe ventilaţia mecanică

Valori normale : Pimax: -50 cmH2O femei, -75 cmH2O bărbați

Scăderea Pimax determină disfuncţiile restrictive de natură extraparenchimatoasă, cu limitare doar a inspirului: boli neuromusculare, boli ale diafragmului, mușchilor intercostali, accesorii, emfizem (aplatizarea diafragmului), cifoscolioze, obezitate.
În această situație CPT scăzut, VR modificat nesemnificativ.

Valori normale Pemax: 80 cmH2O femei, 100 cm H2O bărbați

Scăderea Pemax: boli neuromusculare, în special cele cu slăbiciune musculară generalizată, fracturi de coloană cervicală înaltă, disfuncții ale inervației musculaturii abdominale.

În această situație VR este crescut. Totodată este asociat şi cu incapacitatea de tuse efecientă.

În cazul unei disfuncţii ventilatorii restrictive de natură neuromusculară, în stadiile incipiente ale bolii, este utilă şi determinarea ventilaţiei maxime directe (Vmax.dir).

4.2. Măsurarea inflamației bronșice

Măsurarea inflamației bronșice este posibilă prin 2 tehnici noninvazive: prin analiza sputei induse cu soluţie salină hipertonă (doar în centre specializate) sau prin determinarea concentraţiei oxidului nitric in aerul expirat (F_ENO).

Eozinofile crescute în sputa indusă (>2%) sau o F_ENO crescută în aerul expirat (>25 ppb la 50 mL/sec) se regăsesc la 75% dintre pacienţii astmatici, cât şi la 33% din pacienţii cu BPOC sau tuse cronică. Studiile demonstrează că inflamaţia bronşică eozinofilică se asociază mai degrabă cu răspunsul la corticosteroizi decât cu fenotipul astmatic.

F_ENO

- util în diagnosticarea inflamației bronșice eozinofilice, răspunsului la tratamentul cu corticosteroizi şi monitorizarea unor cazuri selecţionate de astm sever refractar;
- există o minimă corelaţie la aceşti pacienţi între nivelul F_ENO şi testele funcţionale pulmonare;
- răspunde mai rapid decât spirometria la modificările inflamatorii datorită expunerii la alergeni = marker mai sensibil la boală;
- poate fi măsurat şi la nivelul cavităţilor nazale sau a sinusurilor, ca marker al inflamației nazale (rinite)

Interpretare
Valori:

- **< 5 ppb** : diskinezie ciliară primară, fibroză chistică, displazie bronhopulmonară;
- **între 25 şi 50 ppb** la adulţi = posibilă inflamaţie (de la 20 la 35 ppb la copii);
- **> 50 ppb** = inflamaţie eozinofilică permanentă (35 ppb la copii);

În cazul fumătorilor cantitatea de NO din aerul expirat este redusă, iar interpretările de mai sus nu pot fi luate în considerare.

Tabel 11. Interpretarea valorilor FENO

Interpretarea valorilor FENO				
NIVEL	**SCAZUT**	**NORMAL**	**INTERMEDIAR**	**CRESCUT**
INFLAMAŢIE EOZINOFILICĂ	**Absentă**	**Absentă**	**Prezentă dar uşoară**	**Semnificativă**
ADULŢI				
FE_{NO}(ppb)*	**<5**	**5-25**	**25-50**	**>50** *(sau o creştere de > 60% de la o determinare anterioară)*
COPII < 12 ani				
FE_{NO}(ppb)*	**<5**	**5-20**	**20-35**	**>35**
** La un flux de 50 ml/sec*	**Important:** • Fumător? **Copii:** • Diskinezie ciliară primară *(a se verifica NO nazal)* • Fibroză chistică • Boală cronică pulmonară la prematuri	**Dacă apar simtome** • Revizuirea diagnosticului *(A se lua în considerare: astm neutrofilic, anxietate/ hiperventilaţie, disfuncţie a corzilor vocale, reflux gastro-esofagian, rinosinuzită şi boală cardiacă. În plus la copii: bronşită, ENT şi imunodeficienţe)* **Dacă nu apar simptome sub tratament** • Pacient compliant • A se lua în considerare reducerea dozei sau renunţarea la medicaţie anti-inflamatorie	**Interpretare bazată pe aspectul clinic** **Dacă apar simptome sub tratament anti-inflamator:** • Infectie • Expunere la nivele crescute de alergeni • Creşterea dozei • Adăugare LABA **În plus la copii:** • Verificare: - Complianţă - Tehnici de inhalaţie *(Pentru copii, a se lua în considerare utilizarea MDI şi spacerului daca pacientul foloseste un dispozitiv cu pulberi uscate)* **Dacă nu apar simptome sub tratament** • A nu se schimba doza de medicaţie anti-inflamatorie dacă pacientul este stabil	• A se lua în considerare **astmul alergic** dacă există un istoric al bolii • Un răspuns pozitiv la inhalarea sau administrarea orală de steroizi este probabil **În plus la copii:** • Dacă există dovezi obiective ale reversibilităţi obstrucţiei căilor respiratorii, astmul este foarte probabil **Dacă apar simptome sub tratament anti-inflamator:** • Verificare: - Complianţă - Tehnici de inhalaţie - Doza de medicamente • A se lua în considerare - Expunere la nivele crescute de alergeni - Exacerbare iminentă sau recidive - Rezistenţă la steroizi (rar) **Dacă nu apar simtome sub tratament** • A nu se schimba doza de medicaţie anti-inflamatorie dacă pacientul este stabil

4.3. Tehnica oscilometriei forțate (FOT)

Oscilometria de impuls

Permite măsurarea pasivă a mecanicii pulmonare, prin utilizarea undelor de sunet (generate cu ajutorul unui microfon).

Există trei abordări:

- Tehnica oscilometriei fortate (FOT), termen general pentru toate tehnicile de oscilometrie, dar mai des se referă la o tehnică cu o singură frecvență;
- Oscilometria de impuls (IOS);
- Zgomotul pseudo-aleatoriu;

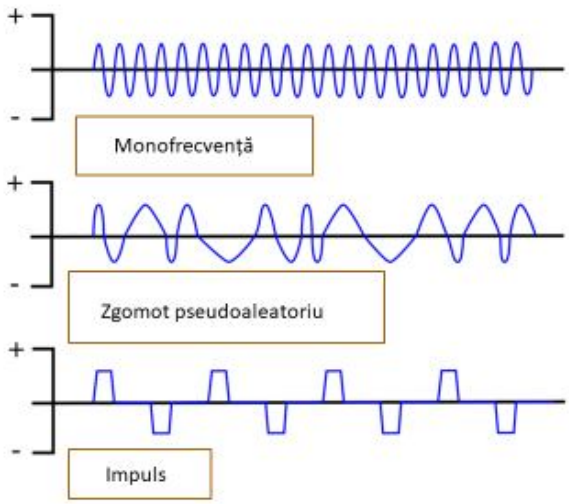


Figura 6. Undele sonore în diferite tipuri de oscilometrie
Sursa: https://www.pftforum.com/blog/oscillometry/

Majoritatea sistemelor de oscilometrie comerciale folosesc fie PRN, fie IOS, deoarece acestea utilizează frecvențe de oscilație, mai mult sau mai puțin simultan, ceea ce permite testarea mai rapidă. Tehnica monofrecvenței este utilizată mai ales în cercetare deoarece, deși este lentă scanarea tuturor frecvențelor, este capabilă să detecteze schimbările rapide care apar la o singură frecvență.

Avantaje:

- Necesită cooperare minimă din partea pacientului, poate fi efectuată cu ușurință pacienților care nu pot efectua spirometrie (copii, vârstnici).
- Poate diferenția obstrucția căilor mici de obstrucția căilor aeriene mari;
- Este mai sensibilă decât siprometria în cazul afectării căilor aeriene periferice;
- Parametri măsurați pot detecta modificări precoce în funcția pulmonară, mai ales la fumători, respectiv pierderea controlului bolii la pacienții astmatici;

Principiu: Undele de sunet (unde de presiune) sunt suprapuse cu respirația normală, iar tulburările de flux și presiune cauzate de undele externe sunt utilizate pentru calcularea parametrilor care descriu rezistența la fluxul de aer, și reactanța la diferite frecvențe în plămân. Se obțin astfel informații importante despre inomogenitatea regională și periferia pulmonară.

- Undele de frecvență mai joasă ajung în profunzime, până la nivelul alveolelor, iar cele cu frecvențe înalte până în căile aeriene de mari dimensiuni.

Aplicabilitatea oscilometriei de impuls la adulți

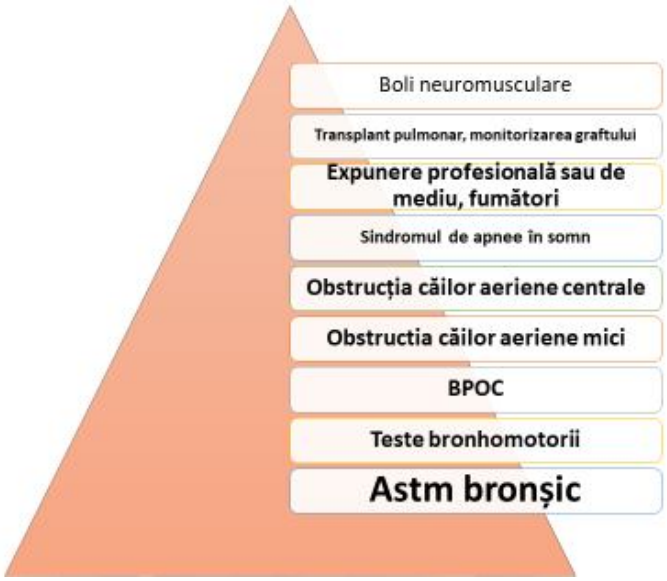


Figura 7. Aria de aplicabilitate a oscilometriei de impuls la adulți

Tabel 12. Interpretarea parametrilor în oscilometria de impuls

	R5	**R20**	**X5**	**Fres**	**R5-R20**
Disfuncție obstructivă căi aeriene distale	↑↑	↑ sau N	Mai negativ	↑	R5>R20
Disfuncție obstructivă căi aeriene centrale	↑	↑↑	N	N	R5=R20
Disfuncție restrictivă	N	N	Mai negativ	↑↑	N
Legendă: N= normal, ↑-crescut, R5 (rezistența respiratorie la 5Hz), R20 (rezistența respiratorie la 20 Hz, X5(reactanța la 5 Hz), Fres (frecvența rezonantă)					

Bibliografie

1. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013
2. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed., 2016 Saunders, Elsevier
3. ERS Handbook of Respiratory Medicine 2nd Edition, publisher European Respiratory Society, 2017
4. Ruppel's Manual Of Pulmonary Function Testing, 11th edition, Carl D. Mottram, 2018
5. Interpretation of Pulmonary Function Tests, A practical Guide, Robert E. Hyatt, Paul D. Scanlon, Masao Nakamura, third edition, 2009
6. Bogdan M (ed.). Pneumologie, Ed. Universitară „Carol Davila", București, 2008.
7. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing, Koundinya Desiraju, Anurag Agrawal Lung India. 2016 Jul-Aug; 33(4): 410–416. doi: 10.4103/0970-2113.184875
8. Porojan-Suppini N, Fira-Mladinescu O, Marc M, Tudorache E, Oancea C. Lung Function Assessment by Impulse Oscillometry in Adults. Ther Clin Risk Manag. 2020 Nov 26;16:1139-1150. doi: 10.2147/TCRM.S275920. Erratum in: Ther Clin Risk Manag. 2021 Feb 02;17:135. PMID: 33273817; PMCID: PMC7705955.
9. Ovidiu Fira-Mladinescu, Noemi Porojan-Suppini, Explorări funcționale utilizate în recuperarea respiratorie Revista Medicală Română, Vol. LXVII, Suppl. 6, 2020, ISSN 1220-5478, DOI: 10.37897/RMJ

3. METODE DE INVESTIGAȚIE IMAGISTICĂ A PATOLOGIEI PULMONARE

Diana Manolescu

1. RADIOGRAFIA PULMONARĂ

Constituie cea mai utilizată investigație imagistică de primă etapă în evaluarea unui pacient cu prezentare clinică pulmonară. Cu toate acestea, utilitatea investigației este limitată, fiind necesară completarea acesteia cu un examen de tomografie computerizată (CT) de torace care va permite obținerea de date cu privire la natura procesului patologic, respectiv stabilirea extensiei acestuia.

În practica clinică, radiografia pulmonară își găsește utilitatea ca o metodă de screening ce atrage atenția asupra existenței unui anumit pattern lezional urmând a fi completată ulterior cu o investigație de tip CT torace.

Din punct de vedere imagistic, modificarea transparenței pulmonare poate fi de tip hipertransparență sau opacitate. Cele două modificări fundamentale radiografice pot fi considerate analoage celor regăsite în cazul CT de torace. Cu toate acestea prezintă o sensibilitate și specificitate redusă asupra etiologiei procesului patologic pentru a permite o acuratețe ridicată a diagnosticul.

Spre deosebire de radiografia pulmonară, examenul de tomografie computerizată este metoda imagistică de elecție, ce poate stabili apartenența tisulară a unei leziuni prin măsurarea densității folosind scala Hounsfield (HU). Acest fapt deține o importanță capitală, diagnosticul diferențial fiind influențat decisiv în funcție de țesuturile componente decelate.

În continuare vor fi prezentate anumite exemple relevante de aplicabilitate a radiografiei pulmonare în decelarea anumitor patologii și totodată descrierea anumitor semne radiografice ce pot avea implicări diagnostice majore.

a. Procesele pneumonice

Modificările radiografice date de o pneumonie pot fi de 3 tipuri:

- **Pneumonia lobară** - prezența unei opacități cantonată la nivelul segmentelor unui lob sau cu afectarea lobului întreg și decelarea unei bronhograme aerice (Figura 1).

Bronhograma aerică este un semn radiografic ce apare în cazul condensărilor alveolare. Diviziunile bronșice distale pot fi identificate în contrast cu opacitatea înconjurătoare, certificând localizarea alveolară a procesului. Totodată acest semn radiografic permite diagnosticul diferențial cu atelectazia pulmonară, ce nu beneficiază de acest semn.

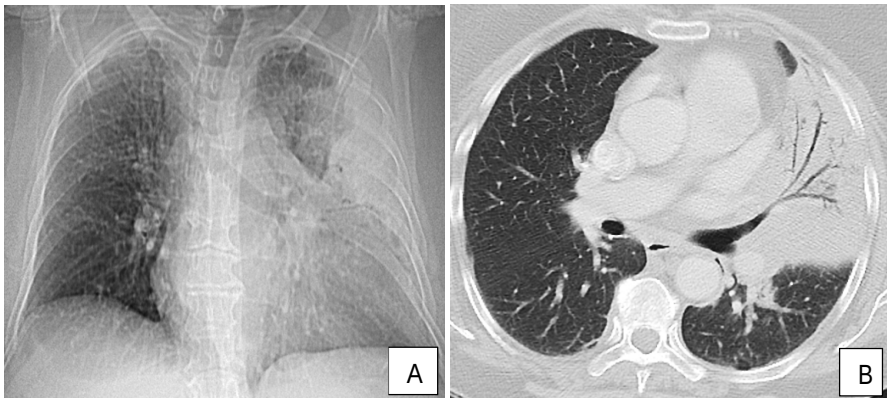


Figura 1. Pneumonie lobară superioară stângă cu prezența bronhogramei aerice – aspect radiografic (A) și tomografic (B).

- **Pneumonia interstițială** – pattern-urile de tip reticular sau reticulo-nodular pot fi decelate cu ajutorul radiografiei ca opacități liniare sau ca un aspect mixt linear-micronodular, cu dispoziție centrală (peribronhovasculară, centrifugă) sau periferică subpleurală (Figura 2). Acest pattern predominant reticular se asociază cu pneumonia virală, edemul interstițial sau bolile interstițiale difuze pulmonare (PID).



Figura 2. Pneumonie virală – aspect radiografic.

- **Bronhopneumonia –** decelarea multiplelor opacități nodulare cu contur difuz, distribuite în ambele câmpuri pulmonare, unele putând prezenta tendința la confluare (Figura 3).

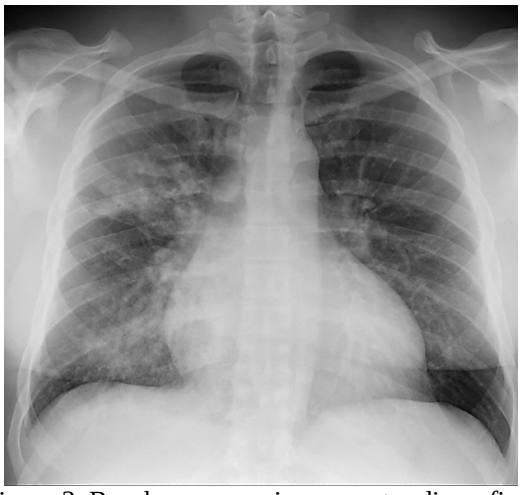


Figura 3. Bronhopneumonie – aspect radiografic.

b. Efuziuni pleurale

Marea majoritate a revărsatelor pleurale pot fi identificate cu ușurință cu ajutorul radiografiei pulmonare prin opacifierea unui sinus costodiafragmatic sau a ambelor în cazul pleureziei bilaterale.

Există anumite aspecte particulare ce merită a fi menționate:

- Cantitate mică (< 500 ml) de lichid acumulat în cavitatea pleurală poate să nu aducă modificări pe radiografia standard (în incidența postero-anterioară), dar poate fi vizualizată pe o radiografie de profil prin opacifierea sinusului costodiafragmatic posterior (Figura 4).

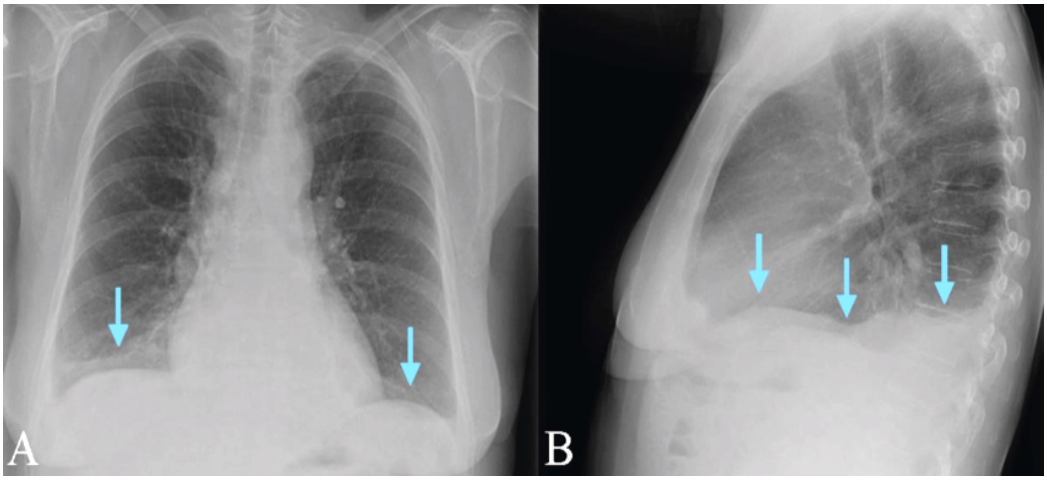


Figura 4. Minimă pleurezie – aspect radiografic, incidență postero-anterioară (A), incidență de profil drept (B).

- În cazul pacienților examinați în poziția de decubit dorsal, pleurezia unilaterală va apărea ca o scădere difuză a transparenței hemitoracelui afectat comparativ cu partea opusă (Figura 5). Pentru certitudinea diagnosticului se recomandă un examen de ecografie toracică.

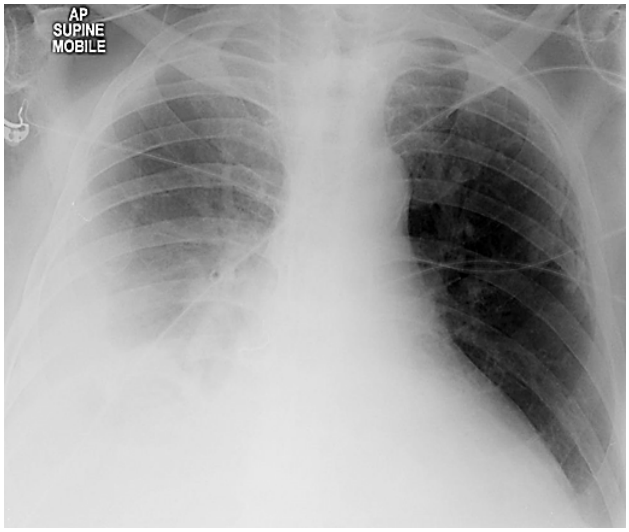


Figura 5. Pleurezie dreaptă – aspect radiografic. Reducerea transparenței hemitoracelui drept și opacifierea omogenă a sinuslui costodiafragmatic și a regiunii latero-toracice.

- Termenul de efuziune pleurală definește prezența unui revărsat lichidian în cavitatea situată între cele două foițe pleurale. Examenul radiografic nu este specific în precizarea naturii colecției pleurale (exudat/transudat/chilitorax/hemotorax).

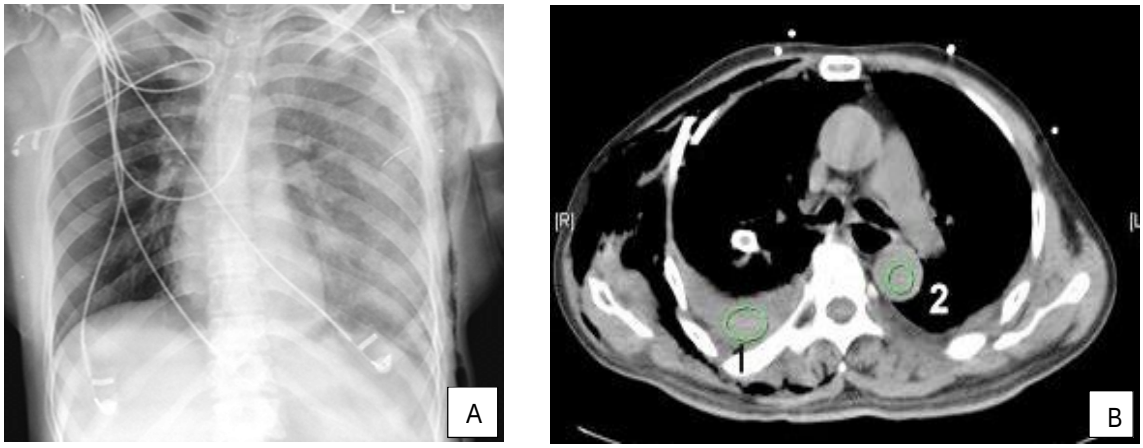


Figura 6A. Hemotorax cu voalarea hemitoracelui stâng (examinare în decubit dorsal), ce prezintă densitate similară în unități Housefild (HU) cu aorta. Emfizem subcutanat laterotoracic secundar post-traumatic.

În cazul unui traumatism ce a fost inițial evaluat imagistic prin radiografie prezența unui revărsat pleural orientează diagnosticul spre un hemotorax strict bazat pe context, însa CT-ul de torace îl poate confirma prin densitatea specifică unei colecții hematice similare cu densitatea de la nivelul aortei (Figura 6B).

c. Atelectazia pulmonară

Colapsul unui plămân/lob poate fi decelat cu relativă ușurință prin radiografia toracică. Atelectazia pulmonară reprezintă condensare (opacitate) alveolară cu reducerea volumului pulmonar – fie secundar unui mecanism obstructiv central sau compresiv extrinsec. Datorită reducerii volumului pulmonar apare efectul de tracțiune homolaterală a structurilor de vecinătate (mediastin, cord, trahee), așa cum este ilustrat în figura 7A.

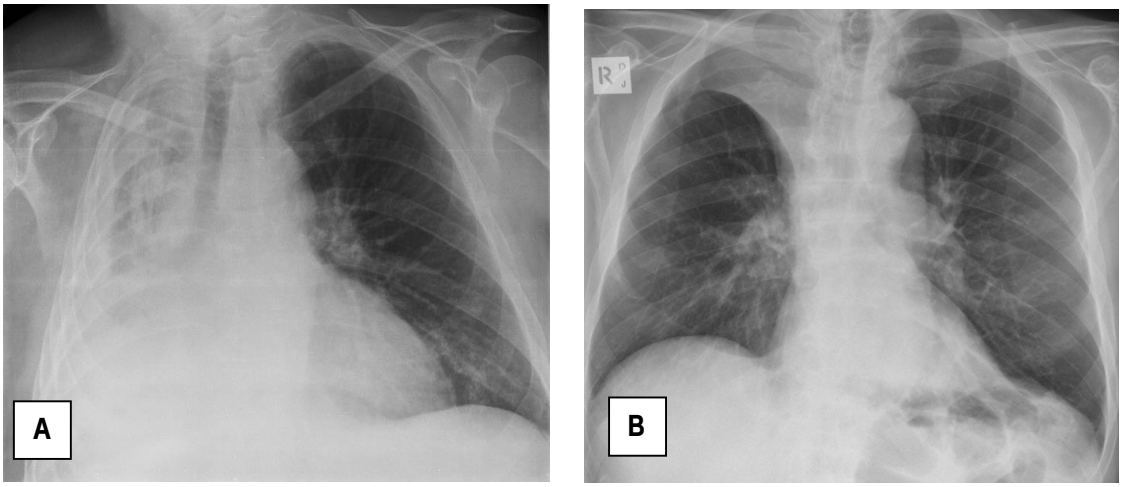


Figura 7A. Atelectazie pulmonară dreaptă, cu tracțiunea traheei de aceași parte.
7B. Atelectazie lobară superioară dreaptă.

De notat:

- Decelarea unui colaps pulmonar la adult reclamă la efectuarea unor investigații suplimentare obligatorii, etiologia fiind considerată obstructivă endobronșică malignă până la proba contrarie.
- În cazul pacienților ce au necesitat intubație orotraheală (IOT) la care se constată lipsa de ameliorare a parametrilor respiratori, radiografia toracică poate decela un incident al intubației, respectiv introducerea sondei distal de bifurcația traheală cu colaps pulmonar (Figura 8). Decelarea acestui aspect permite reconsiderarea poziționării sondei de intubație.

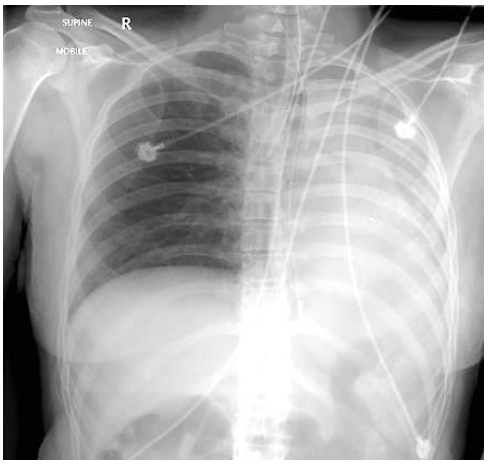


Figura 8. Atelectazie pulmonară stângă prin poziția vicioasă a sondei de IOT.

d. Cancerul bronho-pulmonar și metastazele pulmonare

Cu toate că un proces neoplazic poate avea corespondent radiografic indiferent de localizarea centrală sau periferică a acestuia, CT-ul de torace rămâne metoda imagistică de elecție în confirmarea suspiciunii și în stadializarea TNM.

e. Pneumotorax

Radiografia de torace are o sensibilitate crescută în diagnosticul acestei patologii, în care și contextul clinic orientează clinicianul în direcția unui pneumotorax.

Clasic, pneumotoraxul este caracterizat de prezența unei hipertransparențe, fără desen vascular încadrată de o linie de demarcare pleurală. Efectul de masă determinat de un pneumotorax masiv va determina colabarea la hil a plămânului homolateral (Figura 9).

Un aspect foarte important cu privire la iconografia pneumotoraxului este lipsa caracteristicilor tipice ale acestuia la pacienții examinați în decubit dorsal. În cazul acesta, semnele pot fi extrem de subtile și necunoașterea acestui aspect particular poate influența evoluția clinică a pacientului. Există o serie de semne, însa cel mai fiabil este "deep sulcus sign", tradus ca o zonă de hipertransparență suprapusă unui sinus costodiafragmatic cu descinderea acestuia mult sub nivelul celui contralateral (Figura 10).

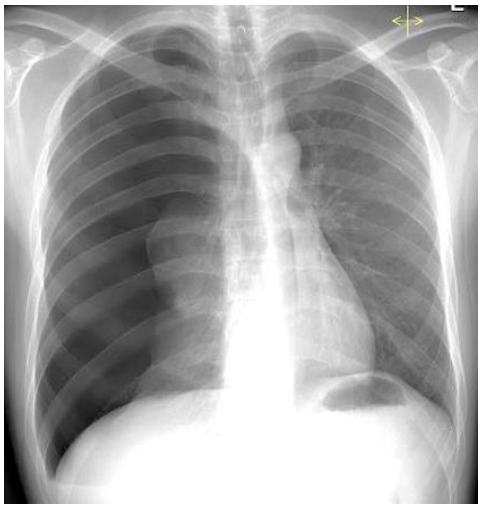


Figura 9. Pneumothorax masiv drept cu colabarea la hil a plămânului.

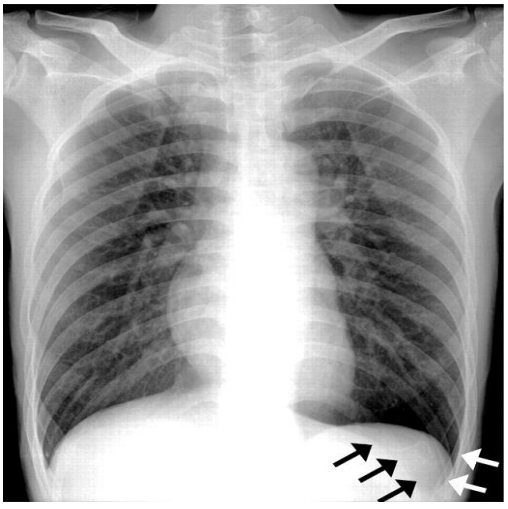


Figura 10. Pneumothorax stâng – hipertransparența sinusului costodiafragmatic și poziția joasă a diafragmului secundară creșterii volumului

f. Hiperinflația pulmonară/emfizemul pulmonar

Fenomenul de aer captiv sau hiperinflație pulmonară determină modificări radiografice de tip: mărirea diametrelor cranio-caudal și antero-posterior, hipertransparență pulmonară cu păstrarea desenului vasculo-interstițial și lărgirea spațiilor intercostale (Figura 11).



Figura 11. Emfizem pulmonar – aspect radiografic în incidența postero-anterioară (A) și de profil (B).

g. Imaginea cavitară/hidroaerică

Fenomenul de excavare a unui proces infecțios (abces/etiologie bacilară) sau neoplazic determină apariția imaginii cavitare ca o zonă de hipertransparență intrapulmonară cu contur opac (Figura 12). Imaginea mixtă intrapulmonară cu nivel orizontal hidro-aeric este caracteristică unui abces sau chist hidatic evacuat.



Figura 12. Abcese pulmonare evacuate.

2. COMPUTER TOMOGRAFIA (CT) TORACICĂ

Constituie investigația imagistică de elecție în ceea ce privește diagnosticul patologiei pulmonare.

Din punct de vedere tehnic, astăzi este folosită scanarea de tip multislice care spre deosebire de generațiile anterioare, prezintă detectorii așezați pe mai multe rânduri. Fasciculul de radiație

emis prezintă o formă conică permițând creșterea zonei de scanare pe parcursul unei singure investigații. Avantajele constau în reducerea timpului de scanare (ce determină implicit o scădere a dozei totale de iradiere) și reducea artefactele de mișcare (aspect important mai ales în cazul pacienților intens dispneici).

a. CT nativ vs. CT cu substanță de contrast (SDC)

Decizia de administrare a substanței de contrast (SDC) rezultă dintr-o mai bună delimitare a structurilor anatomice și observarea comportamentului unei leziuni date cu privire la captarea de contrast. Fiecare țesut prezintă un anumit comportament față de asimilarea contrastului. Acest fapt se datorează histologiei specific fiecărui organ cât și de existența unei patologii ce distorsionează citoarhitectura.

Principalele indicații pentru adminstrarede SDC sunt:

- Masă mediastinală/pulmonară;
- Un proces pneumonic fără rezoluție;
- Screening-ul cancerului pulmonar/metastaze;
- Empiem sau leziuni de perete toracic;
- Hemoptizie sau disfonie;
- Probabilitate clinică înaltă de trombembolism pulmonar (TEP);
- Suspiciunea unei disecții de aortă.

În ceea ce privește examinarea nativă, aceasta își găsește utilitatea în:

- Dispnee de cauză neprecizată;
- Suspiciune/monitorizare pneumopatiilor interstițiale difuze (ILD);
- Bronșiectazii;
- BPOC.

b. Utilizarea tomografiei computerizate cu rezoluție înaltă (HRCT-ului)

Metoda este utilizată cu succes în evaluarea patologiilor interstițiale difuze și a celor cantonate la nivelul căilor aeriene mici. Totodată permite aprecierea gradului de fibroză pulmonară și a răspunsului la tratament, cât și selectarea locului optim pentru efectuarea unei puncții-biospii pulmonare.

Grosimea slice-ului folosită în HRCT comparativ cu metodele standard este de 1 mm ceea ce duce la modificarea voxel-ului de la o formă cilindrică la una cubică având ca și corespondent imagistic o imagine mai detaliată (Figura 13).

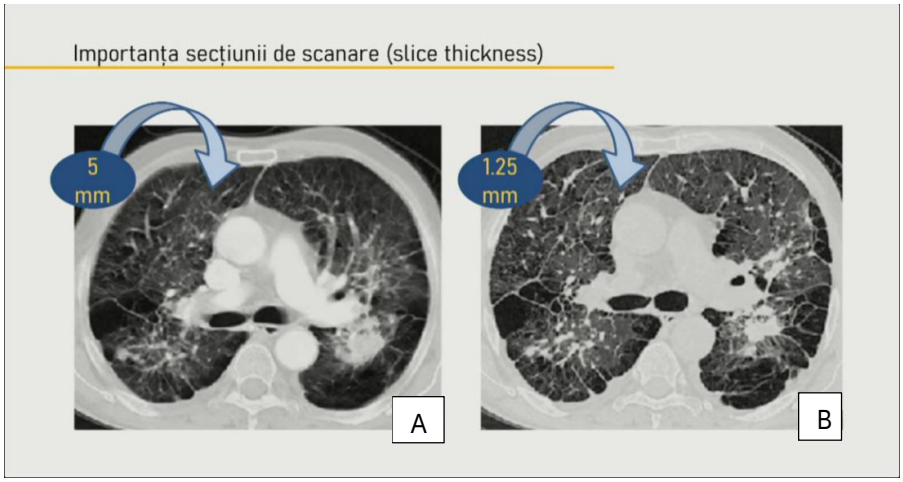


Figura 13. CT torace standard (A) vs. HRCT (B).

c. Utilizarea minIP-minimum intensity projection

Este o tehnică utilizată preponderent pentru punerea în evidență a structurilor ce posedă o densitate scăzută (Figura14), precum:

- chiste pulmonare
- emfizem
- bronşiectazii
- mozaic de densitate

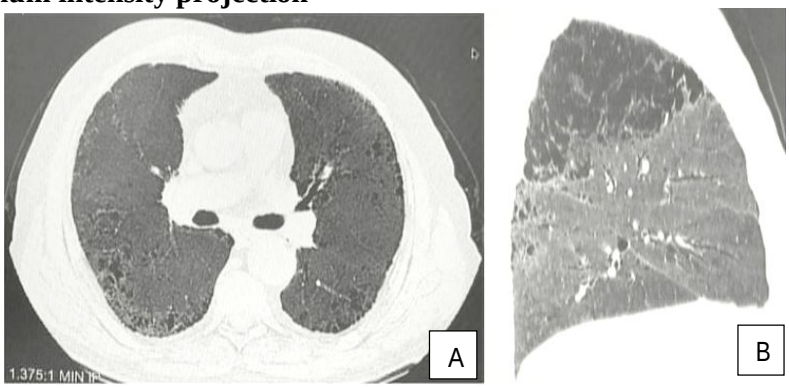


Figura 14. Emfizem pulmonar – aspect CT minIP, secțiune transversală (A), secțiune sagitală (B).

d. Utilizarea maximum intensity projection (MIP) - pentru structurile cu densitate crescută; permite identificarea și cuantificarea micronodulilor pulmonari și evaluarea vaselor pulmonare (Figura15).

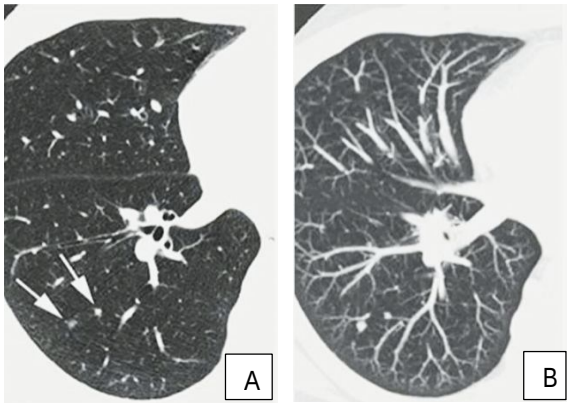


Figura 15. Micronoduli pulmonari – aspect CT(A) vs. MIP(B).

e. Importanța HRCT în evidențierea pattern-urilor lezionale și distribuția lor la nivelul lobulului pulmonar secundar

Utilizarea slice-urilor mai mici sau egale cu 1 mm grosime permit evidențierea structurilor submilimetrice și distribuția leziunilor la nivelul lobulului secundar (LPS).

LPS constituie unitatea morfologică și funcțională a plămânului. Din punct de vedere structural, se prezintă sub formă hexagonală de aproximativ 1-2 cm și este centrat de o arteriolă și bronhiolă terminală. La periferia lobulului se găsesc venule, iar drenajul limfatic este regăsit de-a-lungul septelor interlobulare și central în jurul axului bronhovascular. Interstițiul pulmonar este format din septele interlobulare și intralobulare (Figura 16).

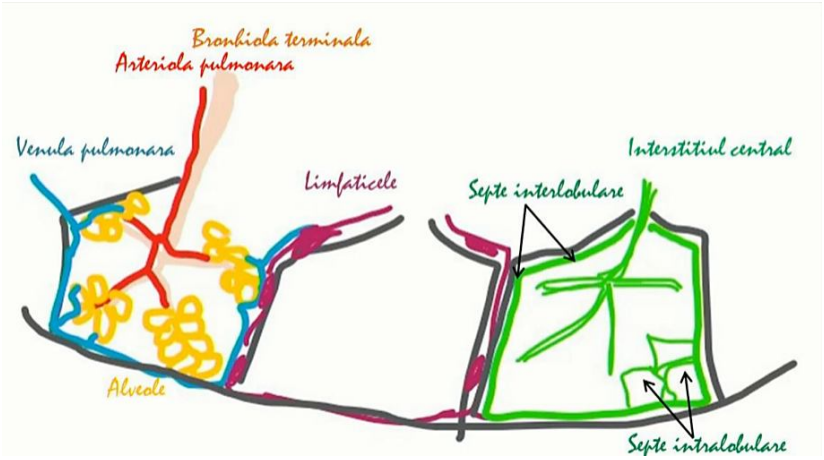


Figura 16. Lobulul pulmonar secundar – reprezentare grafică a distribuției (contribuția autorului).

Principalele tipuri de patternuri lezionale pulmonare (Figura 17) sunt:

- creșterea densității;
- scăderea densității;
- pattern reticular;
- pattern nodular.

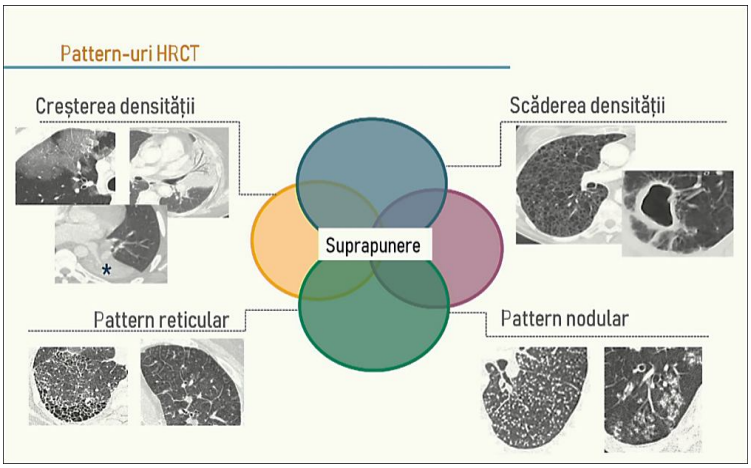


Figura 17. Pattern-uri HRCT.

Pattern-ul de creștere a densității:

<u>Condensare de tip geam-mat (GGO):</u>

- înlocuire parțială a componentei aerice de la nivelul compartimentului alveolar;
- vase pulmonare vizibile la interior;
- prezervarea volumului pulmonar.

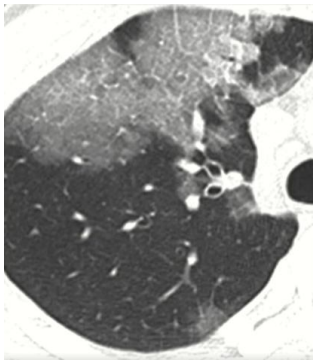


Figura18. Condensare tip geam-mat

<u>Condensare de tip pneumonic:</u>

- înlocuire cvasicompletă a componentei aerice de la nivelul compartimentului alveolar;
- prezervarea volumului pulmonar;
- prezervarea arborelui broșic permeabil, cu bronhogramă aerică prezentă.

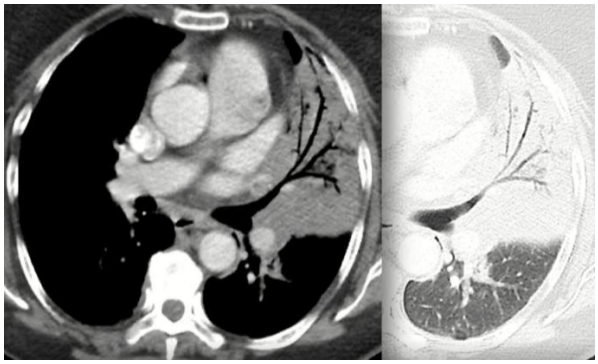


Figura 19. Condensare de tip pneumonic

Atelectazia pulmonară:

- condensare cvasicompletă a compartimentului alveolar;
- fără/minimă bronhogramă aerică;
- angiogramă prezentă – vizibilă;
- semne de reducere a volumului pulmonar;
- semne indirecte (deplasarea scizurii de partea atelectatică);
- obstructivă/compresivă;
- lobară/segmentară.



Figura 20. Atelectazie pulmonară

Pneumonita în organizare:

- arii focale de condensare pulmonară;
- distribuție subpleurală / peribronhovasculară bilaterală;
- bronșii libere la interior/bronșiolectazii;
- poate mima o bronhopneumonie.



Figura 21. Pneumonita în organizare

Pattern-ul de scădere a densității:

Emfizemul pulmonar:

- lărgirea anormală, permanentă a spațiilor aerice distal de bronșiolele terminale;
- distrugerea septelor interalveolare;
- asociat cu fumatul/deficit de alfa1-antitripsină;
- congenital;
- centrilobular/panlobular/paraseptal.



Figura 22. Emfizem pulmonar

Chiste pulmonare:

- leziuni aerice cu perete propriu subțire de 1-2 mm;
- limfangioleiomiomatoza pulmonară (LAM);
- histiocitoza pulmonară;
- metastazele chistice.

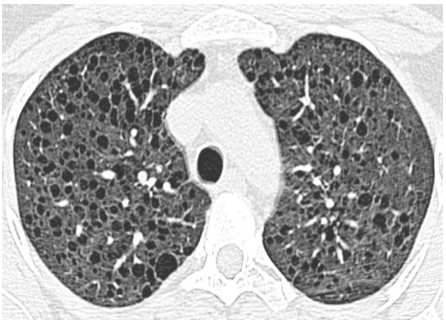


Figura 23. Chiste pulmonare

Pattern-ul reticular poate fi:

- fin;
- nodular;
- arciform - fibrotic.

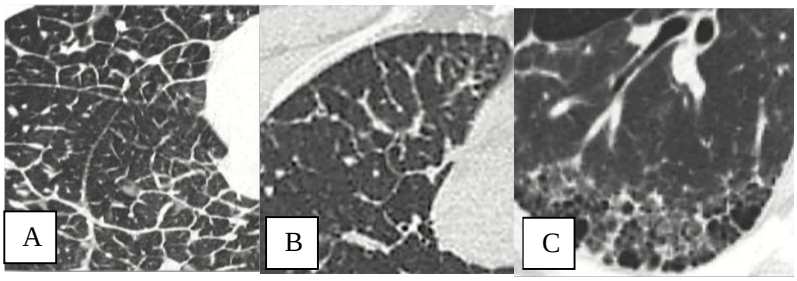


Figura 24. Pattern reticuar fin(A), nodular (B), arciform-fibrotic(C)

Pattern-ul reticular pulmonar reprezintă totalitatea opacităților pulmonare care se întretaie și dau aspectul unei rețele. O îngroșare fină a septelor interlobulare întâlnim în edemul cardiogen asociat cu cardiomegalie și revărsat pleural.

Îngroșarea nodulară a septelor interlobulare, alături de îngroșarea interstițiului peribronhovascular caracterizează pattern-ul reticulo-nodular și este întâlnit în patologii precum limfangita carcinomatoasă sau sarcoidoză.

Îngroșările arciforme a septelor intra și interlobulare de natură fibrotică determină o distorsiune cicatriceală pulmonară. Astfel de modificări sunt întâlnite în fibroza pulmonară idiopatică sau fibroza de cauză secundară.

În practică ne întâlnim cu așa numitele – **overlap**, suprapunere de 2 sau mai multe modele lezionale pulmonare. Un astfel de exemplu este crazy-paving-ul care reprezintă o suprapunere de pattern-uri de tip creșterea densității și reticulație (Figura 25), și anume condensare de tip GGO și îngroșarea septelor inter și intralobulare. Aceste modificări sunt caracteristice proteinozei alveolare, dar se pot întâlni și în hemoragia pulmonară difuză (sindromul Goodpasture), pneumonia cu *Pneumocistis carinii*, edemul pulmonar, SADR.



Figura 25. Pattern-ul de crazy-paving asociat proteinozei pulmonare.

Pattern-ul nodular:

După dimensiune, încadram nodulii pulmonari în:

- noduli mari (>10 mm şi < 30 mm);
- mici (< 10 mm şi >3 mm);
- micronoduli (<3 mm).

În funcţie de distribuţia la nivelul lobulului pulmonar secundar, vorbim de noduli centrilobulari, perilimfatici, vasculari. Există un algoritm pe care îl utilizăm în practică (Figura 26) util pentru aprecierea corectă a distribuţiei.

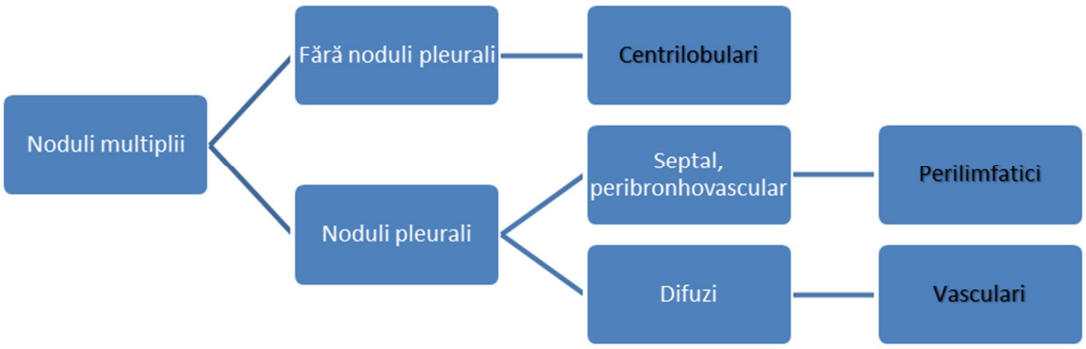


Figura 26. Algoritm de evaluare a distribuţiei nodulilor pulmonari multiplii.

Nodulii centrilobulari pot fi noduli denşi care iau forma unui arbore înflorit (“tree in bud”), care interesează bronşiolele terminale. Prin conglomerare dau aspectul de rozetă pulmonară. De asemenea, pot să conflueze în zone nodulare mai mari, care susţin aspectul unei bronşiolite infecţioase.

Micronodulii cu o intensitate mai redusă, de tip sticlă mată, care nu se află în contact cu pleura scizurală (nodulii acinari/centrilobulari) sunt substratul modificărilor de la nivelul bronşiolelor respiratorii.

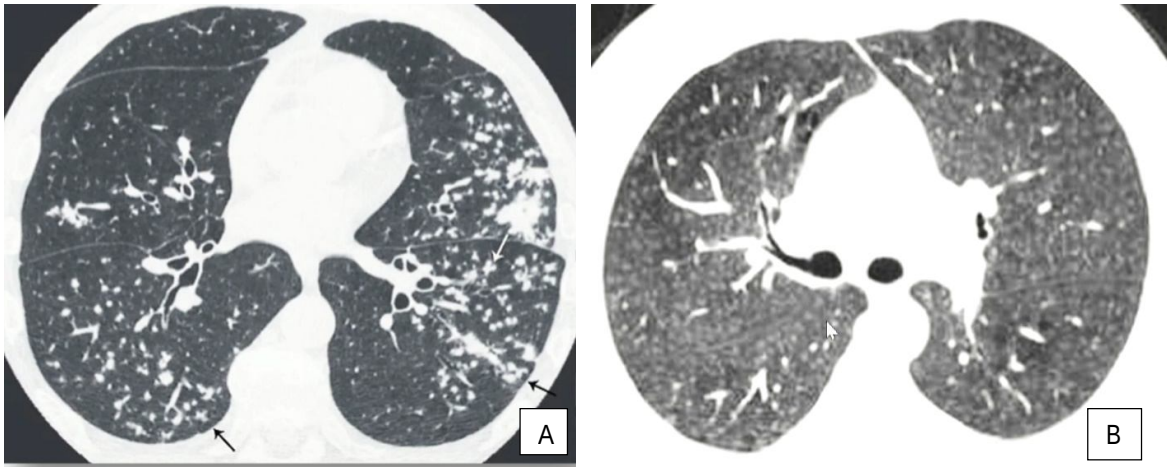


Figura 27. Micronoduli centrilobulari cu aspect de tree-in-bud (A) și micronoduli acinari de ground-glass (B).

3. ECOGRAFIA TORACICĂ

Ecografia toracică este o metodă imagistică non-iradiantă, accesibilă și repetitivă, utilă în evaluarea pacienților cu patologie pleurală și pulmonară. Această tehnică permite aprecierea în timp real a dinamicii pulmonare, cuantificarea unei pleurezii sau a pneumotoraxului. Este o metodă folosită în monitorizarea răspunsul la tratament.

Principiul fizic care stă la baza examenului de ecografie pulmonară se bazează pe balanța între cantitatea de aer și înlocuirea acestuia de la nivelul compartimentului alveolar, respectiv de îngroșarea componentei interstițiale prin acumulare fluidă, celulară sau fibrotică. Cu cât cantitatea de aer scade, cu atât plămânul poate fi vizualizat direct (Figura 28).

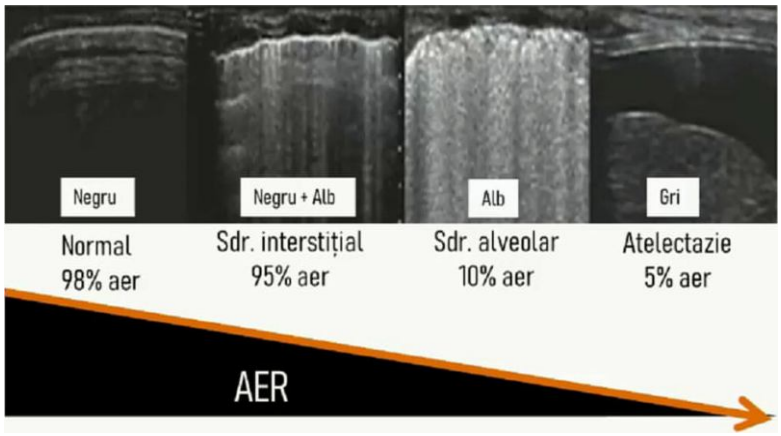


Figura 28. Spectrul modificărilor ecografice în funcție de cantitatea de aer intrapulmonar.

În cazul unui plămân normal aerat, se pot observa reverberații de tip linii A, orizontale, paralele cu linia pleurală. În situația unei înlocuiri parțiale a aerului se observă reverberații verticale – linii B, ce pornesc de la linia pleurală și pot genera aspectul de "plămân alb" când component aerică scade până la 10%.

Condensarea pulmonară de tip pneumonic/atelectatic va determina vizualizarea directă a parenchimului pulmonar, realizând aspectul de "hepatizație pulmonară".

Tehnica ecografică permite examinarea tuturor zonelor pulmonare în poziția de șezut. Sonda ecografică va fi poziționată în spațiul intercostal începând din zona interscapulo-vertebrală, evitând plasare sondei pe scapulă și continuând după următorul model (Figura 29). Pentru pacienții care nu suportă poziția de șezut, examinarea se va face în decubit dorsal, cu evaluarea zonelor anterioare și laterale toracale.

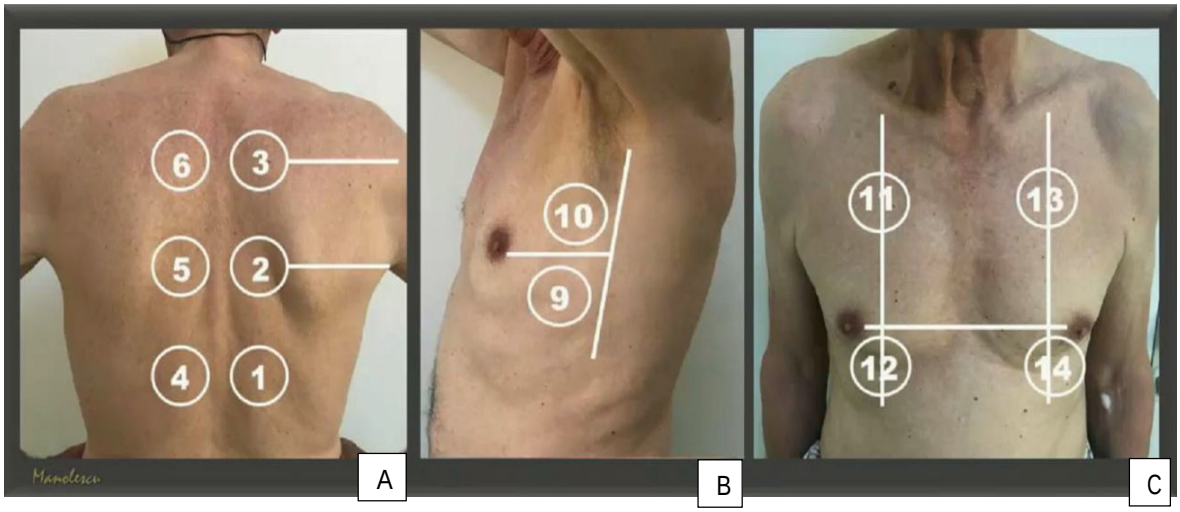


Figura 29. Protocolul de ecografie toracică în 14 zone: 6 posterioare (A), 4 laterale (B) și 4 anterioare (C).

În plămânul normal (Figura 30), putem distinge următoarele elemente:

- liniile A – certifică o cantitate de aer predominantă la nivelul plămânilor;
- semnul alunecării plămânului – plămânul participă la excursile respiratorii.

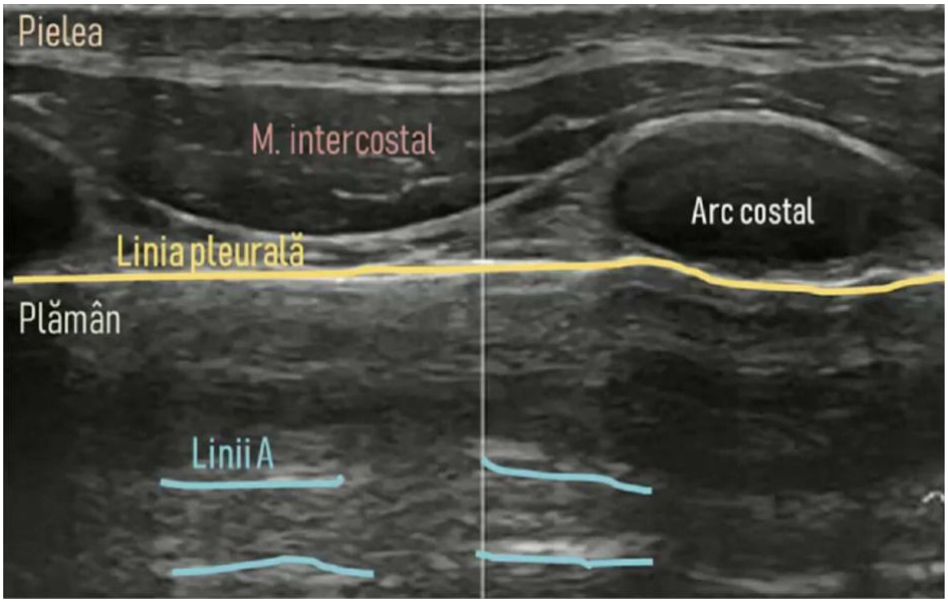


Figura 30. Ecografie toracică – aspect normal.

Semnul alunecării poate fi redus în cazul hiperinflației pulmonare (emfizem) sau absent în cazul unui pneumotorax sau al unei pleurezii.

a. Sindromul interstițial:

- reprezintă înlocuirea parțială a aerului din compartimentul alveolar;
- îngroșarea spațiului interstițial în cazul fibrozei sau prezenței fluidului;
- apariția artefactelor verticale, liniile B, care dacă sunt în număr mai mare de 3 la nivelul unui spațiu intercostal, sunt considerate patologice;

- liniile B pot fi localizate, diseminate omogen sau heterogen în funcție de patologie și sunt asociate cu edemul pulmonar cardiogen/non-cardiogen, precum și bolile interstițiale pulmonare.

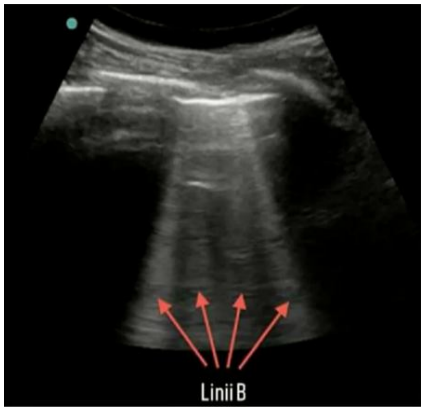


Figura 31. Aspect ecografic linii B

b. Sindromul alveolar reprezintă înlocuirea cvasicompletă a aerului din compartimentul alveolar. Consolidarea pulmonară, în peste 95% din cazuri, are un contact pleural, ceea ce permite vizualizarea sa directă. Conturul poate fi difuz, acompaniat de linii B perilezionale.

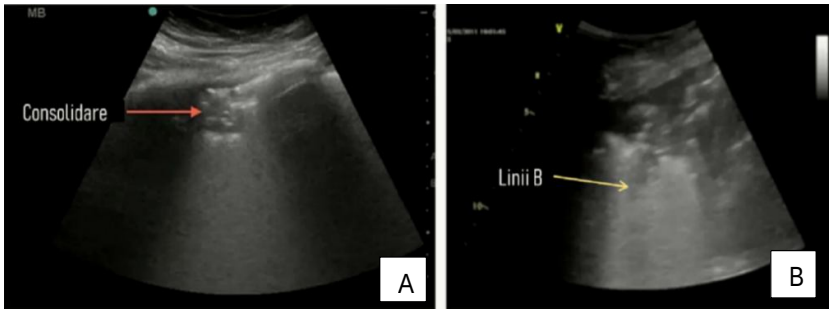


Figura 32. Consolidare alveolară(A) acompaniată de linii B (B)

În cazul unei consolidări cu bronhogramă aerică sau fluidă, se observă arii hiperecogene (aerice), punctiforme sau liniare, cu dinamică respiratorie.



Figura 33. Consolidare cu bronhogramă aerică

c. Atelectazia pulmonară se prezintă fără bronhogramă aerică, deseori asociată cu colecțiile pleurale mari. Plămânul atelectaziat seamănă cu un cioc de pasăre și prezintă o mișcare sincronă cu bătăile cordului transmise prin lama de lichid pleural.

d. În cazul unui **pneumotorax,** acuratețea diagnosticului prin tehnica ecografică e similară cu cea a computer tomografiei. Avantajele ecografiei fiind rapiditatea diagnostică și non-iradianța metodei.

Lipsa liniilor B și a alunecării pulmonare în modul 2D de analiză ecografică ridică suspiciunea de pneumotorax. Acesta se certifică în modul M dinamic de evaluare, cu apariția semului "codului de bare" – mișcarea peretelui toracic prezentă, fără înregistrarea mișcării pulmonare datorită interpunerii aerului la nivelul pleurei. Se va examina întreg spațiul intercostal, pentru a se localiza zona de apariție a semnului alunecării ce certifică aspectul normal.

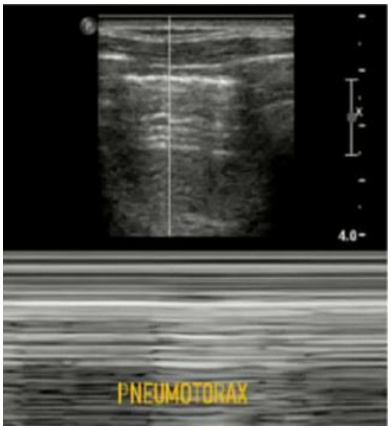


Figura 34. Pneumotorax

e. **Colecțiile fluide** mai mici de 500 ml pot fi omise la examenul radiografic pulmonar, în timp ce ecografia are o sensibilitate și specificitate în diagnostic de aproape 100%.

Lama de lichid intrapleural este dependentă cu gravitație și este vizualizată în regiunea inferioară sau posterioară a toracelui. De asemenea aspectul anechoic între diafragm și peretele toracic este sugestiv pentru lichid (Figura 35A). Cuantificarea pleureziei se poate face înmulțind grosimea lamei de lichid (mm) cu 20, astfel obținându-se valoarea cantitativă în ml de lichid (Figura 35B). Ecografia poate să orienteze natura lichidului. Un semnal anecogen pledează pentru un transudat, în timp ce prezența de microparticule - semnul planctonului, sugerează exudat sau hemoragie acută. Un alt element care este vizibil doar prin examenul ecografic este prezența complicațiilor de la nivelul colecților pleurale, precum septe sau plurisepte, semne ale unui exudat sau empiem pleural (Figura 35C).

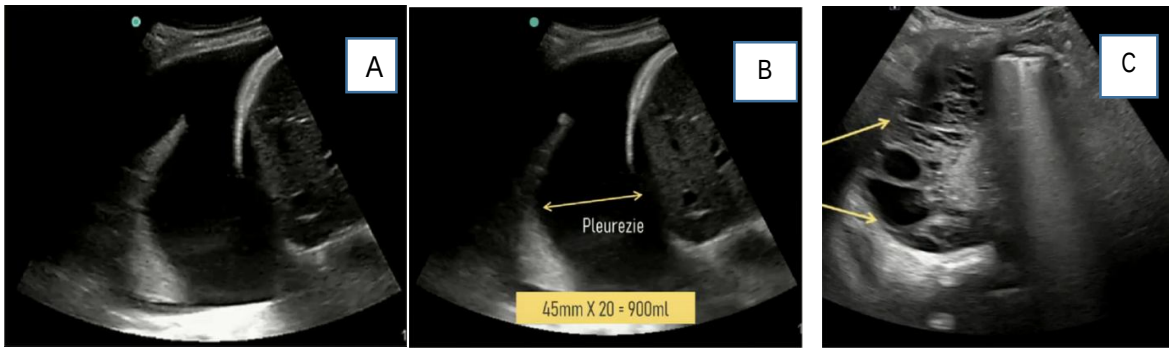


Figura 35. Pleurezie – aspecte ecografice. A-aspectul anechoic al acumulării fluide. B-modelul de cuantificare a colecției. C-prezența septelor într-un empiem pleural.

f. Ecografia toracică este folosită și în **evaluarea diafragmului.**

Grosimea medie (Gm) % este egală cu Gi – Ge x 100/Ge, unde Gi este grosimea la sfâșitul inspirului, iar Ge reprezintă grosimea la sfârșit expirului. Valorile normale sunt cuprinse între 0,22 – 0,28 cm (Figura 36). O valoare de sub 0,2 cm reprezintă o tulburare a mușchiului diafragm și poate sugera o patologie cronică pulmonară sau paralizia de nerv frenic, prin atrofierea mușchiului diafragmatic. Un alt element de luat în evaluare este amplitudinea sau mobilitatea diafragmului.

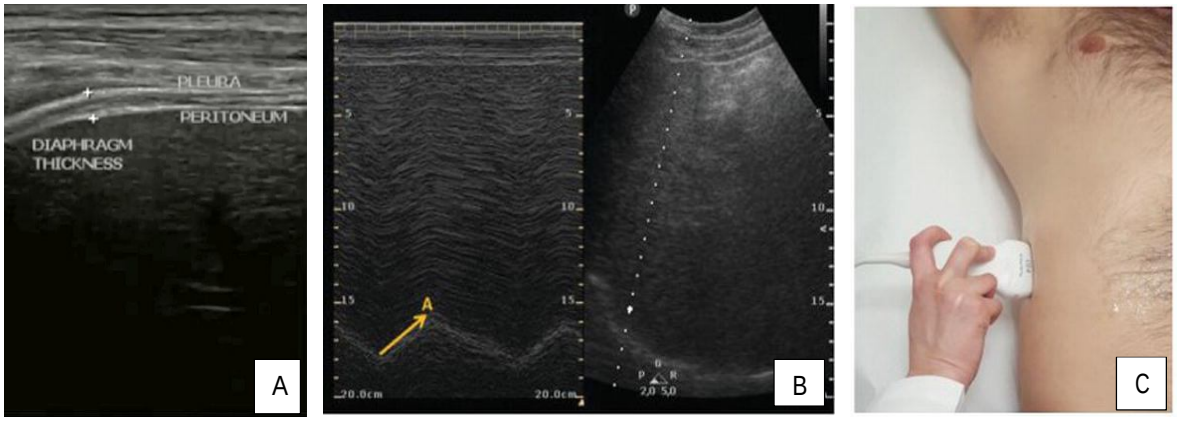


Figura 36. Diafragmul – aspecte ecografice: grosimea (A), amplitudinea mișcării(B), poziția transducerului (C).

g. **Bolile interstițiale pulmonare difuze** beneficiază de o evaluare imagistică non-iradiantă cu ajutorul ecografiei toracice. Studiile publicate care au făcut o analiză între CT și ecografie s-au axat pe analiza prezenței și distribuției artefactelor (liniile B**),** analiza aspectului și grosimii liniei pleurale.

Sindromul interstițial este definit ca prezența a mai mult de 3 linii B la nivelul unui spațiu intercostal, în mai mult de 2 zone pulmonare bilaterale. O distanță de până la 7 mm între liniile B sugerează un sindrom interstițial pur, aceasta fiind limita anatomică a lobulului pulmonar secundar, iar aspectul este sugestiv pentru reticulație. O distanță mai mică de 3 mm între aceste linii, sugerează un sindrom alveolo-interstițial și aspectul de plămân alb, din pneumonia interstițială nespecifică (NSIP).

În anul 2009 se realizează prima corelație imagistică complexă între HRCT și ecografia toracică cu evaluarea funcției pulmonare. Astfel, evaluarea grosimii liniei pleurale este luată în considerare ca marker de severitate a fibrozei. O linie pleurală îngroșată (>2 mm), neregulată, fragmentată ce asociază o reducere a semnului alunecării pulmonare sunt sugestive pentru formele moderate și severe, mai ales dacă vorbim de o pleură îngroșată de peste 5 mm. Totodată, numărul liniilor B este direct proporțional cu severitatea fibrozei.

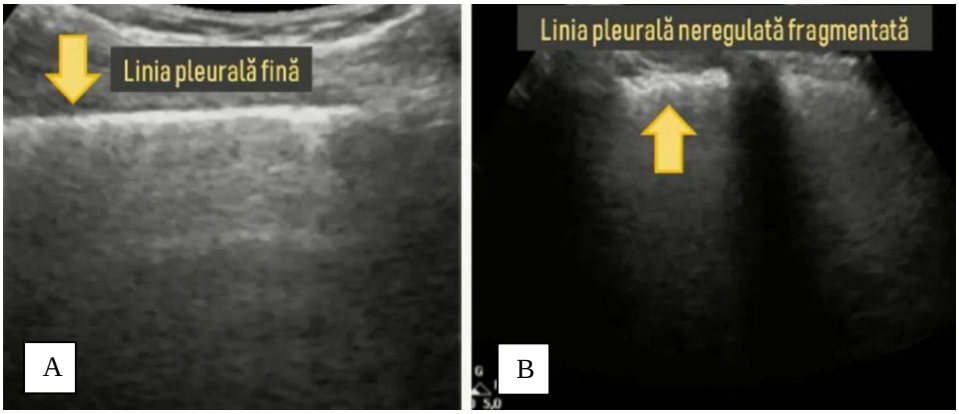


Figura 37. Linia pleurală aspect ecografic: fină (A) vs. neregulată, fragmentată (B)

În concluzie, tehnica de evaluare a patologiei pulmonare prin examenul radiografic și cel computer tomografic reprezintă unelte în screening-ul pacientului cu simptome respiratorii, aducând elemente valoroase în stabilirea diagnosticului de boală și în monitorizarea răspunsului la tratament. Tehnica modernă non-iradiantă de examinare pleuro-pulmonară prin ecografie toracică a îmbogățit arsenalul clinicianului prin creșterea adresabilității și acurateței de evaluare și monitorizare continuă a pacientului, fiind utilă ca marker de evoluție a bolilor interstițiale cu fenotip rapid progresiv.

Imaginile prezentate în acest capitol aparțin colecției de cazuri al Spitalului Clinic Dr. Victor Babeș Timișoara.

Bibliografie:

1. Klein, Jeffrey S., William E. Brant, Clyde A. Helms, and Emily N. Vinson. Brant and Helms Fundamentals of Diagnostic Radiology. 2019.
2. Prokop M, Galanski M, Van Der Molen AJ. Spiral and multislice computed tomography of the body. Thieme and 2003.
3. Lippincott, Williams & Wilkins. Chest Radiology The Essentials.
4. In Shepard, J.-A. O., & McLoud, T. C. (2019). Thoracic imaging.
5. Allisy-Roberts, Penelope, J. R. Williams, and R. F. Farr. Farr's Physics for Medical Imaging. Edinburgh: Saunders, 2008.
6. Pneumonia, CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV).
7. Raghu, Ganesh et al. "Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline." American journal of respiratory and critical care medicine vol. 198,5 (2018): e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST.
8. American Thoracic Society, European Respiratory Society American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J.
9. Kim M, Lee SM, Song JW, et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. Eur J Radiol. 2017 and doi:10.1016/j.ejrad.2017.03.018, 91:66-70.
10. Lichtenstein D, Peyrouset O. Is lung ultrasound superior to CT? The example of a CT occult necrotizing pneumonia. Intensive Care Med. 2006 Feb and 16468074., 32(2):334-335. doi: 10.1007/s00134-005-0004-6. Epub 2006 Jan 27. PMID:.
11. 2014, Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. Ann Intensive Care. and doi:10.1186/2110-5820-4-1, 4(1):1. Published 2014 Jan 9.
12. Skaarup SH, Graumann O, Zhan C, Laursen CB. Ultralydundersøgelse ved diagnostik og kontrol af pneumoni [Lung ultrasound for the diagnosis and follow-up of pneumonia]. Ugeskr Laeger. 2014 and 176(5A):V08130503.
13. Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. Chest. 2009 and doi:10.1378/chest.08-2281, 135(6):1421-1425.
14. Lichtenstein DA, Mezière G, Lascols N, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. Crit Care Med. 2005 and doi:10.1097/01.ccm.0000164542.86954.b4, 33(6):1231-1238.
15. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. Intensive Care Med. 2013 and doi:10.1007/s00134-013-2823-1, 39(5):801-810.
16. Skaarup SH, Graumann O, Zhan C, Laursen CB. Ultralydundersøgelse ved diagnostik og kontrol af pneumoni [Lung ultrasound for the diagnosis and follow-up of pneumonia]. Ugeskr Laeger. 2014 and 176(5A):V08130503.

4. NOȚIUNI DE BRONHOLOGIE

Emanuela Tudorache, Patricia Hogea

I. BRONHOSCOPIA

Bronhoscopia este o tehnică endoscopică care permite vizualizarea în timp real şi efectuarea unor manevre minim invazive la nivelul căilor respiratorii. Această tehnică a devenit indispensabilă pentru medicul pneumolog.

1. Indicații

Bronhoscopia se recomandă pentru diagnosticarea unor patologii foarte variate precum: confirmarea neoplasmului bronhopulmonar și stadializarea sa, stabilirea etiologiei adenopatiilor hilare sau mediastinale, confirmarea unei fistule sau a unei leziuni ale căilor aeriene post-traumatice, clasificarea unei pneumopatii interstițiale difuze, evaluarea unei pneumonii recurente în același teritoriu sau a unor aspecte radiologice anormale. Bronhoscopia exploratorie este de asemenea recomandată în prezența unor simptome de etiologie neprecizată precum tusea persistentă, wheezingul localizat, stridorul, disfonia sau hemoptizia.

Endoscopia bronșică are și vize terapeutice: bronhoaspirația, extragerea corpilor străini, hemostaza unor hemoptizii masive, administrarea locală a unor medicamente, rezecții ale unor procese proliferative endotraheale/bronșice prin laserterapie, electrocauter sau crioterapie, dilatarea stenozelor traheale/bronșice, stentare traheală/bronșică, montarea de valve unidirecționale pentru emfizemul sever, termoplastie pentru astmurile refractare etc. Aceste tehnici aparțin de domeniul bronhoscopiei intervenționale și sunt realizate de cele mai multe ori prin bronhoscopie rigidă.

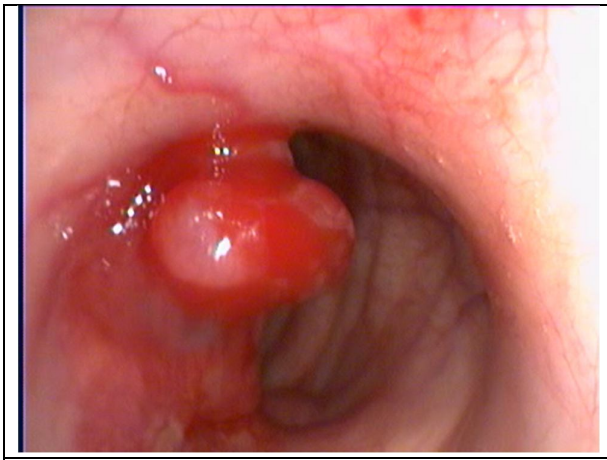


Figura 1. Masă proliferativă endotraheală. Biopsie: carcinom scuamos.



Figura 2. Corp străin localizat la nivelul carinei.

Această investigație poate fi adjuvantă pentru cazurile de intubație dificilă, de realizare a unei traheostome percutane, evaluarea și supravegherea unor intervenții în sfera chirurgiei toracice respectiv a transplantului pulmonar.

2. Contraindicații

Singura contraindicație absolută este reprezentată de refuzul pacientului de a efectua această investigație. Contraindicațiile relative sunt reprezentate de astmul bronșic în criză, VEMS<25%, hemoptizii masive recent oprite, sindrom de venă cavă superioară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral recent (<3 luni), angină pectorală instabilă, aritmii majore, deficit de coagulare,

hipertensiune intracraniană, etc. Efectuarea unor proceduri precum biopsia bronsică necesită întreruperea temporară a tratamentului anticoagulant sau antiagregant, pentru a evita riscul unei hemoragii severe.

3. Echipament

Bronhoscopul flexibil este alcătuit dintr-un tub flexibil care reunește fibra optică pentru vizualizare și iluminare, un sistem de pârghii care permit angularea capătului distal al bronhoscopului astfel încât să fie posibilă navigarea la nivelul arborelui respirator și un canal de lucru pentru aspirația secrețiilor și introducerea instrumentarului. Diametrul exterior al segmentului flexibil poate varia de la 1,9 mm pana la 6,5 mm, astfel încât alegerea bronhoscopului potrivit se face în funcție de vârsta pacientului, de manevrele care urmează a fi efectuate și nu în ultimul rând de dotarea laboratorului de endoscopie bronșică.

La capătul proximal se regăsește sistemul de comandă care reunește o manetă de control a pârghiilor de angulare, lupe și lentile de mărire a imaginii și un orificiu de intrare pentru canalul de lucru. Bronhoscopul poate fi simplu, optic (rar utilizat astăzi în laboratoarele moderne) sau videobronhoscop care proiectează imaginile în timp real și permite stocarea acestora.

Bronhoscopia rigidă presupune utilizarea unor tuburi metalice rigide pentru intubație care se conectează la sistemul de ventilație mecanică, sunt dotate cu sursă de lumină iar prin intermediul acestora se pot introduce concomitent o serie de instrumente speciale.

Instrumentarul este format atât din accesorii simple precum pense, ace de aspirație sau perii de brosaj cât și instrumente complexe utilizate în bronhoscopia intervențională (electrocauter, fibră laser, fibră de crioterapie, dispozitive de montat stenturi, balon de hemostază etc.)

4. Pregătirea pacientului și tehnica de lucru

În primă fază, pacientului îi este explicată procedura, avantajele, limitele și riscul acesteia. Acesta trebuie să își dea acordul verbal și în scris prin semnarea fișei de consimțământ informat. Se va verifica dacă pacientul este stabil din punct de vedere hemodinamic și al statusului neurologic respectiv dacă a urmat în ultima săptămână tratament antiagregant sau anticoagulant.

Bronhoscopia flexibilă se realizează de cele mai multe ori sub anestezie locală și necesită o bună cooperare din partea pacientului. Pentru anestezia locală a faringelui, laringelui și a traheei. Se instilează fracționat Lidocaină 1% sau 2% prin intermediul unui „cioc” laringian atașat la siringa cu anestezic. Acest anestezic este bine tolerat de către pacienți, efectul se instalează rapid în 2-3 minute și permite un timp de investigare de aproximativ 15-20 minute. Pentru abordul pe cale nazală se utilizează gel cu Lidocaină.

Examinarea endoscopică se poate face pe cale orală, nazală sau dacă este cazul, pe sonda de intubație orotraheală respetiv prin orificiul de traheostomă. Pacientul poate fi așezat în poziție șezândă sau poate fi examinat în decubit dorsal.

Bronhoscopia rigidă se realizează sub sedare profundă/anestezie generală și necesită ventilație mecanică. Cele două tehnici flexibilă respectiv rigidă se poate asocia, pentru a asigura o cale bună de acces endobronșic pentru bronhoscopul flexibil sau instrumentar și pentru a obține o bună ventilație a acestor pacienți în timpul procedurii.

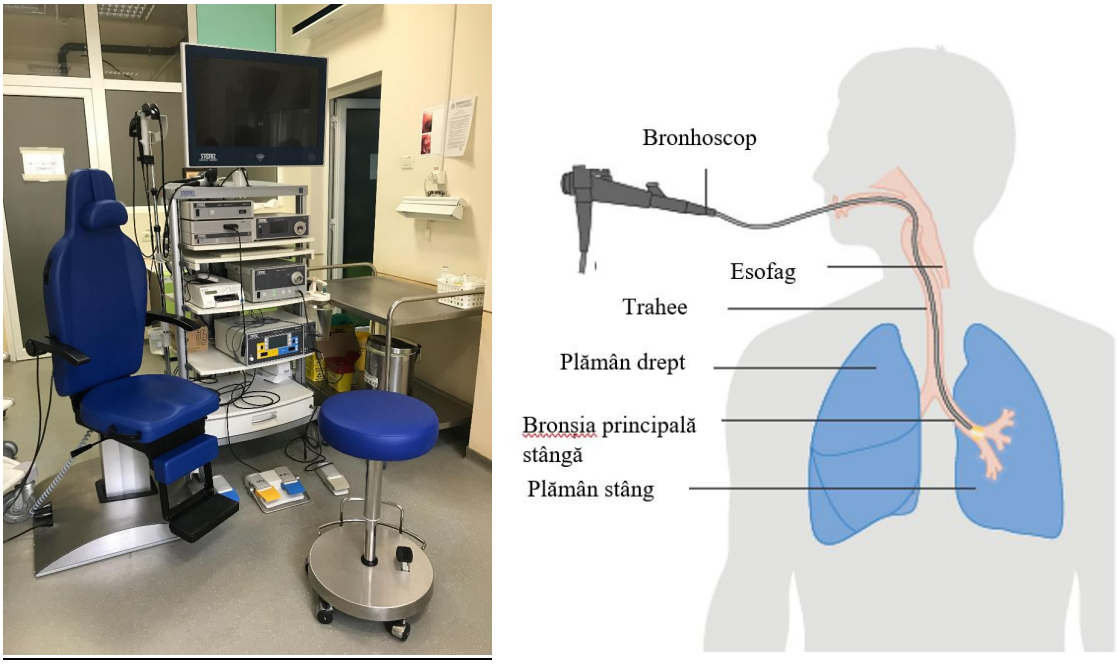


Figura 3. Echipament şi tehnica de lucru

5. Tehnici diagnostice de prelevare a produselor biologice

Biopsia bronşică sub directă vizualizare a leziunii, este realizată cu ajutorul unor pense flexibile care se introduc prin canalul de lucru al bronhoscopului şi permite obţinerea materialului bioptic, care va fi supus examenului histopatologic. Trebuie ţinut cont că sensibilitatea biopsiei bronşice sub vizualizare directă a leziunii are un randament ce variază între 70% şi 100%. Acest procent scade considerabil dacă procesul tumoral nu se poate vizualiza direct. Randamentul diagnostic depinde şi de mărimea şi numărul de fragmente tisulare recoltate, de consistenţa tumorii (asocierea unor zone de necroză, cheaguri, etc) şi nu în ultimul rând de experienţa bronhoscopistului. Obţinerea unui rezultat neconcludent la examenul anatomopatologic, obligă clinicianul la repetarea investigaţiei sau adresarea cazului către chirurgie toracică.



Figura 4. Stenoză bronşiei principale drepte prin infiltraţie neoplazică şi compresiune extrinsecă endobronşică



Figura 5. Formaţiune tumorală endotraheală pediculată, netedă. Biopsie: tumoră carcinoidă

Aspiratul bronșic presupune instilarea a 5-10 ml de ser fiziologic într-un teritoriu, urmat apoi de aspirarea acestuia într-un container steril. Lichidul aspirat va fi analizat din punct de vedere citologic și bacteriologic.

Brosajul presupune perierea peretelui bronșic cu ajutorul unei perii care se introduce prin canalul de lucru al bronhoscopului. Din specimenul recoltat se efectuează frotiu direct, examen citologic și bacteriologic.

Lavajul bronho-alveolar (BAL) – vezi mai jos

Puncția ganglionară transbronșică (TBNA) a adenopatiilor hilare sau mediastinale se efectuează cu ajutorul unor ace care se introduc prin canalul de lucru al bronhoscopului, sub directă vizualizare și care permit obținerea materialului bioptic ganglionar prin aspirare. Țesutul recoltat va fi supus examenului histopatologic.

Puncția-biopsie transbronșică (TBB) utilizează pense de mici dimensiuni care sunt introduse prin canalul de lucru al bronhoscopului, dincolo de controlul vizual și permite obținerea materialului bioptic din periferia plămânului care va fi supus examenului histopatologic. Este indicată în stabilirea etiologiei unor leziuni periferice sau în diagnosticul pneumopatiilor interstițiale difuze. Spre deosebire de biopsia bronșică sub vizualizare directă, randamentul TBB este mult mai scăzut variind între 20-70% în funcție de localizare, tipul leziunii, mărimea și numărul de fragmente tisulare recoltate, de consistența tumorii și experiența bronhoscopistului. Siguranța procedurii și randamentul diagnostic crește dacă se utilizează ghidaj fluoroscopic. Obținerea unui rezultat neconcludent la examenul anatomopatologic, obligă clinicianul la repetarea investigației sau adresarea cazului către chirurgie toracică.

6. Tehnici diagnostice moderne

Bronhoscopia cu autoflorescență (AFI) reprezintă o tehnică care folosește lumină albastră pentru a detecta displaziile severe sau carcinomul in situ, nedetectabile în bronhoscopia clasică cu lumină albă. Această tehnică este indicată în suspicinea de neoplasm bronhopulmonar sau de recidivă locală a acestuia, respectiv ca metodă de screening al pacientilor cu risc crescut de procese maligne (indicație controversată). Procedura trebuie însă să fie interpretată cu atenție datorită numărului ridicat de rezultate fals pozitive.



Figura 6. Examinare bronhoscopică în lumină albă care detectează o îngroşare a mucoasei la nivelul LID

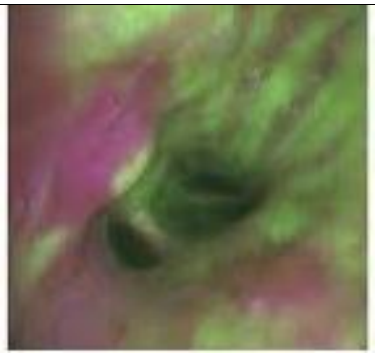


Figura 7. Examinare bronhoscopică cu autoflorescență care detectează infiltrarea de tip neoplazic a mucoasei de la nivelul LID

Bronhoscopia cu Narrow Band Imaging (NBI) crește rata de detecție a neoplasmului brohopulmonar prin utilizarea unor lumini cu lungimi de undă diferite: lumină albastră cu lungime de undă scurtă care va penetra superficial mucoasa bronșică, cu o bună evidenţiere a capilarelor și lumină verde cu lungime de undă mare care va penetra mucoasa în profunzime.

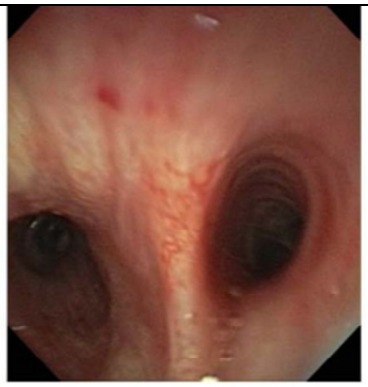


Figura 8. Examinare bronhoscopică în lumină albă care detectează o creștere a vascularizației

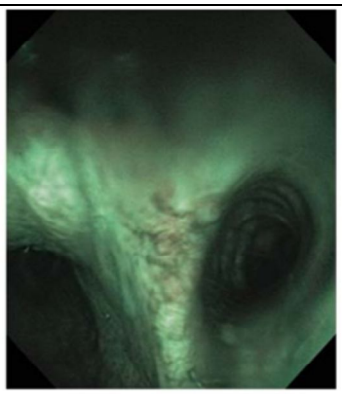


Figura 9. Examinare bronhoscopică în cu NBI care detectează procesul de angiogeneză în cadrul unei displazii de tip scuamos

Ecografia endobronșică (EBUS) cu puncție aspirativă (EBUS- TBNA) asociază o sondă ecografică minimalizată plasată la vârful bronhoscopului, care permite evaluarea structurilor adiacente pereților căilor respiratorii: mase tumorale, ganglioni și vase de sânge. La ora actuală, reprezintă metoda de elecție în diagnosticul formațiunilor și a adenopatiilor din mediastinul antero-superior. Cu ajutorul acestei investigații se pot evalua stațiile ganglionare 1,2,3,4,7,10 și 11. Pe lângă stadializarea neoplasmului bronhopulmonar, se poate utiliza pentru a evalua recidivele loco-regionale sau pentru a biopsia anumite leziuni pulmonare periferice. Această metodă se poate asocia cu ecoendoscopia ultrasonografică (EUS) cu puncție fină aspirativă (FNA) pentru a investiga și mediastinul postero-inferior respectiv stațiile ganglionare 5,7,8,9.

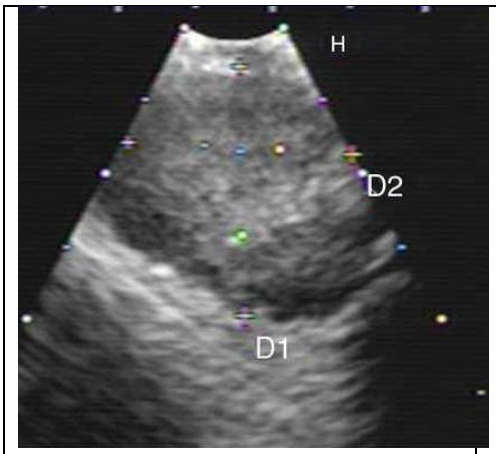


Figura 10. Adenopatie mediastinală cu ecogenitate heterogenă

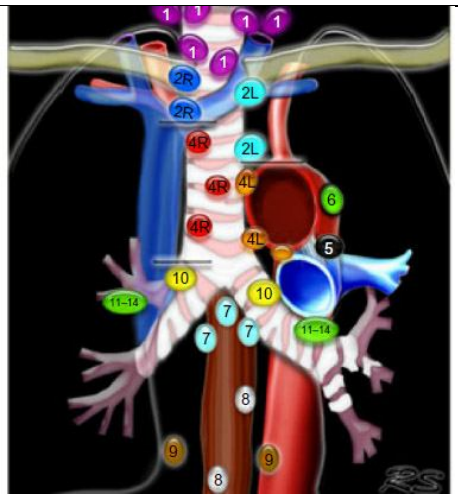


Figura 11. Clasificarea stațiilor ganglionare mediastinale (http://www.radiologyassistant.nl/en/p4646f1278c26f/mediastinum-lymph-node-map.html.

7. Complicații

În timpul manevrelor pot să apară o serie de complicații precum desaturările, tusea excesivă, laringo- sau bronhospasmul, aritmii cardiace, hemoragii și excepțional edemul pulmonar acut sau infarctul miocadic. Biopsia transbronșică poate conduce rar la complicații majore precum pneumotoraxul sau hemoragie masivă, necesitând intervenția în unele cazuri a chirurgiei toracice respectiv a terapiei intensive.

Bronhoscopia reprezintă astfel o metodă relativ sigură de investigare a aparatului respirator, care necesită doar anestezie locală şi permite vizualizarea şi prelevarea materialului bioptic într-un timp scurt.

II. LAVAJUL BRONHOALVEOLAR

Lavajul bronhoalveolar (BAL) reprezintă o metodă importantă de diagnostic în patologia pulmonară. Este considerată o procedură sigură, minim invazivă, uşor de realizat şi bine tolerată de pacient. Această metodă permite evaluarea teritoriului alveolar prin analiza constituenţilor celulari şi non-celulari din căile respiratorii inferioare. În anumite cazuri, BAL poate oferi date care sunt incompatibile cu diagnosticul suspectat, astfel îndrumând clinicianul spre un diagnostic alternativ. În analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar trebuie luate în considerare istoricul medical, examenul fizic al pacientului şi modificările radiologice. Identificarea unor modificări ale raportului celulelor din lichidul BAL reflectă prezenţa unor modificări patologice în parenchimul pulmonar.

Lavajul bronhoalveolar se efectuează în timpul unei bronhoscopii cu ajutorul unui bronhoscop flexibil. Capătul distal al bronhoscopului trebuie plasat la nivelul unei bronhii segmentare unde trebuie menţinut cât mai fix şi etanş (aşa numita wedge-position) pentru a avea o recuperare adecvată a lichidului instilat. Prin bronhoscop se instilează ser fiziologic izoton, preîncălzit la temperatura corpului, într-un volum total cuprins între 100 şi 240 mL, introdus în fracţiuni de 20-60 mL. După instilare lichidul este recuperat prin aspirare uşoară cu presiune negativă, manual sau cu ajutorul unui aspirator. Presiunea de aspiraţie trebuie sa fie mai mică de 100 mmHg pentru a evita colapsul căilor respiratorii şi apariţia unor traumatisme ale mucoasei respiratorii, care pot modifica recuperarea şi profilul celular al lichidului BAL. Volumul lichidului recuperat este variabilă. Pentru ca recuperarea să fie considerată adecvată ar trebuie ca cel puţin 30% din volumul instilat să fie recuperat. Dacă recuperarea este inadecvată analiză lichidului BAL trebuie interpretată cu prudenţă. Prima fracţiune nu se amestecă cu celelalte, aceasta putând fi utilizată pentru teste microbiologice, iar din celelalte fracţiuni se face analiza citologică.

Locul de instilare diferă în funcţie de localizarea leziunii. În leziunile localizate instilarea lichidului se face în teritoriul afectat, pe când în bolile pulmonare difuze instilarea poate fi făcută oriunde. Teritoriul în care se practică BAL se alege în funcţie de imaginea radiologică. Din punct de vedere anatomic lobul mediu drept şi lingula sunt zonele mai uşor accesibile şi cu o recuperare mai bună comparativ cu celelalte teritorii pulmonare.

Lichidul de lavaj trebuie colectat în recipiente care nu favorizează aderenţa celulelor pe suprafaţa recipientului, ca de exemplu containere din sticla acoperită cu silicon sau polipropilena sau recipiente confecţionate din alte materiale plastice. Probele pot fi transportate imediat, la temperatura camerei dacă laboratorul de analiză se află în aceeaşi clădire, iar timpul dintre recoltare şi transport este scurt. Dacă proba de analizat ajunge în laborator după 30 de minute până la 60 de minute după colectare, aceasta trebuie păstrată şi transportată la temperatura de 4°C.

Prelucrarea de rutină a lichidului de lavaj bronhoalveolar include analiza numărului total şi diferenţial de celule. Atunci când este posibil pot fi determinate subtipurile limfocitare prin tehnici care utilizează anticorpi monoclonali. Colorația de bază utilizată pentru probele BAL este May–Grunwald Giemsa (MGG). În unele cazuri pot fi utilizate colorații special pentru a creşte precizia diagnostică în anumite boli (infecţii pulmonare, hemoragie alveolară difuză, proteinoza alveolară pulmonară).

Complicații ale BAL

Complicațiile acestei investigații sunt legate în principal de efectuarea bronhoscopiei. Fibrobronhoscopia este o investigație sigură cu risc scăzut de a dezvolta complicații majore precum pneumotoraxul, hemotoraxul sau emfizemul mediastinal. Apariția unor efecte adverse este influențată de volumul de lichid instilat și de temperatura lui. Rata generală de complicații a BAL a fost raportat a fi <3%. Cele mai frecvente complicații menționate în literatura asociate cu efectuarea BAL sunt tusea în timpul procedurii, febra tranzitorie (10-30% din cazuri), frisoane și stare de rău, care apar la câteva ore după procedură. Febra apare în câteva ore de la procedură prin eliberare de mediatori proinflamatori (TNF-α) de către macrofagele alveolare. Alte complicații care pot apare sunt bronhospasmul (mai frecvent la pacienții cu hiperreactivitate bronșică), wheezing-ul, ralurile crepitante și bronșice, infiltratele alveolare (pneumonite) care se resorb spontan în 24 de ore la marea majoritate a cazurilor, odinofagie și raguşeală sau ritm cardiac neregulat (<2% din cazuri). Pacienții cu pneumopatii interstițiale difuze pot prezenta un episod de exacerbare după efectuarea lavajului bronho-alveolar. Aceste exacerbări nu sunt frecvente, dar pot fi critice la acest grup de pacienți. De asemenea hipoxemia este consecința lavajului excesiv și poate persista până la 24 de ore.

Contraindicații pentru efectuarea BAL

Înainte de efectuarea unui lavaj bronhoalveolar trebuie să ținem cont de anumite contraindicații.

Contraindicațiile absolute ale BAL: absența consimțământului scris, lipsa de experiență a personalului medical, absența facilităților și oxigenarea inadecvată în timpul procedurii, aritmie cardiacă malignă, coloană cervicală instabilă.

Contraindicațiile relative ale BAL: lipsa cooperării pacientului, hipoxemie refractară, hipercapnie, funcție respiratorie afectată semnificativ (FEV1 <1 L), sindrom de venă cavă superioară, aritmii cardiace cu risc vital, infarct miocardic recent sau angină pectorală instabilă, tulburări refractare de coagulare, instabilitate hemodinamică, hipertensiune pulmonară severă.

Valori normale ale analizei citologice a BAL

Rezultatul analizei lichidului de lavaj bronhoalveolar trebuie sa fie standardizat și să cuprindă date despre segmentul anatomic în care s-a practicat lavajul, volumul de lichid instilat și recuperate, aspectul lichidului, numărul total de celule, formula citologică și eventualele observații.

În mod normal, probele de BAL obținute de la **persoanele sănătoase nefumătoare** conțin 80-90% macrofage alveolare, 5-15% limfocite, 1-3% neutrofile polimorfonucleare, <0,5-1% eozinofile și <0,5-1 % mastocite.

La **fumătorii sănătoși** numărul total de celule este de 3-4 ori mai mare prin creșterea numărului de macrofage. De asemenea, numărul absolut de neutrofile este mai mare, dar procentul este același ca la nefumători. Procentul de limfocite este mai mic, iar raportul celulelor T CD4:CD8 este modificat (redus la jumătate) în comparație cu nefumătorii sănătoși (aproximativ 2), dar numărul absolut este neschimbat. Mai mult, macrofagele alveolare de la fumători conțin incluziuni citoplasmatice de culoare negru-albastru, rotunde sau ovale, așa numitele ”smoker inclusions”, iar dimensiunea macrofagelor este mult mai mare decât a celor de la persoanele nefumătore.

In tabelul 1 sunt exemplificate valorile normale ale profilului celular din lichidul de lavaj bronhoalveolar.

Tabelul 1. Valori normale ale BAL.

	Nefumători	Fumători
Volum recuperat (%)	59.3 ± 3.4	57.8 ± 2.3
Nr. Total de celule x10□.mL−1	10.3 ± 1.6	33.2 ± 3.9
Macrofage alveolare (%)	89.8 ± 0.7	94.5 ± 0.6
Limfocite (%)	8.4 ± 0.7	3.8 ± 0.5
Polinucleare neutrofile (%)	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2
Eozinofile (%)	0.44 ± 0.11	0.43 ± 0.08
Mastocite (%)	0.09 ± 0.03	0.43 ± 0.08
Raport CD4+/CD8+	2.6 ± 0.2	1.5 ± 0.1
Celule scuamoase epiteliale*/ celule ciliate columnare epiteliale** (%)	≤ 5	≤ 5

*prezența celulelor scuamoase epiteliale indică contaminarea cu secreții din căile aeriene superioare;
**celule epiteliale în procent de 5% indică probă suboptimală (interpretarea se face cu prudență)

Valoarea diagnostică a BAL

Pacienții care prezintă modificări pulmonare interstițiale sau infiltrate pneumonice nesistematizate, indiferent de cauza presupusă, au indicație de efectuare a unui lavaj bronhoalveolar. Datele obținute la analiza BAL pot stabili un diagnostic cert sau pot orienta clinicianul spre un anumit diagnostic. Un rezultat normal al BAL ne duce de multe ori spre un diagnostic de excludere. In figura 12 sunt prezentate diagnosticele posibile în funcție de modificările întâlnite la analiza BAL.

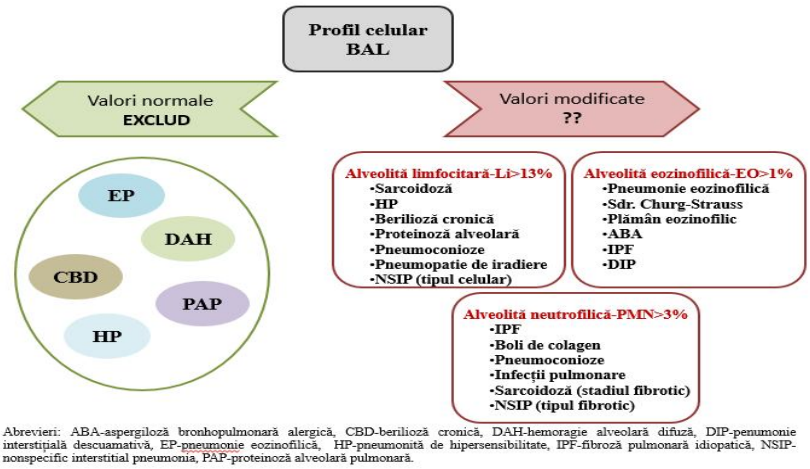


Figura 12. Orientare diagnostică în funcție de BAL

Bibliografie

1. Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub red. : Ruxandra Ulmeanu, Florin Dumitru Mihălțan, Ioan Cordoș, Dan Ioan Ulmeanu. București. Editura Universitară ”Carol Davila”, 2009. ISBN 978-973-708-405-7
2. Bronchoscopy and central airway disorders: a patient-centered approach. Henri Colt, Septimiu Murgu. Elsevier Saunders. ISBN 978-1-4557-0320-3
3. Atlas of Flexible Bronchoscopy. Pallav Shah. CRC Press. ISBN 978-0-340-96832-1
4. The Essential Flexible Bronchoscopist. Second Edition. Colt Henri G. 2015 ISBN-13: 978-151-7270896
5. The Essential EBUS Bronchoscopist. Murgu Septimiu and Colt Henri G. ISBN-13: 978-0-9848347-7-8
6. The Essential cTBNA Bronchoscopist. Colt Henri G. 2015 ISBN-13: 978-1517342692
7. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(5):546–60.
8. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(9):1004–14.
9. Palange P, Rohde G. Respiratory Medicine. 2019. 3rd Edition.
10. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: Is it clinically useful? Eur Respir J. 2011;38(4):761–9.
11. Collins AM, Rylance J, Wootton DG, Wright AD, Wright AKA, Fullerton DG, et al. Bronchoalveolar Lavage (BAL) for research; obtaining adequate sample yield. J Vis Exp. 2014;(85):2–7.
12. Wuyts WA, Dooms C, Verleden GM. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):777.
13. Drent M, Jacobs JA, Lamers RJS, Mulder PGH. Interpretation of bronchoalveolar lavage fluid cytology. 2001;
14. Amundson WH, Racila E, Allen T, Dincer HE, Tomic R, Bhargava M, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after procedures. Respir Med. 2019;150(February):30–7.
15. Goldstein RA, Rohatgi PK, Bergofsky EH, Block ER, Daniele RP, Dantzker DR, et al. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. American Review of Respiratory Disease. 1990. p. 142(2):481-6.
16. Gharsalli H, Mlika M, Sahnoun I, Maalej S, Douik El Gharbi L, Mezni F El. The utility of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial lung diseases: A clinicopathological perspective. Semin Diagn Pathol. 2018;35(5):280–7.
17. Rose AS, Knox KS. Bronchoalveolar lavage as a research tool. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(5):561–73.
18. Șerbescu A, Stoicescu IP. Lavajul bronhoalveolar. Atlas. Institutul de Pneumologie ”Marius Nasta” București; 2000.

5. DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII

Alexandru Crișan, Elena Hogea

Pneumonia, care a fost etichetată ca ”prietena persoanei în vârstă” continuă să reprezinte cea mai frecventă infecție cauzatoare de deces în lume. Sir William Osler afirma în 1901 în Principles and Practice of Medicine: ”cea mai răspândită şi fatală dintre toate bolile acute, pneumonia, este în prezent Căpitanul solilor morții”.

Microorganismele ajung în tractul respirator inferior pe cale aearogenă, hematogenă şi prin contiguitate. În urma inhalării particulelor de aerosoli ce conțin virusuri, bacili tuberculoşi şi secundar aspirării secrețiilor cu floră microbiană din căile respiratorii superioare, germenii depășesc mecanismele de apărare de la acest nivel şi se cantonează în parenchimul pulmonar. Infecția poate să apară şi ca urmare a diseminării prin contiguitate a unei infecții a căilor respiratorii superioare. Mai rar microorganismele ajung la nivelul plămânului în urma diseminării hematogene de la nivelul unui alt focar infecțios.

Mecanismele de apărare la nivelul parenchimului pulmonar sunt reprezentate de stratul de mucus cu IgA secretor de la nivelul mucoasei, reflexul de tuse, clearance-ul muco-ciliar, macrofagele alveolare, drenajul limfatic şi metabolismul oxidativ al neutrofilelor. Deficitul de mijloace de apărare la nivel pulmonar prin scurt-circuitarea căilor respiratorii superioare (traheostomie, intubație), deprimarea reflexului epiglotic, aspirație ineficientă (secrețiibucale, aspirat gastric), alterarea clearance-ului muco-ciliar, deprimarea imunității umorale şi celulare locale, deprimarea imunității generale, dar şi modificările morfologice pulmonare normale, sunt factori care duc la apariția infecțiilor de tract respirator.

Subiecții imunocompetenți sunt susceptibili la infecții generate de patogeni care posedă adezine, prin intermediul cărora germenii se fixează pe receptorii specifici de la nivelul epiteliului respirator. Cei cu mecanismele de apărare alterate, de exemplu cei imunocompromişi, cu infecții virale în trecutul apropiat sau cu fibroză chistică pot dezvolta infecții oportuniste (*Pneumocystis jirovecii* cauzatoare de pneumonie la pacienții cu SIDA).

Tractul respirator posedă un număr limitat de modalități de a răspunde la infecții: pneumonie lobară, bronhopneumonie, pneumonie interstițială, abces pulmonar, empiem pleurale. La vârsta copilăriei predomină infecțiile virale (virus sincițial respirator, paragripal) şi bacteriene, secundare unei infecții respiratorii virale (de exemplu după rujeolă). La adult etiologiile bacteriene sunt mai frecvente decât cele virale, condiționate şi de ocupație (*Coxiella burnetii*), contact cu anumite animale (*Brucella spp*.), călătorii în anumite zone geografice (*Coccidioides immitis*), alcoolism, vagabondaj. Tot mai multe probleme ridică tratamentul infecțiilor la cei cu HIV (virus citomegalic, *Pneumocystis jirovecii, Mycobacterium spp*.), cei cu transplant de organe (virus citomegalic, *Aspergillus spp., Nocardia spp., M. tuberculosis*), precum şi al infecțiilor nosocomiale (bacterii gram-negative: *Klebsiella spp., Serratia spp., Pseudomonas aeruginosa*).

Diagnosticul infecțiilor respiratorii se realizează prin corelarea elementelor epidemiologice (antrax – contact cu ierbivore, expunere la lână; bruceloză – consum de lapte nepasteurizat; psitacoză – expunere la păsări, papagal, curcan, porumbel; boala legionarilor – inhalare de aerosoli din aparatele de aer condiționat; tularemie – contact cu animale infectate, iepure, vulpe; histoplasmoză – expunere la dejecte de liliac, păsări), datelor clinice (sindromul de condensare, abolirea murmurului respirator, etc.) şi a investigațiilor paraclinice (imagistică, microbiologie, etc.). În general diagnosticul afecțiunii respiratorii nu este dificil, dar identificarea de laborator a agenților etiologici ridică deseori probleme.

Eforturile depuse pentru determinarea etiologiei precise a bolii respiratorii se justifică prin faptul că permite clinicianului să restrângă spectrul antibiotic, să folosească mai puțini agenți farmacologici, să reducă expunerea pacientului la posibilele efecte secundare şi să reducă apariția rezistenței la antibiotice. Totodată pot fi identificați patogeni mai rar suspectați, care nu sunt cuprinşi în spectrul de acțiune al terapiei inițiale, ”empirice”.

1. MICROBIOTA RESPIRATORIE

Microbiota reprezintă totalitatea microorganismelor (bacterii, virusuri, fungi) care populează o nişă particulară sau regiune; microfloră este termenul echivalent, depăşit. Microbiomul cuprinde totalitatea microbilor cu genele lor, care sunt cantonaţi în mediul cu care interacţionează. El poate fi definit ca şi "comunitatea ecologică a organismelor comensale, simbiotice şi patogene care îşi dispută spaţiul corpului uman". Microbiota proprie este unică, la fel ca amprenta. Conceptul de microbiotă a tractului respirator este relativ nou. S-a trecut de la faza iniţială de catalogare a identităţii microbilor la faza de stabilire a corelaţiilor dintre germeni şi progresia unor boli respiratorii (s-a dovedit legătura existentă dintre compoziţia microbiotei bronşice şi gradul de hiperreactivitate bronşică la pacienţii cu astm şi tratament suboptimal). Microbiomul pulmonar conţine mai puţină biomasă microbiană comparativ cu tubul digestiv, dar etalează o mare diversitate.

La începutul secolului XXI, primele studii bazate pe tehnici moleculare pentru identificarea ADN-ului bacterian au relevat prezenţa materialului genetic din microorganisme în tractul respirator inferior. O mare parte din această întârziere în cunoaşterea microbiotei pulmonare se datorează dificultăţii de a caracteriza mediul pulmonar uman prin intermediul tehnicilor convenţionale de cultură bazate pe creşterea bacteriană. În plus, a existat întotdeauna o dezbatere intensă cu privire la posibila contaminare a materialului recoltat din căile respiratorii inferioare cu microorganisme din căile respiratorii superioare, care a dus la excluderea plămânilor din studiile timpurii care cartografiau microbiomul uman

Plămânul este un organ care este expus constant microbiotei, fie prin inhalare, fie prin microaspirare. Dogma privind sterilitatea plămânului nu mai este actuală. El este o sursă săracă de nutrienţi pentru dezvoltarea microbiomului comparativ cu tractul intestinal. Tractul respirator este supus constant unui grad de imigrare şi de eliminare a microbilor prin mecanismele de apărare ale mucoaselor gazdei şi prin clearance-ul mucociliar. Condiţiile care afectează proliferarea bacteriană sunt: tensiunea oxigenului, fluxul sanguin, pH-ul local, temperatura, dispunerea celulelor inflamatorii efectoare şi arhitectura celulelor epiteliale.

Microbiota tractului respirator acţionează ca un "uşier" care conferă rezistenţă la colonizarea cu patogeni respiratori şi este implicată în maturare şi menţinerea homeostaziei respiratorii şi a imunităţii. Tractul respirator superior este sediul unor microbi comensali, care acţionează ca şi competitori ai patogenilor şi menţin în stare de alertă sistemul imunitar. Au fost investigate prin tehnici de secvenţializare microbiota narinelor anterioare, a nazofaringelui şi a orofaringelui la subiecţi sănătoşi. Microbiota nărilor anterioare şi a nazofaringelui este identică şi este reprezentată de *Moraxella spp., Staphylococus spp., Corynebacterium spp., Strepcococus spp*. În contrast, orofaringele este colonizat primar de către *Streptococcus spp., Prevotella spp., Neisseria spp., Veillonella spp., Leptotrichia spp*. şi *Haemophilus spp.*

Mulţi membri ai microbiotei normale a tractului respirator sunt patogeni oportunişti. Pentru a prolifera şi produce daune gazdei este necesar să învingă mecanismele de apărare imună a ţesutului respirator. Mulţi patogeni produc factori de virulenţă precum adezine, care mediază ataşarea de celulele epiteliale, capsule polizaharidice care permit microbilor să se sustragă fagocitozei sau endotoxine care induc un răspuns inflamator puternic cu alterarea celulele respiratorii.

Fiind la fel de important ca cunoaşterea calitativă a bacteriilor prezente în plămâni, descrierea bogăţiei microorganismelor şi a coexistenţei diferitelor specii este esenţială. Deşi microbiomul pulmonar sănătos prezintă o densitate scăzută a colonizanţilor, acesta prezintă o diversitate mare; cu toate acestea, unele condiţii patologice conduc la pierderea acelei diversităţi, cu concentraţii crescânde ale unor genuri bacteriene în detrimentul altora. Acest lucru ar putea implica dezvoltarea unor terapii specifice, în detrimentul terapiilor cu antibiotice cu spectru larg, cu mare potenţial de a provoca un dezechilibru mai mare într-un microbiom deja disbiotic.

Analiza microbiomului bacterian se bazează pe identificarea şi secvenţierea regiunilor variabile ale genei 16S care codifică ARNr bacterian. Având în vedere că această genă nu este prezentă la mamifere, tendinţa de confuzie cu ADN-ul uman este inexistentă. Identificarea virală şi fungică utilizează aceeaşi tehnică ca cea utilizată în analiza microbiotei bacteriene, dar cu detectarea 18S ARNr în cazul fungilor şi cu secvenţierea acidului nucleic şi PCR în cazul virusurilor.

2. AGENȚI ETIOLOGICI IMPLICAȚI ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE

O etiologie suspicionată prin circumstanțele clinico-epidemiologice poate orienta eficient investigația microbiologică. **Agenții etiologici** sunt variați, predominând bacteriile, virusurile şi mai rar fungii sau paraziții.

Tabel 1. Agenti etiologici implicați în patologia pulmonară

Bacterii frecvent identificate	*Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Haemophilus influenzae* *Bacteroides spp.* *Fusobacterium spp.* *Peptostreptococcus spp.* *Peptococcus spp.* *Prevotella spp.* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter spp.* *Serratia spp.* *Pseudomonas aeruginosa* *Legionella spp.*
Bacterii rar întâlnite	*Acinetobacter spp.* *Actinomyces spp.* *Bacillus spp.* *Moraxella catarrhalis* *Campylobacter fetus* *Eikenella corrodens* *Francisella tularensis* *Neisseria meningitidis* *Nocardia spp.* *Pasteurella multocida* *Proteus spp.* *Pseudomonas pseudomallei* *Salmonella spp.* *Enterococcus faecalis* *Streptococcus pyogenes*
Virusuri	*Virus gripal A* *Virus gripal B* *Virus sincițial respirator* *Metapneumovirus uman* *Adenovirus tip 4 și 7* *Rhinovirus* *Enterovirusuri* *Virus ECHO* *Virus Coxsackie* *Virus Epstein-Barr* *Virus citomegalic* *Virus varicelo-zosterian* *Virus parainfluenza* *Virus rujeolic* *Virus herpes simplex* *Hantavirus*

	Virus herpetic uman 6 *Coronavirus (SARS)*
Fungi	*Histoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis* *Rhizopus spp.* *Absidia spp.* *Mucor spp.* *Cunninghamella spp.* *Aspergillus spp.* *Candida spp.*
Alți agenți care cauzează pneumonia	*Coxiella burnetii* *Rickettsia rickettsiae* *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Chlamydia trachomatis* *Chlamydophila pneumonia* (TWAR)
Micobacterii	*Mycobacterium tuberculosis* Micobacterii nontuberculoase *M. abscessus* *M. avium complex* *M. kansasii* *M. chelonae* *M. fortuitum* *M. xenopi* *M. simiae* *M. scrofulaceum* *M. malmoense*
Paraziți	*Ascaris lumbricoides* *Pneumocystis jirovecii* *Strongyloides stercoralis* *Toxoplasma gondii* *Paragonimus westermani*

3. PRELEVATE PATOLOGICE

Întrucât nu există un singur test care să detecteze toți agenții etiologici, procedura descrisă în cele de mai jos, reprezintă o multitudine de tehnici, examinări și teste prin care se urmărește identificarea corectă, rapidă și certă a agentului etiologic.

Pentru diagnosticul microbiologic al infecțiilor de tract respirator inferior pot fi examinate următoarele:

- Prelevate contaminate cu microbiota tractului respirator superior: spută, tampon nazo-faringian, aspirat nazo-faringian, hipofaringian, prin tub endotracheal, prin bronhoscopie simplă. Aspiratul prin canula de traheostomie este contaminat frecvent cu germeni din mediul extern.
- Prelevate care evită contaminarea oro-faringiană: aspirat transtraheal, aspirat prin bronhoscopie cu cateter protejat, biopsie transbronșică, biopsie pulmonară, aspirat pleural, hemoculturi.

Prelevatele cu contaminare oro-faringiană pun probleme de interpretare a semnificației izolatelor dacă organismele condiționat patogene depistate au semnificație clinică sau reprezintă floră de contaminare, precum și dacă un patogen pretențios nu este mascat de creșterea contaminanților. Patogenii primari, bacilii tuberculozei, fungii patogeni, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia spp., Coxiella burnetii, Legionella pneumophila* au semnificație clinică indiferent de prelevatul în care au fost depistați.

4. EXAMENUL MICROSCOPIC

Din produsul prelevat și eventual fluidificat se efectuează 3 frotiuri, care după fixare se colorează astfel:

- un frotiu cu metoda Gram pentru aprecierea florei Gram-pozitive și Gram-negative și stabilirea grupelor de calitate citologică;
- un frotiu colorat Ziehl-Neelsen pentru bacilii acido-alcoolo-rezistenți;
- un frotiu colorat May-Grunwald-Giemsa pentru citologie.

Examinarea frotiurilor constă din aprecierea frecvenței germenilor, a caracterelor lor morfologice și tinctoriale și din stabilirea raportului între elementele celulare. Este important de reținut că în cazul pneumoniei cu *Legionella spp.,* sputa poate fi puțină și apoasă, cu rare sau absente celule gazdă.

O serie de microorganisme nu pot fi detectate prin coloraţia Gram: specii de *Legionella, Mycoplasma, Chlamydia* și *Chlamydophila*.

Examinarea preparatelor native directe se face în cazul unor paraziți și pentru *Pneumocystis.* Elementele fungice se vizualizează cu microscopul în contrast de fază cu 10% hidroxid de potasiu (KOH).

5. PRELEVATE CURENTE

a. Sputa

Se prelevează de la pacientul internat, cooperant, cu tuse spontană, profundă și supravegheată, înainte de inițierea terapiei antimicrobiene. Pacientul trebuie să înțeleagă diferența dintre a ”scuipa” și a ”expectora”. Proba nu trebuie să fie constituită în principal din salivă. Probele prelevate într-un recipient steril, cu gura largă, cu capac ermetic trebuie expediate imediat laboratorului pentru a fi examinate în maximum o oră de la recoltare.

Examenul sputei trebuie să includă referiri la aspect, culoare, cantitate, consistență și miros. Sputa ”ruginie” sugerează pneumonia pneumococică, cea de tip ”jeleu” (roșu închis, mucoidă) pneumonia produsă de *Klebsiella pneumoniae* în timp ce sputa ”apoasă” apare în pneumoniile atipice. O spută fetidă sugerează prezența infecției mixte cu anaerobi – pneumonie de aspirație.

Pentru a crește valoarea examenului sputei trebuie să urmărim raportul dintre numărul de neutrofile și celule epiteliale (obiectiv x100) pentru a reduce contaminarea orofaringiană. Raportul dintre produsul patologic real (obiectivat prin numărul celulelor inflamatorii, prezența fibrinei) și contaminarea orofaringiană (obiectivată prin numărul celulelor epiteliale scuamoase) permite stabilirea unor praguri de calitate. Se iau în considerare probele ce conțin 25 sau mai multe neutrofile și 10 sau mai puține celule epiteliale.

Examenul sputei nu este adecvat pentru depistarea corectă a următorilor germeni: *Pneumocystis jirovecii, Aspergillus spp., Candida albicans* (din cauza mobilizării insuficiente a acestor patogeni din focarul bronhopulmonar), *Legionella spp*. (din cauza antagonizării prin microbiota orofaringiană).

Mediile de cultură recomandate sunt: agar-sânge, agar-sânge chocolat și un mediu selectiv lactozat (Mac Conkey).

În practica curentă se utilizează medii multitest, ca de pildă, galeriile API, pe care se pot urmări concomitent mai multe reacţii biochimice. În ultimul timp s-au dezvoltat analizoare automatizate şi computerizate care utilizează carduri de reacţii miniaturizate, cititoare automate şi

o bază de date care permite identificarea corectă a bacteriilor (analizor Vitek®, Microscan® etc.) sau spectrometre de masă de tip MALDI-TOF®

b. Tamponul nazo-faringian

Are indicație numai pentru diagnosticul infecțiilor pulmonare cu patogeni primari, microorganisme care nu aparțin microbiotei oro-faringiene.

c. Aspiratul gastric

Se efectuează a jeun, este indicat pentru depistarea bacililor tuberculozei, mai ales la sugar și copilul mic.

d. Aspiratul pleural

Revărsatul pleural parapneumonic se evidențiază la 20% - 40% din pacienții cu pneumonie. Incidența revărsatului pleural asociat pneumoniei variază în funcție de agentul etiologic: 40 % - 50% pneumococi, 50% - 70% bacili gram-negativi, 95% streptococi de grup A. Examinarea lichidului pleural are valoare deosebită pentru stabilirea necesității drenajului cât și pentru a diferenția alte cauze generatoare de infiltrate pulmonare, care pot mima pneumonia bacteriană (tuberculoza pulmonară, diverse tumori, embolia pulmonară, colagenoze).

În cazul transudatului lichidul are aspect seros, numărul de leucocite este sub 10.000/mm^3, pH-ul peste 7,2, proteinele sub 3 g/dl, LDH sub 200 UI/l, glucoza peste 60 mg/dl. Atunci când este vorba de un exudat, lichidul pleural este tulbure, cu leucocite peste 50.000/mm^3, pH sub 7,2, proteine peste 3 g/dl, LDH peste 200 UI/l, glucoza sub 60 mg/dl.

e. Aspiratul prin orificiul de traheostomie

Traheostomia și canularea induc un proces inflamator peste care se suprapune colonizarea precoce cu microorganisme aspirate din mediul extern ca urmare a șuntării filtrului căilor respiratorii superioare și alterării transportorului muco-ciliar. Interpretarea microbiologică este uneori eronată.

f. Aspiratul transtraheal

Este o metodă invazivă, prelevarea fiind de competența medicului pneumolog. Are următoarele indicații:

- atunci când sputa sau alte prelevate nu dau rezultate concludente din cauza contaminării oro-faringiene (bacterii anaerobe, *Candida albicans*).
- pentru a exclude un proces infecțios în pneumopatii de altă etiologie (neoplasm, embolie pulmonară). Personalul din laborator trebuie avertizat și produsul patologic recoltat adus imediat în laborator. Rata rezultatelor pozitive este de 20%.

g. Aspiratul pulmonar transtoracic

Aspirația transtoracică obține probe necontaminate direct din parenchimul pulmonar. Se efectuează de către pneumologi experimentați. Are următoarele indicații:

- infecții pulmonare non-uzuale ale adultului sau la cei imunocompromiși;
- leziuni pulmonare nodulare suspecte de malignitate cu infecție asociată;
- afecțiuni severe la copil care nu expectorează.

La pacienții cu HIV cu infiltrate pulmonare focale sau difuze, patogenii pulmonari au fost depistați în aspiratul pulmonar în proporție de 50-80%: *Legionella spp., Pneumocistis jirovecii*, micobacterii, fungi oportuniști, nocardii.

h. Prelevate bronhoscopice

Prelevările prin dispozitive protejate au avantajul evitării contaminării oro-faringiene și reduc proporția rezultatelor fals pozitive. Asocierea biopsiei transbronșice cu periajul endobronșic și cu spălătura bronho-alveolară ameliorează eficiența investigației.

i. Hemoculturile

Efectuate sistematic, corect, în primele zile de evoluţie ale unui proces pulmonar acut, înainte de instituirea antibioterapiei sunt pozitive la 30% din pacienţii cu pneumonie.

Identificarea ideală a microorganismului patogen este pe baza structurii ADN-ului bacterian, prin teste de biologie moleculară (PCR), dar deocamdată, datorită preţurilor ridicate nu intră în rutina laboratoarelor. Uneori este necesar să se demonstreze prezenţa unor factori de patogenitate ai bacteriilor identificate pentru a confirma diagnosticul clinic (de pildă, secreţia unor toxine). Nu întotdeauna testele biochimice duc la o identificare satisfăcătoare, diagnosticul fiind completat prin reacţii imunologice de tip antigen-anticorp (aglutinare, imunofluorescenţă, RIA, Elisa).

Există în prezent analizoare automatizate şi computerizate (analizor Vitek, Sensititre, Microscan) care utilizează carduri de reacţii miniaturizate, cititoare automate şi o bază de date care permit efectuarea testelor de sensibilitate cu stabilirea CMI şi interpretare fenotipurilor de rezistenţă. De asemenea, dezvoltarea tehnicilor moleculare (Genexpert, PCR, RT-PCR etc.) au dus la introducerea tipizării genetice ca practică concomitentă sau alternativă la tipizarea fenotipică sau în vederea evidenţierii genelor de rezistenţă la antibiotice: carbapenemaze (blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaOXA-48, blaIMP-1), gene de rezistenţă la vancomicină (van A, van B), la meticilină (mec A).

j. Teste serologice

Într-o serie de etiologii care beneficiază de antibioticoterapie (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Coxiella burnetii*) rezultatele examenului microbiologic sunt tardive. Se preferă testarea serurilor în dinamică (ser acut şi ser de convalescent după 2-3 săptămâni de la debutul bolii) cu o creştere de patru ori a titrului. Titrarea anticorpilor din clasa IgM după prima săptămână de boala permite diagnosticul, inclusiv în etiologiile virale.

k. Detectarea de antigene

În ultimele două decenii tehnica anticorpilor fluorescenţi a fost tot mai folosită pentru detectarea antigenelor din secreţiile respiratorii pentru diagnosticarea infecţiilor generate de *S.pneumoniae, Pneumocystis spp*. (sensibilitate 80% şi specificitate de 90%).

Detectarea de antigene în urină şi nu în sânge sau spută a devenit o modalitate utilă de diagnostic în infecţiile generate de *Legionella pneumophila*. Are o sensibilitate de 80-95% şi specificitate estimată la 99%. De reţinut faptul că antigenuria persistă săptămâni până la luni după antibioterapie.

l. Tehnica PCR

Tehnica PCR are o serie de avantaje evidente: pot fi identificate cantităţi infime de material provenit de la patogeni potenţiali, nu este influenţată de antibioterapia anterioară şi rezultatele sunt rapide. Este rezervată diagnosticării infecţiilor cu *M.tuberculosis* şi *Legionella spp*. Sensibilitatea este de 63% şi specificitatea de 99%. Rămâne problema rezultatelor fals pozitive. PCR a fost pozitiv la 70% din subiecţii cu expunere anterioară la *M.tuberculosis* dar fără boală activă.

m. Secvenţierea ARN ribosomal 16S

Dezvoltarea tehnicilor de analiză microbiologică ce nu necesită culturi a generat descoperirea complexităţii nebănuite a microbiomului bacterian din diverse situsuri anatomice.

Ribosomul prokariotic este format dintr-o subunitate de 30S (subunitatea mică) şi una de 50S (subunitatea mare). Subunitatea 30S este compusă din ARN ribosomal 16S şi 21 de lanţuri polinucleotidice. Secvenţierea ARN ribosomal 16S este utilizată în microbiologie pentru identificarea organismelor prokariote şi pentru studiul legăturilor filogenetice dintre ele. Utilizarea ARN ribosomal în tehnicile moleculare are o serie de avantaje:

- Ribosomii şi ARN-ul ribosomal sunt prezente în toate celulele;
- Genele ARN sunt foarte bine conservate în natură.

Tehnicile microbiologice convenţionale (cultivarea microorganismelor, testele biochimice şi alte metode înrudite folosite pentru identificarea majorităţii bacteriilor, fungilor şi a altor patogeni) necesită 8 - 24 de ore pentru a avea un rezultat precis. Metodele bazate pe detectarea acizilor nucleici ajută la diagnosticarea unor boli infecţioase.

Secvenţializarea genei ARNr 16S este considerată ”standard de aur” pentru identificarea şi clasificarea taxonomică a speciilor bacteriene.

Compararea secvenţei bacteriene ARNr 16S s-a dovedit o tehnică genetică valoroasă, care duce la identificarea speciilor de Mycobacterium.

Regiunile hipervariabile ale secvenţelor ARNr16S constituie o semnătură specifică utilă pentru identificarea bacteriilor.

În microbiologia medicală, secvenţializarea ARNr 16S constituie o modalitate rapidă de diagnostic, comparativ cu metodele de identificare fenotipică a bacteriilor.

Contibuie la reclasificarea unor bacterii în specii, chiar genuri complet noi.

Tehnicile de secvenţializare pot fi folosite pentru descrierea unor noi specii, care nu au fost cultivate niciodată în laborator.

Cu toate acestea, secvenţializarea ARN ribozomal 16S nu este folosită pe scară largă din motive tehnice şi legat de criteriul cost.

Au fost descrise peste 16000 de secvenţe ale genei bacteriene ARNr 16S. Date preliminare arată diferenţe între compoziţia microbiomului tractului respirator la pacienţi cu diferite suferinţe respiratorii şi voluntari sănătoşi.

n. Bopsia pulmonară

Indicaţia majoră se referă la diagnosticarea afecţiunilor pulmonare la pacienţii imunocompromişi. Proporţia depistării agentului etiologic (bacterii şi fungi oportunişti, micobacterii, actinomicete, *Pneumocistis jirovecii*) variază între 50 şi 90%, fiind superioară depistării prin biopsie bronşică.

Bibliografie

1. O’Dwyer DN, Dickson RP, Moore BB. The Lung Microbiome, Immunity and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. J Immunol 2016; 196(12):4839-4847.
2. Goering RV, Dockrell HM, Zuckerman M, Roitt IM, Chiodini PL. Mims’ Medical Microbiology. 2013 Elsevier.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett’s Prin ciples and Practice of Infectious Diseases. 2010 Churchil Livingstone Elsevier.
4. Buiuc D, Neguţ M. Tratat de microbiologie clinică. 2008 Bucureşti Ed. Medicală.
5. Patrick R. Murray, Ph.D., Ken S. Rosenthal, Ken Rosenthal, Review of Medical Microbiology, 8 Edition, 2015, Publisher: Mosby Inc., ISBN-13: 978-0323299565, ISBN-10: 0323299563.
6. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. Eur Respir J. 2016;47(4):1082-92. https://doi.org/10.1183/13993003.01406-2015.
7. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. Ann Am Thorac Soc. 2014;11 Suppl 1:S3-6. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-188MG.
8. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. NatRevImmunol. 2014;14(12):827-35.https://doi.org/10.1038/nri3769.

6. RĂSPUNSUL IMUN NORMAL ȘI DEVIAT CU IMPLICAȚII ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE

Laza Ruxandra, Alexandru Crișan

Evoluția conceptului de răspuns imun, în cele aproape paisprezece decenii de existență, a cunoscut trei etape dinstincte:

- în prima sa etapă, cuprinsă între anii 1880-1915, a fost total dependentă de microbiologie şi virusologie, a dominat ideea că apărarea imună este prin excelență o funcție antimicrobiană; în prim plan s-a situat studiul vaccinurilor antimicrobiene, a serurilor imune, a modalităților practice de seroterapie, de serodiagnostic (de uz clinic apare reacţia de fixare a complementului - RFC);
- în cea de-a doua etapă, a anilor 1915-1950, un loc prioritar îl deține studiul molecular al antigenelor; s-a definit serologic sistemul de grup eritrocitar ABO (Karl Landsteiner - 1930); apar contribuții remarcabile privind înțelegerea structurii și proprietăților fizico-chimice și biologice ale moleculelor de anticorpi;
- în cea de-a treia etapă, începând cu a doua jumătate a secolului al XX-lea, imunologia, ca studiul mijloacelor de apărare ale organismului, a devenit o ramură de primă linie în descifrarea unor probleme de biologie de mare profunzime.

În noua sa poziție, ***imunologia este ştiinţa care se ocupă cu studiul mecanismelor prin care efectorii sistemului imun realizează recunoaşterea, neutralizarea şi eliminarea structurilor străine faţă de organism.***

Procesele intime care stau la baza răspunsului imun, confruntat cu un stimul antigenic, sunt extrem de complexe şi multe dintre ele încă necunoscute.

Caracteristicile principale ale răspunsului imun sunt:

- *recunoaşterea şi eliminarea specifică a structurilor străine de organism (non self) şi acceptarea celor proprii lui (self);*
- *instalarea memoriei imunologice,* care face ca în eventualitatea unei viitoare reîntâlniri cu acelaşi antigen, reacţiile de neutralizare să fie mult mai intense şi rapide;
- *existenţa unui sistem de control foarte complex al răspunsului imun.*

Participanţii la distrugerea şi eliminarea din organism a unor agresori veniţi din afara organismului (microbi, celule, ţesuturi grefate, macromolecule: proteine, polizaharide) sau din interiorul lui (celule neoplazice, celule moarte, toxine) sunt celulele sau moleculele specializate pentru astfel de funcţii, numite generic, *efectori ai imunităţii*. Efectorii alcătuiesc un complex funcţional cunoscut sub denumirea de sistem imun, care are sub control apărarea organismului şi menţinerea funcţiilor sale în limite normale, respectiv supravegherea procesului de homeostazie imună – figura 1.

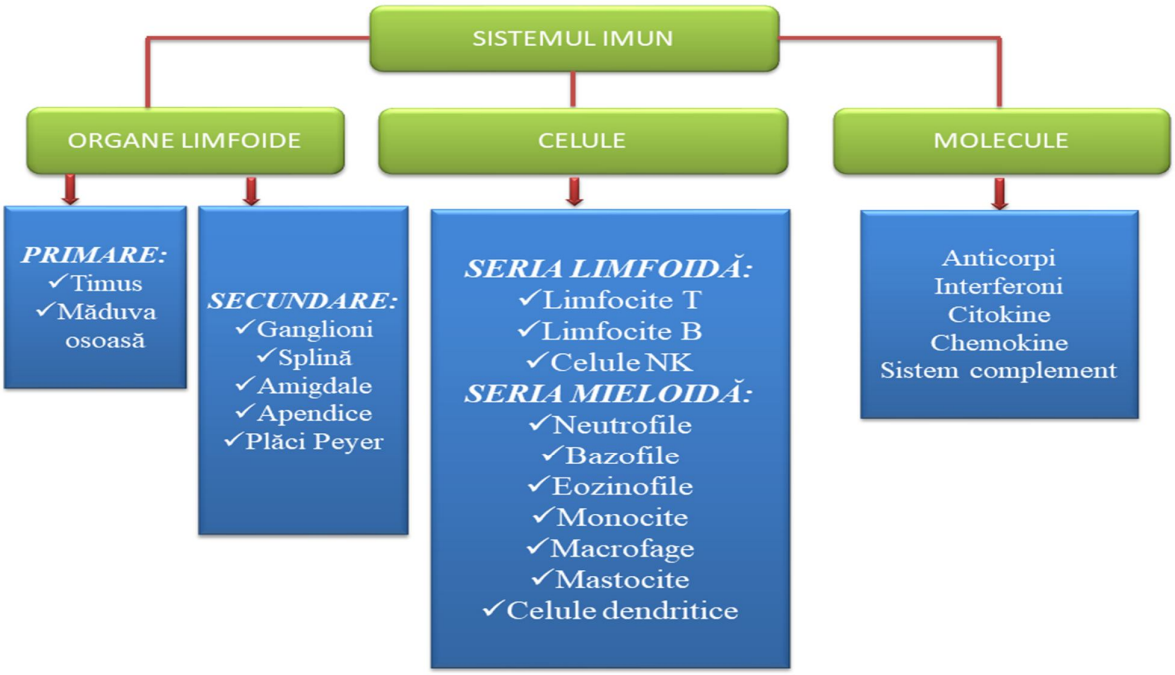


Figura 1. Sistemul imun

Sistemul imun, prin efectorii săi moleculari şi celulari, prin interrelaţia sa cu sistemul endocrin şi nervos, realizează o adevărată axă imuno-neuro-endocrină, ce constituie o componentă importantă a fiziologiei şi fiziopatologiei organismului.

În alcătuirea sistemului imun intră: *organele limfoide, celulele* şi *moleculele* implicate în mecanismul imunizării dobândite.

1. **ORGANELE LIMFOIDE** includ organele limfoide primare (a) şi secundare, periferice (b).
   - ***a.*** sunt reprezentate de măduva osoasă, ficatul fetal şi timusul. La acest nivel se produce diferenţierea şi maturarea limfocitelor B (în primele 2 sedii) şi a limfocitelor T (la nivelul timusului).
   - ***b.*** sunt reprezentate de ganglioni, splină, amigdale, apendice, plăcile Peyer.

2. **CELULELE SISTEMULUI IMUN:**

- **Seria limfoidă** *(limfocitul T, limfocitul B, celula NK)*

Limfocitele, principalele celule ale sistemului imun, cuprind mai multe populaţii celulare, care, deşi sub aspect morfologic sunt similare, din punct de vedere funcţional se comportă diferit. Precursorii limfocitari din care vor descinde limfocitele T şi B sunt maturizate în cele două organe limfoide primare; *în măduva osoasă se vor maturiza limfocitele B, în timus se vor maturiza limfocitele T.*

Procesul de maturizare constă în dobândirea unor molecule de suprafaţă, care le conferă individualitatea antigenică şi posibilitatea de a primi informaţii din mediul extern, referitoare la antigenele proprii organismului şi la cele străine acestuia. Moleculele care le conferă specificitate antigenică (respectiv individualitate) se numesc *markeri antigenici,* iar cele cu funcţie de „culegere de informaţii" se numesc *receptori,* adică structuri membranare specializate în receptarea informaţiilor.

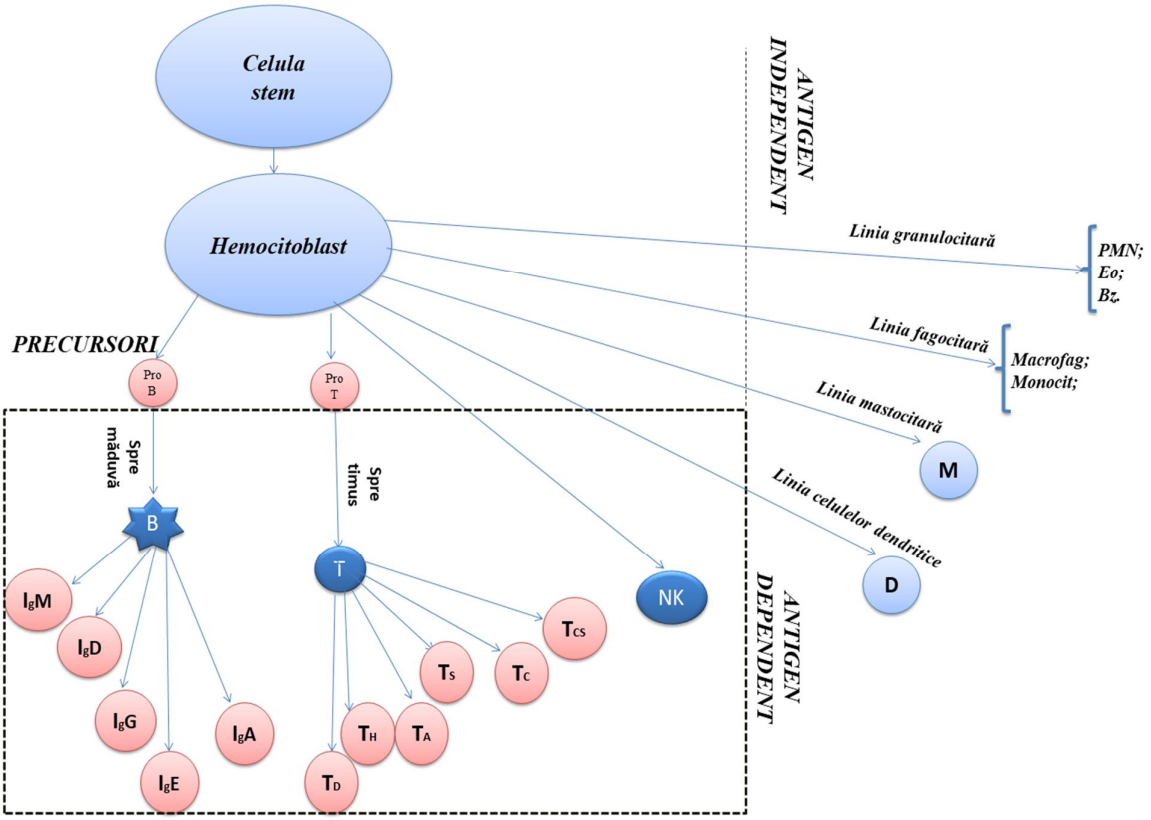


Figura 2. Celulele sistemului imun

Sistemul imun posedă grupe de limfocite numite clone, care exprimă pe suprafaţa lor structuri moleculare cu funcţii de receptori pentru antigene; receptorii sunt capabili să recunoască un singur *epitop*, cu termenul sinonim de *determinant antigenic*, respectiv porţiunea din suprafaţa moleculei de antigen, recunoscută specific de anticorpi. Datorită existenţei pe suprafaţa lor a unui număr mare de receptori, limfocitele sunt extrem de versatile funcţional; ele sunt singurele celule care au capacitatea de a exprima o varietate mare de receptori specifici pentru antigene.

În funcţie de proprietăţile lor funcţionale, limfocitele se împart în *limfocite T (LT)*, *limfocite B (LB)*.

2.1. ***LT*** sunt responsabile de imunitatea mediată celular. Ele recunosc numai antigenele expuse cuplat cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (CMH). *Pe suprafața LT se disting trei categorii de receptori:*

- *receptori pentru recunoașterea antigenică;*
- *receptori cu rol accesor în activarea LT* (CD28 ,CD45, CD25);
- *receptori cu rol în adeziunea intercelulară* (CD2, CD11, CD18).

În cazul particular al limfocitelor T, recunoașterea antigenului, mai precis a epitopului, are caracter asociativ, presupune acțiunea a patru coreceptori: TCR (T-cell receptor), receptori celulari T: CD3, CD4 sau CD8. TCR și CD3 intervin în recunoașterea epitopului de către APC (celula prezentatoare de antigen), adică a moleculelor complexului major de histocompatibilitate, iar CD4 sau CD 8 reprezintă principala cale de activare a limfocitelor T - figura 3.

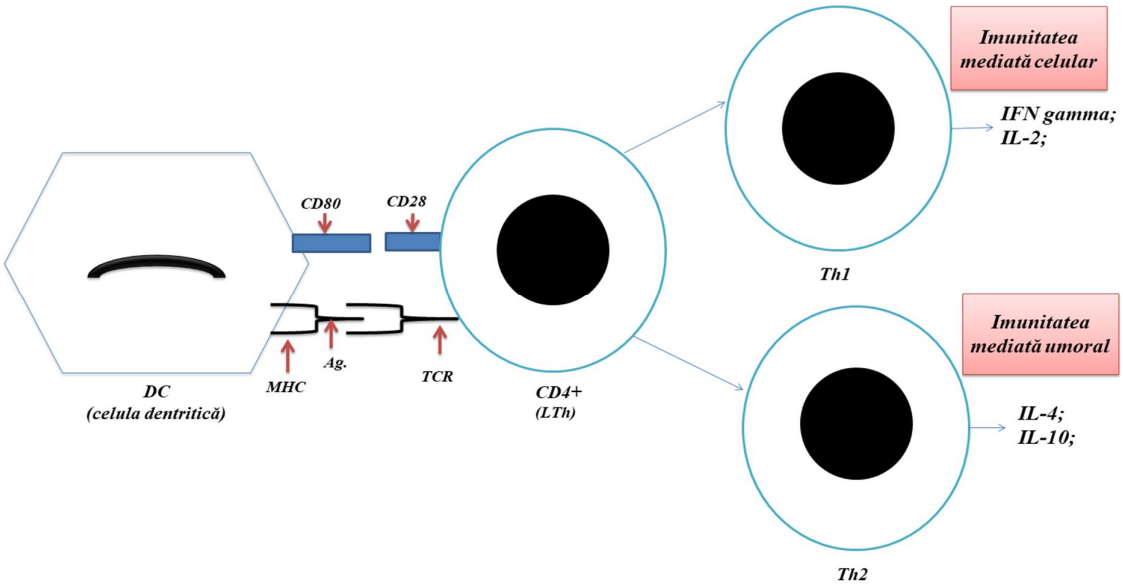


Figura 3. Limfocitul T cu funcţie reglatoare

După criteriul funcțional și după tipul receptorilor de suprafață, LT se împart în:

a. *Limfocitele T helper (ajutătoare) - LTh*. Aparțin acestui grup limfocitele CD4; ele recunosc antigenele asociate cu molecule CMH II, interacționează atât cu LB și macrofagele (Mf) în inițierea răspunsului imun umoral, cât și cu LTc în realizarea răspunului imun celular;
b. *Limfocitele T reglatoare (LT reg*) în majoritate sunt celule $CD8^+$, supraveghează răspunsul imun umoral, celular și mențin toleranța la self;
c. *Limfocite T citotoxice (LTc)* sunt principalele celule care participă la citotoxicitatea mediată celular, bine reprezentată în apărarea antivirală, antitumorală și respingerea grefelor. LTc au receptori de tip $CD8^+$ și se leagă de moleculele complexului major de histocompatibilitate CMH tip I;
d. *Limfocitele T cu memorie* sunt *celule* $CD4^+$, individualizate pe parcursul răspunsului imun primar; pot supraviețui și după eliminarea antigenului în cauză.

Amintim că indicativul CD datează din anul 1981 şi provine din Cluster of Differentiation/cluster of diesignation (clasa de diferențiere), urmată de un număr care reprezintă titulatura de catalog a receptorilor de la suprafața limfocitelor şi asigură diferențierea lor în clase celulare.

Antigenele nonself, odată pătrunse în organism, deşi tranzitează aceleaşi trei sectoare – ţesuturile, circulaţia şi organele limfoide secundare -, răspunsurile imune se realizează diferit.

Antigenele T-independente (recunoscute numai de LB), odată ajunse în ganglioni sau splină, pot declanşa răspunsuri imune umorale, care se desfăşoară integral la nivelul acestor organe.

Antigenele T-dependente au ca particularitate faptul că răspunsul imun este doar declanşat intrasplenic, dezvoltarea lui are loc intratisular, la locul pătrunderii în organism. La baza răspunsului imun declanşat de aceste antigene, stă cooperarea celulară a trei categorii de celule: APC, limfocitele cu rol imunoregulator (LTh şi LTs) şi limfocitele efectorii, reprezentate de LB. Celulele amintite, nefiind distribuite în acelaşi sector în organism, cooperarea lor devine posibilă doar în etape succesive şi numai ca urmare a migrării lor, după o prealabilă stimulare antigenică. În prima etapă, antigenul declanşator este preluat de către APC (macrofag sau celulă dendritică) şi transportat în ariile timodependente ale organelor limfoide, unde este prezentat, în complex cu moleculele CMH II, limfocitului Th şi este recunoscut prin TCRl; are loc în continuare o *cooperare cognitivă* (de contact direct între cele două celule) şi o *cooperare noncognitivă*, asigurată de Il-1 (elaborată de APC); rezultatul acestei duble stimulări este transformarea LTh în limfoblast Th, care prin migrare, ajunge în alte organe limfoide, unde poate coopera cu limfoblastul B, provenit prin

recunoaşterea aceluiaşi antigen de către LB, provenit de la nivelul ariilor bursodependente ale organelor limfoide secundare.

Limfoblastul T, venind în contact cu limfoblastul B, realizează iniţial o cooperare cognitivă, în cadrul căreia limfoblastul B funcţionează ca APC (prin expunerea pe membranele sale a unor cantităţi crescute de molecule CMH II). Ca urmare a activării limfoblastului Th, cele două celule încep să coopereze atât cognitiv, cât şi noncognitiv prin intermediul IL (Il-2, IL-4), produse de limfoblastul Th. Rezultatul acestei cooperări va fi activarea completă a limfoblastului **B** şi transformarea lui în plasmocit, producător de anticorpi specifici, ce vor fi lansaţi în circulaţie.

Din cele sus prezentate, la cooperarea dintre cele două celule participă două categorii de celule APC, care sunt implicate în etape diferite ale răspunsului imun; primele participante sunt APC non-B (macrofage sau celule dendritice), limfocitul B intră în rol de APC mai târziu, după ce antigenul a difuzat în ariile bursodependente ale organelor limfoide; limfocitul B aparţinând clonei antigen-specifice îndeplineşte în succesiune trei funcţii diferite: captează antigenul, prezintă antigenul şi devine LB efector (plasmocit).

2.2. ***LB*** au ca funcție principală sinteza moleculelor de anticorpi.

2.3. ***Celula NK*** *(Natural Killer Cell),* celulă cu activitate citotoxică naturală, morfologic este definită ca celula LGL (Large Granular Lymthocyte). Reprezintă aproximativ 15% din limfocitele circulante, sunt limfocite nonT- non B, cu proprietăți citotoxice antitumorale și antivirale, independent de CMH. Nu posedă receptori antigenici, receptorii de suprafață fiind din punct de vedere funcțional inhibitori sau activatori ai citotoxicității.

- **Celulele seriei mieloide** *(granulocitele polimorfonucleare – PMN, granulocitele eozinofile, granulocitele bazofile, monocitul, macrofagul, celulele dendritice, mastocitul).*

Populaţia granulocitelor realizează prima linie de apărare mediată celular a organismului faţă de bacterii, virusuri şi paraziţi.

a. Granulocitele polimorfonucleare dispun de o mare susceptibilitate la semnalele factorilor chemotactici, de o dezvoltată capacitate de locomoţie, de o intensă activitate fagocitară, de un bogat conţinut în enzime, de un ridicat potenţial oxidativ. Dezvoltarea unui focar inflamator sau de necroză devine un generator de semnale chemotactice, în măsură să concentreze un număr mai mare de granulocite PMN, care au la îndemâna lor, ca armă de apărare, atât procesul de fagocitoză, cât şi de activare a metabolismului oxidativ. Dacă prin fagocitoză se produce scindarea moleculelor din materialul fagocitat (microbi, celule moarte, toxină), prin activarea metabolismului oxidativ se ajunge la „arderea" materialului endocitat.

b. Granulocitele eozinofile se formează în măduva osoasă, iar sub controlul limfocitelor T are loc maturarea funcţională şi localizarea tisulară. În cursul infecţiilor parazitare sau a unor procese inflamatorii, prezenţa lor în circulaţie şi ţesuturi devine semnificativ crescută. Uneori, creşterea lor numerică sau rămânerea în stadiile intermediare de maturare, are ca suport o dereglare în eliberarea factorului de stimulare a creşterii (Eo-GSF), factorul de diferenţiere (Eo DF) sau factorul de stimulare a coloniilor de eozinofile (Eo-CSF). Eozinofilele au pe suprafaţa exterioară a membranei lor plasmatice receptori pentru imunoglobuline (FcR) şi structuri care pot fixa citofil molecule de imunoglobuline.

Datorită receptorilor Fc se pot lega molecule de IgE, care atunci când fixează specific alergenul, se declanşează degranularea, respectiv eliminarea în exteriorul celulei a bagajului său enzimatic şi liza altor celule; prin receptorul citofil, eozinofilul poate efectua atât fagocitoza opsonică a complexelor antigen-anticorp, cât şi liza unor paraziţi (Schistosoma mansoni) prin citotoxicitate mediată celular anticorpo-dependentă (ADCC). În afară de LT, eozinofilele sunt influenţate şi influenţează la rândul lor mastocitele, trombocitele etc. Astfel, mastocitele transmit

semnale spre Eo prin intermediul unor mediatori solubili ca: factorul chemotactic pentru anafilaxie al eozinofilelor, factorul de aglutinare a trombocitelor; ca răspuns la aceste semnale, eozinofilele eliberează molecule cu rol în inflamaţie (leukotriene, prostaglandine, histamina).

La nivelul pielii, plămânului sau tractului gastrointestinal, eozinofilele devin celulele predominante în reacţiile de apărare, adică în reacţiile alergice. Ele sunt în relaţie de cooperare cu LT, cu mastocitele şi cu celulele prezentatoare de antigen. Prin migrarea lor în ganglionii limfatici care drenează teritoriul pulmonar, ele vor putea funcţiona ca celule prezentatoare de Ag pentru LT, activând în final sinteza de Ig E.

c. Granulocitele bazofile participă alături de mastocite, la declanşarea reacţiilor anafilactice. Ele intervin în apărarea nespecifică, datorită prezenţei în membrana plasmatică a unui număr mare de receptori pentru fragmentul Fc al moleculei de IgE (Fc eR). Persoanele alergice pot avea până la 600.000 Fc eR/celulă, iar cele normale între 3000-8000 receptori pe celulă. Legarea IgE la aceşti receptori declanşează evacuarea conţinutului granulocitelor citoplasmatice şi eliberarea extracelulară de histamină, serotonină, bradikinină, peroxidaze, dehidrogenaze, acizi mucopolizaharidici. Odată cu degranularea celulei bazofile, are loc şi permeabilizarea canalelor de calciu (Ca^{2+}), influxul de Ca activează fosfolipaza A2 (PLA2), enzima care catalizează hidroliza acizilor graşi, cu eliberarea acidului arahidonic, factor favorizant al degranulării.

Histamina eliberată, ca principal mediator chimic, are rol important în declanşarea reacţiilor de hipersensibilitate de tip imediat. Acţiunea sa proinflamatorie este inhibată de teofilină, epinefrină, hormonii corticoizi.

d. Celulele sistemului mononuclear-fagocitic sunt reprezentate de *monocitul din sânge* şi *macrofagul din ţesuturi.*

Monocitul derivă din celula matcă din măduva osoasă hematogenă, după o trecere prin stadiul de hemocitoblast, monoblast, promonocit, pătrunde în circulația sanguină ca monocit, respectiv forma tânără a macrofagului. După un scurt tranzit intracirculator de 12-24 ore, trece în țesuturi, atras fiind de către o serie de factori chemotactici care, o data cu activarea și maturația lor la nivel intratisular, devin macrofage. În funcție de noul lor loc de rezidență, macrofagele se numesc: celule microgliale în creier, celule Langerhans în piele, macrofage alveolare la nivelul alveolelor pulmonare, macrofage peritoneale la nivelul peritoneului, celulele Kupffer la nivelul ficatului, osteoclaste în țesutul osos, histiocite în țesutul conjunctiv.

În țesuturi, unele macrofage pot adera la substratul pe care se află, formează o populație fixă de celule, capabilă însă să se deplaseze la locul unde apar elemente străine de organism. Altele, slab aderente la substrat, cum sunt macrofagele alveolare şi peritoneale, au o morfologie diferită (sunt rotunde) și pot fi îndepărtate prin lavajul suprafeței cu lichide.

Macrofagele activate prin intermediul receptorilor de tip Toll (TLR-„Toll-like receptors") și NLRs (Nucleotide oligomerizatim domain-like receptor) devin capabile să recunoască stimuli diferiți, de la cei infecțioși până la produșii de degradare a unor structuri endogene. Alături de funcția fagocitară, de eliminare a particulelor de antigen, macrofagele dețin o funcție de prezentare de antigen limfocitelor cu receptori specifici (de unde și denumirea de celule APC). Ele denaturează numai *grupările purtătoare* ale materialului fagocitat, epitopii rămân intacți. Macrofagele mai dețin și o importantă funcție secretorie; pot sintetiza peste 200 de produși: numeroase citokine (INF, IL, TNF-α), unii factori de coagulare (V, VII, IX, X), protrombina, tromboplastina, radicalii activi ai oxigenului, pirogeni endogeni, componente ale sistemului complement, factori de diferențiere celulară.

Prin proprietățiile lor funcționale, macrofagele sunt implicate în apărarea împotriva fungilor și a patogenilor intracelulari.

e. Celulele Dendritice *(Dc)* reprezintă o categorie distinctă de celule derivate din linia mieloidă, caracterizate *din punct de funcţional* de proprietatea de a fagocita, de a prezenta antigenul către LT, de a declanşa un răspuns imun.

Mastocitele sunt celule mononucleare care derivă din măduva hematogenă, migrează în circulaţia sanguină, se cantonează apoi în ţesutul conjunctiv şi la nivelul mucoaselor. Se găsesc în leziunile de urticarie, în inflamaţiile cronice ale gingiilor sau viscerelor, în leziunile fibrozante din tuberculoză şi alte afecţiuni cronice. Atributul lor funcţional principal este eliberarea prin degranulare de mediatori chimici, cu rol în declanşarea unor procese inflamatorii sau a unor reacţii de hipersensibilitate. Mastocitele sunt primele celule care stimulează afluxul granulocitelor PMN şi a macrofagelor la locul agresiunii tisulare.

Celulele antigen prezentatoare (APC): aparţin populaţiilor APC macrofagele, LT, celulele dendritice şi limfocitele B. Aceste celule au capacitatea de a prelua Ag, de a-l prezenta pe suprafaţa lor, pentru a fi recunoscute de limfocite şi de a contribui la activarea acestora

Termenul de *antigene (Ag)* a fost folosit pentru prima data în 1899, de către L. Deutsch. Ag-ul, în actuala accepţiune, poate fi orice substanţă de origine endogenă sau exogenă, capabilă să declanşeze un răspuns imun, care, în mod obligatoriu, constă în stimularea şi proliferarea limfocitelor Ag specifice, cât şi sinteza unor molecule de recunoaştere a Ag-ului, ce au capacitatea de a se combina specific in vivo, respectiv in vitro, cu Ag-ul inductor. Definiţia subliniază cele *2 caracteristici fundamentale ale Ag-ului: imunogenitatea şi specificitatea*. Astfel, se marchează distincţia între haptene şi antigene. *Haptenele* sunt Ag incomplete, caracterizate numai prin specificitate, nu şi prin imunogenitate. Haptena îşi poate dobândi proprietatea imunogenetică (de răspuns imun) numai prin cuplare cu o moleculă cu greutate mare şi structură complexă, numită tradiţional purtătoare sau carrier. De aici reţinem că cei doi termeni de antigenitate şi imunogenitate nu pot fi întotdeauna utilizaţi în relaţie de sinonimie.

Pot fi Ag substanţele de origine bacteriană, vegetală, animală, care din punct de vedere structural pot exista sub formă de molecule, celule sau ţesuturi, iar din punct de vedere chimic pot fi glucide, lipide, glicoproteine, glicozide sau acizi graşi.

Din toată molecula de Ag, numai unele arii mici devin accesibile celulelor sistemului imun şi îi conferă specificitatea antigenică, restul moleculei păstrează rolul de „purtător" al acelei arii mici, denumită *situs-ul antigenic*, ce intră în alcătuirea grupărilor determinante, respectiv epitopii, molecule de Ag sau determinanţii Ag-ici (D-Ag). Epitopii nu sunt altceva decât nişte segmente mai mari sau mai mici din lungimea unui lanţ polipeptidic, la nivelul căruia aminoacizii se succed într-o secvenţă particulară, formând *determinante secvenţiale*, care diferă de cele din lanţurile proteice ale gazdei şi care sunt interpretate ca non-proprii de către sistemul imun.

Epitopul este de fapt o funcţie haptenică simplă, el poate reacţiona cu Ac-ul, dar nu poate declanşa singur sinteza Ac-ului. Dobândeşte această calitate numai în prezenţa unei componente care să-l "poarte" şi să-i confere o anumită dimensiune, care să-l facă "vizibil", accesibil limfocitelor. Componenta sus amintită se numeşte grupare purtătoare sau "*carrier*", care alături de numărul diferit de epitopi de pe suprafaţa unei singure molecule, definesc noţiunea de Ag sau termenul echivalent de moleculă de Ag, imunogen, Ag complet.

Complexul major de histocompatibilitate (CMH) este un sistem multigenic şi multialelic, situat, la om, pe braţul scurt al cromozomului 6. Complexul HLA este varianta umană a CMH. HLA este o prescurtare a denumirii atribuită iniţial antigenelor de histocompatibilitate: Human Leukocyte Antigen.

3. MOLECULELE SISTEMULUI IMUN *(anticorpii, cu sinonimele lor: gamaglobuline, imunoglobuline)*

Termenii de anticorpi, gamaglobuline, imunoglobuline, acceptaţi ca sinonimi, întrucât definesc una şi aceeaşi moleculă, se diferenţiază doar prin faptul că ilustrează 3 momente istorice distincte, ce au condus la definirea substratului lor biochimic şi funcţional.

Molecula de Ig este alcătuită din 2 lanţuri polipeptidice lungi (grele), notate cu simbolul H (heavy=greu) şi din 2 lanţuri scurte (uşoare), notate cu simbolul L (light=uşor). În funcţie de secvenţa aminoacizilor din lanţul greu, Ig aparţin unui număr de 5 clase diferite, notate cu alfa, delta, epsilon, gama, miu. În consecinţă, sunt 5 tipuri antigenice de molecule de Ig, cu structură şi proprietăţi diferite, care se definesc, în baza simbolurilor lanţurilor H: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM – figura 4.

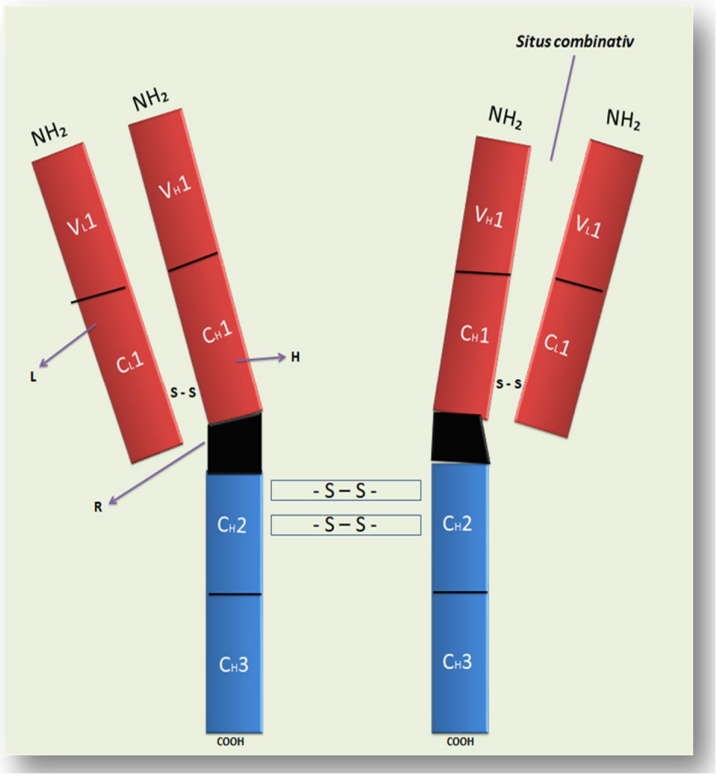


Figura 4. Domeniile variabile (V) şi constante (C) al Ig
L= lanţ uşor; H= lanţ greu; R= regiunea balama;

Supusă digestiei enzimatice, *Ig permite separarea a 3 fragmente*:

- *2 fragmente FAB (fragment antigen binding),* identice, fiecare conţinând lanţul L în întregime şi extremitatea amino-terminală a lanţului H.;
- *un fragment denumit fragmentul Fc (fragment cristalizabil),* format din extremităţile carboxi-terminale ale celor 2 lanţuri grele.

Poziţia aminoacizilor, atât în lanţurile uşoare, cât şi în cele grele, este foarte constantă în extremitatea carboxi-terminală şi tot mai variabilă în spre cea aminoterminală, pentru a deveni hipervariabilă la nivelul situsului combinativ, locul în care molecula de anticorp leagă specific antigenul, mai exact structura şi forma epitopului. Situsul combinativ modelat pe tiparul epitopului, cuprinde o faţă interioară, în contact direct cu epitopul, numită paratop şi o zonă exterioară, după înfăţişarea grupării determinante, numită idiotop.

Aşadar, situsul combinativ are forma complementară a epitopului, paratopul este format din combinaţia părţii variabile a unui lanţ greu şi a părţii variabile a unui lanţ uşor – figura 5.

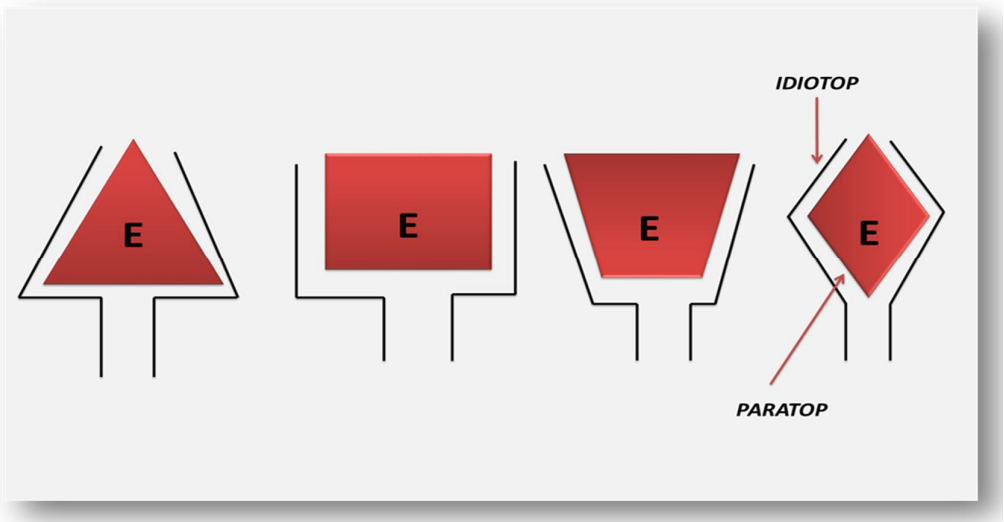


Figura 5. Reprezentarea schematică a diferitelor situsuri combinative (SC) cu specificitate de recunoaștere adaptată după tipul epitopului (E)

Cele 2 fragmente FAB sunt legate la fragmentul Fc prin *regiunea balama*, formată din 8 aminoacizi. Acest octopeptid alătură rolului important ce-l deţine în organizarea structurală a Ig şi un rol funcţional, acela de a asigura transmiterea semnalelor recepţionate de la antigen către domeniile constante ale moleculei de Ig, adică de la extremitatea NH2-terminală, către cea COOH-terminală.

Cele 2 regiuni diferite sub aspect structural (FAB şi Fc) se manifestă diferit şi sub aspect biofuncţional, pe de o parte, prin recunoaşterea şi legarea specifică a Ag (FAB), pe de altă parte, prin prezenţa unei game variabile de funcţii biologice (Fc).

Ig sunt sintetizate de LB, transformate în plasmocite şi se găsesc, fie asociate membranei celulare, cu rolul de receptor, fie sub formă serică, în proporţie de 15-20% din proteinele plasmatice, fără a putea depăşi bariera hematoencefalică. În faza efectoare a răspunsului imun, se leagă de Ag, îl neutralizează şi îi împiedică răspândirea în organism.

Sistemul complement: în desfăşurarea răspunsului imun, un loc bine definit îi revine sistemului complement, identificat încă din „epoca pasteuriană" a microbiologiei. Sistemul complement este alcătuit din peste 30 de proteine inactive, sintetizate în principal în ficat, care circulă în organism sau sunt ataşate de membrane celulare/receptori. Prin activarea complementului rezultă *complexul de atac al membranei,* care realizează liza celulară.

Componenţii sistemului complement, activat pe calea clasică şi alternativă, sunt următorii – figura 6:

- *Calea de activare clasică*: C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}, C_4, C_2;
- *Calea alternativă*: properdina, D, B, C_3;
- *Secvenţa terminală*: C_5, C_6, C_7, C_8, C_9;
- *Proteine de control plasmatic*: C_1 inhibitor, C_4 proteina de legare, factorul H, factorul $_Y$, anafilatoxin-inhibitor, vitronectina (S proteina);
- *Proteine de control membranal:* receptor C_1 (CD35), cofactor membranar (MCP), factor accelerator (DAF), factor de restricţie omologă, inhibitor membranal al lizei reactive (CD 5q).

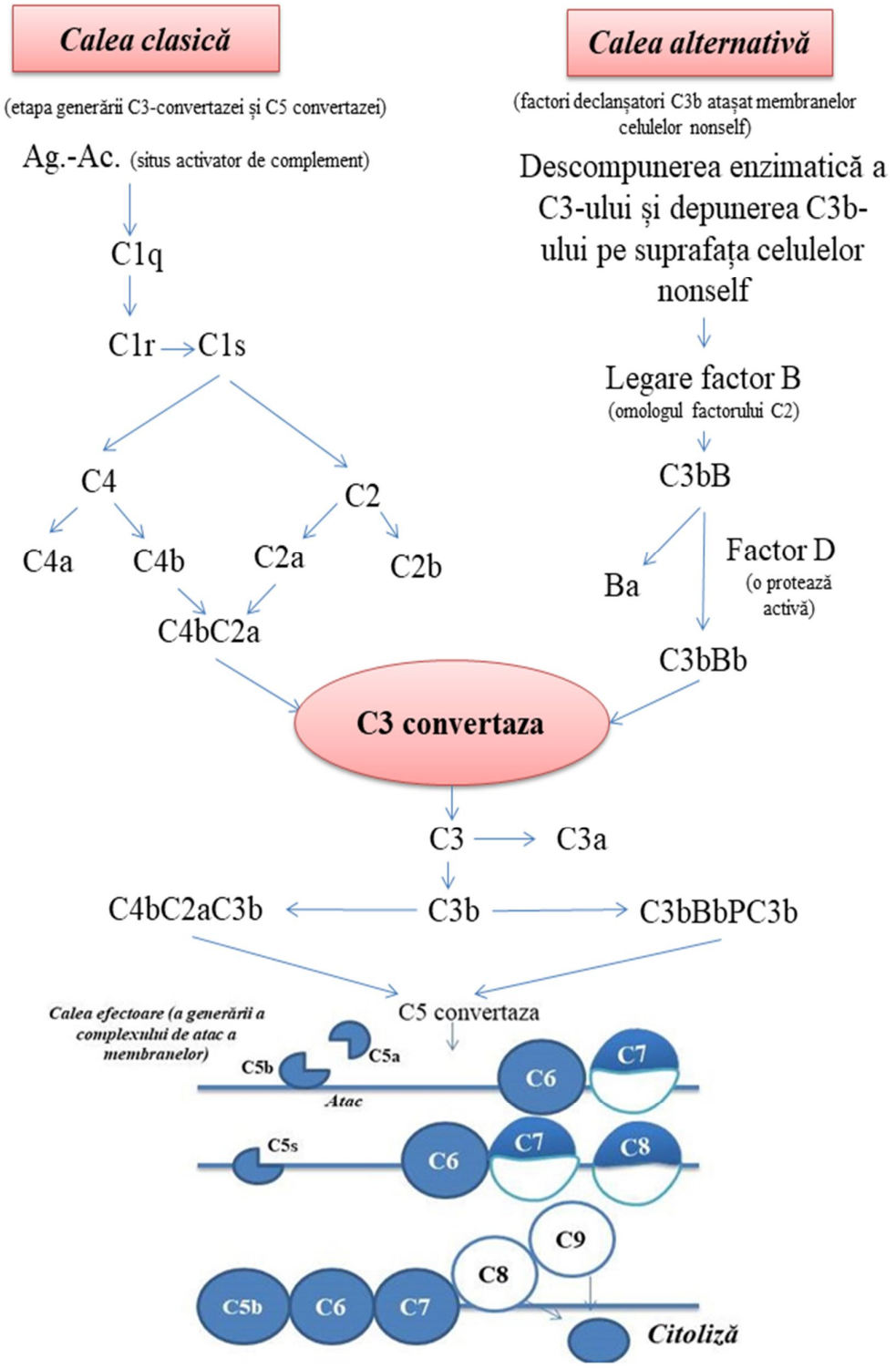


Figura 6. Privire sinoptică privind calea de activare a complementului

Complementul, în cadrul răspunsului imun umoral, deţine rolul unui mecanism efector auxiliar, ce îndeplineşte următoarele *două funcţii majore*:

- *definitivează acţiunea anticorpilor asupra antigenelor declanşatoare;*
- *realizează o recunoaştere imunologic nespecifică a structurilor nonself.*

Prima funcţie este de importanţă fundamentală întrucât acţiunea anticorpilor se limitează doar la recunoaşterea antigenului declanşator, fără însă a putea exercita asupra lui efectul decisiv, respectiv, *distrugerea* lui, cazul antigenelor corpusculare sau *îndepărtarea* lui, cazul antigenelor cu structură simplă, ca antigenele solubile.

Recunoaşterea immunologic nespecifică a structurilor nonself are ca sprijin proprietatea C_{3b} de a se ataşa de membranele celulare, în mod selectiv, numai pe cele nonself, întrucăt nu sunt protejate anticomplement. Depozitarea componentului C_{3b} la nivelul membranelor nonself, fiind prin definiţie structuri antigenice, echivalează cu o recunoaştere imunogen nespecifică. Cât priveşte factorul $C_{3b,}$ reţinem că el exprimă trăsătura fundamentală a căii alternative de activare a complementului, de a avea un dublu nivel de funcţionalitate, de a funcţiona permanent, dar cu intensitate foarte scăzută şi de a-şi amplifica episodic activitatea, în funcţie de existenţa în mediile lichidiene a unor membrane acceptoare sau activatoare de complement.

Realizarea efectului decisiv presupune depăşirea a două etape:

- recunoaşterea antigenului declanşator de către imunoglobulinele M sau G specifică;
- exteriorizarea situsului activator de complement de la nivelul fragmentului Fc al IgM sau IgG.

Privire sinoptică asupra complementului:

1. *eliberează anafilatoxine* (C_3, C_5), care produc degranularea mastocitelor şi bazofilelor (cu eliberare de mediatori cu acţiune inflamatorie);
2. *exercită o acţiune chemotactică* (C_{3a}, C_{5a}) *asupra neutrofilelor şi eoxinofilelor,* pe care le atrag la locul conflictului imun;
3. *opsonizează celula ţintă* şi *amplifică capacitatea fagocitară;*
4. prin acţiunea sistemului complement se *asigură liza celulelor ţintă;*
5. prin componenta C_{3b} se *asigură o recunoaştere imunologic nespecifică şi permanentă.*

4. ANOMALIILE RĂSPUNSULUI IMUN

În timp s-a putut stabili că sistemul imun:

- în prezența unui stimul antigenic, se poate abate de la limitele normalului, poate să rămână areactiv, slab reactiv sau să reacţioneze violent;
- se poate orienta greşit, în loc să neutralizeze celulele străine de organism, îşi distruge propriile celule; reacţiile autoimune pot fi cu specificitate de organ sau sistemice;
- devierile de la normal se deosebesc doar prin intensitatea manifestărilor; respectă însă principiile de bază ale imunităţii (recunoaşterea, eliminarea agresorului, păstrarea memoriei imunologice), folosesc aceeaşi efectori celulari şi umorali;
- alte devieri ating extremele: hipersensibilitate, imunosupresie, areactivitate temporală sau permanentă (toleranţă biologică).

Devierile de la normal pot fi foarte intense (hipersensibilitate), în timp ce altele sunt slabe sau lipsesc total (imunosupresie, respectiv paralizie imunologică).

Observaţii de ordin experimental au arătat însă că în evoluția unor infecţii, efectorii imunităţii pot contribui alături de agentul etiologic la patogenia bolii; este cazul sensibilizărilor la antigene microbiene sau la alte tipuri de structuri.

Robert Coombs şi Philip G. H. Gell, în 1968, au clasificat sensibilizările, îmbinând criteriul clinic cu cel etiopatogenic, în patru tipuri – tabelul 1:

Tabel 1. Tipuri de hipersensibilitate

TIPURI DE HIPERSENSIBILITATE/ MOMENT DE APARIȚIE DE LA CONTACTUUL CU ANTIGENUL	MECANISMUL IMUN	MECANISMUL DE LIZĂ TISULARĂ ŞI BOALĂ
HIPERSENSIBILITATEA IMEDIATĂ (TIP I) **5-30 MINUTE**	➢ Celule TH2, anticorpi IgE, eozinofile	• Mediatori derivaţi din mastocite (amine vasoactive, mediatori lipidici, citokine); • Inflamaţii mediate de citokine (eozinofile, neutrofile).
BOALA MEDIATĂ DE ANTICORPI (TIP II) **5-8 ORE**	➢ Anticorpi IgM, IgG împotriva suprafeţei celulare sau a matricei antigenului de suprafaţă	• Complementul şi receptorul Fc mediază recrutarea şi activarea leucocitelor (neutrofile, macrofage); • Opsonizarea şi fagocitarea celulelor; • Anormalitatea în funcţia celulară; ex: receptorul de semnal hormonal.
BOALA MEDIATĂ DE COMPLEXE IMUNE (TIP III) **2-8 ORE**	➢ Complexe imune depuse în ţesuturi	• Complementul şi receptorul Fc mediază recrutarea şi activarea leucocitelor.
BOALA MEDIATĂ DE CELULELE T (TIP IV) **24-72 ORE**	➢ CD4+ celule T (Hipersensibilitate întârziată) ➢ CD8+CTLs (citoliză mediată celular).	• Activarea macrofagelor, citokine -mediază imflamaţia; • Distrugerea celulară direct, citokine -mediază imflamaţia.

- Tipul I – reacţii imediate de tip citofil (hipersensibilitatea reaginică –vechea denumire a anticorpilor de tip Ig E, implicaţi în dezvoltarea fenomenelor alergice sau anafilactice);
- Tipul II – reacţii citolitic-citotoxic, care sunt mediate de anticorpii față de antigenul de pe suprafața celulelor, cu participarea complementului, a celulelor NK sau a macrofagelor;
- Tipul III (hipersensibilitatea de tip III) – reacţii mediate de complexe imune cu participarea complementului;
- Tipul IV – reacţii mediate de limfocitele T sensibilizate la anticorpi.

Granițele dintre diferitele tipuri de hipersensibilitate nu sunt strict delimitate.

Hipersensibilitatea de tip I: în acest tip de reacţie, agentul agresor (alergenul) pătruns în organism, induce reacţii anafilactice numai la persoanele cu o structură atopică, adică, altfel structurată decât normalul. Secvenţele instalării hipersensibilităţi de tip I:

- fixarea moleculelor de Ig E la receptorii de pe mastocite şi bazofile;
- eliberarea prin degranulare a aminelor vasoactive;
- antrenarea anafilatoxinelor derivate din sistemul complement (C_{3a} C_{4a} C_{5a});
- instalarea edemelor, spasmului bronşic, a şocului anafilactic.

Manifestările clinice pot fi *locale*: urticarie, edem Quincke (angioedem), rinită, rino-conjunctivită alergică, astm bronşic sau manifestări *sistemice*: şocul anafilactic (edem al căilor respiratorii, spasm glotic, hipotensiune arterială).

Hipersensibilitatea de tip II, numită şi *Hipersensibilitatea mediată de anticorpi sau citotoxico-citolitică*: Acest tip de reacţie se caracterizează prin prezenţa unei mase de molecule proteice de tip IgG sau IgM cu specificitate pentru anumite antigene, care, fie fac parte din structura membranei celulelor circulante în sânge şi/sau umorile organismului, a unor celule fixe aparţinând diverselor organe sau ţesuturi, fie fac parte din structura membranei bazale vasculare. În unele cazuri, anticorpii au afinitate specifică pentru structuri antigenice complexe, care numai în parte sunt proprii celulelor circulante în sânge sau membranelor bazale. Este cazul diverselor substanţe introduse în organism mai ales cu scop terapeutic şi care, la anumite persoane, se comportă iniţial ca haptene, iar după cuplare cu o structură proteică, ce face parte din structura membranei celulare sau bazale, îşi adaugă proprietăţi antigenice.

Anticorpii cu caracter citotoxic se pot regăsi în următoarele situaţii clinice:

- în reacţiile la medicamente, medicamentul odată introdus în organism se comportă ca o haptenă, care dacă este cuplată covalent cu o proteină carrier dobândeşte calitatea de antigen şi subsecvent, proprietatea de a induce producerea de anticorpi. Uneori anticorpii produşi, fiind de tip Ig E, reacţiile care se produc sunt de tip I (anafilactic). Alteori organismul care are în serul lui anticorpi induşi de prezenţa unui medicament, la un contact cu un nou medicament, se va instala tabloul unei anemii hemolitice sau a unei agranulocitoze;
- Sindromul Goodpasture, caracterizat prin prezenţa de anticorpi fixatori de complement pe membrana bazală glomerulară, se prezintă clinic ca o glomerulonefrită de gravitate variabilă, însoţită de o pneumopatie hemoragică (de unde şi denumirea de Sindrom pulmo-renal sau aleveolo-renal). Alterările vasculare pulmonare sunt produse de depunerile de anticorpi antimembrană bazală şi de complement în peretele vaselor pulmonare. Anticorpii se fixează pe epitopii din structura membranelor bazale pulmonare şi renale, activează complementul şi produc citoliză.

Hipersensibilitatea de tip III (prin complexe imune): complexele antigen-anticorp neeliminate din organism prin fagocitoză opsonică sau prin rinichi, se pot fixa pe diverse ţesuturi, pot provoca activarea complementului şi subsevent eliberarea de histamină de către granulocitele bazofile. Reacţiile de hipersensibilitate apar la 2-8 ore de la contactul organismului cu antigenul, de unde denumirea de hipersensibilitate de model intermediar, spre deosebire de cele de tip imediat (tip I) şi întârziat (tip IV).

Anticorpii sunt circulanţi şi aparţin claselor IgG şi IgM. Raportul dintre moleculele de antigen circulant şi cele de anticorpi determină instalarea şi evoluţia fenomenelor:

- în prezenţa unui exces moderat de antigeni, complexele încep să se depună pe pereţii vaselor sanguine, odată cu depunerea lor are loc activarea complementului, degranularea bazofilelor, inflamaţia locală, afluxul de PMN, eliberarea de radicali de oxigen. Locurile de elecţie pentru depunerea complexelor sunt: joncţiunea dintre derm şi epiderm, articulaţiile şi rinichiul.
- dacă anticorpii sunt în exces, complexele se formează chiar la locul de pătrundere a antigenului.

În patologia umană. acestui tip de hipersensibilitate îi corespunde plămânul de fermier, plămânul iubitorilor de păsări.

Hipersensibilitatea de tip IV (întârziată): se deosebeşte de celelalte tipuri de hipersensibilitate prin faptul că manifestările clinice apar târziu, după 24-72 ore, iar agentul declanşator nu este o moleculă de imunoglobulină, ci limfocitul T (timodependent). Datorită faptului că suprafaţa membranei lor nu prezintă locusuri de unire pentru nici o structură antigenică, se impune formularea unui răspuns la întrebarea: cum sunt ele sensibilizate, făcute să reacţioneze specific cu antigenul.

Spre deosebire de LB, care au locusuri de legătură cu porțiunea Fc a diverselor tipuri de imunoglobuline, în lanțurile ușoare (kappa și lambda) și cu fracțiunile C3, limfocitele T au în structura memebranei lor locusuri formate endogen de celulă, caracterizate prin structură polipeptidică, care există ca dimeri şi care reacționează cu diverse imunoglobuline (și cu diverşi antigeni), de un tip special, cu lanțurile grele mono- sau dimeri, cu o parte constantă c-specială, deosebită de a celorlalte imunoglobuline, cunoscută sub numele de lanț greu t-Tau. Cercetarea limfocitelor T a dus la constatarea că în acelaşi timp cu recunoașterea și legarea de antigen (pe locusuri t-Tau), ele trebuie să recunoască în structura antigenului țintă și antigenele de histocompatibilitate majoră.

Se acceptă că astfel de locusuri antigenice speciale care duc la sensibilizarea limfocitelor T şi inducerea unei reacții de tip IV se găsesc în unele structuri complexe, care induc hiperergie de tip celular. Mecanismele efectoare ale stării de hipersenisbilzare sunt: sinteza şi eliberararea factorului de inhibare a migrării macrofagelor din zona de contact LT-Ag, eliberarea unor substanţe care activează metabolismul macrofagelor, a unor factori chemotactici (de atragere a monocitelor), a limfokinelor.

Hipersensibilitatea de tip IV apare ca un corolar al imunității, când în organism pătrund ori se formează în cantitate mare antigenul sensibilizant.

Devierile răspunsului imun de model hiporeactiv, imunosupresia, paralizia imunologică, toleranţa imunologică.

Imunosupresiile: se caracterizează printr-o diminuare a reacţiilor imune în prezenţa unui stimul antigenic. Organismul nu reacţionează printr-o sinteză normală de anticorpi sau prin proliferare clonală la un stimul antigenic. Cauza poate fi o disfuncţie a celulelor prezentatoare de antigen, o sinteză redusă a hormonilor timici. Imunosupresiile se pot instala la persoanele cu boli neoplazice, tratate cu citostatice, radioterapie sau la cei cu infecţii cronice. Nu se asociază cu afectarea unui anumit organ sau o anumită funcţie de organ; persistenţa devierii poate favoriza instalarea unei boli neoplazice.

*Paralizia imunologic*ă reprezintă forma exagerată a scăderii reacţiilor imune. Apare în cursul unei infecţii severe, a unor intoxicaţii cronice, a bolii neoplazice terminale.

*Toleranţa imunologic*ă se prezintă ca o areactivitate totală faţă de un singur antigen sau un grup de antigene. Răspunsul imun rămâne nemodificat faţă de celelalte antigene din natură.

Autoimunitatea reprezintă o deviere a răspunsului imun dobândit, de rupere a toleranţei faţă de antigenele self şi instalarea unui răspuns imun intermitent, orientat faţă de propriile structuri. Reacţiile imune pot fi cu specificitate de organ sau sistemice. Efectorii umorali ai autoimunităţii se numesc autoanticorpi, iar cei celulari celule autoreactive.

Autoanticorpii recunosc antigenele exprimate pe membrana plasmatică a celulelor din structura ţesuturilor şi organelor, care vor fi supuse unui proces de citotoxicitate dependent de complement, fie prin citotoxicitate mediată celular anticorpo-dependentă (ADCC). În cazul unor celule aflate în circulaţie (hematiile, trombocitele), autoanticorpii, odată fixaţi pe suprafaţa lor prin fragmentul FAB, activarea subsecventă a componentelor complementului se va finalize cu liza hematiilor şi potenţarea funcţiilor fagocitare ale macrofagelor, urmată de înglobarea imediată prin fagocitoză opsonică.

De producerea bolilor autoimune sunt responsabili efectorii celulari, în principal LT, LB, macrofagele, celulele NK. Autoanticorpii îşi exercită efectele dobândite prin mecanisme legate de formarea complexelor imune, citoliza sau fagocitoza şi modificarea funcţiilor celulare.

5. DEVIERILE RĂSPUNSULUI IMUN DE MODEL HIPERREACTIV (SISTEMIC)

Răspunsul imun se află sub un control sever, complex şi eficient, dar nu sunt de excepţie situaţiile în care se abate de la linia normalei sale rigori; poate acţiona fie suboptimal, într-un tablou de paralizie imună, ce duce la multiplicarea necontrolată a microorganismelor patogene, fie exagerat, inducând procese inflamatorii generalizate, febră, hipotensiune arterială, coagulare intravasculară diseminată, insuficienţe de organ – figura 7:

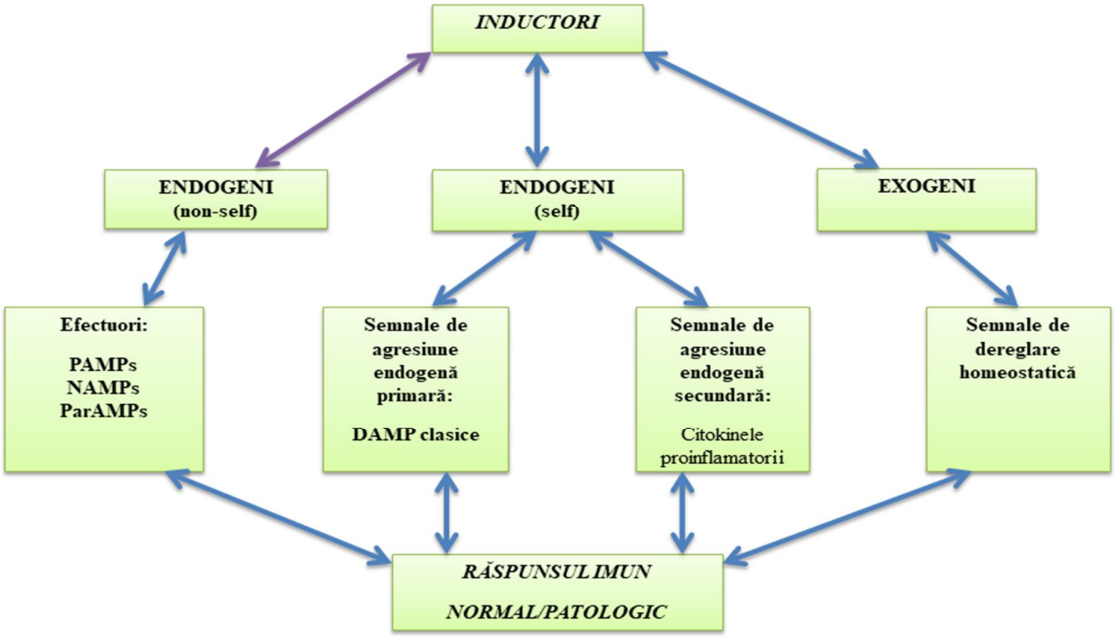


Figura 7. Răspunsul imun

În ultimele două decenii a fost unanim acceptată noua terminologie privind definirea aspectelor clinice prin care se poate desfăşura infecţia sistemică; clasificarea sindromului clinic de infecţie sistemică are ca suport prezenţa inflamaţiilor sistemice, dovada unei etiologii infecţioase, dinamica unor semne/simptome cu o mai mare încărcătură diagnostică (erupţii, hipotensiune, tahicardie, senzoriu modificat). Astfel, în plan clinic, se pot contura următoarele tablouri clinice:

- sindrom de reacţie inflamatorie sistemică (SIRS-Systemic inflammatory reaction Syndrom): caracterizat prin febră (> 38^{o}C) sau hipotermie (< 36^{o}C), tahicardie (>90 bătăi/minut), tahipnee (>20 respiraţii/minut), leucocitoză (>12000/mm3), leucopenie (< 4000/mm3);
- "sepsis": defineşte un SIRS asociat cu prezenţa unui microorganism, identificat prin cultură microbiană;
- "sepsis sever": caracterizat prin prezenţa disfuncţiilor unui organ major;
- "şocul septic": adaugă, tabloului clinic anterior, prezenţa hipotensiunii arteriale refractară la tratament.

Incidenţa şocului septic se menţine crescută, de ordinul a 300/100.000 bolnavi, iar mortalitatea este de aproximativ 30% la o populaţie care a avut acces la bune condiţii de tratament.

Mecanismele care duc la instalarea şocului septic nefiind pe deplin cunoscute, vom urmări dinamica răspunsului imun, respectiv a unor eventuale vulnerabilităţi, plecând de la cele 2 linii de apărare de care dispune organismul în faţa presiunilor existente, reprezentate mai ales de agenţii infecţioşi, proliferarea tumorală sau structurile transplantate.

Prima linie de apărare este asigurată de *imunitatea înnăscută,* care are calitatea de a fi nespecifică, de a nu interacţiona cu structurile proprii ale organismului şi de a nu avea memorie imunologică; dispune de proprietatea de a interacţiona prompt cu agresorii, înaintea intrării în acţiune a componentelor imunităţii specifice, dobândite.

Mecanismele de apărare în imunitatea înnăscută includ:

- *Barierele mecanice*: tegumentul şi mucoasele tractului respirator, digestiv şi urogenital, subsecvent produşii de secreţie ai celulelor epiteliale (mucus, defensină, cathelicidină, lizozin);
- *Proteinele din sânge*: componentele sistemului complement, citokine, chemokine;
- *Celule*: monocitele din sânge, macrofagele din ţesuturi, neutrofilele, mastocitele, limfocitele natural Killer, celulele dendritice;
- *Inflamaţia dezvoltată la nivelul porţii de intrare a agresorului.*

Procesul inflamator constituie *zona de interfaţă* cu mecanismele imunităţii dobândite.

La locul interacţiunii cu agentul agresor are loc atragerea unui număr mare şi variat de celule, care odată activate vor distruge şi epura agresorul şi produşii lui de degradare.

Cele 2 structuri PAMPs (pathogen associated molecular patterns) şi DAMPs (damage-associated molecular patterns) sunt recunoscute de către receptorii "pattern recognition receptors", situaţi în macrofage şi celulele dendritice, la nivelul membranei, fie în veziculele de fagocitoză sau în citozol.

Receptorii odată activaţi de PAMPs şi DAMPs, declanşează căile de semnalizare transducţionale din celulele pe care se găsesc, ceea ce duce la declanşarea semnalelor antiinflamatoare, a procesului de fagocitoză.

În structurile PAMPs intră: acizi nucleici, proteine bacteriene, produşi de secreţie ai agenţilor infecţioşi - lipopolizaharide, oligozaharide -. În structurile DAMPs intră: peptide de proteoglicani, componente mitocondriale, proteine nucleare.

Prezenţa *receptorilor de tip Toll* (TLR-Toll-like receptors), prin faptul că au capacitatea de a recunoaşte un număr mare de agenţi infecţioşi (PAMPs) sau produşi endogeni de degradare celulară (DAMPs), odată activaţi, declanşează căile de semnalizare intracelulară şi factorii transcripţionali, ceea ce va conduce la exprimarea genelor care produc factorii implicaţi în inflamaţie (citokine, chemokine, IFN, molecule de adeziune).

Receptorii NLR (nucleotide oligonerization domain - like receptors) situaţi la nivelul citozolului, în baza informaţiilor deţinute de structurile PAMPs şi DAMPs (indicatori de infecţie respectiv lezare celulară), favorizează formarea inflamazomilor, complexe multiproteice care se formează în citozol şi care au rolul de a activa precursorii inactivi de Il-1beta şi Il-18, generând astfel forma activă a acestor citokine proinflamatorii.

Prezenţa receptorilor TLR şi NLR ridică două menţiuni:

- prin acţiunea de activare a sintezei de citokine proinflamatorii, aceştia pot fi invocaţi ca un posibil factor de perturbare a răspunsului imun (exces de factori proinflamatori);
- atrage înlocuirea atributului de imunitate nespecifică, cu cel de *parţial nespecifică.*

Prima etapă a răspunsului imun dobândit se realizează cu aceleaşi celule şi molecule (menţionate la imunizarea înnăscută) specializate în recunoaşterea, distrugerea şi eliminarea din organism a agenţilor exogeni (microbi, celule, ţesuturi grefate) sau a celor proveniţi din interiorul lui (celule neoplazice, celule moarte, toxine etc.). Celulele şi moleculele specializate pentru astfel de funcţii se numesc generic efectori ai imunităţii (realizatorii procesului de homeostazie imună).

Din această primă etapă a răspunsului imun dobândit o menţiune aparte impune celula dendritică, care are rolul de a alerta efectorii sistemului imun în legătură cu prezenţa bacteriilor. Odată alertaţi, efectorii produc chemokine şi subsecvent un aflux de macrofage, granulocite PMN, celule NK şi celule dendritice imature. Aceste ultime celule sunt răspândite în toate ţesuturile organismului. După intrarea lor în contact cu un focar inflamator sau după captarea antigenului, devin mature funcţional. În această nouă calitate, migrează spre ganglionii limfatici, exprimă moleculele CD83 şi stimulează limfocitele T. Datorită bogăţiei în antigene de histocompatibilitate (CMH clasa I), aceste celule joacă un rol important în maturizarea precursorilor timici ajunşi în timus. Sunt singurele celule prezentatoare de antigen capabile să stimuleze primar limfocitele T ajutătoare, deoarece exprimă pe suprafaţa lor un mare număr de antigene de histocompatibilitate de clasa I (CMH I).

Aceste celule pot îndeplini funcţia de APC pentru că, în general, ele exprimă pe membranele lor, atât receptori de cooptare a antigenelor (CR şi FcɣR=receptori pentru complement; receptori pentru fragmentul captant al IgG), cât şi moleculele de prezentare a antigenului, mai ales de tip CMH II.

Reacţiile imun specifice sunt condiţionate, printre altele, de specia bacteriană, *bacteriile localizate extracelular sunt expuse atacului celulelor fagocitare (granulocite PMN, macrofage) şi al anticorpilor, cele cu localizare intracelulară (Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, Francisella tularensis, Brucella) sunt supuse atacului celulelor NK şi limfocitelor Tc(CD8+). Rolul anticorpilor este esenţial pentru bacteriile cu localizare extracelulară. Bacteriile gram-negative şi mycobacteriile sunt mai vizate de apărarea imună mediată celular.*

Celulele sistemului imun înnăscut, prin fagocite, recunosc anumite profile moleculare bacteriene, care devin stimulul declanşator al reacţiilor de apărare, reprezentate de secreţia citokinelor proinflamatorii. Patogenii microbieni se pot sustrage apărării înnăscute sau dobândite, fie în lipsa unor receptorii specifici din partea gazdei, fie prin elaborarea unor toxine sau factori de mare virulenţă.

Pentru *bacteriile gram-negativ*, componenta răspunzătoare de activarea secreţiei de citokine este *endotoxina (lipopolizaharidul - LPS).* Molecula LPS este încorporată în structura membranei externe, prin componenta sa hidrofobă (lipidul A), în timp ce componenta hidrofilă, cu lanţ polizaharidic, este orientată spre interior. Cercetări de ordin biofizic au arătat că diferenţele structurale ale lipidului A influenţează calitatea însuşirilor biologice; conformaţia tridimensională conică corespunde tipului activ de lipid A, pe când, conformaţia cilindrică, formelor inactive. Lipidul A, cercetat din punct de vedere chimic, a pus în evidenţă o relaţie funcţională diferită între lipidul A hexaacil (cu şase lanţuri acil) şi cel pentaacil, primul, fiind prezent în formele active, al doilea, particular formelor inactive sau mai puţin active.

Bacteriile gram-pozitiv, deşi lipsite de endotoxine, pot determina puternice efecte proinflamatorii, fie prin *componenţii lor celulari, respectiv peptidoglicanul şi acidul lipoteichoic,* fie prin capacitatea de a sintetiza *exotoxine puternice, implicate în determinarea şocului toxic.*

Exotoxinele bacteriene TSST–1 (toxic shock syndrome toxin-1) produse de Stafilococcus aureus şi exotoxinele piogene produse de Streptococcus pyogenes, prin proprietăţile lor de *superantigene*, induc o stimulare puternică a unui număr mare de limfocite T şi subsecvent, secreţia unor cantităţi importante de citokine, cu rol în inducerea şocului toxic.

La înţelegerea mecanisumelor de inducere a şocului septic, de către bacteriile gram-negativ, un prim pas l-a reprezentat descoperirea receptorului Toll la Drosophila megalogaster, receptor demonstrat a fi important pentru apărarea imună a Drosophilei contra bacteriilor gram-negativ şi fungilor (nu şi a bacteriilor gram-pozitiv).

Receptori similari au fost indentificaţi şi la celulele umane, sub denumirea de TLR (Toll-like receptor). Dintre cei zece TLR prezenţi la om, TLR4 a fost demonstrat a fi receptorul lipidului A (cu termrnii echivalenţi de lipopolizaharidul LPS sau endotoxină).

La descifrarea modului de acţiune a LPS a contribuit descoperirea rolului proteinei plasmatice LBP (LPS- binding protein) în transportul lipidului A spre receptorul celular CD14 (în forma sa solubilă), de pe suprafaţa monocitelor, macrofagelor şi neutrofilelor.

Cum în complexul de recunoaştere a lipidului A, CD14 reprezintă doar un co-receptor, lipsit de capacitatea de transmitere a semnalelor intracelulare, lipidul A este transferat la MD-2, legat la rândul său de receptorul Toll-like 4 (TLR4).

Complexul molecular format transferă semnalul de recunoaştere a lipidului A către interiorul celulei. Semnalul odată recepţionat, va declanşa producţia şi eliberarea de mediatori, mai ales, precursorii factorului de necroză tumorala (TNF), care amplifică semnalul lipidului A şi îl transmite celorlalte celule şi ţesuturi.

Prin faptul că CD14 interacţionează cu diverşi TLR, respectiv cu diverse complexe de receptori de tip TLR, sistemul imun uman, prin cele zece tipuri de receptori identificaţi, şi-a extins posibilitatea recunoaşterii mai multor molecule bacteriene.

Calitatea unor TLR de a servi ca receptori pentru liganzii gazdei (acid hialuronic, acizi graşi saturaţi) induce posibilitatea ca aceştia (TLR) să ocupe un rol şi în producerea de stări asemănătoare sepsisului, dar de cauză neinfecţioasă.

De capacitatea organismului de a recunoaşte moleculele microbiene implicate, depinde, atât potenţa propriului sistem de apărare, cât şi elementele de înţelegere a patogeniei stării septice.

Legat de capacitatea de recunoaştere a moleculelor non self, din seria datelor bine stabilite reţinem: complexul molecular MD-L-TLR4 detectează LPS mai bine dacă lipidul A este de tip hexaacil (şase lanţuri de acizi graşi) şi nu de tip pentaacil sau tetraacil.

Această structură a lipidului A a fost pusă în evidenţă la majoritatea bacteriilor comensale gram-negativ aerobe şi facultativ anaerobe, ce declanşează sepsisul sever (E.Coli, Klebsiella, Enterobacterii).

Dacă printr-un defect de barieră epitelială, aceste bacterii invadează gazda umană, ele vor fi limitate în ţesutul subepitelial de un răspuns inflamator local. Bacteriile antrenate în torentul sanguin pot fi eliminate atât de celulele Kupffer, care au exprimate pe membranele lor receptor TLR4, cât şi de macrofagele splenice. În cazul acestor microorganisme, inducerea sepsisului sever se produce nu atât prin pătrunderea în circulaţie, cât prin declanşarea unor infecţii locale extinse.

O abatere de la acest mod de desfăşurare a sepsisului sever o realizează infecţia cu Neisseria meningitidis. La meningococ, lipidul A, deşi este de tip hexaacil, sub protecţia capsulei polizaharidice, trece nedetectat la nivelul mucoasei nazofaringiene, ajuns în circulaţie, infectează celulele endoteliale vasculare şi de la acest nivel poate elibera o cantitate mare de endotoxină.

Bacteriile gram-negativ ce produc lipidul A cu mai puţin de 6 lanţuri acil (Yersinia pestis, Pseudomonas aeruginosa) sunt slab recunoscute de MD-2-TLR4.

Pentru cea mai mare parte din bacteriile aerobe gram-negativ, recunoaşterea moleculei LPS (molecula=semnal major) echivalează cu crearea unei breşe în descifrarea patogeniei şocului septic.

Complexitatea interacţiunilor specifice sepsisului este ilustrată în figura 8.

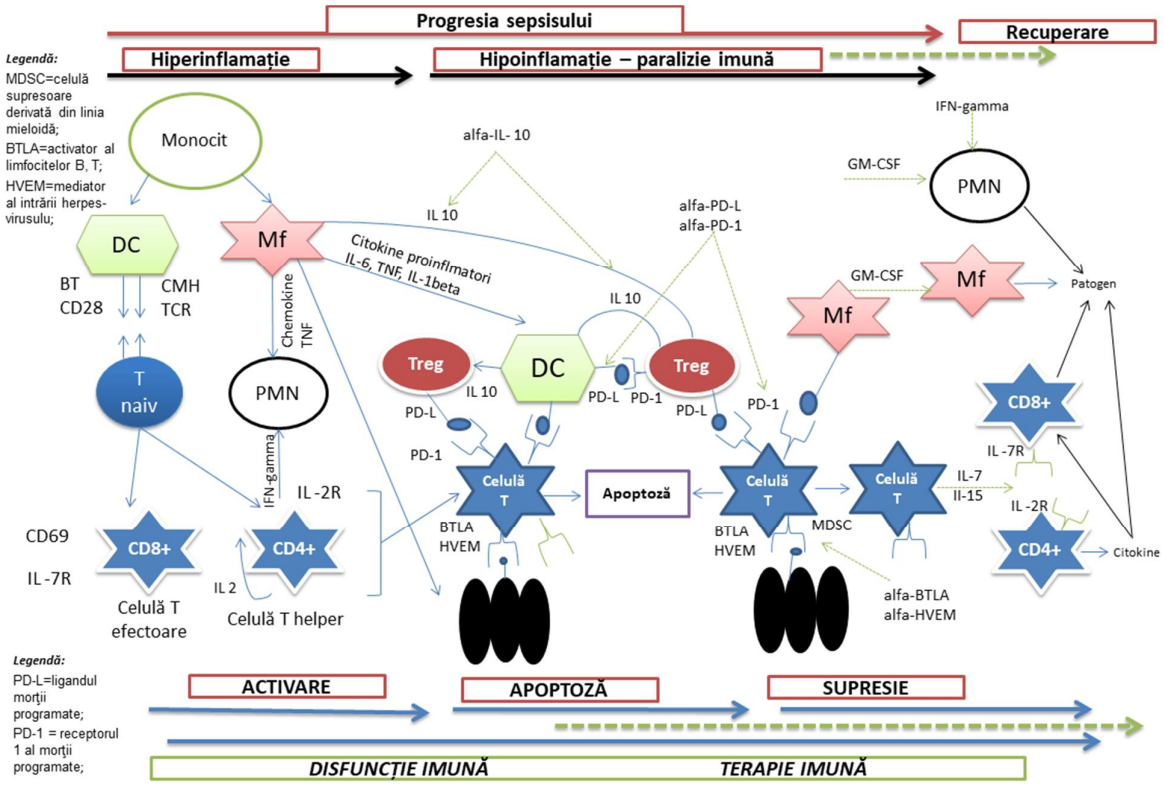


Figura 8. Răspunsul iniţial proinflamator al sepsisului;

- Mecanisme contrainflamatorii (LTreg, apoptoza, producţia de citokine, expresia de receptori inhibitori, celule supresoare derivate din seria mieloidă);
- Menţinerea disfuncţiei imune prin expresia receptorilor inhibitori (PD-1, PD-L, BTLA, HVEM, expresie scăzută de Il-7R).

6. RĂSPUNSUL IMUN ÎN CANCER

Celulele sistemului imun pot să recunoască ca nonself celulele canceroase şi să le îndepărteze din organism. Limfocitele T supraveghează celulele organismului prin receptorul TCR, care scanează peptidele prezente la suprafaţa sistemului de histiocompatibilitate HLA. Dacă celulele T recunosc aceste peptide ca normale, celulele nu se activează şi continuă scanarea. Dacă le recunosc ca straine (nonself) se activează şi secretă citokine, care perforează suprafaţa celulelor străine. Peptidele anormale de pe suprafaţa celulelor canceroase sunt recunoscute de limfocite, care se activează şi le distrug.

În anumite circumstanţe, sistemul imun nu-şi poate exercita eficient această funcţie de supraveghere şi celulele maligne scapă controlului acestuia:

- celulele tumorale pot exprima pe suprafaţă molecule de atac, care se ataşează de limfocitele T şi inhibă activiatea citotoxică a acestora. Aceste molecule se numesc "*puncte de control*" ("check-point") - exemplu PD1 (programmed cell death protein 1) sau CTL-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4);

- celulele tumorale pot secreta substanţe care inhibă limfocitele T (IL-10, TGF-Beta, IDO) şi pot transforma celulele T în celule care să ajute tumora (celule T regulatoare). Acestea, la rândul lor, inhibă alte celule T citotoxice;

- celulele supresoare derivate din linia mieloidă (MDSC - myeloid-derived suppressor cells), grup heterogen de celule imune care proliferează în situaţii patologice (infecţii cronice, cancer), ca urmare a alterării hematopoiezei normale, au acţiuni inhibitorii puternice asupra limfocitelor T, NK, celulelor dendritice şi macrofagelor; ele stimulează creşterea tumorală şi formarea de limfocite T regulatoare;

- macrofagele asociate tumorilor (TAM- tumor associated macrophages), grup de celule din micromediul tumoral, rezultate din diferenţierea macrofagelor normale aflate la acest nivel, sub influenţa interleukinei 4, interleukinei 13 şi a altor factori secretaţi de celulele maligne, inhibă activarea limfocitelor T, stimulează angiogeneza tumorală, promovând creşterea tumorală şi metastazarea.

7. BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ

Boala granulomatoasă cronică (BGC) este o entitate clinică ce aparţine imunodeficienţelor primare, respectiv deficitului de mijloace nespecifice de apărare.

Boala apare în copilărie şi se manifestă printr-un deficit al activităţii bactericide a polimorfonuclearelor (PMN) şi macrofagelor. Deficitul funcţional constă în incapacitatea PMN de a produce superoxid anionul O2-, care sub acţiunea superoxid dismutazei (SOD) reduce superoxid anionul în peroxid de hidrogen (H2O2), un puternic oxidant care poate distruge atât bacteria cât şi celula gazdă (se asigură mecanismul microbicid; de "killing-ul intracelular").

Bolnavii cu BGC dezvoltă cu predilecţie infecţii cu germeni catalazo-pozitiv (cazul Stafilococului auriu, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Seratia marcescens). Prezenţa catalazei în zestrea enzimatică a acestor microorganism le conferă însuşirea de a cataliza descompunerea peroxidului de hidrogen în apă şi oxigen netoxic.

În cazul infecţiilor cu bacterii catalazo-negativ (Streptococul pneumoniae, S.pyogenes, S.viridans, S.faecalis), efectul microbicid intracelular are loc în prezenţa unei producţii scăzute de peroxid de hidrogen (subproducţie secundară deficitului funcţional privind activarea metabolismului oxidativ al PMN-ului).

Reacţiile inflamatorii cu formarea de granuloame reflectă interacţiunea anormală a lor, datorită imposibilităţii degradării antigenilor şi chemoatractanţilor, care conduc la acumularea masivă şi persistentă a macrofagelor în ţesuturile infectate. În aceste focare de infecţie sunt prezente atât leziuni legate de inflamaţia purulentă septică, cât şi granuloame, compuse din aglomerate de macrofage activate.

Sub aspect clinic, infecţiile pot fi localizate la nivelul pielii, la nivelul ganglionilor cervicali, axilari, inghinali, a căilor respiratorii superioare şi inferioare. La nivelul plămânului, leziunile granulomatoase se pot prezenta sub forma unor: infiltraţii extensive,
asociate cu adenopatie hilară, infiltraţii pulmonare reticulo-nodulare extensive, bronhopneumonie, pneumonie segmentară/lobară.

Bibliografie:

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition, Elsevier 2015
2. Joseph Loscalzo, Harrison, Pneumologie şi terapie intensivă, ediția 3, Ed. ALL, 2017
3. Costin Cernescu, Virusolgie medicală, Ed. Medicală, Bucureşti, 2018

7. ASTMUL BRONȘIC AL ADULTULUI

Voicu Tudorache, Camil Mihuța

1. Generalități

Astmul bronșic (AB) este o boală cronică, frecventă, cu potențial sever, cel mai adesea subdiagnosticată. De cele mai multe ori există un alergen declanșator, care rămâne necunoscut. Exacerbarea se confundă cel mai adesea cu o suprainfecție, făcându-se astfel abuz de antibiotice.

Datorită subdiagnosticării, cât și a subdozării cortizonului inhalator (corticofobiei), astmul ramâne subtratat. În pofida unui arsenal terapeutic din ce în ce mai complex și eficient, evoluția epidemiologică a AB este oarecum paradoxală: crește rata incidenței și a mortalității.

2. Definiție

AB este un sindrom inflamator cronic al căilor aeriene asociat cu hiperreactivitate bronșică, care duce la episoade recurente de wheezing, dispnee, constricție toracică și tuse apărută în special noaptea sau dimineața devreme. În procesul inflamator participă numeroase tipuri de celule și mediatori biochimici. Funcțional, apare o obstrucție accentuată a fluxului aeric, variabilă și deseori reversibilă spontan sau sub tratament.

3. Epidemiologie

Afectează la nivel mondial aproximativ 300 milioane de indivizi cu o distribuție diferită pe sexe în perioada copilăriei, sexul masculin fiind mai afectat. Prevalența AB a crescut în ultimii 30 de ani, în special în țările dezvoltate, aproximativ 10-12% din adulți și 15% din copii sunt afectați la nivel global.

În special la copii, prevalența ar crește *cu 60% la fiecare 10 ani*. În România, frecvența este de 5-7%. AB se corelează cu prevalență crescută a atopiei și a alergiilor, constituind o problemă de sănătate publică cu un impact economic semnificativ, reprezentând o cauză majoră de absenteism (școală/serviciu).

4. Mecanisme fiziopatologice

Din cauza interacțiunii dintre factorii genetici și cei din mediu (alergeni, virusuri, poluare) se produce o „deviație imună" la nivelul liniilor celulare T-helper1 (Th1) și Th2 din bronhii, cu *predominanța liniei Th2*. Alergenul pătruns pe cale aeriană, este capturat și procesat de către macrofage/celulele dendritice care vor trimite semnale la nivelul sistemului ganglionar peribronșic (BALT) unde acestă linie celulară (Th2) va fi activată. Celulele limfoide înnăscute (ILC2) joacă un rol în activarea și recrutarea celulelor T și B, fiind furnizori timpurii ai citokinelor Th2. Linia celulară Th2 va sintetiza și elibera IL4 și IL13 ce vor acționa asupra celulelor B declanșând cascada inflamatorie pe filiera plasmocit - IgE - mastocit - eozinofil.

4.1. ***Faza acută/imediată a răspunsului imun*** este declanșată de un val de mediatori (histamină, leukotriene, IL4, IL5 și GM-CSF) secretați de degranularea mastocitară și eozinofilică. Ca urmare a prezenței acestor celule și mediatori ai inflamației, în epiteliu și musculatura netedă a căilor aeriene se va forma un infiltrat inflamator, generator de vasodilatație și descuamare, cu excitarea hiperplazică a musculaturii și a glandelor bronșice.

Hiperreactivitatea bronșică (HRB) față de diverși stimuli (aer rece, alergeni, iritanți, agenți infecțioși) se produce datorită descuamării epiteliului, care va expune dendritele nervilor senzitivi subepiteliali.

Consecința HRB este *bronhoconstricția*, care determină micșorarea lumenului bronșic. Lumenul bronșic este diminuat în plus de acțiunea sinergică a edemului produs de vasodilatație și de secreția intraluminală de mucus a glandelor bronșice excitate. Pierderea inhibitorilor bronhoconstricției (factorul de relaxare derivat din epiteliu, PGE_2 și endopeptidazele care

metabolizează bronhoconstrictorii endogeni) sunt rezultatul descuamării epiteliale și al edemului de mucoasă, care contribuie la declanșarea/întreținerea HRB.

4.2. ***Faza tardivă a răspunsului imun*** - *fază în care se va constitui* ***remodelarea,*** proces cronic ireversibil, apare o dată cu *activarea unității trofice epitelio-mezenchimale.* În această etapă, sub influența factorilor de creștere, se va produce activarea miofibroblaștilor (prin TGF-b), proliferarea fibroblaștilor (prin EGF), hiperplazia vasculară (endotelină$_1$ și VEGF). Injuria repetată a căilor aerifere, secondată de cicluri de inflamație și reparație din ce în ce mai deficitare, constituie remodelarea tradusă funcțional prin obstrucție bronșică fixă, ireversibilă. Aceasta poate fi prevenită prin administrarea agresivă și precoce a medicației antiinflamatorii.

Din punct de vedere clinic, în constituirea acestei boli, există o filiațiune constituită din mai multe faze succesive: inițierea/inducția → consolidarea → persistența → progresiunea.

5. Factori de risc

Factorii de risc implicați în apariția astmului sunt:

- ***Factori predispozanți***: susceptibilitatea genetică (atopia) de a dezvolta un răspuns mediat de IgE la aeroalergeni obișnuiți.
- ***Factori cauzali*** (care determină apariția bolii la persoane predispuse): alergenii, factori profesionali, medicamente (ex. aspirina sau AINS).
- ***Factori contributori/triggeri*** (favorizează apariția bolii în cazul expunerii persoanelor predispuse la factori cauzali): infecțiile respiratorii virale sau bacteriene, dieta, fumatul activ/pasiv, poluarea aeriană de exterior sau interior, obezitatea, factori de mediu (aer rece, ceață) efort fizic, factori emoționali (anxietate, stres, oboseală) etc.

Aeroalergenii inhalați sensibilizează persoanele atopice prin stimularea clonelor specifice de limfocite Th2 și producție de IgE specifice.

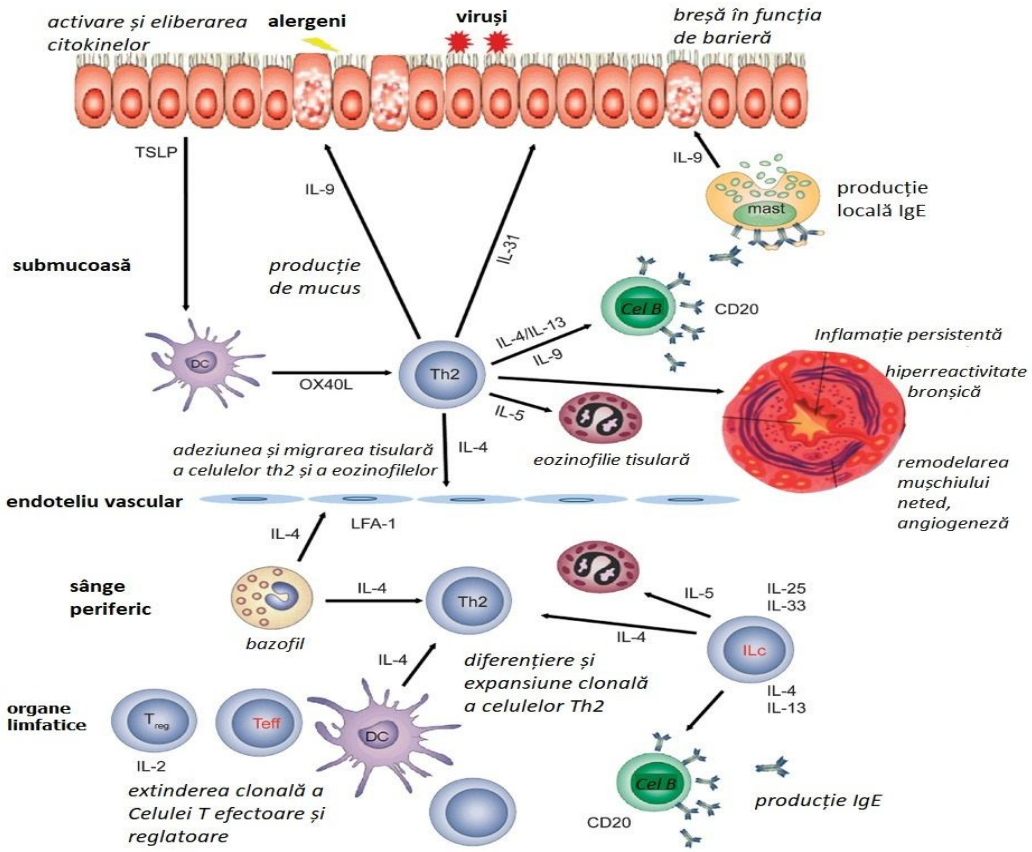


Figura 1. Mecanisme patogenice în Astmul bronșic (Global Atlas of Asthma 2012)

6. Diagnosticul pozitiv

6.1. Clinica AB ”clasic” – alergic, este foarte variabilă în timp şi prea puţin specifică.

Dispneea, tusea, wheezing-ul şi senzaţia de constricţie toracică, apărute în combinaţii diferite sau ca intensitate, sunt cele patru simptome cardinale ale astmului. Caracteristica generală a acestor simptome este variabilitate în timp. Acestea se accentuează noaptea/spre dimineaţă sau la efectuarea unui efort fizic susţinut.

Triggerii declanşatori de criză pot fi: infecţiile tractului traheobronşic, efortul, expunerea la alergeni specifici, la poluanţi aerieni, fum de ţigară, aer rece, stres puternic, reflux gastro-esofagian, etc.

***Dispneea*:** Este simptomul dominant în astmul clasic. Survine iniţial paroxistic, fiind descrisă semiologic cu predominanţă în expir. Manifestările nocturne şi/sau la efort sunt sugestive; în cazurile avansate se instalează la cele mai mici eforturi.

***Tusea*:** Iniţial este neproductivă, dar spre sfârşitul crizei se poate însoţi de expectoraţie mucoasă în cantitate mică. Sputa poate fi de culoare galbenă, dată de abundenţa eozinofilelor grupate sau nu în clasicele spirale Curschmann. Se instalează după expunerea la factori declanşatori sau noaptea spre dimineaţă. Este de cele mai multe ori chinuitoare, repetitivă, în chinte sau violentă provocând dureri toracice ori vomismente. Antitusivele convenţionale sunt ineficiente în tusea astmatică.

Wheezing-ul: Este un zgomot caracteristic astmului şi altor boli obstructive, perceput adeseori de bolnav şi descris plastic ca şuierat, sforăit, huruit, tors de pisică, etc. Apare mai frecvent în timpul exacerbărilor şi în decubit dorsal sau lateral.

Constricţia toracică: Difuză pe întreaga suprafaţă toracică, este descrisă ca senzaţie de presiune sau strângere, care împiedică inspirul profund. Este mai rar întâlnită comparativ cu celelalte acuze; se consideră a fi generată de spasmul difuz şi extins al bronhiilor.

Sputa, este în general în cantitate redusă, dar la anumiţi pacienţi poate exista o creştere a producţiei de mucus, cu un mucus tipic aderent şi greu de expectorat. Are un aspect gelatinos sau perlat, conţinând spirale Curschmann şi cristale Leyden, care conferă o culoare gălbuie. Din această cauză este adesea confundată cu o spută apărută în cadrul unei infecţii, şi ca atare se recurge eronat la antibioterapie.

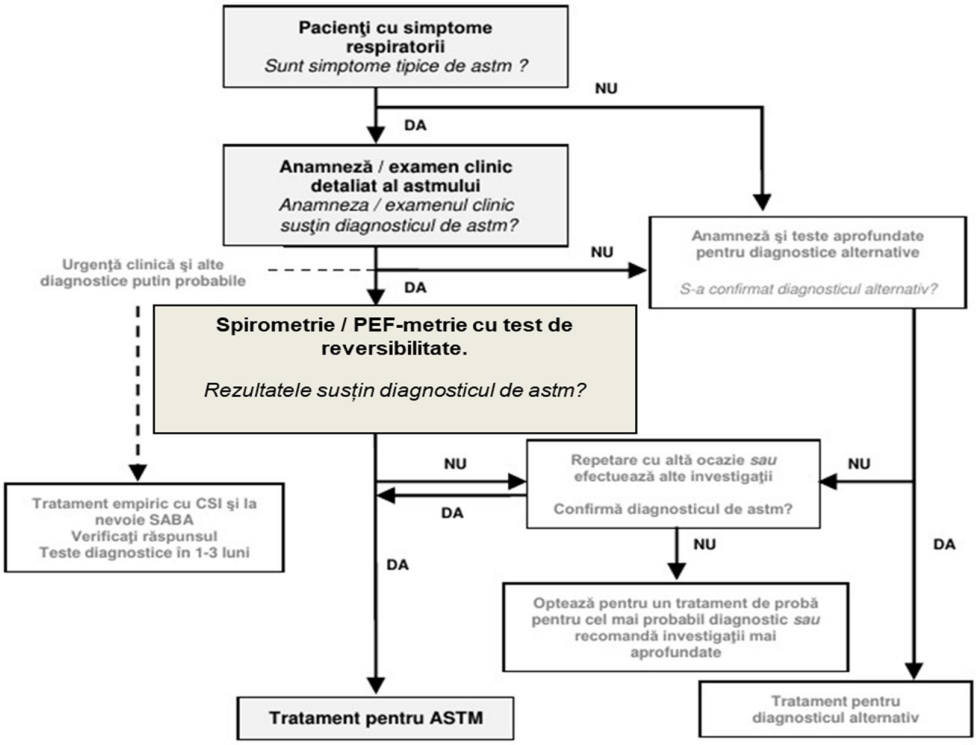


Figura 2. Algoritm diagnostic în astmul bronşic (GINA 2018)

***Criza de astm*:** Examinarea fizică în condiţii stabile ale astmului uşor, este de regulă normală, dar devine caracteristică în timpul apariţiei crizei. În ceea ce priveşte tiparul clasic temporal, criza se declanşează în a doua parte a nopţii, bolnavul fiind trezit din somn de o dispnee paroxistică progresivă, tuse chinuitoare şi wheezing (creându-i o senzaţie de panică şi mai intensă). Din cauza nevoii de „a avea cât mai mult oxigen", se ridică din pat şi se îndreaptă spre geam pentru a-l deschide. Sprijinit pe pervazul geamului, adoptă o poziţie înclinată care-i permite involuntar folosirea musculaturii respiratorii accesorii. După o perioadă de 20-30 de minute, dacă nu se administrează medicaţie bronhodilatatoare, iar criza nu este foarte severă, simptomatologia se remite treptat, cu expectoraţia spre finalul crizei a unei cantităţi minime de spută de aspect perlat sau gălbui. Dacă examenul fizic s-ar putea efectua în timpul unei crize, atunci s-ar putea obiectiva următoarele semne: torace cu ampliaţii respiratorii diminuate (blocat), expir prelungit, hipersonoritate, murmur vezicular diminuat acoperit de raluri ronflante, sibilante şi subcrepitante (zgomot specific de porumbar), anxietate intensă şi transpiraţii abundente. Prodroamele pot preceda criza de astm bronşic dar nu în mod obligatoriu. Prodroamele de tip strănut, lăcrimare sau rinoree care anunţă declanşarea crizei, reprezintă aura crizei şi trebuie integrate în tablou. Prodroamele care apar intercritic, semnifică de fapt o rinită/sinuzită asociată.

Starea de rău astmatic (status asmaticus), este o formă particulară şi de gravitate maximă a crizei de astm bronşic ce se manifestă prin dispnee intensă, asfixie, polipnee, cianoză, tahicardie, scăderea tensiunii arteriale şi fenomene de insuficienţă cardiacă dreaptă. Criza de astm se poate instala post expunere la antigene alergizante specifice, după infecţii sau după expunerea la o creştere bruscă a poluării.

Modelul simptomatologiei este discontinuu, sezonier, peren;

***Antecedente heredo-colaterale alergice*:** sunt identificate pe baza anamnezei: AB, rinita alergică, dermatita de contact, etc

Întodeauna vor fi analizaţi cu atenţie eventuali ***factori care întreţin sau declanşează*** tabloul astmatic din habitatul bolnavului cu astm: situaţia locuinţei - casă nouă / veche (fără temelie, cu igrasie); prezenţa mochetelor sau a draperiilor colonizate cu diverşi acarieni; animale domestice: pisici, câini, păsări de colivie; prezenţa în gradină sau în jurul locuinţei a anumitor plante intens alergogene ca ambrozia sau ricinul, etc.

De asemenea, bolnavul trebuie conştientizat de multitudinea de ***factori precipitanţi / agravanţi ca:*** infecţiile tractului respirator, efortul fizic, fumul de ţigară, medicamente (AINS, β-blocante), factori emoţionali, vapori de lacuri / vopsele, parfumuri sau diferenţele termice.

***Evaluarea familiei*:** relaţiile de cuplu/copii, gradul de toleranţă şi suportul oferit de membrii familiei.

6.2. Explorări funcţionale respiratorii

a. Spirometria certifică diagnosticul de astm, prin evidenţierea reversibilităţii post administrare de bronhodilatator β2-agonist (creşterea FEV1 > 12% şi în valoare absolută cu > 200 ml) faţă de valoarea bazală. Diagnosticul poate fi confirmat şi de testul de bronhoprovocare specifică (cu antigenul incriminat) sau nespecifică (metacholină) cu scăderea FEV1 > 12% sau mai mult de 200 ml.

b. Peak-flow metria (PEF): Reprezintă o metodă alternativă de evaluare a limitării fluxului de aer în astm. Se recomandă pacienţiilor cu suspiciune clinică de astm şi cu valori spirometrice normale. O variaţie diurnă de 20% pune diagnosticul de astm. Peak-flow metrele sunt dispozitive de mici dimensiuni, portabile, care se pot folosi şi la domiciliu.

Monitorizarea PEF timp de 2-4 săptămâni la domiciliu, poate detecta variabilitatea limitării fluxului aerifer şi indica gravitatea evoluţiei în funcţie de tipul de diagramă oferit: declin progresiv

lent („slow slider”), traseu haotic (astmul necontrolat, bolnav necompliant), variații ample circadiene mai mult de 30-40% din valoarea bazală, cu prăbușiri matinale („morning dipper”) în astmurile severe, cu fenotip „fragil”. De reținut că scăderea PEF poate prevesti cu ore sau chiar zile apariția simptomelor unei crize de astm.

c. Testul de reversibilitate la cortizon (doar la astmurile netratate sau cu presupusă iminență de cronicizare ireversibilă):

d. Testul de provocare bronșică la efort: Este recomandat să fie efectuat în prezența unui medic specialist deoarece poate declanșa manifestări astmatice severe. Scăderea FEV_1 cu $\geq 12\%$ sau ≥ 200 mL din valoarea prezisă după un efort fizic, certifică diagnosticul de astm.

6.3. Testarea alergică: poate dovedi existența unei sensibilizări la un anumit alergen. Se pot efectua : - *Teste cutanate (prick-test):* se obțin rapid, sunt exacte și mai ieftine comparativ cu alte metode. Se realizează prin aplicarea pe fața anterioară a antebrațului a câtorva picături din soluția cu extract alergenic care va pătrunde prin înțepare nesângerândă în tegument. În cazul unei reactii pozitive, apare la locul aplicarii o papulă înconjurată de eritem.

- *Teste serologice: fadiatop sau ImmunoCAP:* Fadiatop conține numai alergeni inhalatori și se adreseaza bolnavilor cu simptome de tract respirator. Este un test care diferențiază bolile atopice de afecțiunile non-atopice. Utilizează un amestec de alergeni reprezentativi pentru evidențierea anticorpilor IgE specifici din serul bolnavului. ImmunoCAP este o metodă de analiză fluoroimunoenzimatică pentru determinarea IgE specifice, care utilizează alergene ce reacţionează specific cu IgE alergen-specifice din proba analizată.
- *Testarea inhalatorie,* cu substanța presupusă a fi incriminată sau cu Metacholină*:* practicată la bolnavii cu simptomatologie sugestivă de astm, dar cu teste funcționale pulmonare normale la determinări repetate.

6.4. Laborator: - *Eozinofilie sanguină* (> 400/mmc) + *eozinofilie din spută /secreții nazale*;

- *Testul degranularii bazofilelor; Testul de histamino-eliberare***.** Acestea sunt teste de provocare in vitro cu relevanţă clinică mare; detecteaza IgE alergen-specifice legate de celule, precum şi degranularea directă prin mecanisme non-IgE;
- *NO în aerul expirat (FeNO):* nivele crescute de NO se corelează cu inflamația eozinofilică a căilor aeriene chiar și la un pacient asimptomatic sau cu simptomatologie săracă;
- *ECP sanguin* (proteina cationică a eozinofilelor) este utilă în monitorizarea afecţiuniilor inflamatorii. reprezintă un marker mai bun decât IgE în procesul inflamator alergic;
- *LTE4* urină: depistează nivelul crescut al leukotrienelor în urină. Oferă o strategie pentru diagnosticare și gestionarea astmului la copiii preșcolari.

6.5. Gazometria arterială: are importanță mai ales în exacerbările moderat-severe care nu răspund la tratament, în care clinica sugerează o evoluție rapidă spre o formă foarte severă (status astmaticus), cu apariția acidozei (PaO_2 scade puternic) și virajul $PaCO_2$ spre hipercarbie care poate pune în discuție intubarea și ventilarea mecanică.

6.6. Radiografia toracică: În formele ușor-moderate, examenul radiologic clasic oferă aspecte normale. În formele severe, se decelează distensia cutiei toracică, iar în AB aspergilar apar opacități. Examenul radiologic poate fi util în depistarea unui pneumotorax (complicație a exacerbării) sau a proceselor pneumonice datorate suprainfecției. În criză, se mai pot observa infiltrate segmentare sau subsegmentare și atelectazii datorate dopurilor de mucus.

7. Diagnosticul diferenţial

Anxioma „nu tot ce șuieră este astm”, rămâne valabilă. Wheezingul poate fi generat și de alte entități, nu doar de astm. În tabelul 1 sunt enumerate tipurile de wheezing și patologia care le poate provoca.

Tabel 1. Diagnosticul diferenţial al wheezing-ului.

PULMONARE		**EXTRA-PULMONARE**
Wheezing monofonic	**Wheezing polifonic**	**Wheezing polifonic**
-Tumoră/granulom endobronşic -Stenoză/compresiuni traheală/bronşică(tumori, chiste, hematoame) -Guşă retrosternală -Timom retrosternal -Aspirare de corp străin -Anomalie intrabronşică -Cicatrice -Laringită striduloasă	- BPOC - **Astm bronşic** - Bronşiolită - Diskinezie traheo-bronşică	- Astmul cardiac - Şocul anafilactic - Sindromul carcinoid - Angeitele alergice - Reflux gastro-esofagian

Diagnosticul diferenţial se realizează cu entitaţile enumerate în tabelul 2, în funcție de simptomele prezente în tabloul astmului.

Tabel 2. Diagnosticul diferenţial în funcție de simptomatologie

Categorii	**Exemple**
Boli care cauzează episoade recurente de ***dispnee***	-BPOC, -Boala coronariană arterială -Insuficienţă cardiacă congestivă -Embolie pulmonară -RGE recurent cu aspiraţie -Mastocitoză sistemică -Sindrom carcinoid
Boli cauzatoare de ***tuse***	-Rinită, sinuzită, otită, -Bronşită cronică sau postvirală, -Bronşiectazii, -Fibroză chistică, -Pneumonie, -Fibroză interstiţială difuză.
Boli care produc ***obstrucţia căilor aeriene***	-Bronşită cronică şi emfizem, -Bronşiolită obliterantă, -Fibroză chistică, -Afectare organică sau funcţională laringiană, -Afectare extrinsecă sau intrinsecă a traheei

Confuzia cea mai frecventă se face între BPOC și ASTM. Ambele sunt boli obstructive ce au la bază inflamația căilor aeriene, dar au caracteristici diferite. Totuși, odată cu avansarea în vârstă se produce un cumul de comorbidități și intricări fiziopatologice, conducând la ceea ce se numește „*sindrom overlap*”. Entitățile care generează acest sindrom și care sunt cele mai importante ca frecvență și dificultate de tratat sunt BPOC și afecțiunile cardiace. Acest sindrom se va descrie pe larg la capitolul BPOC.

8. Evoluție și prognostic

Astmul este o boală cu evoluție imprevizibilă, ondulatorie, cu exacerbări frecvente declanșate de expunere la diverși penumoalergeni, subdozarea/întreruperea medicației sau a infecțiilor tractului respirator.

Instalarea crizei poate fi bruscă (minute-ore) sau lent progresivă pe parcursul multor zile (exacerbare). Evoluția unei exacerbări traversează mai multe faze, fiecare necesitând ajustarea graduală a terapiei. Parametrii și gradul intensității sunt descriși în tabelul 3.

Tabel 3. Declinul clinico-funcțional în timpul unei exacerbări astmatice

Parametri	Ușoară	Moderată	Severă	Iminență de stop respirator
Dispnee	Mergând	Vorbind	In repaus sta aplecat in față	Bradipnee
Frecvența respiratorie	Crescută	Crescută	Polipnee superficiala(>30/min	
Folosirea musculaturii accesorii (depresie suprasternală)	De regulă NU	De regulă DA	De regulă DA	Mișcări toraco-abdominale paradoxale
Wheezing	Moderat	Accentuat	De regulă accentuat	Absent!!
Comportament	Poate fi agitat	De regulă agitat	Frecvent agitat	Confuz, somnolent (semnifică encefalopatie hipercapnică)
Vorbire în	Fraze	Expresii	În cuvinte	Nu vorbește
Frecvență cardiacă	<100	100-120	>120	Bradicardie
Puls paradoxal	Absent <10mmHg	Poate fi prezent 10-25mmHg	Frecvent prezent >25mmHg	Absența indică oboseală severă a mușchilor respiratorii
PaO2 PaCO2 PH	Normala <45mmHg Normal	>60mmHg <45mmHg N	40-60mmHg >45mmHg,cianoză N	<40mmHg >44mmHg Acidoză
PEF După beta2 agoniști	>80%	60-80%	<60% <100l/min Răspunsul persistă<2h	Nu cooperează
TA EKG	N N	N N	Scăzută TC, semne de CPC	Iminență de colaps ESV, tahiaritmii ventriculare.

Noțiunea de control în astm se referă la absența manifestărilor clinice și a modificărilor paraclinice. Astfel, astmul se poate aprecia ca fiind echilibrat prin tratament, conform tabelului 4. Totuși, nivelul de control trebuie raportat și la treapta terapeutică în care este încadrat bolnavul.

Tabel 4. Nivelul de control al astmului bronşic

Caracteristici	**Controlat (toate din următoarele)**	**Parţial controlat (oricare din următoarele în oricare săptămână)**	**Necontrolat**
Simptome diurne	2 sau mai putin / săptămână	Mai mult de două / săptămână	Cel puțin 3 caracteristici prezente în oricare săptămână
Limitarea activităţii	Fără	Prezentă	
Simptome nocturne / treziri	Fără	Prezente	
Medicatie de salvare / "reliever"	2 sau mai puțin / săptămână	Mai mult de două ori / săptămână	
Funcţia pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	< 80% din prezis sau din cea mai bună valoare personală (dacă e cunoscută) în oricare din zile	
Exacerbări	**Fără**	**≥1 /an**	**1 / săptămână**
Chestionare validate			
ATAQ*	0	1-2	3-4
ACQ**	≤ 0.75	≥ 1.5	N/A
ACT ***	≥ 20	16-19	≤ 15

*** asthma therapy assessment questionnaire. **asthma control questionnaire. *** asthma control test**

În cazul unui *astm bronșic necontrolat*, se vor analiza în mod obligatoriu cauzele care pot împiedica controlul: complianța (aderența la tratament şi tehnica inhalatorie), cunoștințele deficitare ale pacientului despre boala sa şi propriul management al bolii, fumatul, expunerea la alergeni (expunerea la climatizatoare, antigenii profesionali), bolile asociate astmului (rinită alergică, BRGE, SAS), intoleranțe la medicamente (aspirina, AINS, β-blocante sau IECA), infecțiile cronice, factorii psihologici sau existența comorbidităților sistemice, reprezintă cauze care pot interfera cu un control adecvat.

Prognosticul este favorabil dacă bolnavul este tratat adecvat şi este compliant. La aproximativ 2-8% din populația cu AB, odată cu trecerea timpului, după mai mult de 10 ani de evoluție, datorită remodelării bronșice refractare la tratament se dezvoltă o bronhoconstricție ireversibilă. Un prognostic rezervat pot avea fenotipurile de astm instabil („brittle asthma" sau astm fragil). *Factorii care cresc riscul de deces prin astm* vor fi enumerați în ordienea gravității: antecedente de internare în secțiile de ATI, intubare, spitalizări sau consultații de urgență în ultimul an, abuz de bronhodilatatoare inhalatorii, comorbidități (boli cardiovasculare, tulburari psihiatrice), status socio-economic precar (lipsa de acces la îngrijire medicală) sau alergie la *Alternaria*.

9. Tratament

Obiectivele pe termen lung în managementul astmului sunt:

a. Prevenirea simptomelor şi a cronicizării;
b. Menținerea funcției pulmonare normale;
c. Menținerea unei activități în limite normale (inclusiv toleranța la efort fizic);
d. Prevenirea exacerbărilor şi a spitalizărilor;
e. Evitarea efectelor adverse ale medicamentelor.

Principiile tratamentului antiastmatic:

a. Evicțiunea alergenului
b. Înlăturarea triggerilor / factorilor agravanţi
c. Tratamentul cronic "„în trepte" GINA (Global Initiative for Asthma)
d. Tratamentul fazelor acute: criza, exacerbarea
e. Imunoterapia (desensibilizarea)

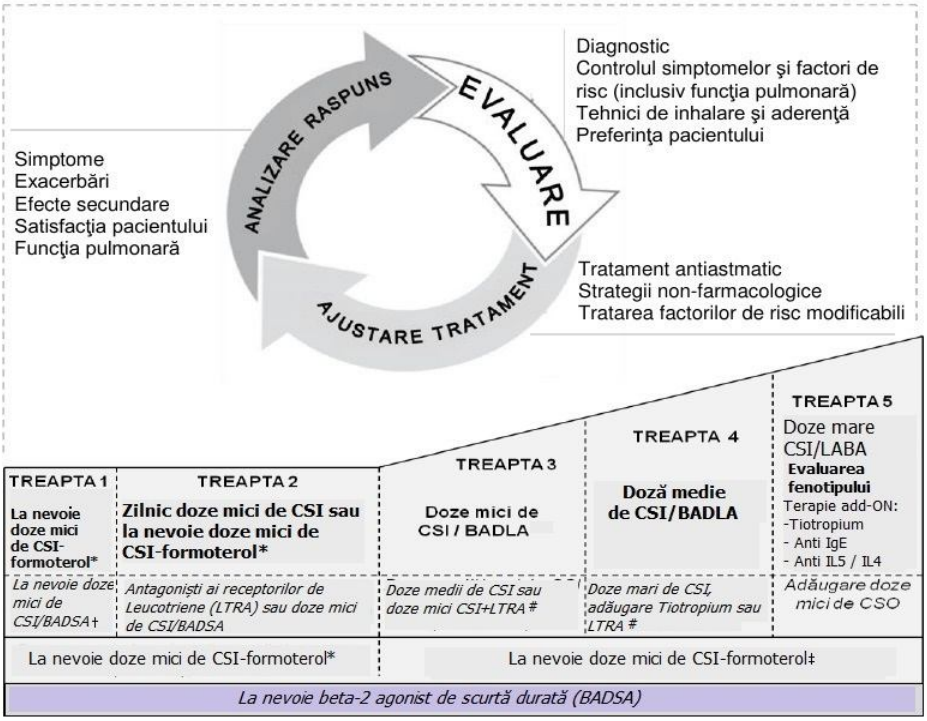
Stabilirea treptei de severitate a astmului, respectiv prescrierea schemei terapeutice se realizează pe baza unor componente clinice (simptome, momentul apariției acestora, limitarea activităților fizice, număr de exacerbări), a frecvenței utilizării medicației de salvare și a severității obstrucției căilor aeriene.

Fiind o boală cronică dezvoltată pe baza unui model inflamator corticosensibil (în majoritatea cazurilor), este necesară administrarea unui tratament antiinflamator cronic de lungă durată. Acesta trebuie dublat în momentele de acutizare, de o medicație bronhodilatatoare „de salvare". Administrarea medicației antiinflamatorii de întreținere (*a la long)* încă din primele faze ale bolii, se bazează pe biopsiile bronșice efectuate atât în astmul nou diagnosticat cât și în cel cronicizat, astfel, ambele prezintă grade similare de inflamație a căilor aeriene și fibroză subepitelială. Și chiar mai mult, remodelarea căilor aeriene poate fi evidențiată din stadiile incipiente, înainte ca simptomele să fie manifeste clinic.

Educarea bolnavului constituie o componentă fundamentală pentru un tratament eficient. Cunoașterea administrării medicamentației și a tehnicii inhalatorii, determinismul bolii, prevenirea sau recunoașterea exacerbărilor, importanța compliației precum și înmânarea unui *plan de acțiune* intră în cadrul procesului de educare a bolnavului. Afirmația *„managementul bolilor respiratorii obstructive cronice este 10% medicație și 90% educație"* a devenit deja o axiomă. Complianța scăzută în astm reprezintă o realitate frecventă (peste 60% din pacienți) având cauze multiple, care pot fi rezumate la factori care țin de bolnav, medicație sau medic.

Odată ce tratamentul antiastmatic a fost inițiat, deciziile ulterioare se bazează pe un ciclu de evaluare, de ajustare a tratamentului și de analizare a răspunsului la terapie. Pentru a obține rezultate bune, tratamentul de fond trebuie inițiat cât de repede posibil.

În figura 3 este reprezentată terapia în trepte cu recomandarea de creștere (step up) sau de scădere (step down) a medicației în funcție de ciclul de evaluare. Chiar dacă se obține controlul simptomelor (inclusiv a funcției pulmonare), scăderea dozelor nu este recomandată a avea loc mai devreme de 3 luni, deoarece rezultatul trebuie consolidat, inflamația nefiind pe deplin controlată în intervale scurte prin „valsul" rapid, sus-jos, al medicamentului.



* Date existente doar pentru budesonidă/formoterol. # Adăugarea terapiei SLIT pentru pacienții cu rinită alergică și FEV_1>70% din prezis.
† Administrate separat sau în combinație. ‡ Doza mică de CSI/formoterol este medicația de salvare pentru pacienții cărora li s-au prescris doze mici de budesonidă/formoterol sau doze mici de beclometazonă/formoterol pentru tratament de fond și de salvare.

Figura 3. Terapia medicamentoasă în funcție de nivelul de control (GINA 2019)

Medicația antiastmatică se împarte în două mari categori:

1) Tratamentul cronic antiinflamator pe termen lung ***(de control)*** în ordinea descrescătoare a eficienței (glucocorticoizii, inhibitorii de leucotriene, agenţi stabilizatori ai mastocitelor)
2) Tratamentul de ameliorare rapidă ***(de salvare – "reliever")*** care inhibă contracția musculaturii netede bronșice (β_2-agoniştii, anticolinergicele şi metilxantinele)

1) Tratamentul cronic antiinflamator pe termen lung:

a. Corticosteroizii: - *inhalatori**: beclometazonă, budesonidă, flunisolid, fluticasonă,
- *sistemici*: prednison, metilprednisolon, betametazonă, etc.

Reprezintă medicația de elecție anti-inflamatorie atât în perioade de acalmie cât și în exacerbări, reducând activarea celulelor inflamatorii (limfocite T, eozinofile, mastocite) cât și numărul acestora de la nivelul mucoasei căilor aeriene.

Tratamentul inițiat precoce în doze mici de CSI duce la îmbunătăţirea funcției pulmonare, spre deosebire de începerea tratamentului tardiv, după mai mulți ani de la debutul simptomatologiei. CSI sunt indicați a fi administrați regulat în doze mici tuturor pacienților diagnosticați cu astm care prezintă: simptome astmatice mai des de doua ori pe lună, treziri datorate AB mai mult de o dată pe lună sau orice simptom astmatic plus oricare factor de risc pentru exacerbări (FEV_1 scăzut, CSO în ultimele 12 luni, internare pe secția ATI pentru AB). CSI reduc hiperreactivitatea bronșică, previn apariția simptomelor, scad numărul de exacerbări și necesarul de CSO, crescând calitatea vieții. Efectele secundare cele mai întâlnite administrării de CSI sunt reprezentate de candidoza oro-faringiană și disfonie.

CS sistemici sunt indicați în treapta terapeutică 5 când astmul nu poate fi controlat cu doze mari de CSI, în perioadele de exacerbare precum și în starea de rău astmatic. Efectul CSO se instalează lent dupa 3-6 ore de la administrare. Se recomandă cure scurte de 5-7 zile cu doze mici de Prednison 1mg/kg/zi până la 50mg. Nu este necesară scăderea progresivă a dozelor dacă tratamentul a fost administrat pentru mai puțin de 2 săptămâni.

b. Antileukotriene: - antagoniști ai receptorilor leukotrienici: montelukast
- inhibitori ai sintezei leukotrienelor: zileuton

Se administrează pe cale orală în doză unică, de preferat în asociere cu CSI. Acționează prin una din căile inflamatorii din astm amintite anterior. Au efect bronhodilatator și antiinflamator inferior CSI/BADLA, sunt indicați în astmul la efort și nocturn.

c. Cromone (foarte rar folosite): nedocromil, cromoglicat

Sunt medicamente de control în astm, care inhibă degranularea mastocitară și activarea nervilor senzitivi, fiind astfel eficiente în blocarea astmului indus de efort și alergeni. Au un rol limitat în tratamentul pe termen lung și eficacitate sub dozele mici de CSI.

În tabelul 5, sunt redate dozele corespunzătoare diferiților derivați cortizonici inhalatori:

Tabel 5. Dozele corticoterapiei inhalatorii

Corticoizi	Doză minimă	Doză medie	Doză mare
Dipropionat de Beclometazonă (CFC)	200-500	>500 – 1000	>1000
Dipropionat de Beclometazonă (HFA)	100-200	>200 – 400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400 – 800	>800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	>160 – 320	>320
Furoat de Fluticazonă	100	n.a.	>200
Propionat de Fluticazonă (DPI)	100-250	>250 – 500	>500
Propionat de Fluticazonă (HFA)	100-250	>250 – 500	>500
Mometazonă furoat	110- 220	≥220 – 440	≥440
Acetonid de Triamcitolonă	400 -1000	>1000 – 2000	>2000

CFC: propulsor cu clorofluorocarbon; DPI: inhalator cu pulbere uscată; HFA: propulsor cu hidrofluoroalcan.
Se preferă HFA în locul CFC, deoarece acesta nu distruge stratul de ozon atmosferic

2) Medicația „de salvare" – cu ameliorare rapidă a simptomelor se împarte pe clase:

- ***β_2 – agoniștii***
  - *β_2 – agoniștii de scurtă durată (BADSA):* salbutamol, terbutalină, etc.

Au efect rapid, în 5-10 min, sunt utilizați în criza de bronhospasm. Folosirea excesivă semnifică lipsa controlului bolii şi necesitatea introducerii sau a creşterii tratamentului antiinflamator.

- *β_2 – agoniștii de lungă durată (BADLA)*: salmeterol, fenoterol, etc.

Se instalează lent, în 15-30 min iar efectul durează ≥ 12 ore. Dacă dozele medii de CSI nu reuşesc să obțină un control, adăugarea unui BADLA la CSI ameliorează simptomele, funcția pulmonară şi reduce exacerbările mai rapid decât dublarea dozelor de CSI.

- ***Anticolinergice***
  - Anticolinergicele cu durată scurtă de acțiune (AcDSA): ipratropium
  - Anticolinergicele cu durată lungă de acțiune (AcDLA): tiotropium

Se instalează mai lent şi au un efect bronhodilatator mai scăzut. Sunt indicate la pacienții cu comorbidități cardiace coexistente şi la care β_2-mimeticele şi metilxantinele pot fi periculoase. Pot fi folosite ca opțiune adjuvantă în treapta terapeutică 4 sau 5 pentru pacienții adulți cu istoric de exacerbări în ciuda tratamentului cu CSI+BADLA.

- ***Combinații* β_2** – agoniștii de *scurtă* durată + anticolinergicele cu durată *scurtă* de acțiune într-un singur inhalator: ipratopium + terbutalina.
- ***Metilxantine:*** teofilina.

Prescrisă de peste 70 ani în astmul bronşic, în prezent a ieşitdin preferințele clinicienilor datorită efectului bronhodilatator limitat şi a efectelor secundare frecvente (cefalee, insomnie, agitație, greață, vărsături, anorexie sau tulburări de ritm cardiac). Deşi în formatul actual al ghidului "GINA 2019" teofilinele şi-au pierdut poziția avută în tratamentul astmului, datorită costurilor reduse sau a preferinței bolnavului, teofilinele rămân o soluție. Acestea pot fi administrate ca alte opțiuni în tratamentul de fond, fie în combinație cu CSI în treptele 3-4.

Exceptând metilxantinele care sunt administrate pe cale orală, celelalte clase de bronhodilatatoare vor fi administrate inhalator. În situațiile de urgență (criză de astm severă, anafilaxie), calea de administrare va fi intravenoasă.

Tratamentul crizei de astm bronșic este descris în figura 6.

Anticorpii anti–IgE (Omalizumab) este un anticorp blocant care neutralizează IgE circulante, nu şi pe cele legate de celule; inhibă reacțiile mediate IgE blocând cascada inflamatorie la mai multe nivele. Tratamentul reduce numărul de exacerbări la pacienții cu astm sever şi poate îmbunătăți controlul AB. Totuşi, deoarece tratamentul este foarte scump, el va fi indicat în treapta 5 terapeutică pacienților care nu sunt controlați cu doze maximale de CSI şi au valori ale IgE circulante >76 UI/ml. Omalizumabul se administrează în injecții subcutanate la 2-4 săptămâni având efecte secundare nesemnificative.

Pentru treapta 5, în situația astmurilor cu eozinofilie crescută care nu răspund la omalizumab se poate recurge al anticorpi anti IL5 (mepolizumab, reslizumab) sau anti receptor IL5 (benralizumab).

Imunoterapia (hiposensibilizarea). Nu s-a dovedit foarte eficientă în controlul astmului, poate cauza anafilaxie. Locul şi rolul acesteia va fi estimat după ce se vor calcula următoarele aspecte: 50% din cazurile selectate pentru imunoterapie nu constată un beneficiu real; efectul benefic se „şterge" dupa cca 1 an de imunoterapie, chiar la cei care au raspuns initial bine; trebuie identificat precis alergenul; să nu existe polisensibilizare; vârsta de administrare: copil/ adult tânăr; să se poată executa precis dozările/ purificările; să nu existe boli care contraindică administrarea de adrenalină.

Scopul tratamentului cronic este de a ajunge la un control al simptomelor, cu o funcție pulmonară cât mai bună și cu minimul de medicație posibilă. **Ghidul „GINA 2019”** are o abordare progresivă, în trepte, cu ajustarea tratamentului pentru a atinge AB controlat.

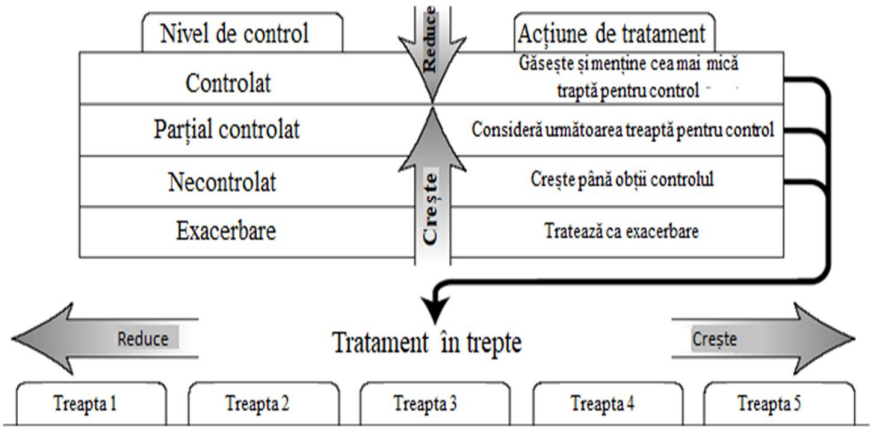


Figura 4. Opțiuni pentru o medicație de control. Tratament în trepte

TREAPTA TERAPEUTICĂ 1: Se recomanda doze mici de *CSI-formoterol* la pacienţii la care simptomele sunt rare, nu prezintă treziri nocturne datorate astmului, care nu au avut exacerbări în ultimul an, iar funcția pulmonară este normală. La nevoie se va apela la *BADSA.*

TREAPTA TERAPEUTICĂ 2: *Doze mici de CSI administrate regulat. La nevoie doze mici de CSI-formoterol sau BADSA.* Alte opţiuni: *LTRA*, dar mai puţin eficiente decât *CSI*; Pentru astmul alergic sezonier, se începe administrarea de CSI cu oprierea administrării la 4 săptămâni după încetarea expunerii.

TREAPTA TERAPEUTICĂ 3: *Doze mici CSI/BADLA ca tratament de fond. Alte opțiuni: Doze medii zilnice de CSI sau doze mici CSI+LTRA. La nevoie se va folosi CSI/Formoterol sau BADSA.* La pacienţii cu una sau mai multe exacerbări în ultimul an, sunt preferate doze mici de BDP/formoterol sau BUD/formoterol în regim de întreţinere. La pacienţii adulţi cu rinită şi alergie la acarieni, cu exacerbări sub tratament cu CSI, se va lua în considerare adăugarea imunoterapiei sublinguale (SLIT), dacă FEV1 este > 70% din valoarea prezisă.

TREAPTA TERAPEUTICĂ 4: *Doză medie de CSI/BADLA ca terapie de fond sau + BADSA sau doze mici CSI/Formoterol la nevoie.* Alte opţiuni: Tiotropiu inhalator adjuvant pentru pacienţii adulți cu istoric de exacerbări sau doze mari de CSI/BADLA; medicaţie de fond suplimentară, ex. LTRA sau teofilină cu eliberare prelungită;

TREAPTA TERAPEUTICĂ 5: *Tratament asociat (add-on) sau cu viză fenotipică.* Tiotropiu inhalator cu pulbere fină la pacienţi cu istoric de exacerbări, *anti-IgE (omalizumab*) pentru astm alergic sever şi anti-IL5 (*mepolizumab sc sau reslizumab*) pentru astm eozinofilic sever.

10. Monitorizare

Controlul la medic se va face periodic, în general la 3 luni, sau ori de câte ori situația o impune (exacerbare). Se va evalua controlul simptomelor (conform tabelului 4) şi a factorilor de risc, a tehnicii de inhalare şi a aderenţei. Întotdeauna, cu ocazia vizitei de control se vor cerceta dacă există sau nu reacții adverse post-medicamentoase (disfonie – post-corticoterapie inhalatorie; tremor, tahicardie, agitație – post-medicație bronhodilatatorie).

11. Intervenții non-farmacologice

Pentru a contribui la controlul simptomelor şi la reducerea riscurilor, pe langă medicamentație trebuie luate în considerare şi alte terapii şi strategii:

• *Consilierea pentru renunţarea la fumat:* la fiecare vizită, se vor încuraja fumătorii să renunţe la fumat. Ţigara electronică nu poate fi considerată un substituent celei clasice. Unica folosire a ţigărilor-E are efecte mecanice şi inflamatorii respiratorii mai proeminente la bolnavii cu astm.

• *Exerciţiile fizice:* se vor încuraja bolnavii cu astm să practice o activitate fizică constantă. Se va oferi consiliere privind managementul bronhoconstricţiei induse de efort.

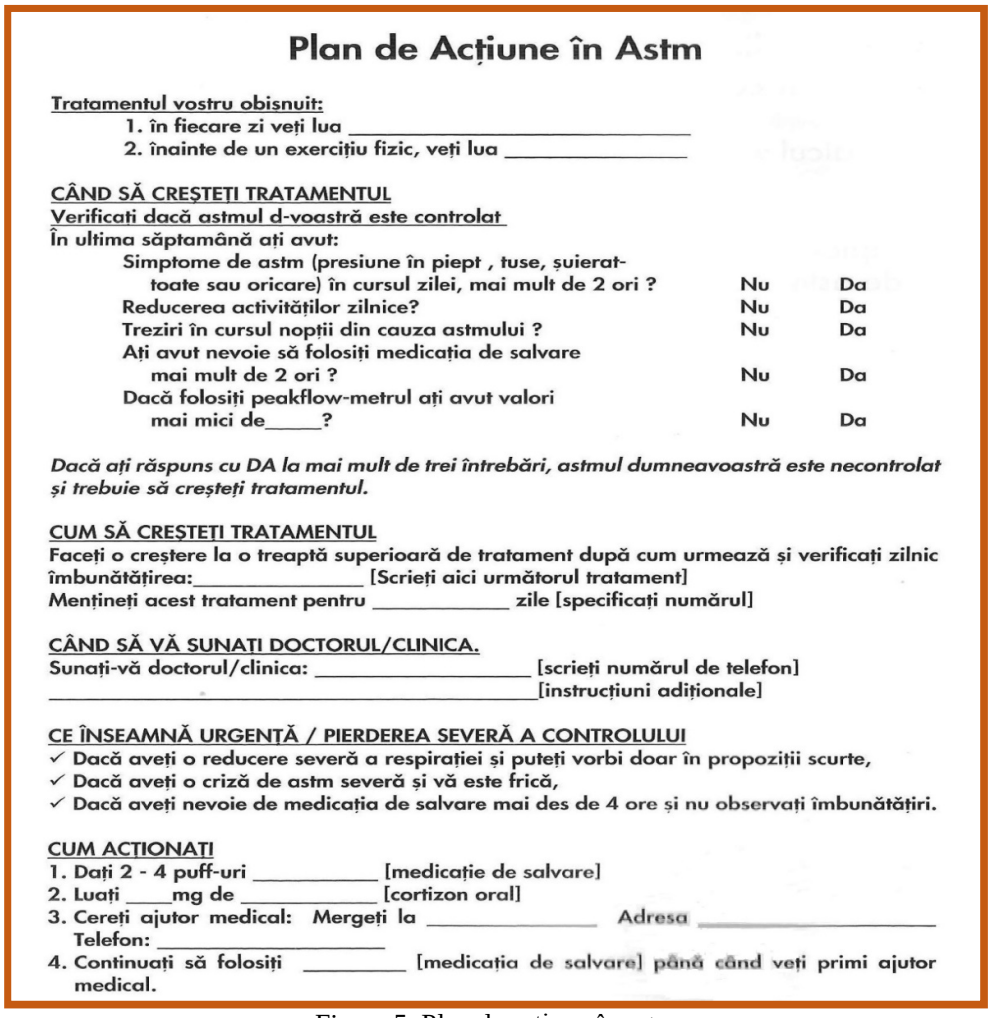
• *Astm profesional:* Toţi pacienţii cu debut al astmului la vârsta adultă vor fi întrebaţi asupra condiţiilor profesionale, cu identificarea şi eliminarea factorilor alergeni/sensibilizanţi din mediul profesional cât mai repede. Se va folosi in acest scop PEF-metria la domiciliu comparată cu valorile acesteia de la locul de muncă.

• *Medicamente*: prudenţă în administrarea AINS / aspirină, beta blocante neselective, inhibitori de enzima de conversie (IECA), coliruri cu colinergice (ex. glaucom), etc.

12. Planuri de acţiune scrise pentru astm

Fiecare pacient trebuie să primească un *plan de acţiune scris* (figura 5); în cadrul acestuia vor fi consemnate simptome şi elemente sumare asupra funcţiei pulmonare (PEF), astfel încât să poată recunoaşte şi să acţioneze singur în caz de agravare a bolii.

Planul de acţiune scris trebuie să cuprindă: tratamentul medicamentos obişnuit al pacientului; când şi cum să mărească dozele de medicaţie sau să iniţieze CS sistemici; când să acceseze serviciile medicale în cazul în care simptomele nu răspund la tratament;



Plan de Acțiune în Astm

Tratamentul vostru obisnuit:
1. în fiecare zi veți lua _____
2. înainte de un exercițiu fizic, veți lua _____

CÂND SĂ CREȘTEȚI TRATAMENTUL
Verificati dacă astmul d-voastră este controlat
În ultima săptamână ați avut:

Simptome de astm (presiune în piept , tuse, șuierat- toate sau oricare) în cursul zilei, mai mult de 2 ori ?	Nu	Da
Reducerea activităților zilnice?	Nu	Da
Treziri în cursul nopții din cauza astmului ?	Nu	Da
Ați avut nevoie să folosiți medicația de salvare mai mult de 2 ori ?	Nu	Da
Dacă folosiți peakflow-metrul ați avut valori mai mici de_____?	Nu	Da

Dacă ați răspuns cu DA la mai mult de trei întrebări, astmul dumneavoastră este necontrolat și trebuie să creșteți tratamentul.

CUM SĂ CREȘTEȚI TRATAMENTUL
Faceți o creștere la o treaptă superioară de tratament după cum urmează și verificați zilnic îmbunătățirea:_____ [Scrieți aici următorul tratament]
Mențineți acest tratament pentru _____ zile [specificați numărul]

CÂND SĂ VĂ SUNAȚI DOCTORUL/CLINICA.
Sunați-vă doctorul/clinica: _____ [scrieți numărul de telefon]
_____[instrucțiuni adiționale]

CE ÎNSEAMNĂ URGENȚĂ / PIERDEREA SEVERĂ A CONTROLULUI
✓ Dacă aveți o reducere severă a respirației și puteți vorbi doar în propoziții scurte,
✓ Dacă aveți o criză de astm severă și vă este frică,
✓ Dacă aveți nevoie de medicația de salvare mai des de 4 ore și nu observați îmbunătățiri.

CUM ACȚIONAȚI
1. Dați 2 - 4 puff-uri _____ [medicație de salvare]
2. Luați ____mg de _____ [cortizon oral]
3. Cereți ajutor medical: Mergeți la _____ Adresa _____
   Telefon: _____
4. Continuați să folosiți _____ [medicația de salvare] până când veți primi ajutor medical.

Figura 5. Plan de acțiune în astm

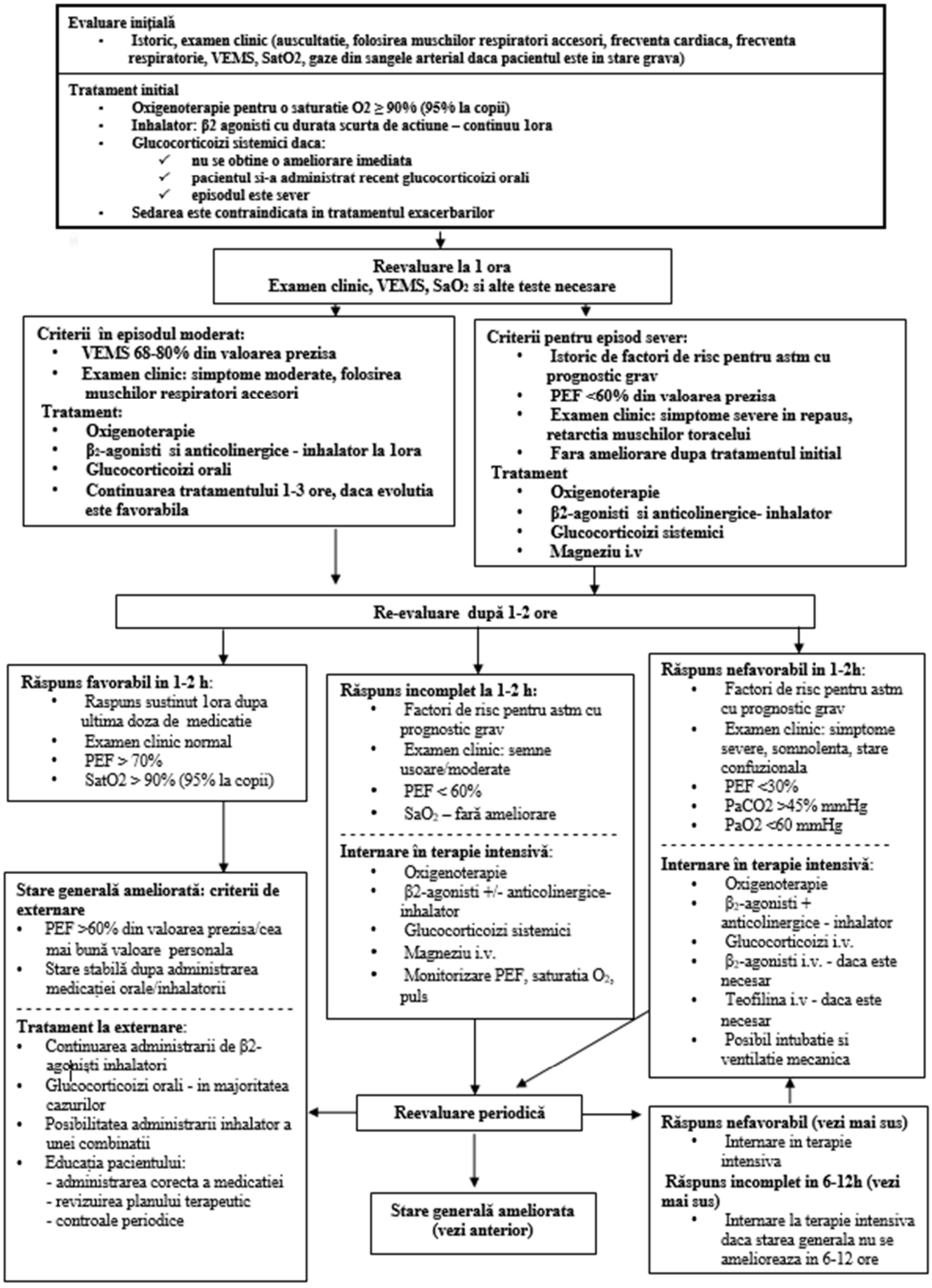


Figura 6. Algoritm terapeutic de abordare a crizei astmatice

CONSIDERAȚII SPECIALE

1. Astmul indus de Aspirină (AERD)

Până la 28% dintre bolnavii astmatici prezintă exacerbări astmatice induse de administrarea aspirinei şi a altor inhibitori de ciclooxigenază-1 (COX). Acestă formă este mai frecventă la pacienţii cu astm sever, acest subtip fiind bine definit. Debutul este manifestat prin simptome nazale, ce pot include rinoree profuză sau rinită vasomotorie şi polipii nazali.

Astmul și sensibilitatea la aspirină se pot dezvolta pe parcursul vieții. Tabloul clinic este caracteristic hipersensibilității de COX-1: în câteva minute până la 2 ore dupa ingestia de aspirină se declanșează o criză astmatică de cele mai multe ori severă, care este acompaniată de obstrucție nazală, rinoree, conjunctivită și eritem al gâtului. O astefel de criză poate fi amenințătoare de viață cu pierderea cunoștienței și stop respirator. Diagnosticul poate fi confirmat prin teste de provocare bronșică cu lizin-aspirină și se efectuează în centre specializate. Pacienții trebuie sa evite aspirina și inhibitorii de COX-1 toată viața, pentru că această hipersensibilitate odată apărută, va persista toată viața. *O mare parte din acești bolnavi dezvoltă hipersensibilitate și la hidrocortizonul hemisuccinat*!!!

Cu toate aceste, corticosteroizii rămân şi în acest subtip principalul tratament în asociere cu antileucotrienele, pentru un control optim al bolii de fond. În situații în care se impune administrarea de AINS, se recomandă utilizarea acetoaminofenului sub supraveghere medicală.

2. Sinuzita și polipii nazali

La anumiți bolnavi cu astm, funcţia căilor aerine inferioare poate fi influențată de bolile tractului respirator superior precum sinuzita. Aceasta este o complicație a infecțiilor respiratorii superioare, a polipilor nazali sau a rinitei alergice. Sinuzita poate agrava astmul bronșic. Polipii nazali asociaţi cu astmul şi rinita, iar uneori cu hipersensibilitatea la aspirină, sunt întâlniţi în special la bolnavii cu vârstă peste 40 de ani. Tratamentul include medicamente care reduc congestia nazală și corticoizi topici nazali la care polipii nazali răspund bine. Totuși terapia primară pentru astm rămâne valabilă. Varietăți: *Sindrom Widal:* AB, intoleranță la AINS, rino-sinuzită alergică cronică, polipoză rino (sinusală) recidivantă; *sindrom Samter:* AB, rino-sinuzită alergică cronică, polipoză rino (sinusală) recidivantă.

3. Astmul profesional

Existența unei etiologii profesionale trebuie suspectată la pacienții cu astm debutat la vârstă adultă sau cu reapariția astmului din copilările. Astmul profesional reprezintă boala pulmonară cea mai întâlinită în țările puternic industrializate, cu mai mult de 400 de cauze cunoscute. Pacienții cu astm preexistent (agravat profesional la locul de muncă datorită expunerii la diverși vapori, fum sau praf) trebuie deosebiți de cei care devin sensibilizați la o substanță la locul de muncă. Astmul trebuie investigat activ la persoanele cu expunere la factori de risc ocupaționali (praf de făină, semințe, praf de lemn, animale, latex etc). Toți muncitorii cu limitare a fluxului repirator și simptome în zilele de lucru trebuie investigați în direcția astmului profesional, mai ales daca simptomele se ameliorează în zilele cand aceștia nu mai lucrează.

Astmul profesional poate fi cel mai bine investigat prin măsurări repetate PEF (cel puțin patru pe zi timp de 4 săptămâni), deoarece acest subtip poate fi prezent chiar şi atunci când valorile spirometrice sunt normale. Anamneza amănunțită precum și testele pentru dozare IgE specifice pot fi de folos. Testul de provocare bronșică specifică poate fi de folos ca standard de aur în stabilirea diagnosticului de astm profesional. Schimbarea sau mutarea pacientului de la locul expunerii trebuie realizată imediat, evitarea expunerii la agentul etiologic fiind componenta principală a tratamentului. Continuarea expunerii poate duce la exacerbări repetate şi severe, chiar fatale. Astmul profesional poate persista câțiva ani după încetarea expunerii, mai ales dacă simptomele au fost prezente un timp îndelungat.

4. Astmul şi sarcina

Pe perioada sarcinii, severitatea astmului este variabilă, schema terapeutică necesitând modificări şi o monitorizare mai atentă a pacientei. Astmul matern creşte riscul mortalităţii perinatale, al naşterii premature, al preeclampsiei şi favorizează greutatea mică la naştere.

Monitorizarea prin PEF-metrie la domiciliu are indicaţie majoră pe parcursul sarcinii pentru monitorizarea evoluției, a raspunsului la tratament şi pentru a detecta timpuriu o eventuală agravare a astmului. Prognosticul perinatal al copilului nascut de mama bolnavă cu astm bine controlat este acelaşi cu al copiilor născuți de mame fără astm. Tratamentul este identic cu cel al pacientelor fără sarcină, medicația nefiind asociată cu incidența anomaliilor fetale. Există recomandarea de a se evita folosirea CSO (rezervat doar în exacerbări) şi a nu se iniția tratament cu antileukotriene, dar a se continua medicația pentru controlul bolii.

CSI reprezintă şi în acest subtip tratamentul de elecție, Budesonida fiind preferată la gravide deoarece există mai multe studii față de alți CSI. Pentru evitarea hipoxiei fetale, exacerbările vor fi tratate în spital şi se vor folosi: oxigenoterapie, BADSA prin nebulizare (Salbutamolul are un profil de siguranță mai ridicat) şi CSO pe perioade scurte.

Pentru inducerea naşterii se recomandă cu prudență folosirea Prostaglandinei F2-α datorită riscului crescut de bronhospasm. Folosirea medicației antiastmatice pe timpul alăptării este fără riscuri pentru copil.

5. Astmul sever sau refractar la tratament

Se declară *AB sever* o dată ce s-a procedat la înlăturarea/controlul situațiilor menționate în figura 7 la rubrica „cauze”. Aşadar, astmul bronşic sever este acel astm care prezintă simptomatologie persistentă şi exacerbări frecvente sub tratament maximal, având variații haotice ale funcției pulmonare în ciuda eliminării cauzelor prezentate în Figura 7. Reprezintă 5-10% din totalul cazurilor de astm.

Enumerăm câteva subtipuri de astm bronşic sever: AB fragil (,,Brittle asthma’’), AB cortico-rezistent, AB cortico-dependent, AB acut grav (,,Near fatal asthma’’- asociat cu tulburări psiho-afective), AB premenstrual, etc.

Terapiile actuale şi viitoare vizează precis populațiile fenotipice; interleukinele specifice joacă un rol semnificativ în toate tipurile de astm, incluzând atât fenotipurile cu "Th2 ridicat", cât şi cele cu "Th2 low". In momentul actual tratamentele vizează fenotipurile ce au plafoane înalte de IgE şi/sau eozinofilie. Acestora li se vor adresa tratamente pe bază de anticorpi monoclonali de tipul anti-IgE (omalizumab) sau anti IL-5 (mepolizumab) sau anti-receptor IL5 (benralizumab). Aşadar, aceste tratamente costisitoare sunt rezervate pentru cei mai severi astmatici, care rămân necontrolați cu terapia tradițională.

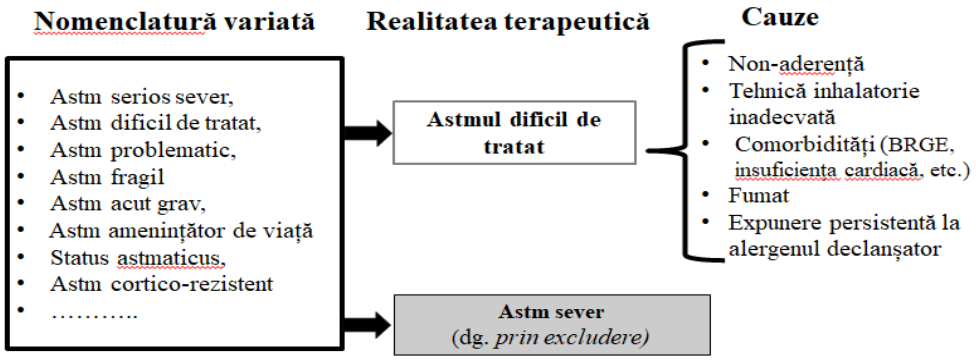


Figura 7. Astm dificil vs AB sever

Bibliografie

1. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013
2. ERS Handbook of Respiratory Medicine 2nd Edition, publisher European Respiratory Society, 2013.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 disponibil la http://www.ginasthma.org/Guidelines/guidelines-resources.html
4. Astmul bronșic: controverse, dileme, soluţii. Voicu Tudorache, editura Mirton, 1997
5. http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/OmalizumabNMP0601.pdf
6. Medicina Interna Vol I, Viorel Șerban, editura Excelsior,1995
7. Semeiologie Medicală, Dan Georgescu, editura Național, 2008
8. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. AJRCCM 1997; 156(5): 1413-20.
9. Harrison Pneumologie și Terapie Intensivă, Ediția a II-a, Joseph Loscalzo, Editura ALL 2017
9. Wenzel S. Severe asthma in adults. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(2):149-60
10. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. Lancet 2005;365(9463):974-6.
11. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(5):913-21
12. Banks DE, Wang ML. Occupational asthma: "the big picture". Occup Med. 2000;15(2):335-58.
13. Global Atlas of Asthma – European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013

8. BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Voicu Tudorache, Camil Mihuța

1. Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală tratabilă şi prevenibilă. A devenit a 3-a cauză de mortalitate de pe glob şi a 8-a pe scala DALY (Disability Adjusted Life Years - suma anilor din viaţă pierduţi din cauza mortalităţii premature şi anilor de productivitate pierduţi din cauza dizabilităţii). Între 30-50% dintre pacienţii cu BPOC rămân nediagnosticaţi până în fazele tardive ale bolii. Această boală are la bază un anumit model de inflamație care depășește progresiv teritoriul respirator și asociindu-se cu alți factori, precum tabagismul, sedentarismul și hipoxemia cronică, se însoțește de consecințe sistemice importante.

2. Definiția

BPOC este o afecțiune multifactorială caracterizată prin obstrucție cronica a căilor aeriene, incomplet reversibilă, progresivă, asociată cu un răspuns inflamator anormal al plămânului la particule nocive și/sau gaze. La nivel individual, exacerbările și comorbiditățile sunt determinante pentru severitatea și prognosticul bolii. Apare în special la marii fumători, care nu au astm, bronșiolită obliterantă sau bronșectazii.

3. Epidemiologie

În Europa: 44 milioane de pacienți sunt diagnosticați cu BPOC. În fiecare an 250.000 - 300.000 de pacienți mor din cauza BPOC-ului (echivalentul fatalităților a 3 bombe de la Hiroshima). În România se înregistrează 60 de decese la 100.000 de locuitori. BPOC afectează în special persoanele care au depăşit vârsta de 40 ani.

Un procent semnificativ de 50-70% dintre bolnavii ce suferă de BPOC, la fel ca în cazul astmului, rămân nediagnosticați în stadiile incipiente ale bolii, deoarece acuzele bolnavilor sunt minore și sunt atribuite eronat altor factori (stres, oboseală, bronșită tabagică), motiv pentru care nu se prezintă la medic. Subdiagnosticarea acestei patologii are un răsunet economic deosebit de important în sistemul de sănătate. BPOC-ul reprezintă o povară economică, costurile cele mai importante fiind generate de pacienți în stadii avansate, precum și de spitalizările frecvente cauzate de exacerbări. În ultima decadă s-a observat o creștere a prevalenței BPOC-ului în rândul femeilor și a adulților tineri.

4. Factorii de risc dovediți în apariția BPOC:

Genetici: deficit de alfa1-antitripsină (prevalență de 1/1500 - 1/5000); polimorfisme genetice implicate în metabolismul oxidativ cu alterarea balanței proteaze-antiproteaze; atopia și nivel înalt de IgE; hiperreactivitatea bronșică.

Expunere la noxe și particule aeriene: (a) fum de țigară; (b) poluare aeriană de interior (habituală) cu expunere la fum provenit din gătit sau încălzit cu combustibili fosili în încăperi cu ventilație necorespunzatoare; (c) poluare aeriană de exterior (outdoor): pulberi ocupaționale, organice și anorganice, particule extrafine (PM 2,5).

Alți factori: afectarea creșterii și a dezvoltării pulmonare (expunerea la fum de țigaretă în perioada pre/postnatală crește riscul de a dezvolta BPOC), fumatul pasiv, bronșitele și pneumoniile repetate înainte de vârsta de 2 ani se asociază cu un FEV_1 scăzut la vârsta de 36 ani, statusul socioeconomic precar. Modul în care tabagismul și vârsta influențează scăderea FEV_1 se poate vedea în figura 1:

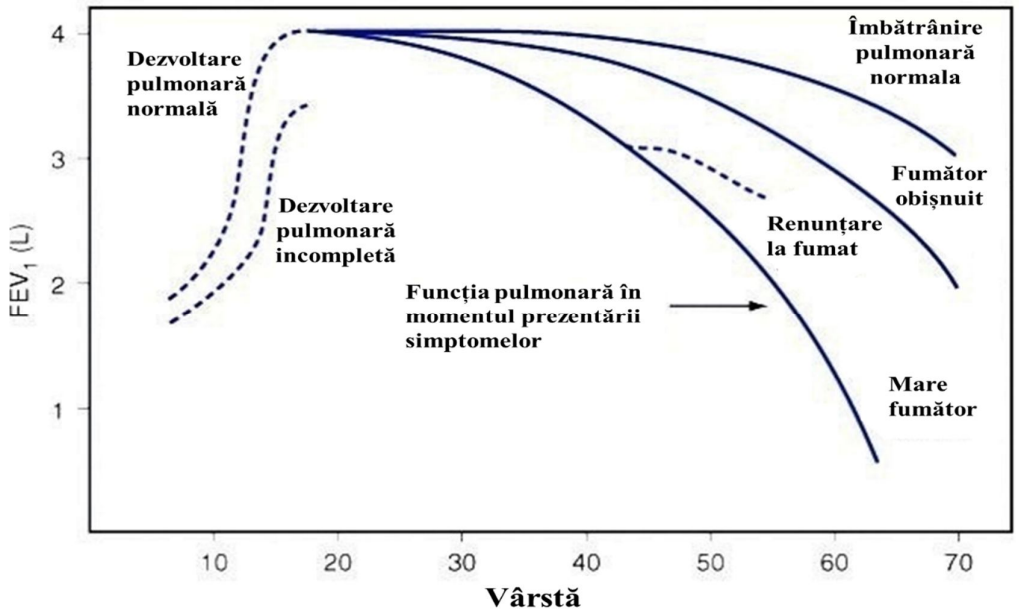


Figura 1. Efectele fumatului asupra „vârstei pulmonare" (după Murray & Nadel's - anul 2016)

5. Clinica

Se conturează o simptomatologie apărută în special la mari fumători (>20 PA; numărul de Pachete-An fumate se calculează înmulţind numărul de pachete fumate pe zi cu numărul de ani de fumat) care nu au astm bronşic, bronşiolită obliterantă sau bronşiectazii. Factori de risc: tabagismul activ/pasiv, expunerea la noxe, fum provenit din arderea combustibilului fosil, alți poluanți respiratori.

5.1. Simptomatologie

Simptomele sunt variate, dar nespecifice, mai intense noaptea și dimineața:

- tuse cu expectorație;
- dispnee;
- wheezing, nu întotdeauna perceptibil. Atunci când există este generat în special de îngustarea cvasipermanentă a lumenelor bronșice, prezența secreților, adăugându-se deseori și bronhospasmul;
- dureri toracice, având cauze multifactoriale: (a) așa numitul „angor drept", dat de creșterea presiunii în artera pulmonară, (b) etiologie ischemică, (c) reflux gastro-esofagian; instalarea unui pneumotorace prin efracția unei bule emfizematoase.
- capacitate de efort limitată din cauza dispneei, a disfuncției musculare, a decondiționarii etc.
- simptome corelate cu comorbiditățile și/sau efectele sistemice ale BPOC.

Tusea și expectorația: preponderent dimineața la trezire. Tusea este cronică, cu exacerbări în sezonul rece. *Sputa* este mucoasă, în cantitate medie, purulentă în exacerbări; un volum crescut și purulent sugerează (în stadiile avansate) existența bronșiectaziilor.

Dispneea: are debut insidios. Are o variabilitate mai mică decât cea întâlnită la astmatici. Este persistentă și progresivă. Neconcordantă cu gradul de declin funcțional al FEV_1. Percepută inițial în legătură cu efortul fizic (FEV_1 < 50% - 70%). Devine ortopnee, în stadiile avansate. Dispneea se intensifică în exacerbări și la efort. Se cuantifică prin 2 scale: mMRC (0-5) și BORG (0-10) unde gradațiile mai mari corespund unei dispneei mai accentuate;

5.2. Semnele fizice

Apar treptat, o dată cu reducerea sub 50% a FEV_1. În stadiile incipiente, pacienții pot avea un examen fizic complet normal. Semnele sunt nespecifice, constând în:

- Semne de hiperinflație de tipul „torace în butoi": mărirea diametrelor toracelui, orizontalizarea coastelor, micșorarea distanței dintre furculița sternală și cartilagiul cricoid (< 3 cm), cu aplatizarea diafragmului. Hipersonoritate la percuție datorită emfizemului (manevra Hirtz). Diminuarea a zgomotelor cardiace și a murmurului vezicular, cu supraadaugare de raluri bronșice ronflante și sibilante;
- Expir prelungit (uneori > 5 secunde) cu „pensarea buzelor" în expir (împiedică colabarea expiratorie a bronhiilor mici, prin creșterea presiunii expiratorii);
- Cianoză (reflectând hipoxemia, policitemia);
- Utilizarea musculaturii respiratorii accesorii cu retracția paradoxală a spațiilor intercostale inferioare (semnul Hoover) și depresia spațiilor supraclaviculare;
- Zgomotul II cardiac este accentuat în focarul pulmonarei, dar deseori perceperea lui este camuflată din cauza hiperinflației; se mai poate constata hipertrofia ventriculului drept (semnul Harzer prezent) însoțită sau nu de suflu de insuficiență tricuspidiană;
- Dilatarea jugularelor, hepatomegalia și edemele la membrele inferioare, precum și semnele de hipercapnie (obnubilare, cefalee, flapping tremor), anunță decompensarea ireversibilă a cordului drept cu instalarea cordului pulmonar cronic (CPC).

Prezența hipocratismului digital nu este caracteristică BPOC, astfel, se obligă evaluarea rapidă în descoperirea altor posibile etiologii, în special de natură neoplazică. Pneumotoraxul se poate asocia BPOC, acesta fiind produs prin efracția unei bule de emfizem.

Există un spectru larg de fenotipuri clinice, *pink puffer* și *blue bloaters* reprezentând cele două extremități cu caracteristici clinice, funcționale, imagistice și biologice pregnante. De menționat ar mai fi fenotipurile ce includ: exacerbatorul frecvent (≥ 3 exacerbari/an), fenotipul cu declin rapid al FEV_1, cu eozinofilie (>2% serologie sau >3% în spută), cu hipertensiune pulmonară sau cu bronșiectazii asociate.

Cel mai frecvent, în practica medicală aceste fenotipuri se suprapun. *Pink puffer* dispneizează dar nu prezintă cianoză. Au o creștere a ventilației alveolare, $Pa\mathit{O_2}$ fiind aproape normală și $Pa\mathit{Co_2}$ normal/scazută. Acest fenotip evoluează spre tipul I de insuficiență respiratorie. *Blue bloaters* nu dispneizează, dar prezintă cianoză intensă. Au o ventilație alveolară scăzută, $Pa\mathit{O_2}$ fiind scăzută și $Pa\mathit{CO_2}$ crescută. Acest fenotip evoluează spre CPC. Centrii respiratori în *Blue bloaters* sunt neresponsivi la creșterea $\mathit{CO_2}$, respirația rămânând dependentă de stimulul hipoxic pentru a menține efortul respirator. De aceea, administrarea $\mathit{O_2}$ trebuie efectuată cu grijă.

Multitudinea simptomelor și a semnelor colerate cu multiple comorbidități sau efecte sistemice, face ca BPOC să fie considerat un sindrom și nu o singură boală.

5.3. Comorbidități și efecte sistemice asociate BPOC

Cele mai frecvente comorbidități și efecte sistemice asociate BPOC sunt urmatoarele:

- Patologie vasculară:
  - Hipertensiune pulmonară, insuficiența cordului drept → CPC;
  - Boală vasculară: coronariană, cerebrală, arteriopatie periferică;
  - Hipertensiune arterială;
- Alterări musculo-scheletale: fatigabilitate musculară, miopatie cortizonică, osteoporoză;
- Tulburări psihice: anxietate/depresie, declin cognitiv (din cauza hipoxemiei cronice);
- Neoplazii, în special pe tractul aero-digestiv (plămân, cavitate bucală, laringe, esofag, pancreas), dar cu preponderență cancerul pulmonar apare la formele emfizematoase;
- Sindrom de apnee obstructivă în somn;

- Alterări cognitive
- Sindrom metabolic şi diabet zaharat tip 2, în cazul pacienţilor cu obezitate;
- Disfuncţii nutriţionale: aproximativ 30% din pacienţi prezintă scădere ponderală, generată de anorexie, scăderea aportului caloric (diminuarea apetitului), creşterea metabolismului, hipoxemie şi inflamaţie sistemică;
- Disfuncţii sexuale: scăderea libidoului, impotenţă.

Simptomatologia predominant nocturnă orientează investigarea către patologii de tipul refluxului gastroesofagian, a insuficienţei cardiace sau a sindromului de apnee în somn.

În mod progresiv, toate aceste disfuncţii şi simptome limitative duc la alterarea calităţii vieţii în cazul pacienţilor cu BPOC.

5.4. Clasificarea severităţii se face luând în calcul:

a. Criteriul funcţional clasic: valoarea **FEV_1**
b. Scorul simptomatic: **dispneea** pe scala mMRC sau scorul CAT
c. Riscul viitor, dedus din **frecvenţa exacerbărilor** (Figura 2).

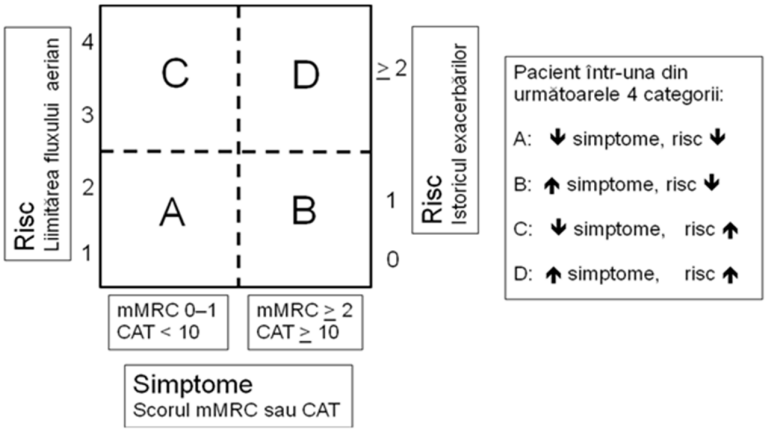


Figura 2. Evaluarea complexă a BPOC (GOLD 2019)

Limitarea fluxului aerian (de pe verticala stângă a pătratului): 1-2 corespunde la valori ale FEV1 fie normale, fie scăzute: 50-80%; iar 3-4 corespunde la valori < 50%. La orice categorie, FEV1/CVF trebuie întotdeauna să fie < 0,70.

mMRC (Modified Medical Research Council) este o scală pe cât de simplă pe atât de utilă în cuantificarea dispneei în condiţiile cotidiene obişnuite. Gradul 0: dispnee la eforturi fizice intense. Gradul 1: dispnee la mers rapid sau la urcarea unei pante line. Gradul 2: mers mai lent decât persoanele de aceeaşi vârstă datorită dispneei, sau necesitatea de a se opri la urcarea unui etaj în ritm propriu. Gradul 3: obligat să se oprească la mai puţin de 100m mers în ritm propriu datorită dispneei. Gradul 4: dispnee prea marcată pentru a putea părăsi casa, sau când se efectuează activităţi curente ca spălatul sau îmbrăcatul.

CAT (COPD Assessment Test) este un chestionar simplu, ce conţine 8 întrebări ce acoperă domenii diferite din clinica BPOC precum simptomatologia, statusul mental, statusul funcţional, gradul de oboseală, gradul de limitare a activtăţilor, iminenţa exacerbărilor etc.

Fiecare întrebare are o cotaţie care merge gradual de la absenţa, până la prezenţa puternică a afirmaţiei respective. Durata de efectuare este de circa 2 minute. Un punctaj < 10 ne asigură despre o situaţie bună, incipientă; intervalul între 10-20 este apanjul formelor moderate, iar > 20 orientează spre formele severe; o creştere de la o determinare la alta de 6 puncte semnalează instarea unei exacerbări**.**

6. Fiziopatologie

BPOC poate fi perceput şi ca o boală degenerativă, în care se produce o *îmbătrânire pulmonară rapidă*, în care rolul stresului oxidativ este foarte important.

Mecanismele fiziopatologice creează un cadru în care fenomenele *inflamatorii, dezechilibrul balanţei proteaze-antiproteaze* şi al *balanţei oxidanţi anti-oxidanţi* interferează complex (Figura.3).

Emfizemul şi bronşita cronică sunt principalii factori în constituirea BPOC, alterând în grade diferite şi neuniform teritoriul pulmonar.

Emfizemul este definit morfo-patologic, prin distensia permanentă a spaţiilor aeriene distale, cu distrugerea acinului pulmonar şi fără fibroză reactivă. Reprezentativ pentru teritoriile pulmonare superioare este emfizemul centro-lobular, iar emfizemul panlobular asociat cu precădere în teritoriile inferioare.

Bronşita cronică este descrisă iniţial ca o entitate clinică, definită prin tuse productivă zilnică, cu o durată de minim 3 luni, cel puţin 2 ani consecutivi (în lipsa altor entităţi capabile de a oferi o simptomatologie asemănătoare – bronşiectaziile, fibroza chistică, etc.). Dacă urmărirea în dinamică a spirometriei nu indică configurarea unei disfuncţii ventilatorii obstructive, entitatea se va eticheta ca bronşita cronică nonobstructivă.

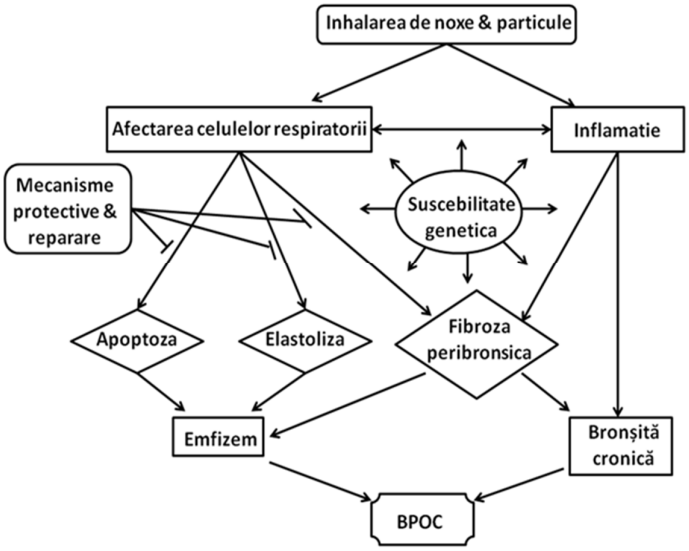


Figura 3. Patogeneza BPOC (după Ali, J., W.R. Summer and M.G. Levitzky –2010)

Prin distrucţia patului alveolar, a inflamaţiei cronice, a edemului, a hipersecreţiei de mucus şi a fibrozei, se alterează în special căile respiratorii periferice, dar şi cele centrale. De asemenea sunt afectate parenchimul şi vasculaţia pulmonară.

Din punct de vedere funcţional, procesul patologic se poate descrie cronologic astfel: limitarea fluxului aeric canalicular determină apariţia hiperinflaţiei (prin creşterea volumului de aer rezidual – „captiv") şi alterarea schimburilor de gaze la nivel alveolar, iar aceste modificări duc, în final, la apariţia suferinţei cardiace. Modificările cardiace constau în hipertrofia/dilatarea ventriculului drept şi apariţia hipertensiunii pulmonare.

Debutând pulmonar, dar devenind sistemică în evoluţie, BPOC se va însoţi de disfuncţia musculaturii scheletice (prezentă până la 40% la bolnavii cu formă severă), alterarea sistemului cardio-vascular, caşexie, osteoporoză, etc. (Figura 4).

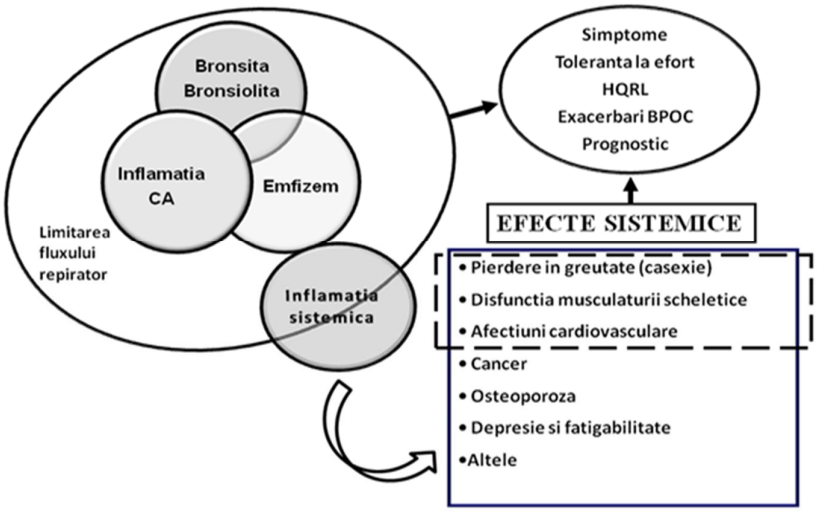


Figura 4. Mecanisme ce stau la baza constituirii componentelor sistemice în BPOC (după Agusti AG)

7. Investigaţii paraclinice

7.1. Explorări funcţionale:

Spirometria şi curba flux-volum certifică disfuncţia ventilatorie obstructivă după inhalarea de bronhodilatator cu β_2-agonişti.

Astfel, dacă $FEV_1 < 80\%$ (uneori cu valori normale în fazele incipiente), iar $FEV_1/FVC < 0,7$ din valoarea prezisă şi test bronhodilatator negativ (ameliorare a FEV_1 mai mică de 12% din valoarea teoretică sau mai puţin de 200 ml) ± semne de hiperinflaţie se poate certifica BPOC. Curba flux-volum prezintă un traseu expirator concav.

Difuziunea monoxidului de carbon (difuse lung CO - DLCO) apreciază gradul de afectare emfizematoasă; De obiceei, valorile sunt scăzute în BPOC (< 80%), dar pot fi şi normale.

Testul de mers 6 minute, (6 minutes walking test - 6MWT) măsoară distanţa maximă parcursă de pacient în 6 minute. La începutul şi la finalul testului se evaluează dinamica următorilor parametri: SaO_2, AV, dispneea după scala Borg şi fatigabilitatea. În practica clinică, 6MWT are însemnătate în evaluarea prognosticului, a predicţiei mortalităţii şi eficacităţii anumitor terapii.

7.2. Laborator

Gazele sanguine: se recomandă a fi determinate doar la BPOC severă, când se pot observa grade diferite de scădere a PaO_2 + $PaCO_2$. Creşterea bicarbonatului venos semnifică răspuns metabolic compensator la hipercapnia cronică.

Policitemia apare în context de hipoxemie cronică şi poate fi un indicator al necesităţii instituirii oxigenoterapiei de lungă durată (OLD).

Eozinofilia sanguină reprezintă un marker seric al riscului de exacerbare la pacienţii cu antecedente de exacerbări şi poate prezice efectele terapiei cu corticosteroizi inhalatori asupra prevenirii exacerbării.

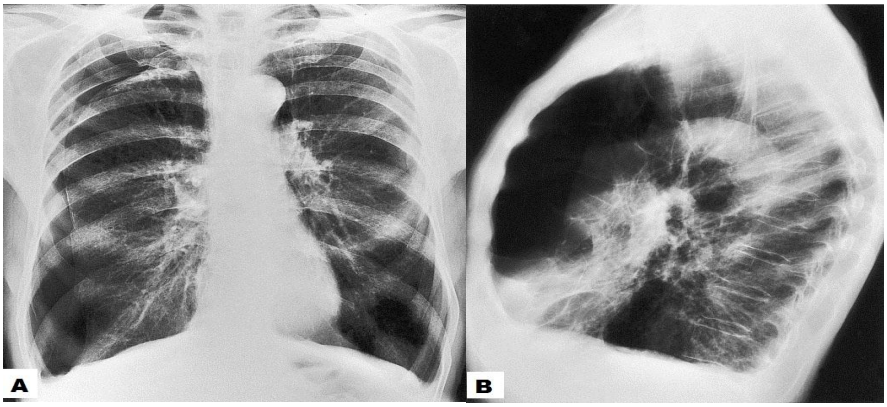
7.3. EKG: semne de hipertrofie atrială şi ventriculară dreaptă ($\rightarrow$ CPC).

7.4. Radiologie – imagistică toracică

Radiografia standard/convenţională nu este o investigaţie sensibilă pentru diagnosticul de BPOC în stadiile incipiente. Utilitatea ei însă este demonstrată în diagnosticul diferenţial.

Radiografia oferă următoarele date:

a. stadii iniţiale: aspect normal;
b. stadii avansate: hiperinflaţie; reducerea desenului vascular în teritoriile periferice; coborârea (aplatizarea) diafragmului; mărirea proiecţiei cordului şi a ariei cardiace; mărirea spaţiului retrosternal; creşterea diametrului arterei pulmonare (figura 5).



Fgura 5. Radiografie standard (PA şi profil) BPOC fenotip emfizematos.

A: Radiografie torace, incidenţă PA, cu evidenţierea aplatizării hemidiafragmului drept, punctul său de mijloc atingând marginea superioară a arcului anterior al coastei 7. Siluetă cardiacă îngustată, verticalizată.

B: Radiografie de torace, incidenţă de profil, cu hipertransparenţă retrosternală accentuată şi creşterea spaţiului retrosternal, măsurând 4,6 cm între aortă şi stern, 3cm sub unghiul lui Louis, extinzându-se până la 3cm anterior de diafragm. Ambele unghiuri costofrenice sunt obtuze iar hemidiafragmele sunt aplatizate.

Tomografia computerizata de înaltă rezoluţie (HRCT) nu este o investigaţie de rutină. Modificarea principală evidenţiată este *EMFIZEMUL*, care poate fi de tip centroacinar (zone superioare) şi panacinar (zone inferioare) – Figura 6. Acesta este evidenţiat prin prezenţa bulelor, a zonelor cu densitate redusă şi diminuarea desenului vascular.

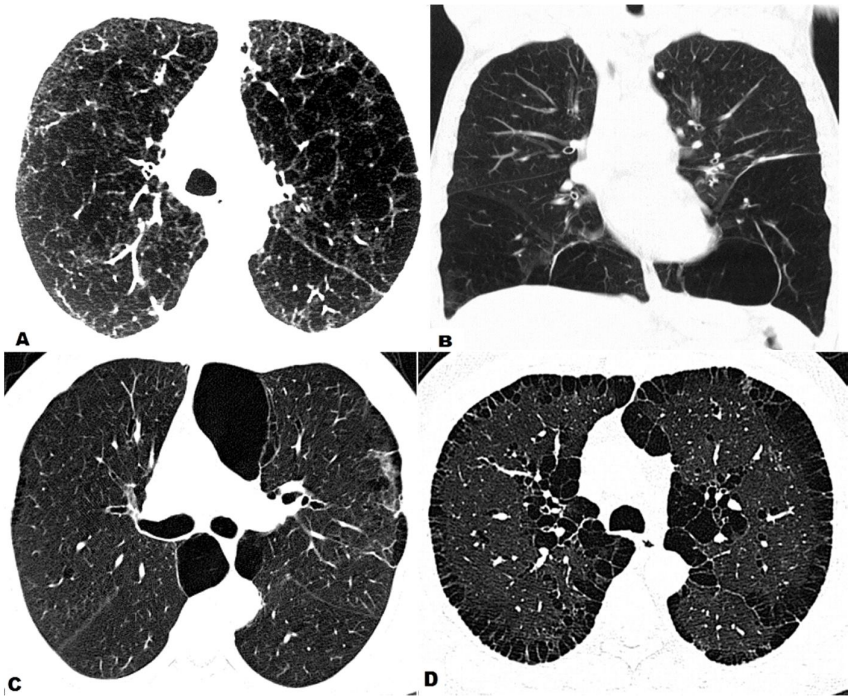


Figura 6. BPOC aspect HRCT (MDCT): secţiune axială şi coronară, cu distribuţia anatomică a emfizemului: A, emfizem centrolobular, B: emfizem panlobular, C: emfizem bulos, D: emfizem paraseptal

8. Diagnosticul pozitiv

Presupune combinarea prezenţei factorilor de risc, a vârstei > 35-40 ani, cu elemente clinice (tuse, dispnee, scăderea capacităţii de efort) şi certificarea spirometrică a unei obstrucţii ireversibile sau parţial reversibilă după administrarea de β_2-agonişti inhalatori (FEV_1 < 80% din valoarea prezisă şi FEV_1/CVF < 70% din valoarea prezisă).

9. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial *per primam* trebuie făcut cu astmul bronșic (Tabelele 1 și 2)

- *Hemoptizia* este un eveniment care trebuie să aducă în discuție patologii ca bronșiectaziile, neoplasmul (în 12-22% din cazuri) sau tromboembolismul pulmonar (TEP). Este întâlnită uneori și în exacerbările din BPOC. *Boala bronșiectatică* se manifestă prin spută purulentă abundentă și raluri bronșice localizate. Investigația CT este cea care va clarifica situația. BPOC în stadiul IV (categoria de risc D) este însoțit/complicat în 30-50% din cazuri și cu bronșiectazii.
- *Fibroza pulmonară difuză* trebuie luată în considerare atunci când ne confruntăm cu o dispnee fără tuse, expectorație sau wheezing. În acest caz se evidențiază raluri bazale bilaterale tipice „în velcro", însoțite deseori de hipocratism digital. Aspectul CT caracteristic este cel de „fagure de miere", fibro-reticulație cu bronșiectazii de tracțiune, dispoziție topografică caracteristică.
- *Bronșiolita obliterantă* intră în discuție în cazul pacienților ce suferă de artrită reumatoidă sau sunt transplantați. Investigația CT este edificatoare.
- *Insuficiența cardiacă NYHA IV* este confirmată prin lipsa obstrucției la nivel pulmonar, aspectul radiografic caracteristic și prezența ralurilor crepitante la nivel bazal, bilateral. Deosebit de multă atenție trebuie acordată însă situației în care BPOC a ajuns în faza de *cord pulmonar cronic decompensat.*

Tabel 1. Diagnosticul diferențial BPOC - astm: anamnestic și clinic

	Astm	**BPOC**
Debut initial	Predominant în copilărie	La maturitate
Dispnee	Paroxistică; variabilă, reversibilă sub tratament	Constantă, progresivă, puțin reversibilă
Tuse	De obicei în criză	Frecventă, prelungită, cronică
Expectorație	±	De obicei cronică
Cianoză	rar	Frecventă, în evoluție
Simptome nocturne	Relativ comune	Rar, neobișnuit
CPC	±	++
Efectul tratamentului cu CSI	Eficient	±
Evolutie	În episoade,	Progresivă
Prognostic	Bun; control > 80% cazuri	Stagnarea sau încetinirea degradării

Tabel 2. Teste pentru diagnosticul diferențial astm bronșic vs BPOC

Teste diagnostice	**Astm**	**BPOC**
Reversibilitate la bronhodilatatoare cu glucocorticoizii	De obicei prezentă	De obicei absentă
Volume pulmonare VR, CPT	Normale/scăzute dacă sunt reversibile	Crescute, de obicei ireversibile
Capacitatea de difuziune (Dlco)	Normală	Scăzută
Hiperreactivitatea căilor respiratorii	Crescută	Poate fi crescută dar de obicei nu este măsurată datorită limitării fluxului de aer
Teste alergice	Deseori pozitive	Deseori negative
Radiologic	Normal	Modificat în stadii avansate
Sputa indusă	Eozinofilie	Neutrofilie
Oxid nitric expirat	Crescut	De obicei normal

10. Situații particulare

Sindromul overlap Astm-BPOC (Asthma COPD Syndrome = ACOS , Asthma – COPD Overlap =ACO), nu este clasificat ca un sindrom distinct, ci este definit ca o limitare a fluxului aerian rezultată din suprapunerea BPOC și ASTM. La aproximativ 30% dintre pacienții cu BPOC apare o reversibilitate semnificativă a fluxului aerian post bronhodilatație, și se pot remarca alte însușiri ale astmului bronșic precum nivelul crescut de eozinofile în spută sau creșterea oxidului nitric în aerul expirat. Dezvoltarea sau creșterea pulmonară incompletă și/sau pierderea accelerată a funcției pulmonare pot dezvolta acest sindrom.

Factorii de risc pentru aceste situații sunt expunerea la fum de țigarete, infecții de tract respirator repetate, etc. Diagnosticul poate fi stabilit dacă la un pacient cu BPOC întalnim 2 criterii majore sau 1 criteriu major + 2 minore. (Tabel 3). Prin urmare, în schema de tratament a acestor pacienți se pot asocia corticosteroizi.

Tabel 3. Criterii pentru stabilirea ACO

CRITERII MAJORE	CRITERII MINORE
Test bronhodilatator intens pozitiv (creșterea $FEV_1 \geq 15\%$ și ≥ 400 ml)	Test bronhodilatator pozitiv (creștere a $FEV_1 \geq 12\%$ și ≥ 200 ml)
Eozinofilie în spută	Istoric de atopie
Istoric de astm (înainte de 40 ani)	IgE crescute

Fenotipul eozinofilic. Până la 50-70%, din bolnavii cu BPOC au eozinofilie în căile aeriene. Ar exista și o echivalență: la o eozinofilie sanguină > 2% ar corespunde în sputa indusă > 3% eozinofile. Bolnavii cu eozinofilie în spută prezintă un risc crescut de exacerbare. Acest fenotip răspunde bine la administrarea de corticosteroizi inhalatori, gradul de răspuns fiind direct proporțional cu intensitatea inflamației eozinofilice și cu o îmbunătățire notabilă a FEV_1.

Bronșiectaziile și BPOC (**B**ronchiectasis- **CO**PD **S**yndrome = BCOS) coexistă de cele mai multe ori, având o prevalență cuprinsă între 29% și 57% în populațiile studiate. Inflamația căilor respiratorii, tendința la exacerbări, modificările arhitecturale ale parenchimului pulmonar și colonizarea bacteriană a căilor respiratorii reprezintă caracteristici fiziopatologice comune acestor două boli. Nu de puține ori apar dileme în privința etiologiei bronșiectaziilor din BPOC, însă, în principiu, ele sunt considerate a fi secundare BPOC, datorate inflamației căilor respiratorii și infecțiilor repetate. Există și posibilitatea așa-zisului „overlap‘‘, când bronșiectaziile și BPOC-ul apar independent una față de alta. Până la 60% din cazurile de BPOC diagnosticate prin HRCT prezintă bronșiectazii atunci când $FEV_1 < 50\%$. Cazurile de BPOC asociate cu bronșiectazii au un prognostic mai sever.

Sindromul overlap BPOC - apnee în somn (Obstructive **S**leep **A**pnoea Syndrome).

Somnul reprezintă un eveniment solicitant pentru sistemul respirator, în special la bolnavii cu BPOC. Astfel, bolnavii afectați de insuficiență respiratorie pe timp de veghe, sunt și mai grav afectați în timpul somnului. Pacienții cu BPOC și OSA dezvoltă frecvent hipertensiune pulmonară, secundară hipoxiei alveolare, și au un prognostic mai prost comparativ cu cei ce au numai BPOC.

11. Tratament

Strategiile de tratament farmacologice și non-farmacologice trebuie *individualizate* și ghidate de o multitudine de factori precum: severitatea simptomelor, riscul exacerbărilor, comorbiditățile prezente, nivelul economic, răspunsul la tratament sau capacitatea de a utiliza diferite tipuri de inhalatoare etc.

Obiectivele tratamentului în BPOC vizează reducerea impactului afecțiunii asupra vieții bolnavului atât pe termen scurt cât și pe termen lung.

Reducerea simptomatologiei are ca urmare:

- Ameliorarea simptomelor
- Creşterea capacităţii de efort
- Îmbunătăţirea stării de sănătate

Obiectivul pe termen lung constă în *reducerea riscului* prin*:*

- Ameliorarea funcţiei respiratorii şi reducerea vitezei de declin;
- Prevenirea şi tratamentul exacerbărilor;
- Reducerea mortalităţii;

Componentele tratamentului BPOC sunt

- Reducerea factorilor de risc
- Managementul BPOC stabil
  - Educaţia pacientului
  - Tratament farmacologic, incluzând şi oxigenoterapia de lungă durată
  - Tratament non-farmacologic: reabilitarea pulmonară, chirurgia de rezecţie a volumelor pulmonare (LVRS = Lung Volume Resection Surgery), transplantul pulmonar.
- Managementul exacerbarilor
- Managementul complex al stadiilor severe

Pentru o „gestionare" adecvată a tratamentului bolnavului suferind de BPOC, trebuie ca etapele de evaluare a modalităţilor de tratament, să fie ajustate şi revizuite periodic în mod dinamic şi flexibil, conform schemei prezentate în figura 7.

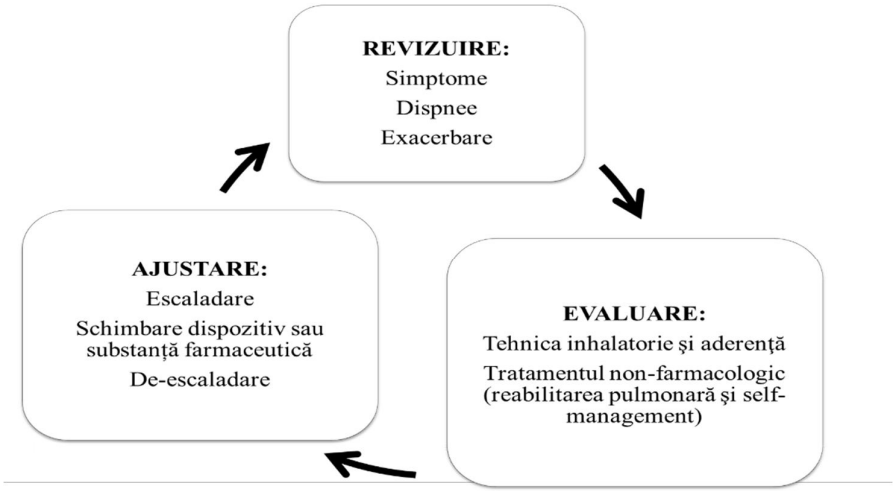


Figura 7. Managementul ciclului de gestionare al pacientului cu BPOC – GOLD 2019

11.1. Reducerea factorilor de risc

Identificarea şi reducerea expunerii la factorii de risc sunt etape importante, în prevenţie şi tratament. Renunţarea la fumat are un impact marcant asupra declinului funcţiei pulmonare fiind capabilă de a modifica „istoria naturală" a BPOC fiind cu atât mai eficientă cu cât se produce mai devreme - ***nivel de evidenţă A.*** Astfel, consilierea asociată sau nu cu terapia farmacologică specifică (substituţia nicotinică, vareniclină, bupropion) reprezintă „sfatul minimal" (programul celor 5 paşi). Rata de succes, însemnând renunţarea definitivă, este de 30-40%. Siguranţa şi eficacitatea ţigărilor electronice în ceea ce priveşte substituţia ţigărilor clasice nu este dovedită ştiinţific. Agenţii aromatizanţi provoacă toxicitate pulmonară atunci când sunt utilizaţi în ţigarete electronice şi alte produse din tutun (diacetil şi 2,3 pentanediol). Aceşti compuşi chimici sunt legaţi de dezvoltarea bronşiolitei obliterante cu boală pulmonară restrictivă – „plămânul de popcorn".

Severitatea manifestărilor pulmonare variază de la o tuse uşoară sau astm, până la dispnee extremă la efort. Alţi factori vizează reducerea sau evitarea poluarii aeriene de interior, rezultată din arderea biomasei, pentru gătit sau încălzit, în încăperi ineficient ventilate, precum şi eliminarea sau reducerea expunerii la locul de muncă.

Vaccinarea antigripală şi cea *antipneumococică*, reprezintă intervenţiile specifice şi eficiente de prevenţie, indiferent de stadiul bolii, pentru exacerbările BPOC (EBA) de cauză virală sau bacteriană.

11.2. Managementul BPOC stabil

a. Educarea pacientului

Instruirea pacientului este o componentă esenţială în desfăşurarea unui tratament eficient. Ea va trebui să includă elemente referitoare la recunoaşterea exacerbărilor, a modificărilor cronice fizice şi psihologice generate de boală, a factorilor de risc, la self-management şi la înţelegerea importanţei aderenţei la tratamentul prescris.

În practica clinică, rata de aderenţă este relativ mică, de aproximativ 10 – 40%. Un număr surprinzător de mare (31%) dintre pacienti, ca şi in astmul bronşic, declară că decid în mod intenţionat să oprească medicaţia dacă se simt bine. *„Aderenţa scăzută la terapia inhalatorie este cauza principală a rezultatelor nesatisfăcătoare înregistrate în tratamentul BPOC*

b. *Tratamentul farmacologic*

Severitatea BPOC în clasificarea actuală (GOLD), ia în considerare atât gradul de obstrucţie (FEV_1) cât şi simptomele şi frecvenţa exacerbărilor (Figura 8). Clasificarea în funcţie de FEV_1 apreciază gradul obstrucţiei bronşice şi are valoare diagnostică, prognostică şi de monitorizare a evoluţiei. Cum prin definiţie FEV_1 scade ireversibil, strategia actuală GOLD recomandă alegerea tratamenului farmacologic doar în funcţie de gradul simptomelor şi riscul de exacerbare; tratamentul farmacologic vizează ameliorarea simptomatologiei, reducerea frecvenţei şi a severitatii exacerbărilor, creşterea toleranţei la efort, toate acestea reflectându-se în îmbunătăţirea calităţii vieţii (***Niveluri de evidenţă B***):

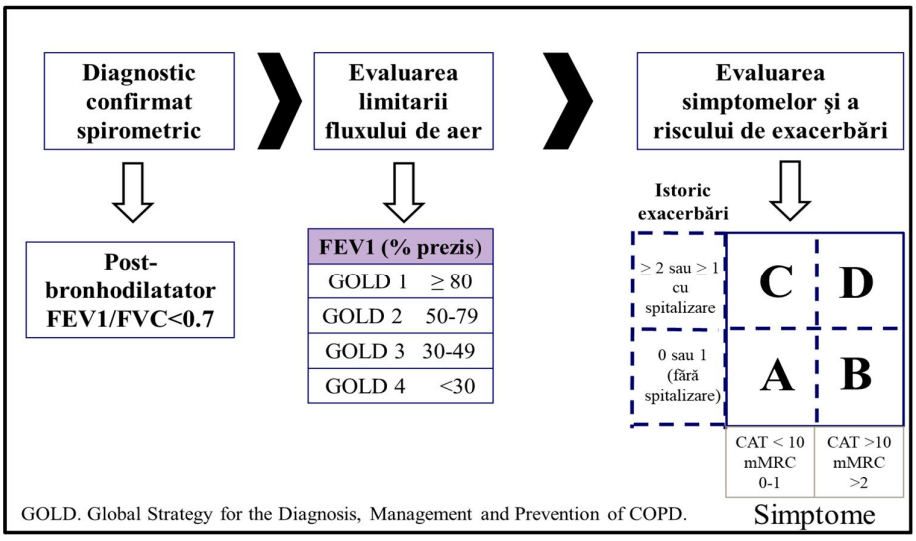


Figura 8. Instrument de evaluare în funcţie de simptomatologie şi riscul de exacerbare

Bronhodilatatoarele (inhalatorii) reprezintă tratamentul de fond al acestei afecţiuni. Acestea reduc dispneea/hiperinflaţia şi cresc capacitatea de efort. Cele mai folosite bronhodilatatoare se împart în 3 clase: β_2-agoniştii adrenergici (de lungă/scurtă durată), anticolinergicele (de lungă/scurtă durată) şi methylxantinele (Teofilinele).

- *β_2 agoniștii de scurtă durată* (BADSA) efectul se instalează rapid 2-5 minute, acționand pe o durată de 2-3 ore (ex.Salbutamol). Sunt recomandate a fi utilizate în tratamentul inhalator la nevoie sau profilactic (înainte de a efectua un efort).

- *β_2 agoniștii de lungă durată* (BADLA) „adevarata medicație de fond în BPOC" acționează pe o perioadă mare de timp (12 ore) și efectul se instalează rapid (ex. Formoterol); *există și β_2 agoniștii cu durată ultralungă*, de 24 ore (ex. Indacaterol).

- *Antimuscarinicele* (AcDSA) au acțiune de scurtă durată 2-3 ore (ex. Ipratropium);

- *Antimuscarinicele* (AcDLA) de lungă durată acționează pe o perioadă de 12 ore (ex. Aclidinium). În ceea ce privește prevenirea exacerbărilor din BPOC și creșterea capacității/rezistența fizică din cursul ședințelor de reabilitare pulmonară, AcDLA s-au dovedit a fi mai eficiente decât BADLA.

- *Methylxantinele* (Teofilinele) sunt bronhodilatatoare mai slabe comparativ cu cel menționate anterior; impun precauții la folosire, având un prag scăzut pentru apariția efectelor secundare. În doze mici însă, au efect antiinflamator, putând ameliora gradul de corticorezistență.

În tabelul 4 sunt prezentate unele dintre cele mai folosite bronhodilatatoare:

Tabel 4. Bronhodilatatoare și combinații de medicamente utilizate în BPOC stabil

Nume	Doză	Efecte adverse
β-agoniști de scurtă durată (BADSA)		
Salbutamol	MDI*: 2 puff-uri 4-6 ore Nebulizare: 2,5 mg 6-8 ore	Palpitații, tremor, anxietate, greață, tahicardie, aritmii, hipertensiune, iritarea gâtului
Terbutalina		
Fenoterol		
β-agoniști de lungă durată (BADLA)		
Salmeterol	DPI**: 1 puff (50 mcg) la 12 ore	Cefalee, infecții ale căilor aeriene superioare, tuse, palpitații, diaree.
Formoterol	DPI: 1puff (9 mcg) la 12 ore	
Indacaterol	1 puff la 24 ore	
Anticolinergice de scurtă durată (AcDSA)		
Ipatropium	MDI: 2 puff-uri 4-6 ore Nebulizare: 0,5 mg 6-8 ore	Xerostomie, tuse, greață/ vomă, diaree, retenție urinară
Anticolinergice de lungă durată(AcDLA)		
Tiotropium	DPI: 1 puff (18 mcg) la 24 ore	ameţeli, dureri de cap, greaţă, răguşeală, candidoză orală,
Combinații de medicamente		
Fenoterol/Ipratropium	MDI: 2 puff-uri de 2-3 ori/zi Nebulizare: 3 ml	Vezi mai sus
Fluticasone/Salmeterol	DPI: 1 puff la 12 ore	Vezi mai sus, plus infecții ale căilor aeriene inferioare
Budesonid/formoterol	DPI 1puff la 12 ore	

*****MDI: *metered dose inhaler* = canistre presurizate cu eliberare de doze fixe
**DPI: *dry powder inhaler* = dispozitiv cu eliberare de pulbere inhalatorie

În stadiul I al bolii se vor folosi la nevoie **bronhodilatotoarele de scurtă sau lungă durată în funcție de gradul dispneei**, iar în stadiile următoare, bronhodilatatorele de lungă durată, în mono terapie sau în diverse asocieri. Asocierea unui al doilea bronhodilatator cu mecanism diferit de acțiune poate îmbunătăți efectul bronhodilatator. Astfel, pacienților aflați pe tratament cu un bronhodilatator și cu dispnee persistentă, li se va adăuga încă un bronhodilatator (*escaladarea* tratamentului). **Combinațiile de bronhodilatatoare** de tip BADSA/AcDSA sau BADLA/AcDLA cresc gradul de bronhodilatare și reduc riscul de exacerbare având un nivel mai scăzut de apariție a efectelor adverse în comparație cu creșterea dozei unui singur bronhodilatator. **Tripla terapie** BADLA+AcDLA+CSI, recent lansată la nivel global se adresează categoriei de risc D, pentru bolnavii cu un nivel crescut al eozinofilelor sanguine >300 celule/μL și cu exacerbări repetate sau cu istoric de astm bronșic.

Corticosteroizii inhalatori (CSI) nu afectează limitarea progresivă a fluxului aerian bronșic, dar reduc frecvența apariției EBA, și ca atare vor ameliora calitatea vieții. Ca urmare, CSI se recomandă a se asocia când declinul funcțional este avansat (FEV_1 < 50%) și la pacienții cu ACO, eozinofilie sau cu EBA. Se vor administra numai în asociere cu bronhodilatatoarele de lungă durată, și în doze ce nu depășesc echivalentul a 1000 micrograme beclometazonă/zi, sub forma combinațiilor în uz: salmeterol/fluticazonă sau formoterol/bedesonidă.

Modalitățile de administrare singulară sau asociată a bronhodilatatoarelor cu CSI este redată în figura 9:

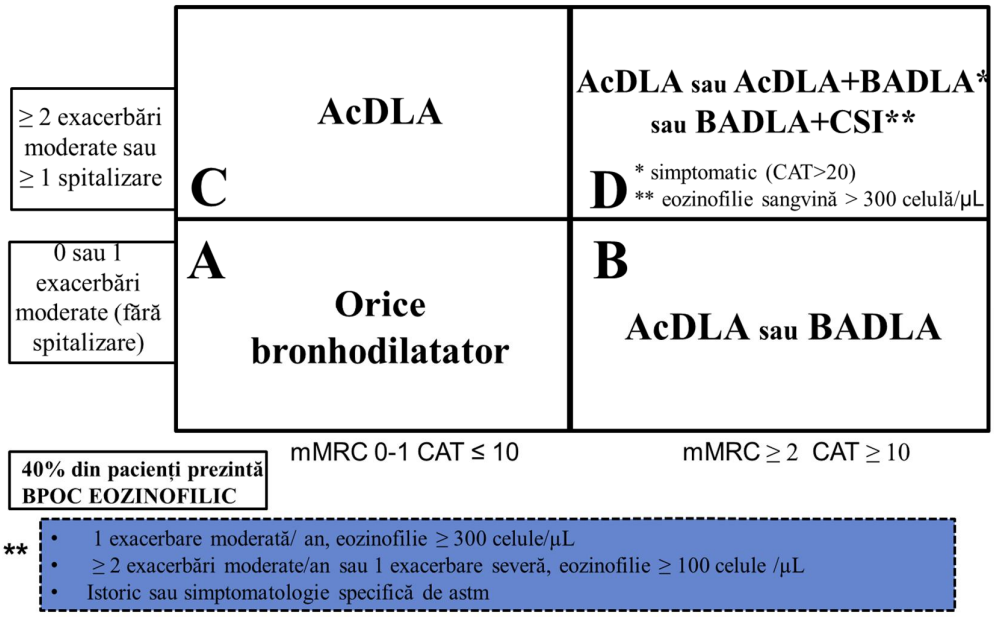


Figura 9. Managementul BPOC stabil; terapia farmacologica; GOLD 2019

Efectele secundare benigne ale CSI sunt reprezentate de candidoza orală, disfonie și apariția echimozelor. Riscul de a dezvolta condiții lezionale serioase reprezentate de pneumonie, osteoporoză, diabet zaharat crește corelat cu doza de CSI și cu durata de administrare.

Corticoizii orali se vor folosi doar în tratamentul EBA, în rest nu aduc beneficii, din contră, pot avea efecte sistemice adverse semnificative.

Dacă tripla terapie nu aduce beneficii (rata exacerbărilor nu se reduce și intensitatea dispneei nu scade), este recomandată revizuirea tratamentului și investigarea prezenței bronșiectaziilor, sau a altor condiții favorizante (status proinflamator, fumător activ etc.) și alegerea unei scheme de tratament țintite (figura 10).

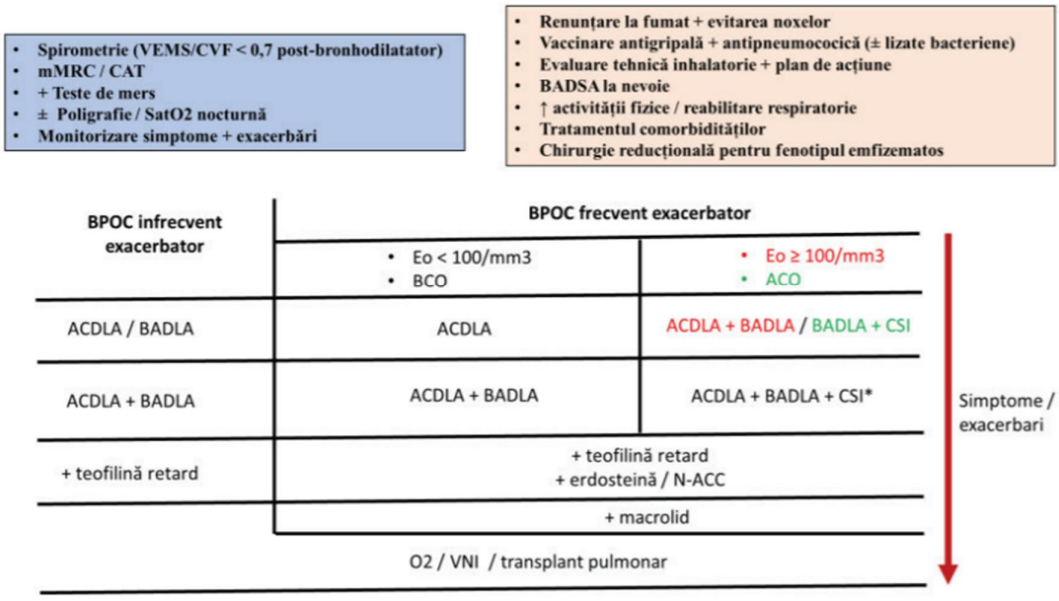


Figura 10. Algoritm de tratament al BPOC în etapa de monitorizare

Recomandări de diagnostic și tratament în Bronhopneumopatia Obstructivă Cronică, Ed. Medicală, 2019 Disponibil la: https://srp.ro/ghiduri

Oxigenoterapia de lungă durată (OLD)

Administrarea de oxigen este singura terapie farmacologica demonstrată care descrește rata mortalității. La bolnavii hipoxemici, oxigenoterapia îmbunătățește capacitatea mentală și de efort. OLD este indicată la pacienții BPOC la care se constată:

- $PaO_2 \leq 55$ mmHg sau $SaO_2 \leq 88\%$, cu sau fără hipercapnie;
- $PaO_2 \leq 60$ mmHg sau $SaO_2 \leq 88\%$ și semne de hipertensiune pulmonară, policitemie (hematocrit > 55%) sau insuficiență cardiacă.

O dată determinată concentrația gazelor sanguine în repaus, și verificarea corespondenței PaO_2-SaO_2 se instituie OLD. Ulterior, se va titra necersarul de O_2. Nevoia de O_2 stabilită în repaus va trebui crescută la efort și în timpul somnului cu 1 L/min. Pentru a fi eficientă OLD necesită o durată de administrare minim 16 ore/zi.

Antibioterapia: Macrolidele.

Administrarea de macrolide în cantitate de 250-500 mg/zi în regim de 3 ori/săptămână reduc exacerbările în BPOC. Azitromicina și eritromicina, sunt folosite și pentru proprietățiile antiinflamatorii și imunomodulante. Desigur, pacienții cu BPOC sunt frecvent colonizați cu potențiali patogeni, iar alegerea antibioticului trebuie sa fie bazată pe antibiogramă și pe starea clinică a pacientului.

Altele medicații. Pacienții care expectorează sputa vâscoasă și înregistrează EBA repetate pot beneficia de mucolitice (erdosteină, carbocisteină) și inhibitori de fosfodiesterază-4 (roflumilast). De administrarea intravenoasă de alfa1-antitripsină pot beneficia pacienții cu deficit de alfa1-antitripsină.

c. Tratamentul non-farmacologic

Reabilitarea pulmonară se inițiază încă din stadiul 2 (GOLD B) și este înglobată în tratamentul standard de calitate. Fundamentul reabilitării este reprezentat de însușirea tehnicilor de respirație diafragmatică și cu buzele strânse („pursed-lipped breathing"). Programul de reabilitare este o intervenție multidisciplinară. Acesta cuprinde antrenamentul fizic (exerciții de anduranță și de forță), programe de educație, intervenție nutrițională, terapie psihologică și dezvoltarea individualizată a unor strategii de conservare a energiei.

Se recomandă ca programele de reabilitare să înceapă în spital (in-patient program), cu menținerea și exersarea la domiciliu a tehnicilor învațate în spital, cu revenirea periodică la spital/centru pentru continuarea altor sesiuni (out-patient program). Durata unui program este de minim 2 luni, cu revenirea periodică în centru, vizând ca *bolnavul să-și însușească un nou stil de viață* (evitarea factorilor de risc, practicarea activității fizice zilnice cât mai îndelugat, în care noul patern respirator să devină un stereotip reflex, practicând strategii de conservare a energiei).

Chirurgia de rezecție a volumelor pulmonare și a tehnicilor bronhoscopice invazive, pot conferi o mai bună calitate a vieții. Astfel, se practică intervenții video-asistate de reducere a volumelor pulmonare la pacienții cu emfizem masiv localizat doar în lobii superiori bilateral sau bulectomie toracoscopică la bolnavii cu bule de emfizem mari care produc compresiune. Se mai pot implanta valve uni-direcționale pe cale endoscopică pentru reducerea hiperinflației din emfizemul localizat sau dispozitive metalice tip „coils" în emfizeuml difuz sever.

Transplantul pulmonar în cazuri de BPOC sever poate îmbunătăți calitatea vieții și capacitatea funcțională. Recomandarea pentru transplant include bolnavi cu formă accelerat progresivă, care nu se pretează la intervențiile chirurgicale sau endoscopice pentru reducerea volumului pulmonar (FEV_1 < 15% cu trei sau mai multe exacerbări severe în ultima perioadă și cu insuficiență respiratorie acută hipercapnică sau hipertensiune pulmonară).

Terapiile demonstrate a fi eficiente ***(evidence-based)*** în creșterea duratei de supraviețuire sunt:

- Renunțarea la fumat;
- Oxigenoterapia pe termen lung (>15 ore pe zi), la pacienții hipoxemici în repaus;
- Ventilația mecanică non-invazivă (VNI) - la pacienții cu insuficiență respiratorie acută sau cronică;
- Reducerea volumelor pulmonare - pentru pacienții cu emfizem de lob superior și capacitate de efort mult redusă.

11.3. Managementul exacerbărilor

Exacerbarea (EBA) se definește prin intensificarea acută a simptomatologiei (volumul expectorat crește, sputa devine purulentă, virează culoarea și/sau devine fetidă, dispneea se agravează), iar inflamația de la nivelul căilor aeriene se accentuează.

Exacerbările sunt evenimente puternic debilitante pentru bolnav (prin înrăutățirea hipoxemiei, creșterea rezistenței la fluxul aeric și consecutiv a efortului pentru a respira – lucrul mecanic al musculaturii respiratorii, creșterea hipercarbiei, hipertensiune pulmonară), iar repetiția lor frecventă precum și gradul de severitate alterează prognosticul: astfel, mortalitatea intraspitalicească este de circa 10%, iar 30 - 40% decedează în anul următor acesteia. Infecțiile viro-bacteriene de tract respirator, poluarea aerică, pneumoniile, trombembolismul pulmonar, pneumotoracele, utilizarea inadecvată a sedativelor sau a beta-blocanților, insuficiența cardiacă, sau aritmiile sunt factori importanți la constituirea EBA.

În funcție de nivelul de gravitate, EBA poate fi tratată, fie de medicul de familie, fie la nivel de spital/secție de terapie intensivă.

Criterii care impun spitalizarea: formă severă (stadiul 4 GOLD D) cu simptomatologie intensă, agravarea dispneei de repaus, creșterea frecvenței respiratorii, scăderea vigilenței până la somnolență, insuficiență respiratorie acută (SaO_2 < 90%), cianoză agravată sau nou instalată, semne de insuficiență cardiacă dreaptă (edeme gambiere, hepatomegalie, turgescență jugulară), vârstă înaintată, exacerbări frecvente, absența suportului la domiciliu sau comorbidități semnificative.

Criteriile de spitalizare în secțiile de terapie intensivă: tahipnee (> 30/min) sau bradipnee (< 14/min) asociate cu hipoxemie (PaO2 < 55% mmHg) sau hipercapnie (PaCO2 > 45%) și acidoză respiratorie (pH < 35); respirație paradoxală abdominală, utilizarea musculaturii respiratorii accesorii, tahicardie (>110/min), instabilitate hemodinamică, aritmii, insuficiență cardiacă NYHA III/IV sau tulburari de conștiență.

Se va administra oxigeno-terapie cu debit mare (până la 60L/min) pentru a menține o SaO2 > 90% (se va monitoriza prin repetarea gazometriei la 30-60 min). Concomitent se va trece la administrarea de bronhodilatatoare BADSA ± ACDSA± CSI (***nivel de evidență A***), glucocorticoizi sistemici (***nivel de evidență A***) și antibioterapie conform ABG (***nivel de evidență B***) conform datelor oferite de tabelul 5.

Tabel 5. Farmacoterapia exacerbării BPOC-ului (*factori de risc: vârstă ≥ 65ani, comorbidități prezente, FEV_1 < 50%, > 3 exacerbări/an, terapie cu antibiotic în ultimele 3 luni).

Nume	**Doză**	**Observații**
Salbutamol	MDI: 2 puff-uri 1-4 ore Nebulizare: 2,5 mg 1-4 ore	De preferat administrarea prin spacer sau nebulizare. Se poate combina administrare Salbutamolui cu cea de Ipratropium per os sau IV
Ipratropium	MDI: 2 puff-uri 4ore Nebulizare: 0,5 mg 4 ore	
Prednison	30-40 mg 7-10 zile	
Antibiotice		
Caracteristici pacient	**Germeni patogeni**	**Antibiotic** (unul din următoarele, 3-7 zile)
Fără factori de risc (inclusiv fără germeni rezistenți)	*Haemophilus influenza* *Streptoccocus pneumonia* *Moraxella catarrhalis*	Macrolide, cefalosporine de generația III, Doxiciclină, Trimetoprim / sulfametoxazol,
Cu factori de risc*	Toate cele de mai sus plus germeni gram – negativi, Inclusiv *Pseudomonas*	Fluorochinolone sau β-lactam

VNI este metoda de elecție în tratamentul bolnavilor cu BPOC care prezintă insuficiență respiratorie acută cu hipercapnie din timpul exacerbărilor care nu răspune la tratament medicamentos. VNI îmbunătățește schimbul de gaze, scade necesitatea de intubare ușurând încărcarea mușchilor respiratori, îmbunătățește supraviețuirea și scade durata de spitalizare (***nivel de evidență A***). Criteriile de escaladare a VNI sunt cele din tabelul 6.

Tabel 6. Indicațiile și contraindicațiile VNI în exacerbarea BPOC.

Indicații	**Contraindicații**
Dispnee moderat/severă cu evidențierea afectării respiratorii Acidoză respiratorie acută cu pH ≤ 7,35 și/sau PaCO2 > 45 mmHg (6.0kPa) Frecvență respiratorie > 35/min	Stop respirator Instabilitate hemodinamică Alterarea statusului mental Risc crescut de aspirație Secreții vâscoase și abundente Operații recente faciale sau gastro-esofagiene Traumă/injuriu cu deformare cranio-facială Arsuri Obezitate morbidă

Echilibrul hidro-electrolitic și starea de nutriție se vor monitoriza concomitent. Se vor administra anticoagulante în cazul prezenței cordului pulmonar embolic, a hipertensiunii pulmonare, etc. O atenție sporită necesită identificarea și tratarea comorbidităților asociate (insuficiența cardiacă, aritmii), deoarece acestea conduc la o mortalitate intraspitalicească de peste 10%.

11.4. Managementul complex al stadiilor severe

Practicarea strategiilor de conservare a energiei şi self-managementul sunt indispensabile.

Comorbiditatile şi manifestările sistemice pot influenţa mortalitatea şi spitalizările, iar existenţa lor trebuie investigată de rutină; atunci cand sunt depistate, se va institui tratamentul specific conform standardelor uzuale, indiferent de prezenţa BPOC. Nu există un consens unanim că transplantul pulmonar ar aduce beneficii consistente asupra ratei de supravieţuire.

În final, intervenţia medicinei paliative devine o necesitate, iar stabilirea directivelor finale de asistenţă se face împreună cu bolnavul.

12. Evoluţie şi prognostic

Evoluţia severităţii în BPOC este determinată de gradul dispneei, amploarea sindromului obstructiv, hipoxemia şi suprainfecţia cu bacterii rezistente. Prezenţa simptomelor matinale se asociază cu risc mai mare de apariţie a exacerbărilor, şi cu diminuarea activităţii fizice zilnice (39% dintre pacienţii cu BPOC prezintă simptomatologie matinală).

Factori care pot influenţa favorabil prognosticul BPOC: sistarea fumatului cât şi a expunerii la fumat pasiv, medicamentaţia (bronhodilatatoare, antiinflamatoare, antioxidanţi), oxigenoterapia de lungă durată (OLD) şi participarea la programe de reabilitare pulmonară.

Factori care agraveaza prognosticul BPOC: FEV_1 mult scazut (< 30%)*;* prezenţa insuficienţei respiratorii, HTP şi insuficienţa cordului drept, EBA frecvente.

Complicaţii: exacerbările, neoplazie pulmonară, pneumotorace, hipertensiune pulmonară şi insuficienţa cordului drept finalizată în CPC, tulburări de somn, poliglobulia, accidentele tromboembolice pulmonare, deficit cognitiv, etc

Există o mare *variabilitate individuală* corelabilă cu fenotipul respectiv (clinic, funcţional, radiologic), comorbidităţile asociate, vârstă, complianţa la tratament, calitatea şi promptitudinea tratamentului administrat etc.

Evaluarea prognosticului se poate face prin scoruri compozite (analizarea de variabile multiple), din care cel mai folosit este indicele BODE (B = body mass index, O = obstruction – FEV_1, D = dispnoea – apreciată prin scala mMRC, E = exercise, estimat prin distanţa parcursă la testul de mers timp de 6 minute) (tabelul 7).

Tabel 7. Indicele compozit BODE

	Punctaj			
Variabile	**0**	**1**	**2**	**3**
FEV_1	≥65	50-64	39-49	≤ 35
6MWT	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Scala MRC	0-1	2	3	4-5
IMC	> 21	≤ 21		

Valorile mari (8-10) indică un risc mai mare de deces (80% în următoarele 28 de luni), valorile mici (0-3) indică un prognostic favorabil.

Conform unui amplu studiu în domeniu (TORCH), cauzele de mortalitate sunt de natură respiratorie (35%), cardio-vasculară (27%), neoplazice (21%), altele (10%), necunoscute (7%).

13. Monitorizare

În cadrul unei monitorizări eficiente a bolnavului cu BPOC, trebuie stabilit un proces de educare terapeutică în cadrul căruia se va stabili un plan de acţiune cu prevenirea şi identificarea precoce al EBA. Astfel, frecvenţa spitalizărilor va fi redusă. Evaluarea tehnicii inhalatorii corecte trebuie apreciată la fiecare vizită. Urmărirea în de aproape (vizite la 3 luni) a bolnavului permite o revizuire a planurilor de acţiune şi o oportunitate de a face eventuale schimbări în schema terapeutică cu revizuirea a funcţiei pulmonare (spirometrie, pulsoximetrie, test de mers 6 minute) şi prin urmărirea evoluţiei simptomelor şi a capacităţii de efort, a percepţiei individuale şi a calităţii vietii.

Bibliografie

1. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți, sub redacția Voicu Tudorache, Editura Mirton 2013.
2. The Washington manual of medical therapeutics, 33rd edition, 2010, Chronic obstructive pulmonary disease, pg. 272-282
3. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed., 2010 Saunders, Elsevier
4. MacNee W, ZuWallack R.L., Keenan J., Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease., Professional Communication. Inc., 2007
5. http://www.srp.ro/GOLD-Global-Initiative-for-Chronic-Obstructive-Lung-Disease-120.htm
6. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
7. Ali, J., W.R. Summer and M.G. Levitzky (eds.), Pulmonary Pathophysiology, 3rd Ed, *McGraw-Hill, New York* 296 pp., 2010.
8. Tudor Sbenghe, Recuperarea Medicala a Bolnavilor Respiratori, Ed. Medicala 1983
9. Oxford handbook of Clinical Medicine, eighth edition, 2010., Chronic obstructive disease., pg. 176-178
10. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bartolome R. Celli et al. N Engl J Med 2004; 350:1005-101
11. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. The TORCH Study Group (J. Vestbo) Eur Respir J 2004; 24: 206–210.
12. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda, E. Sala, J. Pons, X. Busquets. Eur Respir J 2003; 21: 347–360
13. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Lancet Respir Med. 2017 Sep; 5(9):691-706.
14. Tudorache V, Oancea C, Mlădinescu OF., Clinical relevance of maximal inspiratory pressure: determination in COPD exacerbation., Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 May 6;5:119-23.
15. Lowie E G W Vanfleteren, Martijn A Spruit, Emiel F M Wouters, Frits M E Franssen., Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs., *Lancet Respir Med* 2016., Published online June 2, 2016
16. Kaur, Gurjot, Muthumalage, Thivanka, Rahman, Irfan, Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products.Toxicology Letters https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.02.025
17. Debra Vincent, Adolescent use of electronic nicotine delivery systems, The Nurse Practitioner • March 2018
18. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/dlm_uploads/2016/04/GOLD_Pocket_Romanian.pdf
19. Voica Sorina Alina, Relaţia dintre riscul de căderi şi fenotipul BPOC la populaţia vârstnică,UMFT

9. CORDUL PULMONAR CRONIC

Voicu Tudorache, Camil Mihuța

1. Definiție

Cordul pulmonar cronic (CPC) apare în cadrul unor boli care afectează funcţia şi/sau structura plămânilor, fiind definit prin hipertrofia şi dilatarea ventriculului drept, din cauza hipertensiunii pulmonare (HTP). Excepție fac situaţiile când aceste alterări pulmonare sunt consecința bolilor cordului stâng sau a cardiopatiilor congenitale.

Elementul central de definire și de diagnostic al CPC este hipertrofia ventriculului drept (HVD). Aceasta este un fenomen adaptativ față de creşterea cronică a presiunii în artera pulmonară, care se instalează lent. Când VD hipertrofiat nu mai poate compensa creşterea postsarcinii, acesta se dilată determinând tabloul clinic de insuficiență cardiacă dreaptă. O presiune medie în artera pulmonară (PAPm) mai mare de 25 mmHg în repaus sau peste 30 mmHg la efort definește HTP. Cauzele şi mecanismele generatoare de HTP sunt foarte variate:

Tabel 1. Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare (Dana Point, 2013)

1. Hipertensiunea arterială pulmonară
1.1 Idiopatică
1.2 Ereditară
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, endoglin (+/- telangiectazie hemoragică ereditară), SMAD9, CAV1
1.2.3 Necunoscută
1.3 Indusă de medicamente/toxine
1.4 Asociată cu:
1.4.1 Boli ale ţesutului conjunctiv
1.4.2 Infecţie HIV
1.4.3 Hipertensiune portală
1.4.4 Boli cardiace congenitale
1.4.5 Schistosomiază
1'. Boala pulmonară venoocluzivă şi/sau hemangiomatoza capilară pulmonară
1''. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
2. Hipertensiunea pulmonară cauzată de disfuncţia inimii stângi
2.1 Disfuncţie sistolică
2.2 Disfuncţie diastolică
2.3 Boala valvulară
2.4 Cardiomiopatia congenitală sau dobândită cu obstrucţie la nivelul tractului de ejecţie a ventriculului stâng
3. Hipertensiune pulmonară cauzată de afecţiunile pulmonare şi/sau hipoxiei
3.1 Boala pulmonară cronică obstructivă
3.2 Boală pulmonară interstiţială
3.3 Alte boli pulmonare cu afectare mixtă restrictivă şi obstructivă
3.4 Tulburări ale respiraţiei în relaţie cu somnul
3.5 Disfuncţii cu hipoventilaţie alveolară
3.6 Expunere cronică la condiţii de mare altitudine
3.7 Anomalii de dezvoltare
4. Hipertensiunea pulmonară din tromboembolismul cronic
5. HTP cu mecanisme de producere neclare +/- multifactoriale
5.1 Afectări hematologice: mieloproliferative, splenectomie, anemie cronică hemolitică
5.2 Afecţiuni sistemice: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, limfangioleiomiomatoză, neurofibromatoză, vasculite
5.3 Tulburări metabolice: boala de stocare a glicogenului, boala Gaucher, disfuncţii tiroidiene
5.4 Alte cauze: obstrucţii tumorale, fibroză, mediastinite, insuficienţă renală cronică

2. Epidemiologie

Prevalența CPC este strâns legată de aceea a principalelor patologii cauzatoare. Bolile obstructive cronice, în special BPOC și astmul sever sau cronic însumează peste 70% din cauzele de CPC, urmate de bronșiectazii, trombembolismul pulmonar cronic, boli interstițiale pulmonare și pneumoconioze. Datele exacte pentru precizarea prevalenței sunt greu de estimat deoarece definiția CPC este centrată pe identificarea hipertrofiei de ventricul drept. OMS estimează că 14% din bolnavii cu BPOC prezintă HTP secundară.

Deși prevalența BPOC în SUA este de aproximativ 15 milioane, prevalența exactă a CPC este dificil de determinat, deoarece examenul fizic și testele de rutină sunt relativ insensibile pentru detectarea hipertensiunii pulmonare și a disfuncției ventriculului drept. Aproximativ 50% din bolnavii cu BPOC decedați în SUA prezintă semne de HVD la examenul necroptic.

3. Etiologie

Etiologia cea mai frecventă a CPC este reprezentată de boli ale parenchimului pulmonar și ale căilor aeriene intratoracice. Mecanismul principal îl reprezintă dezvoltarea HTP prin vasoconstricție hipoxică.

Un grup heterogen de boli cauzatoare de CPC este reprezentat de *bolile neuromusculare*, *afectări ale cutiei toracice* (cifoscolioza) și *tulburări ale centrului de control al respirației*. Factorul comun în aceste patologii este hipoventilația pulmonară cu plămân normal, care conduce la instalarea lent progresivă și ireversibilă a HTP prin mecanism hipoxic și CPC.

Mai frecvente și tot mai precis diagnosticate în prezent, sunt bolile interstițiale fibrozante și bolile granulomatoase, care totalizează 15% din cauzele de CPC. Acestea afectează structura alveolară și interstițiul pulmonar generând pierdere de capilare pulmonare și suprafață de schimb. În scleroza sistemică mecanismul principal de producere a HTP este reprezentat de obliterarea vaselor pulmonare prin vasculită.

De interes în cadrul Clasificării Dana Point 2013 (Tabelul 1) este **Grupul 3** unde *Hipertensiunea pulmonară este datorată afecțiunilor pulmonare și/sau hipoxiei* (Tabelul 2).

Tabel 2. Patologia sistemului respirator asociată cu HTP. Grupul 3 al clasificării Dana Point 2013

Boli pulmonare obstructive
BPOC
Astm (cu obstructie aeriană ireversibilă)
Fibroză chistică
Bronşiectazii
Bronşiolită obliterantă
Boli pulmonare restrictive
Boli neuromusculare: scleroză laterală amiotrofică, miopatii, miastenia gravis, polimiozita
Cifoscolioza
Toracoplastia
Sarcoidoza
Fibroza pleurală extinsă
Boli fibrotice idiopatice
Colagenoze
Pneumoconioze
Alveolita alergică extrinsecă
Insuficienţă respiratorie de origine centrală
Sindromul de hipoventilaţie idiopatică
Sindromul de obezitate- hipoventilaţie
Sindromul de apnee în somn

4. Fiziopatologie

Cordul pulmonar cronic se constituie printr-o varietate de mecanisme care alterează hemodinamica pulmonară şi funcţia ventriculului drept.

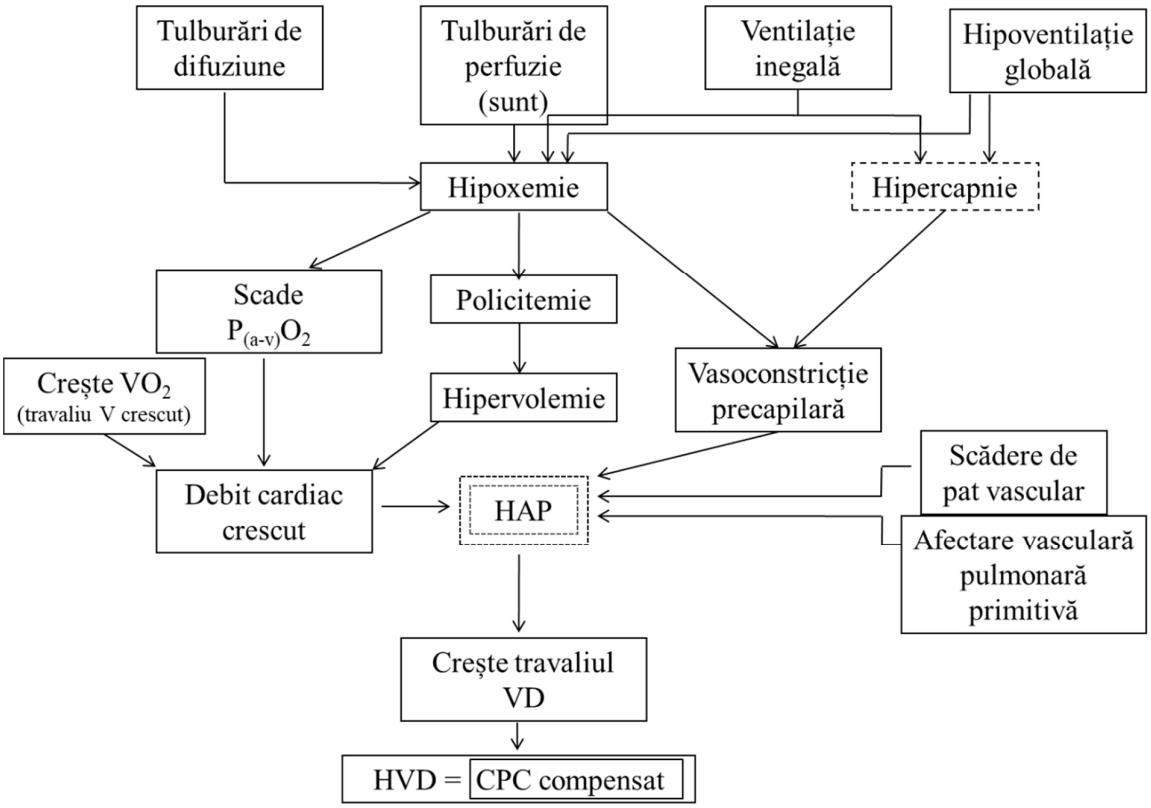


Figura 1. Mecanismele de constituire a anomaliilor schimburilor gazoase (Tudor Sbenghe).

Vasoconstricţia pulmonară hipoxică, inflamaţia cronică din peretele arterial pulmonar şi reducerea anatomică a patului vascular pulmonar sunt principalele mecanisme prin care se produce creşterea cronică a presiunii arteriale pulmonare şi a rezistenţei vasculare pulmonare.

Un mecanism patogenetic hipertensiv important în bolile pulmonare obstructive cronice, deformările toracice, bolile neuromusculare şi bolile pulmonare interstiţiale este hipoxia alveolară care induce o vasoconstricţie şi hipertrofia mediei în arterele pulmonare terminale. Nivelul HTP se corelează în special cu gradul hipoxiei şi al afectării pulmonare.

În regiunile hipoxice pulmonare, apare ca mecanism homeostatic vasoconstrocţia locală pulmonară, care reduce fluxul sanguin în regiunile hipoventilate, determinând şuntarea către regiunile cu ventilaţie adecvată. Hipoxia alveolară acută determină răspuns presor direct pe celulele musculare netede arteriolare (efect rapid şi reversibil la normalizarea SaO_2), în timp ce hipoxia cronică activează factori de transcriere genică şi induce eliberarea de mediatori (prostaglandine, bradikinina, tromboxani, factori de creştere celulară) stimulând proliferarea celulelor musculare netede. Fenomenele inflamatorii cronice din peretele arterial şi hipoxia cronică agravează disfuncţia endotelială cu vasoconstricţie persistentă. Bolile pulmonare interstiţiale produc modificări ale peretelui alveolar, ţesutului perialveolar şi afectarea vascularizaţiei pulmonare prin injuria celulelor endoteliale şi distrucţia de vase pulmonare ca rezultat al fibrozei şi distrucţiei parenchimului. În bolile obstructive, inflamaţia joacă un rol important în creşterea rezistenţei vasculare pulmonare. În cursul infecţiilor intercurente, presiunea arterială pulmonară se agravează cu decompensarea cordului drept.

În emfizem şi în bolile interstiţiale pulmonare patul vascular pulmonar se reduce, dar nu este suficient pentru a determina HTP. Totuşi, reducerea patului vascular pulmonar în combinaţie cu hipoxia şi inflamaţia, poate genera HTP. Hipertrofia de ventricul drept este consecinţa presiunii ridicate cronice, iar în stadii mai avansate, secundar agravării HTP, apar semne şi simptome de insuficienţă ventriculară dreaptă.

5. Manifestări clinice

Tabloul clinic cuprinde un pachet de simptome şi semne generate de boala pulmonară de bază cauzatoare de HTP la care se adaugă sindromul de HTP şi modificări cardiace cu sau fără semne de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Semnele şi simptomele se instalează insidios, fără specificitate, fiind comune multor stări patologice cardiopulmonare. Astfel, diagnosticul clinic al sindromului de HTP necesită un index înalt de suspiciune, fiind manifestat doar la valori presionale foarte înalte. Asocierea dispneei de efort, a sincopei de efort şi a durerilor precordiale poate sugera prezenţa HTP.

Dispneea este simptomul cel mai frecvent. *Sincopa*, de obicei la efort, reflectă incapacitatea VD de a creşte debitul, din cauza rezistenţei vasculare pulmonare crescute. *Durerea toracică* (angina arterială pulmonară) este o durere angina-like, care nu cedează în repaus sau la administrarea de nitroglicerină, fiind cu durată mai lungă. Aceasta se datorează ischemiei relative de ventricul drept (diminuarea relativă a perfuziei coronariene, în condiţii de anatomie vasculară normală, a unui VD dilatat şi hipertrofiat). *Hemoptizia* poate apărea în urma unei efort de tuse datorită rupturii pereţilor arteriolelor şi al capilarelor pulmonare dilatate, indiferent de etiologia HTP cronice. *Tusea* uscată şi *disfonia* prin compresia nervului laringeu de către artera pulmonară dilatată pot fi prezente. Uneori, prima manifestare a unei HTP poate fi moartea subită.

Cele mai caracteristice elemente ale instalării CPC din punct de vedere clinic sunt modificările cardiace ca urmare a HTP. Insuficienţa cardiacă dreaptă reprezintă elementul central. Sunt prezente semne de congestie venoasă sistemică: hepatomegalie, jugulare turgescente, edeme periferice, ascită. Extremităţile sunt calde, datorită vasodilataţiei periferice, cauzate de hipercapnie.

La examenul clinic se decelează semne de hipertrofie şi dilataţie a VD: pulsaţii parasternale stângi sau subxifoidiene, accentuarea zgomotului II în focarul pulmonarei, eventual cu dedublare inspiratorie, suflu diastolic de insuficienţă pulmonară (suflu Graham-Steel) sau suflu sistolic de insuficienţă tricuspidiană funcţională.

Ritmul cardiac este sinusal şi tahicardic; pot apărea extrasistole şi tahiaritmii supraventriculare în prezenţa insuficienţei respiratorii.

În faza de decompensare cardiacă dispneea se accentuează, se instalează staza în marea circulaţie, extremităţile devin cianotice şi reci prin reducerea fluxului sanguin periferic sau prin hipoxemie şi apare galopul xifoidian. În formele decompensate grav se poate instala anasarca.

6. Explorări paraclinice

Investigaţiile paraclinice sunt necesare pentru a stabili diagnosticul pozitiv, etiologic şi funcţional al CPC, evidenţiind afectarea cordului drept în prezenţa HTP.

6.1. Radiografia toracică standard

Obiectivează modificările sugestive pentru diagnosticul etiologic: a. Modificări ale arterelor pulmonare centrale; b. Cordului; c. Parenchimului pulmonar.

a. Modificări ale vaselor pulmonare

Se remarcă dilatarea arterelor pulmonare (trunchiul principal şi arterele hilare) în contrast cu atenuarea vascularizaţiei periferice, cu aspect de oligohemie periferică sau „retezare" a vaselor distale în HTP severă. În porţiunea superioară arcul mijlociu cardiac stâng (golful pulmonarei) poate fi bombat, din cauza dilataţiei trunchiului arterei pulmonare.

Prezenţa CPC la pacienţii cu BPOC a fost asociată cu un diametru > 18 mm al arterei pulmonare drepte descendente (Figura 2).

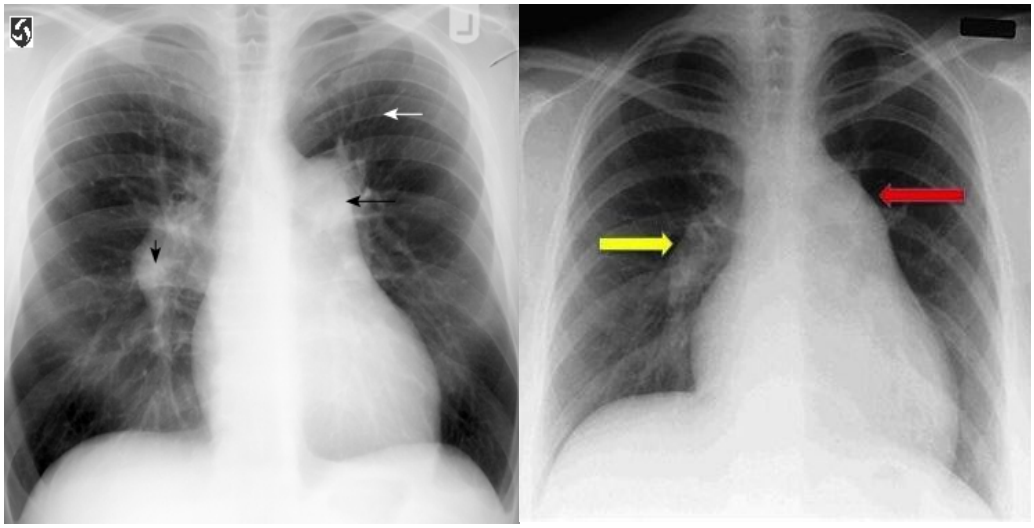


Figura 2. Modificări ale vaselor pulmonare cu artere pulmonare marite în volum

b. Modificări ale cordului

În incidenţă postero-anterioară cordul poate să apară global mărit prin hipertrofia şi dilataţia cordului drept, cu bombarea arcului inferior drept. În incidenţă laterală silueta cardiacă este deplasată anterior cu ocuparea spaţiului clar retrosternal.

c. Modificări ale parenchimului pulmonar

În BPOC (cea mai frecventă etiologie a CPC) se decelează hiperinflaţie pulmonară, bule de emfizem, opacităţi reticulare şi/sau desen pulmonar accentuat.

Pentru bolile intrestiţiale difuze sau granulomatoase sunt caracteristice imaginile reticulonodulare sau reticulare difuze, predominant perihilar sau în câmpurile inferioare; opacităţi lineare dispuse bilateral bazal; plămân „în fagure de miere".

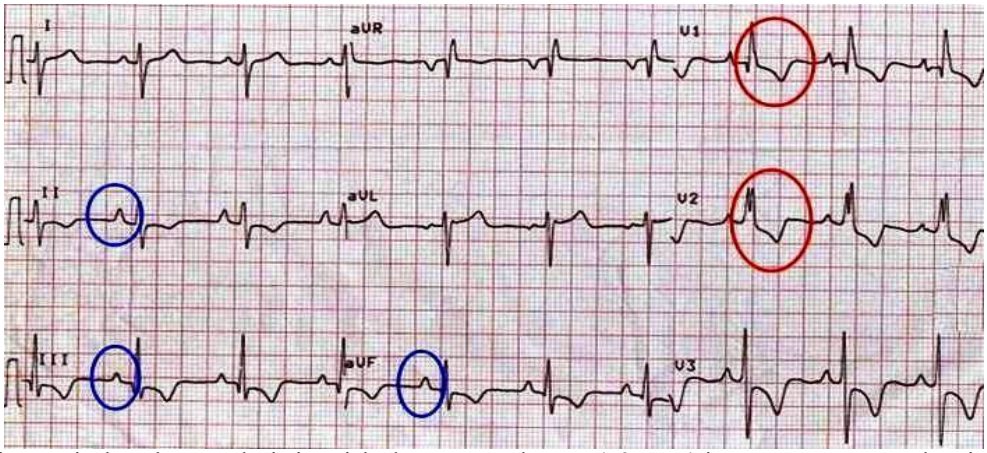
6.2. Electrocardiograma

Diagnosticul de CPC poate fi considerat precizat (specificitate aproape 100%) în prezenţa semnelor ECG de suprasolicitare prin presiune a cordului drept (HVD şi HAD).

HVD este manifestată ECG doar în stadiile avansate, atunci când vectorii electrici ai VD depăşesc în mărime pe cei ai VS; astfel, se poate explica sensibilitatea scăzută a examenului electrocardiografic, doar 30% din HVD demonstrate morfopatologic au criterii ECG. Absenţa modificărilor specifice afectării cordului drept nu exclude prezenţa CPC, aspectul ECG putând rămâne normal până în stadiile avansate de boală.

Aritmiile ventriculare complexe sau tahiaritmiile supraventriculare sunt consecinţa modificărilor gazelor sanguine, a hipopotasemiei sau a supradozajelor medicamentoase (digitalice, teofiline, simpatomimetice).

O serie de elemente pot influenţa aspectul ECG: presiunea arterei pulmonare, gazele sanguine, ischemia miocardică şi tulburările metabolice asociate. În BPOC, modificarea poziţiei cordului prin hiperinflaţia pulmonară atenuează semnele supraîncărcării VD.



Hipertrofie ventriculară dreaptă, deviație axială dreaptă; P pulmonar (>2,5mm) in DII, DIII, aVF; unda T inversată în derivațiile precordiale drepte (V1, V2); BRD minor sau major; diverse tulburări de ritm

Figura 3. Semne clasice de HTP pe ECG.

Imagine disponibilă la http://www.health-tutor.com/right-ventricular-overload-ecg.htm

Tabel 3. Modificările electrocardiografice în cordul pulmonar cronic

Criterii ECG pentru CPC fără BPOC

1. Deviaţia AQRS la dreapta ≥ 110
2. Raport R/S în $V_1 \geq 1$
3. Raport R/S în $V_6 \leq 1$
4. Rotaţia orară a axei electrice
5. Aspect de P pulmonar
6. Aspect S_1Q_3 sau $S_1S_2S_3$
7. Voltaj normal QRS

Oricare din primele 3 criterii sunt suficiente pentru a ridica suspiciunea de HVD. Diagnosticul devine mai sigur dacă sunt prezente 2 sau mai multe criterii. Ultimele 4 criterii se întâlnesc mai frecvent în CPC secundar hipoventilaţiei alveolare primare, bolilor interstiţiale pulmonare sau bolilor vasculare pulmonare.

Criterii ECG pentru CPC cu BPOC

1. Unde P izoelectrice în D_I sau deviaţia la dreapta a axului AP
2. Aspect de P pulmonar (creşterea amplitudinii undei P în $D_{II}D_{III}$AVF)
3. Tendinţa la deviere a AQRS
4. Raport R/S în $V_6 \leq 1$
5. Microvoltaj QRS (amplitudine QRS în derivaţii standard şi unipolare ale membrelor sub 15 mm)
6. Aspect S_1Q_3 sau $S_1S_2S_3$
7. BRD incomplet, rareori complet
8. Raport R/S în $V_1 \geq 1$
9. Rotaţia orară marcată a axei QRS
10. Unde Q mari sau aspect QS în derivaţiile inferioare sau precordiale mijlocii, sugerând IM cicatrizat

Primele 7 criterii sunt sugestive, dar nespecifice; ultimele 3 sunt mai caracteristice pentru CPC în BPOC

6.3. Ecocardiografia

Este o explorare neinvazivă, care furnizează multiple date funcţionale şi morfolgice în CPC. În explorare se utilizează toate modalităţile tehnice: *modul M, ecocardiografia 2D şi doppler*. *Modul M* detetectează dilatarea VD (creşterea diametrului transversal peste 22-23 mm) şi hipertrofia VD (> 6 mm). Mişcarea paradoxală a septului interventricular (SIV) către cavitatea VS se vizualizează în formele severe de HVD. Se pot vizualiza unele anomalii de motilitate a valvei pulmonare în cazurile de CPC prin BPOC ca modificare a pantei e-f.

Ecocardiografia 2D decelează consecinţele supraîncărcării de presiune a VD: dilatarea cavităţilor drepte, hipertrofia VD, disfuncţia sistolică globală a VD, aplatizarea sistolică a septului interventricular. Măsurarea excursiei valvei tricuspide ca indice de contractilitate a VD, fiind bine corelat cu FE a VD.

Eco Doppler permite determinarea PAP sistolice, prin analiza jetului de regurgitare tricuspidiană. Corelarea valorilor PAP sistolice cu cele determinate invaziv este foarte bună.

6.4.Testele funcţionale respiratorii şi **dozarea gazelor sanguine**

Sunt utilizate pentru a evalua tipul de disfuncţie ventilatorie şi gradul insuficienţei respiratorii.

Sindromul obstructiv cu hiperinflaţie pulmonară (scăderea capacităţii vitale şi a FEV_1, cu creşterea volumului rezidual) este prezent în BPOC. În bolile interstiţiale este întâlnit sindromul restrictiv. Un indicator al gradului de afectare a suprafeţei de schimb gazos este DLCO (capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon), fiind un parametru sensibil al afectării pulmonare din cadrul colagenozelor şi al bolilor interstiţiului pulmonar.

În HTP idiopatică, remodelarea arterială hipertensivă pulmonară severă induce o disfuncţie ventilatorie restrictivă modică, dar semnificativă, şi o alterare a DL_{CO}. HTP idiopatică prezintă un comportament de boală interstiţială difuză fiind asociată cu reducerea DL_{CO} uşor-moderată.

6.5.Tomografia computerizată (CT)

CT-ul investighează bolile pulmonare interstiţiale şi suspiciunea de TEP. CT cu administrare de substanţă de contrast poate evidenţia cavităţi cardiace drepte dilatate sau lărigirea arterei pulmonare și vizualizarea trombilor până în arterele subsegmentare.

6.6.Rezonanța magnetică nucleară (RMN) furnizează date anatomice cât și funcționale ale VD (masă, grosime, volum, FE%) precum și date privind vascularizația pulmonară. Are o specificitate de 98% în detectarea TEP. În cadrul BPOC, investigația RMN-torace este mai sensibilă decât CT-torace pentru evaluarea HTP, deoarece în stadiile incipiente, HTP este ușor/moderată și poate să nu se asocieză cu disfincție de VD.

6.7.Cateterismul arterei pulmonare măsoară direct presiunea din artera pulmonară şi parametrii hemodinamici pulmonari (rezistenţa vasculară pulmonară, presiunea în capilarul pulmonar, debitul cardiac, etc), reprezintând standardul de aur în stabilirea diagnosticului. Cateterismul drept poate confirma prezenţa HTP şi cuantificarea acesteia (PAPm > 25 mmHg în repaus sau > 30 mmHg la efort). Stabileşte diagnosticul specific (în suspiciunea de trombembolism pulmonar sau de malformaţie vasculară pulmonară asociată cu HTP) şi ghidează terapia (aprecierea vasoreactivităţii circulaţiei pulmonare în indicaţia de tratament vasodilatator).

6.8.Angiografia pulmonară cu substanţă de *contrast* poate furniza indicații de tratament endovascular la pacienții cu HTP determinată de TEP cronic.

7. <u>Diagnostic</u>

Forumularea diagnosticului pozitiv este relativ ușor de stabilit în prezența unui istoric de boală pulmonară și a existenței simptomelor și semnelor clinice pulmonare/cardiace. Pe baza explorărilor ECG și a examenelor radiologice enumerate anterior sau a cateterismului arterei pulmonare, semnele de hipertrofie/dilatație ale cordului drept și eventual ale arterelor pulmonare lărgite în hil, confirmă suspiciunea.

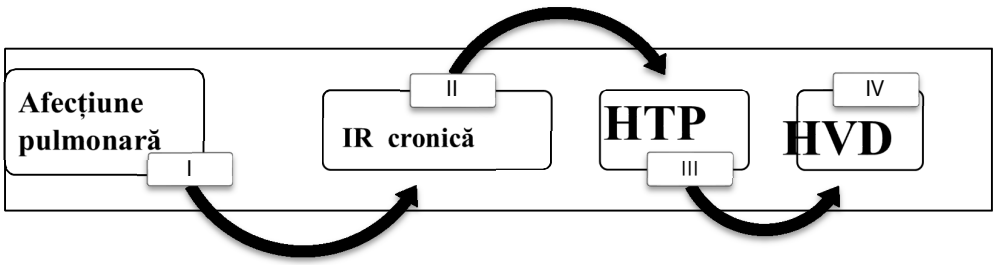


Figura 4. Stabilirea diagnosticului

8. Evoluţie. Prognostic

În cadrul bolilor pulmonare cronice, dezvoltarea CPC reprezintă un factor de prognostic rezervat, mortalitatea secundară CPC fiind ridicată. Deşi aceşti pacienţi prezintă valori uşor-moderat crescute ale PAP, nu este clar dacă HTP reprezintă un marker subiacent al severităţii bolii sau cauza mortalităţii.

Evoluţia CPC în cadrul BPOC este influenţată de o serie de factori ca: ritmul de degradare a FEV_1, fenotipul de BPOC, de frecvenţa şi gravitatea exacerbărilor (agravările hipoxiei, asocierea hipercapniei şi a acidozei respiratorii agravează HTP şi conduc la decompensarea cordului drept). Prognosticul se înrăutăţeşte în momentul apariţiei insuficienţei ventriculare drepte (IVD), mortalitatea la 5 ani după prima decompensare cardiacă dreaptă în CPC din BPOC fiind de aproximativ 40%. Funcţia cordului drept poate fi îmbunătăţită semnificativ prin oxigenoterapie. Prezenţa semnelor de CPC pe traseul ECG cum ar fi deviaţia axului electric QRS la dreapta şi creşterea amplitudinii undei P, sunt asociate cu o supravieţuire de aproximativ 40% la 4 ani, în timp ce pacienţii care nu prezintă aceste modificări, au o rată a supravieţuirii de 75%. Un factor de prognostic important la pacienţii cu BPOC reprezintă valoarea PAPm. Mortalitatea bolnavilor cu PAP crescută este mai mare comparativ cu pacienţii care prezintă valori normale ale PAP. Un risc crescut pentru exacerbări frecvente şi severe prezintă pacienţii cu BPOC cu o creştere modesta a PAPm (> 18 mmHg).

Tulburările de ritm de tipul fibrilaţiei atriale sau a flutterului atrial cu alură ventriculară rapidă, se întâlnesc frecvent şi sunt rezistente la tratamentul antiaritmic. Acestea pot induce sau agrava IVD. Pentru pacienţii cu boală pulmonară interstiţială din cadrul fibrozei pulmonare idiopatice, a sarcoidozei sau a sclerozei sistemice, CPC este un predictor al mortalităţii; insuficienţa cardiacă dreaptă odată instalată este refractară la tratament.

9. Tratament

Terapia pacienţilor cu CPC ţinteşte în primul rând patologia cauzatoare de HTP (pulmonară sau extrapulmonară), la care se adaugă tratamentul de reducere a HTP pentru prevenirea instalării insuficienţei cardiace drepte (Tabel 4).

Tabel 4. Strategii terapeutice în cordul pulmonar cronic

Măsuri generale
Abandonarea fumatului
Reducerea excesului ponderal
Regim alimentar hiposodat
Profilaxia infecţiilor (pneumococice, gripale)
Evitarea expunerii la hipoxia hiperbarică care apare la altitudini înalte
Mijloace terapeutice
Tratamentul bolii generatoare de HTP
BPOC (bronhodilatatoare, corticosteroizi, antibioterapie, oxigenoterapie)
Boli pulmonare interstiţiale (imunosupresoare, oxigenoterapie)
Tulburări respiratorii în timpul somnului, sindroame de hipoventilaţie (CPAP, BiPAP)
Expunere cronică la altitudine înaltă (schimbarea domiciliului la nivelul mării)
Boală tromboembolică cronică (anticoagulare, implant de filtru în vena cavă inferioară, trombendarterectomie)
Oxigenoterapie
Vasodilatoare
Tratament anticoagulant (în CPC vascular tromboembolic, tromboza pulmonară in situ)
Diuretice
Glicozide digitalice
Inotropi non-digitalici (dobutamină sau dopamină în decompensarea acută ventriculară dreaptă)
Transplantul pulmonar şi cardiopulmonar
Septostomie atrială
Insuficienţă cardiacă dreaptă severă
Sincopă recurentă

9.1.Tratamentul bolii de bază

Tratamentul bolii cauzatoare de HTP vizează în special entităţile etiologice care prezintă un grad de reversibilitate. În cazul BPOC (factor etiologic pentru 70% din bolnavii cu CPC) tratamentul corect reprezintă profilaxia CPC şi împiedicarea agravării acestuia, prin combaterea episoadelor de exacerbare şi a disfuncţiei ventilatorii obstructive.

La pacienţii cu BPOC, tulburările respiratorii în timpul somnului sunt frecvente şi pot contribui la hipoxemia şi hipercapnia nocturnă, agravând vasoconstricţia pulmonară. Folosirea ventilaţiei mecanice pe mască (CPAP) are efecte benefice prin îmbunătăţirea schimburilor gazoase. În sindromul de apnee în somn, CPAP este asociată cu îmbunătăţirea funcţiei ventriculare, reducerea hematocritului şi creşterea supravieţuirii.

9.2.Oxigenoterapia

Administrată cu scopul de a preveni şi a trata CPC la pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică prin boală pulmonară cu HTP instalată consecutiv. Corectarea hipoxemiei alveolare cronice diminuează vasoconstricţia pulmonară cu reducerea rezistenţei vasculare pulmonare şi îmbunătăţirea debitului cardiac drept.

În stadiile foarte severe ale BPOC cu $PaO_2 < 55$ mmHg sau $SaO_2 < 88\%$, indiferent de prezenţa sau nu a hipercapniei, oxigenoterapia de lungă durată (OLD) de peste 16 ore pe zi este indicată. Menţinerea $PaO_2 > 60$ mmHg şi/sau $SaO_2 > 90\%$ este ţinta terapeutică. Indicaţia OLD devine valabilă în prezenţa HTP sau a insuficienţei cardiace drepte la valori ale PaO_2 de 55-60 mmHg sau $SaO_2 < 88\%$. Pacienţii cu hipoxemie agravată în timpul somnului beneficiază cel mai mult de efectele benefice ale oxigenoterapie. Pe traseul ECG, o serie de anomalii se ameliorează: ESA şi ESV, BRD sau subdenivelare de segment ST. De asemenea, ameliorarea statusului neuropsihic şi calitatea vieţii sunt influenţate favorabil de OLD. Evoluţia hemodinamică este mai stabilă cu o diminuare a cazurilor de moarte subită, în special nocturnă.

În cadrul pneumopatiilor interstiţiale, la pacienţii hipoxici, oxigenoterapia ameliorează simptomatologia şi îmbunătăţeşte statusul funcţional. La aceşti pacienţi, cu sau fără CPC, se recomandă menţinerea $SaO_2 > 90\%$ atât în repaus cât şi în timpul efortului.

9.3.Vasodilatatoarele

Nu sunt recomandate de rutină în CPC. Eficacitatea blocanţiilor lenţi ai canalelor de calciu (Nifedipina si Diltiazemul) este de doar 8% la bolnavii cu hipertensiune pulmonară arterială şi cu test vasodilatator pozitiv la testarea invazivă. Tratamentul vasodilatator este indicat în hipertensiunea pulmonară severă din *HTP idiopatică* sau asociată colagenozelor ori bolilor interstiţiale pulmonare. Rezultate clinice favorabile au demonstrat Prostaciclinele administrate i.v (epoprostenol) sau inhalator (iloprost), cu scăderea semnificativă a presiunii în artera pulmonară şi a rezistenţei vasculare pulmonare. Este eficient în formele medii de HTP, tratamentul cronic cu Bosentan (blocant al receptorilor de endotelină) sau în asociere cu derivaţii de prostaciclină în formele severe de HTP.

9.4.Tratamentul inotrop pozitiv

Digitalizarea se recomandată doar în CPC asociat cu: tahiaritmii supraventriculare, disfuncţie sistolică de VS, insuficienţă cardiacă dreaptă la care se presupune un DC scăzut (semne importante de HVD, hipotensiune, retenţie azotată prin mecanism prerenal). Dozele de digitală indicate sunt relativ mici (0,25 mg de 5-6 ori pe săptămână), toxicitatea digitalicelor fiind frecventă în CPC datorită depleţiei de potasiu şi a hipoxiei miocardice.

În insuficienţa cardiacă dreaptă acută este indicat tratamentul cu substanţe inotrop pozitive non-digitalice (dopamină, dobutamină, inhibitori de fosfodiesterază).

9.5.Tratamentul diuretic

Este indicat la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă manifestă și retenție hidrosalină. Beneficiile terapeutice sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții și de efectele simptomatice, fără a exista studii care să ateste ameliorarea supraviețuirii.

Administrarea diureticelor, va crește performața cardiacă prin scăderea expansiunii volemice şi a presarcinii VD, apa extravasculară pulmonară se reduce și se va îmbunătăți schimbul gazos pulmonar.

Sunt utilizate diureticele de ansă (Furosemid în doze de la 40-80 mg/zi până la 500-100 mg/zi în formele refractare). Asocierea diureticelor antialdosteronice (spironolactonă în doze de peste 100 mg/zi) potenţează efectul diuretic şi previne depleţia de potasiu.

Diureza excesivă se poate asocia cu afectarea marcată a debitului cardiac, hipotensiune arterială şi sincopă; hemoconcentraţie (cu favorizarea accidentelor trombotice la pacienţii poliglobulici); alcaloză hipocloremică cu depresie semnificativă a centrului respirator şi agravarea insuficienţei respiratorii; hipopotasemie şi alcaloză metabolică cu risc crescut pentru aritmii supraventriculare sau ventriculare maligne.

9.6.Flebotomia

Se practică la pacienţii cu policitemie secundară marcată, (hematocrit > 55%) rezultat al hipoxemiei cronice, cu scopul de a reduce presiunea în artera pulmonară şi a scădea rezistența vasculară pulmonară, ameliorând toleranța la efort.

9.7.Intervenţiile chirurgicale

Se adresează bolii cauzatoare de fond: intervenţii corective în malformaţiile toracale (în special coloană vertebrală), în sindromul de apnee de somn de cauză periferică, rezecţii chirurgicale în BPOC cu emfizem bulos sau trombembolectomii pulmonare.

Transplantul pulmonar este rezervat cazurilor terminale de boală ireversibilă sau CPC din HTP primitivă, fibroza pulmonară idiopatică, histiocitoză X, fibroza chistică, rezistente la tratamentul conservator.

9.8.Septostomie atrială

Această procedură creează sau măreşte deschiderea între atrii pentru a permite trecerea unei cantități mai mari de sânge din atriul stâng spre atriul drept.

10. <u>Măsuri de prevenție</u>

Măsurile profilactice în apariția CPC sunt următoarele:

- Abandonarea fumatului;
- Evitarea expunerii la gaze şi substanţe iritante cu schimbarea locului de muncă (când situația o impune) în medii de muncă fără noxe profesionale;
- Reducerea excesului ponderal şi regim alimentar hiposodat;
- Profilaxia infecţiilor (pneumococice, gripale) prin evitarea zonelor aglomerate în sezoanele reci cu vaccinare antipneumococică şi antigripală bianuală;
- Evitarea expunerii la hipoxie hiperbarică care apare la altitudini înalte;
- Evitarea decompensarii cardiace şi tratarea corespunzătoare a tuturor afecțiunilor respiratorii.

Bibliografie

1. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți, sub redacția Voicu Turorache, editura Mirton 2013
2. Textbook of Pulmonary Vascular Disease, Springer 2011 edition.
3. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th edition.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537.
5. Hipertensiunea arterială pulmonară în practica de cardiologie, Carmen Ginghină, Editura Academiei Române, București 2010.
6. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease, Behr J, Ryu JH., Eur Respir J. 2008 Jun; 31(6):1357-67.
7. Chronic cor pulmonale, Emmanuel Weitzenblum, Heart 2003;89:225–230
8. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease, Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al, Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:735–740
9. Pulmonary hypertension in COPD, Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E (2008), Eur Respir J. 2008; 32:1371–1385
10. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al; Am J 2005; Respir Crit Care Med 172:189–194
11. Cor pulmonale: an overview, Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA; Semin Respir Crit Care Med 2003; 24:233.
12. Harrison Medicină Cardiovasculară, Joseph Loscalzo, editura ALL 2013
13. Manualul Merk de Diagnostic și Tratament, ediția XVIII, Mark H.Beers, Robert S. Porter et all
14. Pulmonary diseases and the heart, Han MK, McLaughlin VV, Criner GM et all 2009 -116(25):2992-3005
15. Incidence proportion of acute cor pulmonale in patients with acute respiratory disease - A systematic review and meta-analysis. Indian J Crit Care Med. 2017 Jun 16(6) 364-75

10. INFECȚII DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR ȘI INFERIOR

Cristian Oancea, Voicu Tudorache, Patricia Hogea

1. MICROBIOTA PULMONARĂ

Corpul uman conține de zece ori mai multe celule microbiene (10^{14}) decât celule umane (10^{13}). Majoritatea acestora se găsesc în tractul digestiv. *Microbiomul (microbiota) pulmonară* este o colecție amplă de microbi care populează căile aeriene superioare și inferioare.

Plămânii au fost considerați sterili în pofida: continuității cu CRS, proximitatea cu tractul digestiv, permanenta expunere (inhalatorie) la flora bacteriană din mediul ambiant. Toți indivizii prezintă un grad de microaspirație în timpul somnului. La indivizii sănătoși bacteriile aspirate sunt eliminate prin acțiunea sistemelor sofisticate de apărare (escalatorul muco-ciliar, peptide antimicrobiene, IgAs, fagocite rezidente), prevenindu-se infectarea plămânilor.

Flora comensală este absolut necesară pentru echilibrul intermicrobian în cadrul micro-biotei (o multitudine de microbi sunt capabili să sintetizeze în mod natural diferite antibiotice)

Infecţiile respiratorii comunitare dobândite se pot localiza oriunde la nivelul tractului respirator: sinusuri, ureche, faringe, trahee, plămân. Dintre acestea, bronşitele sunt cele mai frecvente, iar pneumoniile sunt cele mai grave. Mortalitatea pneumoniilor severe, ce necesită spitalizare, este aproximativ 25%.

2. TRAHEOBRONŞITELE ACUTE

2.1 Definiţie

Traheobronsita acută este o boală inflamatorie a căilor aeriene, caracterizată prin prezența sindromului bronșitic acut, cu debut recent și evoluție de scurtă durată.

2.2 Epidemiologie

Frecvența bolii este greu de apreciat. De multe ori pacientul acuză o „răceala banală”. Pot intra în discuție alte diagnostice (rinofaringită acută, laringo-traheită acuta, „viroză respiratorie”) sau complicații ale afecțiunii netratate corespunzător. Aproximativ 35-40% dintre consultațiile medicale ambulatorii sunt reprezentate de infecții acute ale căilor aeriene superioare. *Traheobronșita acută virală:* este cea mai frecventă.

2.3 Etiologie și factori de risc

- virusurile gripale A si B, virusurile paragripale de tip 1 şi 2, VSR, adenovirusuri, rhinovirusuri, etc.
- în cadrul unor infecții virale sistemice: virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusul rujeolic, virusul varicelei.

Ponderea participării virale este arătată în figura 1.

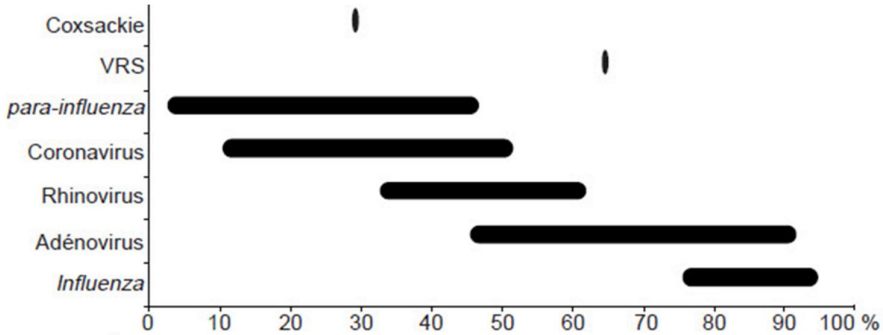


Figura 1. Etiologia bronșitelor acute. VRS= virusul respirator sincitial

Factori de risc:

- factori favorizanti: frigul, umezeala, praful, poluarea atmosferică
- factori predispozanți locali: afectiuni bronşice preexistente, alterarea reactivitătii bronsică prin fumat.
- factori predispozanți generali: alcoolism, subnutriție, imunodepresie, surmenaj.

a. *Traheobronșitele acute bacteriene* sunt produse de: pneumococi, steptococi, neisserii, anaerobi Bacteroides etc.
b. *Traheobronșita chimică* apare după inhalarea de vapori acizi (acid acetic, sulfuric, clorhidric), bioxid de azot, amoniac sau substante volatile (sulfuri, acetona) sau la aspirația de suc gastric etc.

Modificările anatomo-patologice constau în alterarea aparatului muco-ciliar cu scăderea clearance-ului ciliar datorită inflamației peretelui traheal şi bronşic. Apariția bronhospasmului prin alterarea receptorilor β-adrenergici bronşici, cu scăderea cAMP-ului intracelular şi hiperreactivitate bronşică. Expunerea terminațiilor nervoase din submucoasă care determină tuse iritativă, bronho-constricție, durere retrosternală prin intermediul terminațiilor vagale aferente. Morfopatologic lumenul traheo-bronşic este îngustat; mucoasa este îngroşată fiind acoperită cu exudat mucos fluid.

2.4 Tablou clinic

În prodrom apare inflamația căilor aeriene superioare extratoracice: rinita acută (obstrucție nazală, rinoree), faringo-amigdalita acută (disfagie înaltă), laringita (disfonie, tuse seaca), sinuzita acută (dureri în punctele sinusale, rinoree), traheita (dureri retrosternale sub forma de arsură, tuse seacă declanşată de vorbire, inspir, frig).

Manifestările respiratorii evoluează în 3 faze:

- faza prodromală (1-2 zile) cu catar oculo-nazal, răguşeală, stare „gripală" cu mialgii, febră
- faza uscată (3-4 zile) cu tuse chintoasă, seacă, dureri retrosternale
- faza umedă (5-7 zile) cu apariția expectorației mucoase.

Transformarea expectorației în spută muco-purulentă sugerează suprainfecția bacteriană.

Sindromul bronşitic acut se manifestă prin tuse seacă care ulterior devine productivă cu expectoratie mucoasă (bronşite virale) sau muco-purulentă (bronşite bacteriene).

La examenul obiectiv se constată: raluri bronşice sibilante şi ronflante determinate de afectarea bronşiilor mari; raluri subcrepitante determinate de bronşita căilor aeriene distale (bronşiolita). Se mai pot asocia: (sub)febrilități, durere retrosternală (arsură), accentuată de tuse şi inspiraţie. Apariția dispneei şi cianozei trebuie să orienteze spre un sindrom obstructiv secundar edemului căilor respiratorii superioare (crupul laringian sau laringotraheita acută şi epiglotita acută) asocitate cu disfonie, odinofagie, sialoree, stridor inspirator, sau a cailor distale (bronşita acută astmatiformă).

Sindromul bronho-obstructiv difuz al bronşiolelor (bronşita acută astmatiformă) asociat unei traheobronşite acute severe se exprimă prin: dispnee, expir prelungit, wheezing, hiperinflație pulmonară, polipnee, tahipnee, febră, hiper-reactivitate bronşică şi terenul atopic.

Bronşiolita acută apare datorită afectării căilor aeriene distale, cu edem alveolar, etiologie virală şi este asociată cu următoarele simptome: febră, tusea uscată iritativă, dispnee uneori severă, cianoză. *Formele severe* pot asocia semne de insuficiență respiratorie acută, semne cardio-vasculare (tahicardie, hipotensiune, tendința la colaps circulator), hemoptizie. *Formele recidivante* obligă la căutarea unei afecțiuni cronice (focare ORL, stomatologice) nerezolvate, aceste forme au un prognostic rezervat, deoarece se pot croniciza şi pot conduce la apariția bronşiectaziei. Prin asociere cu stările de hipersensibilitate bronşică pot determina astm bronşic.

2.5 Explorările paraclinice

Radiografia toracică: poate releva o pneumonie interstitială asociată. Este important a se efectua radiografia, mai ales în formele trenante sau recidivante pentru diagnosticul diferențial (TBC, cancer, etc.).

Examenul cito-bacteriologic al sputei: în infecțiile respiratorii nosocomiale (pacienții spitalizați) și în infecțiile grefate pe o bronșită cronică la pacienții imunodeprimați, la care traheobronşita acută evoluează pe fondul unei alte boli cronice severe.

Testarea funcțională respiratorie (pacienții bronho-obstructivi);

Determinarea gazelor sanguine (Astrup arterial – pacienții ce prezintă dispnee și/sau cianoză);

Hemoleucograma este nespecifică, în formele moderat-severe apare leucocitoză și neutrofilie.

2.6 Diagnosticul pozitiv se susține pe baza simptomelor (febră, tuse productivă, expectorație muco-purulentă) și a semnelor sugestive (sindromul bronșitic acut).

Dgiagnosticul etiologic este dificil, etiologia virală este cea mai frecventă. Identificarea virusului se poate face prin: metode virusologice (determinarea ADN-ului viral); metode serologice (creșterea semnificativă, în dinamică, a titrului anticorpilor fixatori de complement); imunofluorescentă (vizualizarea antigenului viral în secrețiile nazale). Etiologia bacteriană poate fi primară sau să reprezinte o suprainfecție a celor virale.

2.7 Diagnostic diferenţial

În cazurile care evoluează cu febră înaltă, stare generală alterată și durere toracică asociată, diagnosticul diferențial se face cu pneumoniile virale sau bacteriene (Rx-toracic: prezența condensării pulmonare). Diagnosticul pozitiv al pneumoniei atipice cu Mycoplasma pneumoniae poate fi întârziat datorită tabloului clinic de traheobronsită acută, care maschează pneumonia. Traheobronșitele acute apărute în cadrul unor boli infecțioase sistemice (rujeola, mononucleoză infecțioasă, varicela) trebuie diagnosticate și tratate în context. Bronșitele acute trenante sau repetitive impun investigarea complexă a pacientului pentru descoperirea unor eventuale boli asociate (BPOC, bronșiectazii, sinuzita cronică, boli alergice bronhopulmonare, TBC, neoplasm bronho-pulmonar).

2.8 Evoluție și complicații

Evoluția traheobronșitelor acute este, în general, scurtă (5-10 zile) și favorabilă. Evoluția trenantă, recăderile sau recidivele impun investigații suplimentare. Identificarea altor afecțiuni pulmonare (TBC, cancer) determină un prognostic rezervat. Evoluția severă este posibilă la bolnavii vârstnici, tarați sau cu boli pulmonare cronice. Dupa episodul bronșitic acut poate persistă o stare de hiper-reactivitate bronșică difuză care poate dura pana la 4 săptămâni. Prognosticul este bun. Complicațiile sunt rare: pneumonie sau bronhopneumonie, pleurezie, adenopatie hilară, formele recidivante pot conduce la bronșită cronică sau la astm bronșic.

2.9 Tratament

Etiologic: terapia antivirală se indică la pacienții cu risc crescut: bolnavi tarați, cu BPOC, cu fibroză chistică, la care traheobronșita acută poate avea o evoluție severă. Se pot utiliza:

- Amantadină, 200 mg/zi, per os,10 zile, în gripa A;
- Rimantadină, 20 mg , inhalator, în gripa A si B;
- Ribavirin, 20 mg/ml sol, la 12-18 ore, în aerosoli, în traheobronșita acută cu VSR;
- Aciclovir, 8 mg/kg corp, la 8 ore, 7-10 zile, intravenos, în traheobronșita herpetică.

Un mijloc profilactic îl constituie vaccinarea antigripală la pacienții cu risc înalt și fără contraindicații.

Tratamentul antibacterian se efectuează cu un antibiotic activ faţă de flora nazo-faringiană și în concordanță cu datele obţinute prin antibiogramă. Se pot utiliza: peniciline (Amoxicilina), macrolide (Eritromicina, Claritromicina), fluorochinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin), tetracicline (Tetraciclina, Doxiciclina), trimetoprim-sulfametoxazol (Biseptol), cefalosporine (Ceftriaxona) la cei cu complicații sau boli pulmonare asociate.

Tratamentul durează 7-10 zile. În principiu se începe cu administrarea antibioticului eficace pe agentul microbian cel mai probabil implicat. În formele complicate este necesară efectuarea antibiogramei. La pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice, tratamentul antibiotic se începe de la primele manifestări ale acutizării bronșitei. La aceasta categorie de pacienții cu risc înalt este utilă administrarea antibioticelor profilactic în perioadele reci.

Tratamentul simptomatic: bronhoconstricția căilor aeriene se tratează cu bronhodilatatoare sau cu hemisuccinat de hidrocortizon în cazurile severe. Asocierea de fluidificante ale secreției bronșice (acetil-cisteină, ambroxol) și expectorante (bromhexin de ex.3x10-15 pic/zi). Dacă pacientul acuză paroxisme de tuse uscată, tuse nocturnă se pot administra antitusive (codeină, paxeladine, ultracod).

Măsuri generale

- Aerul inspirat umezit – aerosoloterapie;
- Hidratare adecvată (ceaiuri, sucuri naturale de fructe bogate în vit.C, etc.);
- Calea parenterală pentru echilibrarea hidro-electrolitică în cazurile cu febra înaltă și prelungită.

Tratamentul imunomodulant: imunoprofilaxia reprezintă singura modalitate de control efectiv al infecțiilor virale, prin aplicarea vaccinurilor la indivizii susceptibili. Imunostimulantele sunt recomandate ca terapie adjuvantă și profilactică în infecțiile sistemului respirator și din sfera ORL și în prevenirea recidivelor și a cronicizărilor. Broncho-Vaxon (po.), Bronhodin (sub.cut.), Ribomunyl (po.) Luivac (po.) sunt extracte bacteriene liofilizate si stimulează mecanismele de aparare naturală a organismului, factorii de aparare antiinfectioasă specifică la nivelul arborelui respirator inferior, induce sinteza de imunoglobuline. Isoprinosine (inosine) stimulează imunitatea celulară și umorală, inhibă indirect replicarea virală și este util în stările gripale. Polidinul (im.) este un stimulator nespecific al rezistenței antiinfecțioase.

3. **<u>SARS–COV2 (COVID–19)</u> –** (vezi prezentarea în detalii la capitolul rezervat acestei infecții)

3.1 Epidemiologie

Odată cu declanşarea la începutul anului 2020 a pandemiei cu *SARS–COV2 (COVID–19)***,** din cauza contagiozității și a gravității acestei boli, coronavirusurile au revenit în atenția corpului medical, al cercetătorilor și a publicului larg. Coronavirusurile sunt virusuri ARN zoonotice monocatenare. Analiza secvenței genomice a SARS-COV2 a arătat identitatea sa de 88% cu două coronavirusuri asemănătoare sindromului respirator acut sever (SARS) derivate din lilieci, sugerând că liliecii sunt cea mai probabilă legătură (rezervor) între COVID-19 și oameni; Pe lângă SARS-CoV-2 există alte 6 coronavirusuri raportate la om: HCoVOC43, HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV și HCoVNL63. COVID-19 are rate 2,6 - 4,71 mai mari de transmisibilitate și risc pandemic decât SARSCoV. În ultimele două decenii, Coronavirus a provocat două pandemii majore: SARS și MERS. Rata de fatalitate variază 0,2% - 7,7% (mai crescută la cei cu comorbidități: DZ, obezitate, BPOC, HTA, insuficiență cardiacă, etc).

3.2 Simptomatologia clinică:

Perioadă de incubație de 5-6 zile. Perioada de timp dintre debutul simptomelor COVID-19 până la deces este variabilă cu o mediană de 14 zile, depinzând de sistemul imunitar pacientului și vârsta acestuia (mai scurtă în rândul pacienților cu vârsta mai mare de 70 de ani).

Tabloul clinic complet nu este încă pe deplin clar, deoarece simptomele înregistrate până acum diferă de la ușoare până la forme extreme (deces). Simptomele comune la debutul infecției sunt: sindrom de impregnație virală (dureri în gât, rinoree și strănut, oboseală, mialgii) tuse, dispnee, senzație de presiune toracică/durere pleurală, febră, pierderea mirosului și/sau a gustului; alte simptome/semne: hemoptizie, neurologice (cefalee,convulsii, parestezii), digestive (diaree).

Infecțiile severe: insuficiență respiratorie, șoc septic, disfuncție multiplă de organ.

Clasificarea severității formelor clinice (conform raport CDC)

• *Boala ușoară* **(81%)**: non-pneumonie sau pneumonie ușoară;
• *Boală severă* **(14%)**: dispnee, frecvență respiratorie ≥ 30 / min, SaO2) ≤ 93%, PaO2 / FiO2 <300 și/sau infiltrat pulmonar > 50%, în 24 până la 48 de ore;
• *Boală critică* **(5%)**: bronho-pneumonie cu SDRA, șoc septic și/sau insuficiență multiplă de organ.

3.3 Patogenia SARS – COV2

Transmiterea bolii de la o persoană la alta are loc în principal prin contact direct sau prin picături eliberate de o persoană infectată prin tuse sau strănut.

Celulele epiteliale pulmonare sunt ținta principală a virusului. Infecția are loc prin legarea „spiculilor" (spikes) de pe anvelopa virală la receptorul celulei epiteliale traheo-bronșice care ar fi receptorul de conversie al angiotensinei 2 (ACE2) = poarta de intrare. După atașarea la o celulă gazdă țintă prin intermediul receptorilor ACE2 celulari urmează fuzionarea invelisului viral cu sistemul de membrane endocelulare, urmată de replicarea in interiorul celulei. Aceste fenomene conduc la o schimbare a echilibrului ACE / ACE-2 către o predominanță a ACE, rezultând efecte pro-inflamatorii crescute și leziuni tisulare.

Modificările anatomo-patologice: (a) leziuni alveolare difuze datorate infecției virale și leziunilor imunologice, (b) disfuncția mai multor organe, (c) microtromboze generalizate.

3.4 Diagnosticul pozitiv se bazează pe un istoric clinic sugestiv, contact epidemiologic cu un individ infectat cu SARS-COV2, test SARS-CoV-2 pozitiv prin detectarea ARN viral în secrețiile nazofaringiene folosind un test PCR specific, serologie sugestivă pentru infectia cu SARS-COV2 (IgM și/sau IgG specifice).

Forma severă de infecție asociază o pneumonie generată de SARS-CoV-2 cu un sindrom de detresă respiratorie acută secundară (ARDS: frecvență respiratorie ≥ 30/min, SpO2 ≤ 92 %, PaO2 / FiO2 ≤ 300 mmHg).

Radiologic (mai bine vizualizate pe HRCT) se constată distribuția periferică a opacităților/condensărilor (80%), opacități „în sticlă mată" (91%); îngroșare sau mărire vasculară (58%).

3.5 Măsurile de prevenire și control ale infecției care pot reduce la minimum riscul de expunere:

- utilizarea *măștilor* pentru față;
- *„protejarea" tusei* și strănuturilor cu batiste care sunt apoi îndepărtate în siguranță,
- spălare periodică a mâinilor cu săpun sau dezinfectare cu soluții igienizante ce conțin 60% alcool,

- menținerea pe cât posibil a unei *distanțe sociale adecvate,*
- evitarea contactului cu persoanele infectate,
- abținerea de a atinge nasul, gura şi ochii cu mâinile nespălate.
- *Vaccinare anticovid*

3.6 Tratamentul „curativ" SARS – COV2 constă în:

- Menținerea oxigenării este strategia cheie de tratament. Administrarea de Oxigen pentru a atinge SpO2 > 92%;
- Antivirale, administrate în faza inițială "(virală"): remdesivir, favipiravir, lopinavir, etc;
- Antibiotice, când apar semne de suprainfecție;
- Corticoizi, in faza inflamatorie;
- Anticoagulate preventiv sau în doză curativă la cei internați;
- La cei dirijați la ATI: oxigenoterapie în flux crescut, NIV, Ventilație mecanică; ECMO (Oxigenarea extracorporală arterio-venoasă cu membrană) / plasmafereză cu plasmă recoltată de la un convalescent cu infecție Covid-19 tratat.

4. PNEUMONIILE

4.1. Definiție și clasificare

Pneumonia se defineşte ca o infecție acută a parenchimului pulmonar cu interesarea teritoriului alveolar şi/sau interstițial, cauzată de o varietate de microorganisme (bacterii, virusuri, fungi). Din punct de vedere anatomopatologic aceasta se traduce printr-o alveolită iar din punct de vedere clinic se prezintă ca un sindrom de focar. Infecții respiratorii care se însotesc de o alveolită, caracterizate de un sindrom de focar la examenul clinic şi de o opacitate toracică pe cliseul radiografic.

Clasic, se face distincția între:

-*pneumonii comunitare* (PC), contractate în mediul extraspitalicesc

-*pneumonie asociată asistenței medicale* (PAAM) (îngrijire medicală la domiciliu, dializă cronică, îngrijirea rănilor la domiciliu, membru al familiei infectat cu pathogen (i) multidrog-rezistent, etc.)

-*pneumonii nosocomiale* (PN), contractate în spital.

Clasificarea **etiologică,** recunoaşte :

- *Pneumonii infectioase* (cele mai frecvente): bacteriene, virale (adenovirusuri, parainfluenzae, RSV), Chlamidii, Ricketsii, fungice, protozoare;
- *Pneumonii neinfecţioase*, mai rare, determinate de agenţi chimici, fizici sau prin uleiuri aspirate;

Din punct de vedere **patogenic** se descriu**:**

- ***Pneumoniile primare*** sunt pneumonii care se produc la persoane anterior *sănătoase*; ele sunt de tip *lobar* sau *infiltrativ nesistematizat* şi rar de tip bronhopneumonic.
- ***Pneumoniile secundare*** sunt pneumonii la care intervin în mod preponderent factori predispozanţi sau o *suprainfecţie bacteriană*. Pneumoniile de acest tip survin ca o *complicaţie* în:
    - boli bronhopulmonare preexistente (broşiectazii, tumoră pulmonară, fibroze pulmonare etc.),
    - infecţii virale respiratorii (exemplu gripa, rujeola etc.),

- pe fondul unor stări patologice care generează condiţii locale de dezvoltare a pneumoniei (atelectazie, obstrucţie bronşică, stază pulmonară, bronhoaspiraţie, bronhoplegie etc).

4.2. Epidemiologie

Pneumonia are o rată de morbiditate semnificativă, fiind principala cauză de mortalitate datorată unei infecţii la nivel mondial. Incidența reală a PAC este incertă, deoarece boala nu este raportabilă și doar o parte din cazuri necesită internare (între 20% și 50% din cazuri). Incidența estimată a PAC variază între 2-15% cazuri/1000 persoane/an, având o rată mai ridicată la vârstnici. Deși mulți pacienți pot fi tratați prin ambulator, mortalitatea în rândul pacienților cu PAC care necesită internare variază între 5-15%. Procentul crește până la 20-50% la pacienții care necesită ingrijiri în compartimentul de terapie intensivă (ATI). Frecvența PAC este mai mare în sezonul rece, fiind adesea asociată cu epidemiile de gripă și alte viroze respiratorii.

4.3. Etiologie

Spectrul etiologic este foarte larg şi mereu în schimbare datorită îmbătrânirii populației, cu asocierea de comorbidități, creșterea incidenței imunodeprimaților; identificarea de germeni cauzali ignorati anterior, creșterea germenilor rezistenți la antibiotic; pneumococ penicilino-rezistent, stafilococ meticilino- rezistent, gram (-).

Diagnosticul etiologic este de obicei estimativ sau tardiv, motiv pentru care tratamentul se începe pe criterii empirice. Statusul socio-economic scăzut favorizează creșterea prevalentei și evoluția severă. *25-50% din PC rămân neconfirmate bacteriologic*.

Diferențele în ceea ce privește frecvența patogenilor țin de sistemul de îngrijire a sănătății, de factori populaționali (vârstă, comorbidități, alcoolism, imunosupresie, afecțiuni maligne), de designul studiului (probe colectate, investigații, interpretarea rezultatelor), cei mai frecvenți germeni implicați în etiologia pneumoniilor sunt prezentați în tabelul 1.

Tabel 1. Ierarhia participării celor mai frecvenți germeni în dezvoltarea PC

Pacienți din ambulator	**Pacienți spitalizați**	**Cazuri severe, pe terapie intensivă**
S. pneumoniae	S. pneumoniae	S. pneumoniae
M. pneumoniae	M. pneumoniae	Legionella spp
H. influenzae	C. pneumoniae	Bacili gram-negativi
C. pneumoniae	H. influenzae	H. influenzae
Virusuri respiratorii	Legionella spp.	

Metodele bacteriologice convenționale esențiale în stabilirea etiologiei au anumite limite care sunt date de: dificultatea diferențierii patogen – nonpatogen; existența de bacterii necultivabile: > 70% din speciile bacteriene care populează mucoasele organismului nu pot fi cultivate prin tehnicile curente disponibile și multe din cele 20-30% rămase sunt foarte greu de cultivat; sensibilitate scăzută pentru bacteriile puțin abundente; chiar în cadrul aceleiași specii patogene, tupinile pot diferi substanțial în virulență;d ificultatea definirii pragurilor semnificative în cadrul microbiomului, respectiv care dintre variații microbi identificați ar fi responsabili de boală?

În cazul pneumoniilor comunitare este dificilă stabilirea etiologiei! În prezent în cele mai bune centre diagnosticul etiologic se poate stabili prin frotiuri colorate Gram şi culturi în cca. **40 - 50% din cazuri.**

Diagnosticul etiologic precis are următoarele avantaje: permite terapia ţintită, eficientă, limitând costurile, dezvoltarea rezistenţei, apariţia toxicităţii; poate uşura ancheta epidemiologică, este senţial în cazurile care nu răspund la tratament.

Bacterii „problemă":

- *Streptococcus pneumoniae* penicilino-R (PRP)
- *Enterococcus faecium rezistent* la vancomicină (ERV) - 10% Europa**, 50% în SUA**
- *Acinetobacter baumanii*
- *Clostridium difficile!!!!*
- *Pseudomonas aeruginosa* (MDR - **50% România** şi Grecia)
- Enterobacterii secretoare de BLSL (*E.coli, Enterobacter sp. Klebsiella pneumoniae*)
- *M. tuberculosis* XDR
- Grupul de patogeni **ESKAPE** (***E****. faecium,* ***S****. aureus,* ***K****. pneumoniae,* ***A****. baumanii,* ***P****. aeruginosa,* ***E****nterobacter spp*.) - rezistenţă în creştere la betalactamine

O altă categorie sunt pneumoniile nosocomiale, a căror gravitate este atribuită:

- *germene*
  - tip (gram negativ)
  - agresivitate (virulența crescută)
  - chimiorezistență
- *organism (gazda)*
  - imunodeprimat
  - boală subjacentă
- *manevre/ dispozitive invazive*
- *cross-infecție*
- *erori de antisepsie*

4.4. Patogeneză/ Factori de risc

Producerea pneumoniei depinde de trei factori: virulența microbiană, talia inoculului microbian și capacitatea de apărare a gazdei.

Mecanismele de apărare ale aparatului respirator sunt reprezentate de mecanisme mecanice și mecanisme biologice (imunitatea umorală și celulară). Mecanismele mecanice sunt responsabile de eliminarea particulelor de dimensiuni mari care sunt reținute și expulzate prin cavitatea nazală cu ajutorul cleareancelui muco-ciliar și intervenția tusei. Macrofagele alveolare elimină particulele de dimensiuni mici (< 5 microni).

Mecanismele de contaminare ale tractului respirator inferior sunt reprezentate de: aspirație, inhalare, diseminare hematogenă și inoculare directă. Microaspirația de la nivelul oro- sau nazofaringelui este mecanismul cel mai frecvent incriminat în patogeneza peumoniilor, fiind urmat de inhalarea de aerosoli infectați. Aspirația se produce în timpul somnului şi la oamenii sănătoşi, dar progresia spre pneumonie este rară. Orofaringele indivizilor sănătoşi este colonizat cu diverşi germeni aerobi: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moxarella catharralis; germenii anaerobi se găsesc în șanțul gingival și placa bacteriană.

Diseminarea hematogenă se produce de la focare infecţioase situate la distanţă (flebită septică, endocardită). Inocularea directă prin înjunghiere sau în cursul unor traumatisme este rar întâlnită în practică.

Factorii de risc implicați în dezvoltarea pneumoniilor sunt reprezentați de: alcoolismul cronic, consumul de droguri, tulburări de conștiență, tulburări de deglutiție, tabagismul, boli pulmonare cronice (BPOC, bronșiectazii), imunosupresia, vârstele extreme, neoplaziile (în special cele pulmonare), infecția HIV, malnutriția, rezidența în instituții de îngrijire, spitalizările recente, comorbidități (boli cardiovasculare sau renale), igiena dentară deficitară (tabel 2).

Tabel 2. Exemple de colonizări cu germeni în funcție de comorbidități/factori de risc

Comorbidități sau factori de risc	**Germeni întâlniți**
Alcoolism	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Anaerobi Klebisella pneumoniae
Risc de aspirație (comă, AVC)	Anaerobi Staphylococcus aureus Bacili gram-negativi
BPOC	S. pneumoniae Moraxella catarrhalis H. influenzae
Consumul de droguri intravenos	S. aureus
Neutropenie (granulocite< 1000/µL)	Pseudomonas aeruginosa Enterobacterii gram-negative S. aureus
Imunodeficiențe mediate celular	Legionella Nocardia
Infecție HIV	S. pneumoniae H. influenzae S. aureus Rhodococcus equi
Fibroză chistică	P. aeruginosa S. aureus Brukholderia cepacia
Obstrucția căilor aeriene	P aeruginosa S. aureus H. influenzae Anaerobi
Proteinoză alveolară	Nocardia

4.5. Morfopatologie

Procesul pneumonic se constitue în urma răspunsului inflamator al gazdei împotriva micoorganismelor, reprezentând o inflamație a alveolelor pulmonare. Pneumonia lobară prezintă patru stadii evolutive, caracterizate prin modificări alveolare.

Stadiul de *congestie alveoloră* care durează 1-2 zile. Examinarea histologică evidențiază capilare alveolare dilatate, iar în alveole este prezent un exudat sero-albuminos (proteic) ce conține câteva hematii, leucocite și germeni cauzali.

Stadiul *hepatizației roșii dureaza 2-3 zile*, este caracterizat de prezența unui exudat sero-fibrinos în spațiile alveolare în care sunt prezente eritrocite și neutrofile; la acest nivel se crează o rețea de fibrină în care pot fi depistați numeroși pneumococi, unii dintre ei fiind pe cale de a fi fagocitați de către neutrofile.

Stadiul de *hepatizație gri* începe după 2-3 zile. În acest stadiu are loc migrarea intraalveolară a leucocitelor (inițial neutrofile, apoi macrofage) și umplerea alveolelor cu o cantitate mare de fibrină.

Rezoluția este caracterizată de prezența unui proces neuniform și progresiv de lichefiere a exudatului fibrinos din spațiile aeriene. Lichefierea fibrinei se datorează enzimelor fibrinolitice eliberate de neutrofilele senescente. Macrofagele reprezintă tipul celular predominant, având rol în fagocitarea celulelor senescente.

4.6 Forme clinice:

- Forme fruste, cu expresie clinică estompată;
- Forme grave cu detresă respiratorie acută;
- Forme complicate cu hemoptizie, septicemie, pleurezie;
- Forme atipice ale bătrânului, cu evoluție torpidă;
- Forme pseudo-chirurgicale, cu manifestări abdominale la copil;
- Forme prelungite sau cu recăderi, care impun căutarea unui deficit imunitar, a unei cauze locale (neoplasm subjacent, bronșiectazii);
- Forme supurate, care reflectă virulența infecției și/sau un faliment al sistemului imun al bolnavului.

Clasificarea anatomo-clinică

Se descriu: pneumonia lobară, bronhopneumonia, pneumonia interstițială.

I. Pneumonia lobară (majoritatea PC):

Se întâlnește mai des la adult și este generată de Pneumococ, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila; Ea atinge un lob parțial sau total.

Tablou clinic: survine în cadrul unor epidemii la adultul tânăr, fără antecedente; debutul este acut (brutal), febră (39-40^{o}C) cu frison intens și solemn, durerea toracică este acută „ca o lovitură de pumnal”, tusea este seacă inițial apoi devine productivă cu spută ruginie; Semne accesorii: herpes nazolabial, eritem al obrazului homolateral (Semnul lui Jaccoud).

Examenul obiectiv pulmonar relevă sindrom de condensare, suflu tubar înconjurat de raluri crepitante uscate, fine. Matitate sau suflu pleuretic, frecătură pleurală.

Examenul radioimagistic are un rol central în managementul pneumoniilor. Cu ajutorul imaginilor radiologice se susține diagnosticul și totodată se evaluează răspunsul la tratament. Un alt rol al examinărilor imagistice este acela de a identifica condiții patologice preexistente care favorizează și întreține infecțiile pulmonare.

Radiografia toracică este investigația de primă intenție, fiind utilă pentru confirmarea prezenței și localizarea procesului pneumonic; de asemenea cuantifică prezența revărsatelor pleurale sau a altor leziuni pulmonare. Se poate descrie opacitate alveolară, densă, omogenă, sistematizată, cu bronhogramă aerică, neretractilă.

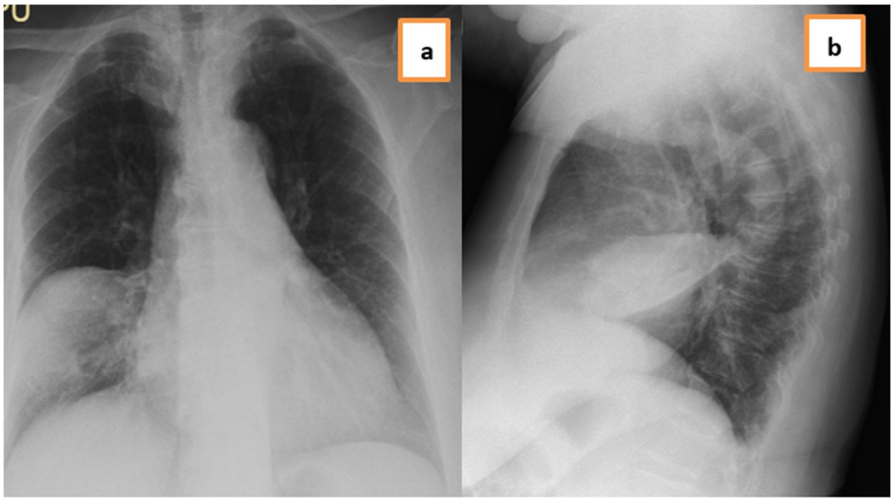


Figura 2 A. Radiografie torace incidență postero-anterioară (a) și de profil (b)
Pneumonie lobară medie dreaptă evidențiată ca opacitate densă, de intensitate subcostală cu contur net, liniar, dat de linia anatomică scizurală.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) este o metodă de diagnostic superioară radiografiei pulmonare. HRCT identifică distribuția precisă a leziunilor în raport cu lobulul pulmonar secundar. Procesul infecțios apare fie ca o condensare lobară, cu contur difuz sau liniar, cu bronhogramă aerică prezentă (pneumonie lobară), fie apar multiple condensări focale, lobulare, difuz conturate, ce pot interesa mai multe segmente sau lobi, bilateral, cu tendință la confluare, fără bronhogramă aerică (bronhopneumonie).

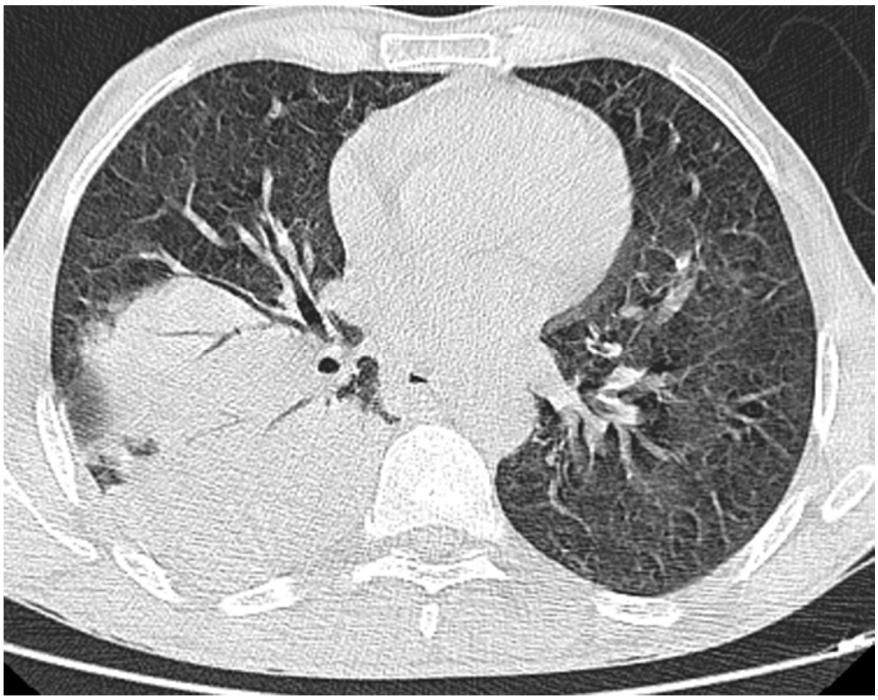


Figura 3. CT torace, fereastră pulmonară: condensare alveolară LSD, cu bronhogramă aerică prezentă

Examenul biologic relevă sindrom inflamator cu leucocitoză (PMN) sau leucopenie în formele grave.

II. Bronhopneumonia

Se grefează adesea pe un teren debilitat: bronşiectazii, malnutriție, diabet. Germenii incriminaţi: stafilococul auriu, enterobacteriile, piocianicul. Debutul este brutal, cu febră (39^0 C), dezarticulată, pe un fond de maleză, expectoraţie care devine rapid purulentă. La examenul obiectiv se constată zone de submatitate cu raluri bronşice şi subcrepitante.

Investigaţii paraclinice:

Radiografia toracică arată o multitudine de opacităti nodulare, cu contur flu, unele confluente, distribuite pe ambele câmpuri pulmonare;

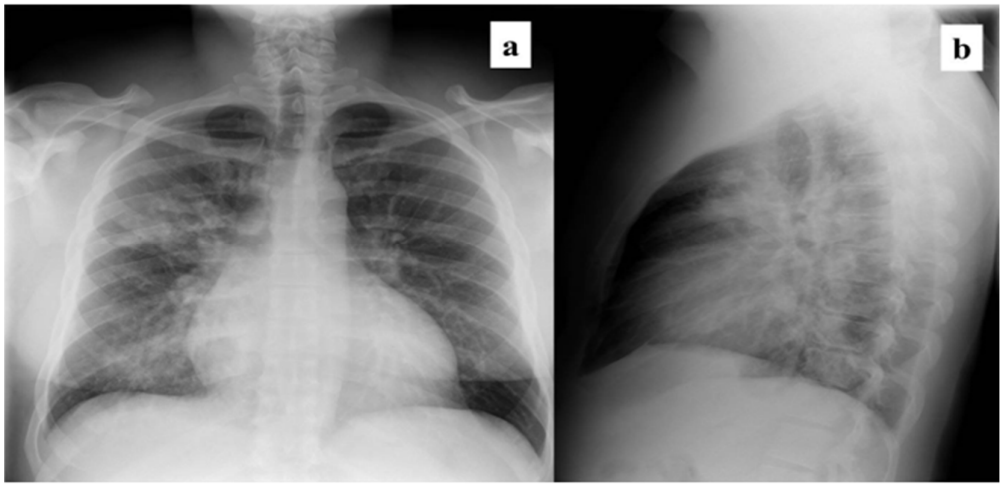


Figura 4. Radiografie torace incidenţă postero-anterioară (a) şi de profil (b).
Bronhopneumonie caracterizată prin prezenţa a multiple opacităţi cu distribuţie segmentară, difuz delimitate, de intensitate subcostală, proiectate în regiunea centrală supra şi infrahilară dreaptă.

Biologic se conturează un intens sindrom inflamator acut, cu hiperleucocitoza cu PMN. Examenul de sputa este folosit în 40-50% din cazuri, < 10 celule epiteliale scuamoase, > 25 PMN / camp. Pentru ca eşantionul de spută să poată fi interpretat trebuie evaluat microscopic în mai puțin de 2 ore de la recoltare).

Metodologia evaluării etiologice a PC bacteriene:

- Frotiu *colorat Gram* respectiv efectuarea culturilor din sputa „rutină" pentru S Pneumoniae, H Influenzae, Moraxella catarrhalis, Staph. aureus, enterobacteriaceae *Culturi „speciale"* pentru Legionella, Mycoplasma and H Influenzae;
- *Hemoculturi* de „rutină" (2 seturi - obținute înainte de inițierea antibioticelor) pentru microrganismele comune;
- Creşterea de 4-ori a titrului seric de *anticorpi* pentru Legionella pneumophila, Myc. pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, RSV, Influenzae virus;
- Detectarea *antigenului urinar*: Polizaharidul din peretele celular comun tuturor serotipurilor de Streptococcus pneumonia, Antigenul solubil pentru Legionella pneumophila srgrp 1.
- *Lichid pleural*: evaluare bacteriologică, biochimică, citologică.

III. Pneumonia interstițială, atipică

Germeni incriminati: virusuri, chlamydii, mycoplasma pneumoniae; Debutul este progresiv, precedat de simptomatologie ORL precum tuse seacă, chintoasă, neproductivă. Examenul obiectiv este de obicei sărac: normal sau cel mult câteva ronchusuri. Este lezat interstițiul alveolar şi peribronşic; exudatul endo-alveolar este redus; septurile alveolare şi peribronşice sunt

îngroşate de către edemul şi infiltratul celular. Biologic se constată leucopenie frecventă, sindrom inflamator. Radiografia toracică arată desen pulmonar accentuat şi/sau opacităţi micronodulare diseminate difuz bilateral (figura 6).

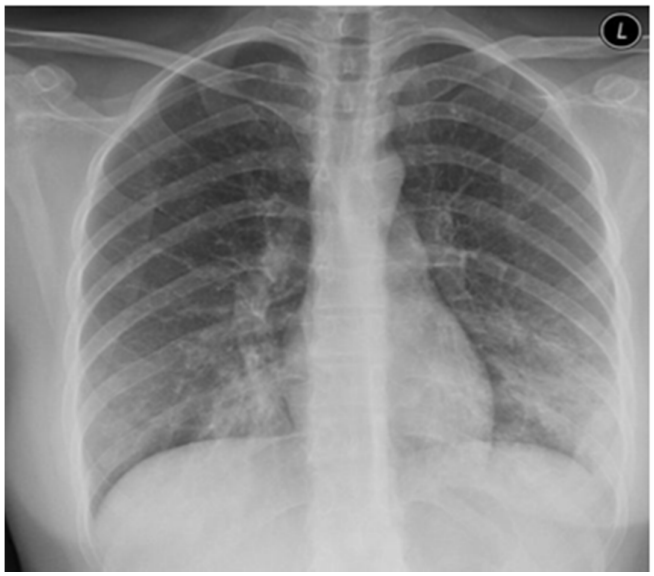


Figura 5. Radiografie torace incidenţă postero-anterioară – sunt prezente multiple opacităţi reticulare şi infiltrate alveolare peribronhovasculare caracteristice unei *pneumonii interstiţiale*.

IV. Pneumonii trenante

Forme anatomo-clinice (evolutive): carnificare, scleroze retractile, pioscleroza, bronşiectazii, hemoptoizantă.

4.7 Evaluarea severităţii

Evaluarea carespunzătoare a severităţii cazurilor de PAC este foarte importantă. O evaluare corectă a condiţiei bolnavului identifică cazurile grave care necetită tratament în spital, reducând astfel rata mortalităţii.

Scorurile de severitate, precum scorul CURB65 şi scala ATS/IDSA, Carmeli Score, Pneumonia Severity Index (PSI) ajută clinicianul la evaluarea pacienţilor.

Scala CURB65 cuprinde 5 criterii de analizat, fiind stratificat de la 0 (nici un criteriu) la 5 (toate criteriile). Acest scor este simplu şi uşor de aplicat în practica clinică. Este redat în continuare în tabelul 3 şi 4.

Tabel 3. Stabilirea scorului de risc clinic (CURB – 65)

	Clinic	**Puncte**
C	Confuzie	1
U	Nivelul seric al Ureei ≥ 20 mg/dL	1
R	Rata respiratorie ≥ 30 respiraţii/min	1
B	TA sistolică < 90 mmHg sau TA diastolică ≤ 60 mm Hg	1
65	Vârsta ≥ 65 ani	1

Tabel 4. Interpretarea scorului CURB-65

Scor Total	Mortalitate %	Nivel de risc	Îngrijirea pacientului
0	0.6%	Scăzut	Ambulator
1	2.7%	Scăzut	Ambulator
2	6.8%	Moderat	Internare scurtă / urmărire atentă
3	14.0%	Moderat/Mare	Spital
4 / 5	27.8%	Mare	Spital / ATI

ATS / IDSA (American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America) a elaborat criteriile ce impun transferul în ATI pentru pacienții cu pneumonii care nu se află în stare de şoc sau insuficiență respiratorie (tabelul 5). Prezența oricărui criteriu major sau a trei criterii minore este o indicație absolută pentru internarea pacientului în secția ATI.

Tabel 5. Criterii ce impun internarea pe sectia de terapie intensivă

Criterii minore	**Criterii majore**
Frecvență respiratorie ≥ 30 / min	Necesitate de ventilație mecanică
Tahicardie (> 125/min)	Șoc septic necesitând vasopresoare
Atingere plurilobară sau bilaterală (Rx)	
Hipotensiune arterială necesitând umplere vasculară	
PaO2 / Fio2 ≤ 250 sau SaO2 ≤ 90% în aer cameră*	
Acidoză (pH < 7.30)	
Confuzie și/sau dezorientare	
Uree > 20 mg %	
Leucopenie < 4000/mmc sau leucocitoză extremă: > 20.000/mmc	
Trombocitopenie < 100.000 /mm3	
Hipotermie < 36 C	
Hiponatremie (Na < 130 mEq/L)	
Hipoalbuminemie (albumină serică < 3,5 g%)	

4.8 Diagnostic pozitiv

Stabilirea diagnosticului are la bază anamneza pacientului, simptomatologia, examenul radiologic pulmonar și investigațiile paraclinice. Examenul bacteriologic al sputei și hemocultura stabilesc diagnosticul etiologic al pneumoniei. PAC a fost divizată în *pneumonie tipică* și *pneumonie atipică* cu scopul de a orienta clinicianul în prezicerea agenților patogeni probabili implicați și selectarea unei terapii empirice adecvate. Astfel, o orientare rapidă în funcție de tabloul clinico - radiolgic al PAC, poate sugera categoria de germeni posibil implicați și instituirea cât mai rapidă a tratamentului adecvat:

- Sindrom alveolar sistematizat (sindrom de condesare) → *Streptococcus pneumonia;*
- Sindrom alveolar nesistematizat → *Legionella pneumophila;*

Sindrom interstițial → *Germeni atipici*

4.9 Diagnostic diferenţial

Pneumonia acută comunitară trebuie diferențiată de multiple entități patologice precum:

Traheobronșita acută – se manifestă prin tuse cu sau fără expectorație, durere oro-faringiană, uneori febră. Radiografia este normală, nu necesită tratament antibiotic și prognosticul este bun.

BPOC în exacerbare – istoric de tabagism, dispnee de lungă durată, tuse cu expectoraţie mucopurulentă, hipoxemie, uneori febră; radiologic se decelează hiperinflaţie; test cu bronhodilatator negative ≤ 12%, VEMS/FVC < 0,7 din valoarea prezisă.

Astm bronşic în criză – prezenţa simptomatologiei specifice, test bronhodilatator pozitiv ≥ 12% şi 200 ml, wheezing decelat la auscultaţie, răspuns bun la administrarea de corticoizi.

Pneumonia virală – apare în context epidemiologic; clinic se decelează catarul faringian şi herpes; radiologic se evidenţiază o discretă accentuare a desenului bronho-vascular.

Pneumonia fungică – apare la persoanele imunodeprimate; simptomatologia este redusă, necaracteristică; CT toracică poate evidenţia un caleidoscop imagistic (noduli, pseudo-bronhopneumonie, semnul ”halou”, ”sticlă mată”, etc.); răspunde la medicaţie antifungică.

Abcesul pulmonar – imagine radiologică caracteristică de cavitate cu nivel hidro-aeric; debutează ca o pneumonie, dar evoluează sub tratament.

Tuberculoza pulmonară – aspect imagistic de infiltrate nodulare/excavate localizate predominant în lobii superiori; examen bacteriologic pozitiv pentru BK; remisiune lentă a leziunilor sub chimioterapie antituberculoasă.

Neoplasmul bronhopulmonar – CT toracică şi bronhoscopia sunt esenţiale în stabilirea diagnosticului; poate fi însoţit de o pneumonie retrostenotică secundară.

Pneumonia eozinofilică – stare generala relative bună, eozinofilie sanguină; radiologic se evidenţiază infiltrate fugace apărute în de infestaţie parazitară, boli autoimmune; raspuns bun la corticoterapie.

BOOP (bronşiolită obliterantă cu organizare pneumonică) – apar în context de conectivite sau boli autoimmune; radiologic se decelează condensări alveolare sensibile la corticoterapie.

Bronşiectazii – aspect CT torace characteristic; istoric de sindrom supurativ bronşic.

Trombembolism pulmonar – simptomatic se prezintă cu durere pleuritică, dispnee, febră, tuse, astfel putând fi confundată cu o pneumonie; apare într-un context favorizant (tromboză venoasă profundă); scoruri ridicate pe scalele Wells sau Geneva, D-dimeri crescuţi; în cazul constituirii unui infarct pulmonar se decelează spute hemoptoice, tahicardie, hipoxemie; trebuie ţinut cont de faptul că infarctul pulmonar se poate infecta, generând o veritabilă pneumonie.

Tabel 6. Principalele diferenţe între pneumonia alveolară şi interstiţială

	P. Alveolară (pneumococ)	**P.Interstitială (M. pneumoniae)**
Teren	De obicei - tarat	De obicei – normal (copil, tânăr)
Debut	Brusc (ore)	Progresiv (zile)
Frison	Solemn	Rar
Febră	Peste 39-40^{0}C	Sub 39^{0}C
Junghi	Frecvent	Rar / absent
Tuse	Productivă	Seacă
Spută	Mucopurulentă / ruginie	Absentă / sero-mucoasă
Herpes labial	Frecvent	Rar
Ex. obiectiv	S. de condensare	Normal / raluri bronşice
Rx. pulmonar	Opacitate alveolară sistematizată, unilaterală ± afectare pleurală	Infiltrat interstiţial bilateral, nesistematizat ± afectare alveolară
Hemogramă	Leucocitoză > 15.000	Leucocitoză < 15.000
Hemocultura	De obicei pozitivă	Negativă
Ex. Sputa	PMN / pneumococ predom	Flora saprofită banală

4.10 Evoluție. Prognostic. Complicații

Evoluția unei pneumonii depinde de mai mulți factori precum: agentul cauzal (inocul, virulență), promptitudinea inițierii unei terapiei cât mai țintite, terenul imun al pacientului, vârsta și comorbiditățile existente. Sub tratament corespunzător (antibioterapie) evoluția este în general favorabilă, cu remiterea treptată a simptomatologiei și normalizarea semnelor vitale. Rata de rezoluție a pneumoniilor cu diferiți agenți patogeni se regăsește în tabelul 7. Pacienții tineri, fără comorbidități se recuperează complet în decurs de 2 săptămâni; vârstnicii și pacienții cu alte comorbidități necesită un timp mai îndelungat pentru vindecare. Dacă evoluția este lentă, simptomatologia clinică persistă sau se agravează, se impune revizuirea cazului și diversificarea metodelor de diagnostic pentru identificarea unor complicații sau comorbidități adiacente (neoplasm pulmonar, diabet, deficiențe imune, pleurezie etc.). De asemenea, în aceste cazuri trebuie reevaluată și antibioterapia. Anumite condiții precum fumatul, vârsta înaintată, prezența diabetului zaharat, a afecțiunilor neurologice sau cardiace, pot fi responsabile de eficiența scăzută a tratamentului unei pneumonii, manifestată prin stagnarea sau agravarea simptomatologiei. Pacienții fumători pot dezvolta o hiperreactivitate bronșică manifestată prin tuse persistentă care durează câteva sătămâni sau luni.

Tabel 7. Agentul infecțios și rata de rezoluție

AGENTUL INFECȚIOS	MODIFICĂRI INIȚIALE PE RADIOGRAFIA TORACICĂ	AMELIORARE RADIOLOGICĂ	MODIFICĂRI REZIDUALE
Legionella (specii)	Majoritatea	La 2-6 luni	25%
Staphilococcus aureus	Majoritatea	La 3-5 luni	Obisnuite
Streptoccocus pneumoniae-sepsa	Majoritatea	La 3-5 luni	25-35%
Streptoccocus pneumoniae (nonbacterimic)	Ocazional	La 1-3 luni	Rare
Gram-negativi	Ocazional	La 3-5 luni	10-20%
Haemophilus influenzae	Ocazional	La 1-5 luni	Ocazionale
Chlamydia (specii)	Rar	La 1-3 luni	10-20%
Mycoplasma pneumoniae	Rar	La 2-4 sapt.	Rare
Moraxella catarrhalis	Rar	La 1-3 luni	neobișnuite

Pneumonia lobară poate fi *complicată* de diseminarea agenților patogeni bronhogen (intrapulmonar) sau hematogen (la distanță) în alte organe. În cazul diseminării bronhogene se formează procese de extindere locală (abces, empiem) sau se constitue focare multiple bronho-pneumonice. Secundar diseminarii hematogene se realizează matastazarea septică: endocardită, meningită, artrite etc.

4.11 Tratament

Decizia terapeutică în PAC este determinată de:

- **Severitatea** bolii, evaluată prin scale de severitate;
- Agenții **patogeni cauzali presupuși** pe baze epidemiologice;
- Modelele **rezistenței** la antibiotice: ABG anterioare;
- Protocoalele terapeutice (guidelines) disponibile;
- **Antibioterapie prealabilă** (recentă);
- Rezultatul examenului microscopic al secreţiilor pulmonare;
- **Spectrul antimicrobian** al antibioticelor respective;

- Alte considerente farmacologice;
- Costurile şi prognosticul clinic.

Ideal ar fi ca tratamentul pneumoniei să se facă cu un antibiotic care are spectrul de acțiune țintit pe agentul patogen implicat în determinarea bolii (figura 6). Datorită faptului ca agenții patogeni sunt rar sau tardiv identificați (20-30% din pacienți nu produc un eşantion de spută interpretabil, iar alți 20-30% din pacienţii cu pneumonie au primit tratament antibiotic anterior evaluării pentru pneumonie), tratamentul inițial pentru pacienții cu pneumonie este empiric. In selectarea terapiei antimicrobiene empirice medicii ar trebui să țină cont de germenii patogeni cel mai frecvent implicați în contextul epidemiologic respective, de mediul în care a apărut procesul pneumonic (în comunitate, spital, casă de îndrijire), de gravitatea bolii, vârsta pacientului, prezența comorbidităților, statusul imun al pacientului şi antibioterapie anterioară (recentă). Utilizarea recentă a unui antibiotic crește probabilitatea dezvoltării unor tulpini de pneumococ rezistente la antibioticul respective sau la o clasă de antibiotice. În aceste cazuri se recomandă a se evita tratamentele antimicrobiene administrate cu până la 90 de zile anterior diagnosticului de pneumonie.

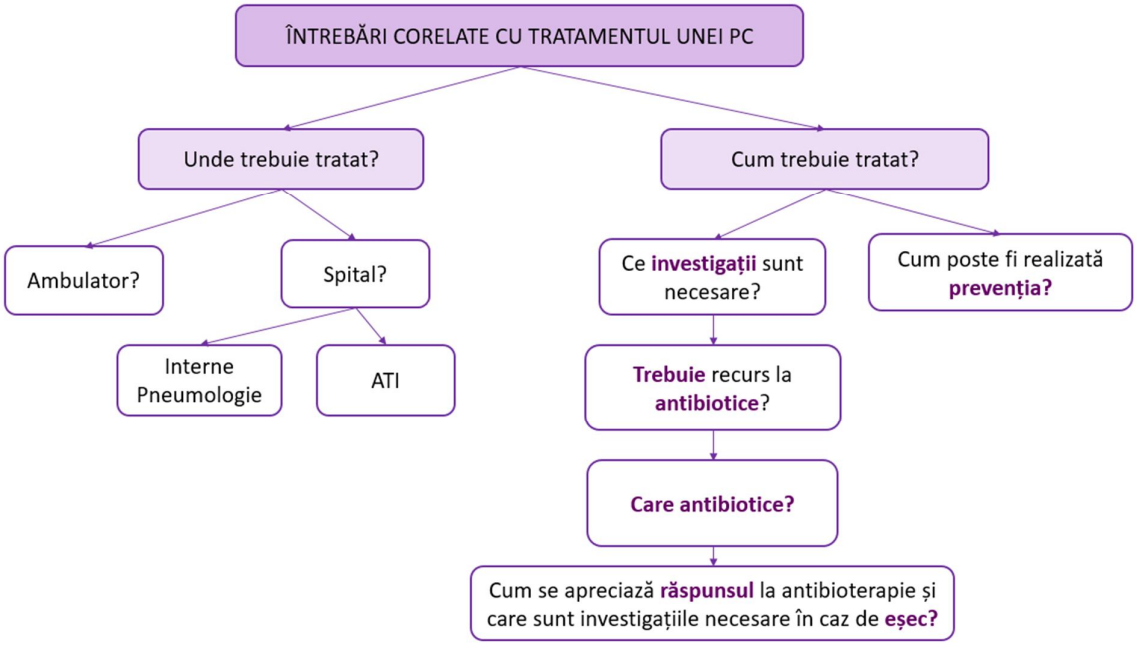
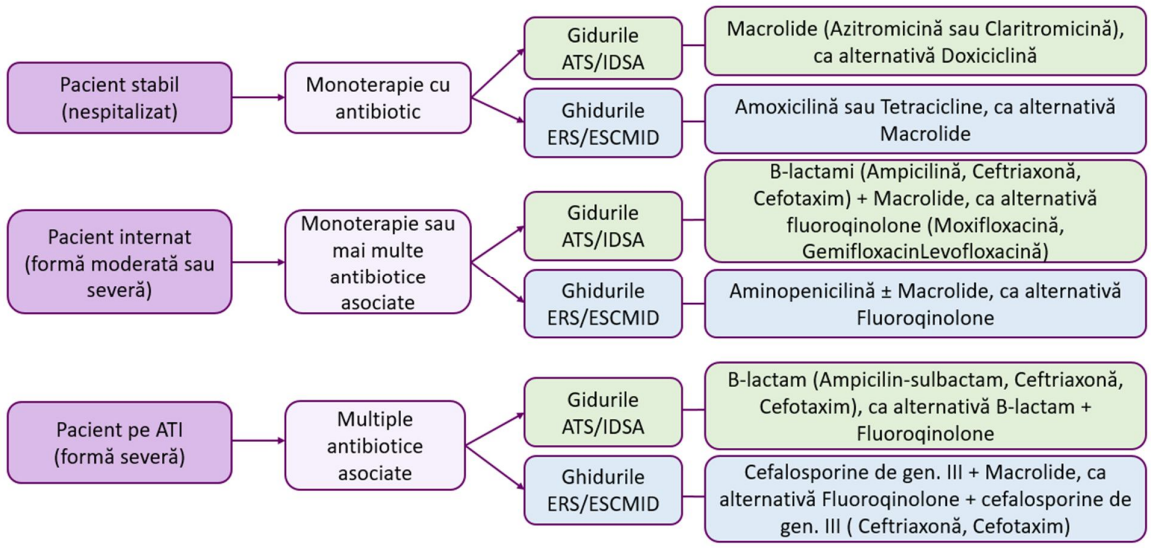


Figura 6. Întrebări corelate cu tratamentul pneumoniilor comunitare

Cu ajutorul scalelor de risc se va hotărâ locația în care pacientii vor urma tratamentul specific (ambulator, spital, secție de ATI). De asemenea trebuie ținut cont de faptul că spectrul etiologic este foarte larg, mereu în schimbare, datorită unor factori precum: îmbătrânirea populației cu asocierea comorbidităților, identificarea unor germeni cauzali anterior ignorați, creșterea incidenței pacienților cu imunodepresie, creșterea incidenței agenților patogeni rezistenți la antibiotic (pneumococ penicilino-rezistent, stafilococ meticilino- rezistent, gram negativi).

Tratamentul antibiotic trebuie inițiat cât mai repede posibil după stabilirea diagnosticul. O scurtă întârziere în începerea terapiei în favoarea efectuării procedurilor de diagnostic este rezonabilă la pacienții care nu sunt hipotensivi, însă întârzierea tratamentului cu o oră reduce rata de supraviețuire cu 8%, iar șocul septic se poate instala în decursul primei ore după instalarea hipotensiunii. Diagnosticul trebuie stabilit într-un interval de timp de 4-8 ore, întârzierea administrării tratamentului peste acest interval de timp duce la creșterea duratei de spitalizare și a ratei mortalității.

Alegerea tratamentului empiric trebuie să se bazeze pe recomandările ghidurilor actualizate în funcție de ecologia bacteriană a țării respective, precum și de locația unde se administrează tratamentul. Mai jos vom reda o schemă cumulativă cu recomandările de alegere a terapiei empirice elaborate de societățile internaționale de pneumologie, boli infecțioase și epidemiologie (figura 7).



Legandă: ATS- American Thoracic Society, IDSA- Infectious Diseases Society of America, ERS- European Respiratory Society, ESCMID- European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Figura 7. Terapia empirică recomandată pentru infecțiile pulmonare la adulți în relație cu severitatea bolii la diagnostic 2017

Durata de administrare a tratamentului antibiotic trebuie să fie cât mai scurtă, acolo unde este posibil, pentru a reduce apariția rezistenței prin fenomenul de selecție. În general durata tratamentului este de 5-7 zile în cazurile stabile, fiind prelungită în cazurile severe.
Evoluția clinică și biologică (leucocite, PCT, CRP) trebuie evaluate constant. Dacă după 3-5 zile de tratament evoluția este bună, se poate trece de la administrarea intravenoasă a antibioterapiei la administrarea orală (tabelul 8). De asemenea se poate avea în vedere de-escaladarea antibioticelor folosite. În cazul pacienților cu severitate scăzută se preferă administrarea orală a tratamentului.

Tabel 8. Criterii de trecere de la administrarea intravenoasă la administrarea orală a tratamentului antibiotic în pneumonia acută comunitară.

Capabil să ingere medicația;
Frecvența cardiacă < 100 /min. și TA sistolică > 90 mmHg;
Saturația de O_2> 90%, PaO_2> 60 mmHg în aerul ambiant sau cu oxigen cu debit scăzut pe canulă nazală, sau reveniți la nivelul oxigenului inițial în cazul pacienților care au urmat tratament cu oxigen de lungă durată;
Frecvența respiratorie < 25 respirații/min;
Revenire la statusul clinic de bază;
Temperatura < 38,3^0 C.

Notă: toate criteriile ar trebui îndeplinite în ultimele 24 de ore premergătoare administrării orale a medicației.

Alte medicamente utilizate în tratamentul pneumoniilor sunt antiinflamatoarele nesteroidiene (junghi thoracic, hiperpirexie), mucolitice, bronhodilatatoare (asigură permeabilitatea căilor respiratorii), antitusive (tuse extenuantă) și oxigenoterapie (insuficiență respiratorie).

Profilaxia

Profilaxia se poate realiza prin stimularea sistemului imun cu produse imunomodulatoare care sunt de mai multe tipuri: vaccinuri (antigripal și antipneumococic), vitamina C, lizate bacteriene (Luivac, Bronchovaxom), produse imunostimulatore (de origine vegetală sau minerală). Produsele imunomodulatoare stimulează sistemul limfocitar prin extracte bacteriene, inducând astfel imunitate locală (mediată IgA).

Vaccinarea antipneumococică. Vaccinarea are ca obiectiv prevenirea PAC, în special a formelor severe. Vaccinarea este indicată în special la categoriile de pacienți cu risc crescut, din care fac parte: persoane cu vârsta peste 65 de ani, cu afectare respiratorie preexistentă, pacienți cu comorbidități asociate (cardio-vasculare, neurologice, etilism, diabet zaharat, ciroză hepatică) și persoane cu imunodepresie (boală cronică de rinichi, infecție HIV, transplantați, tratament cu imunosupresoare, asplenism). Eficacitatea acestui vaccin reiese din reducerea incidenței infecțiilor sistemice datorate tulpinilor vaccinale cu 83%. Vaccinarea cu preparatul Prevenar-13 se face o singură dată în viață, pe când vaccinul Pneumo-23 necesită rapel la 3-5 ani. Ambele produse sunt vaccinuri conjugate.

Vaccinul antigripal reduce cu 32-39% rata spitalizărilor pentru gripă sau pneumonie la indivizii neinstituționalizați și totodată reduce mortalitatea intraspitalicească cu 43-63%. Vaccinarea antigripală trabuie efectuată annual. Administrarea vaccinului este indicată în special la persoanele cu vârsta ≥ 50 ani, rezidenții din azile, bolnavii cardio-pulmonari cronici (inclusiv astm), cei cu boli metabolice cronice (inclusiv diabetul zaharat), cu alterări ale funcției renale, cei imunodeprimați prin imunosupresoare și/sau HIV, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani), gravidele aflate în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină în timpul sezonului de gripă, profesioniștii din domeniul sănătății.

Tabel 9. Modalităţi de prevenţie a PC

Măsuri de prevenţie	**Indicații**
Vaccin antipneumococic	Vârsta> 65 ani Boli cardiovasculare, BPOC, diabet zaharat, alcoolism, ciroză, imunodepresie (HIV, insuficiență renală cronică, hemopatii maligne, recipienți de organe transplantate, splenectomizati) etc.
Vaccin antigripal	Vârsta > 65 ani Boli cronice Angajații din centre instituționalizate
Imunizare orală	Niciuna
Amigdalectomie, chirurgie pentru sinuzita recurentă	Numai la cazurile selectate

Monitorizarea terapeutică și postterapeutică

În cazul pacienților internați monitorizarea clinică trebuie efectuată zilnic, iar pacienții tratați în compartimentul ATI necesită evaluare continuă. După 48-72 ore febra ar trebui să se remită; dacă febra persistă se recomandă reevaluarea radiologică (preferabil CT) a pacientului pentru detectarea unei complicații (pleurezie, abcedare). Se vor repeta, de asemenea și examenul bacteriologic al sputei dacă aceasta rămâne purulentă, hemocultura, markerii inflamatori și dozarea antigenelor urinare pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Legionalla pneumophila*. Markerii inflamatori prezintă o dinamică diferită; VSH-ul reacționează cel mai rapid, urmat de formula leucocitară, proteina C reactivă și procalcitonină. Dacă evoluția clinică este bună investigațiile biologice paraclinice se repetă la externarea pacientului. Având în vedere că modificările radiologice se remit mai greu (4-12 săptămâni), radiografia de control nu se face la externare, ci la 2 luni după normalizarea semnelor clinice. Evoluția așteptată la o pneumonie care a răspuns bine la tratament este vindecarea fără sechele radiologice; persistența unor anomalii pe radiografia toracică necesită investigații suplimentare în funcție de tipul de leziuni observate și de terenul bolnavului.

Cauze ale creşterii rezistenţei bacteriilor la antibiotice sunt rescrierea excesivă sau eronată a antibioticelor, *n*erespectarea duratei tratamentului, *c*reșterea numărului de pacienți imunodeprimați, eliberarea de atibiotice fără prescripție medicală, reducerea interesului pentru companiile farmaceutice pentru dezvoltarea unor noi antibiotice, respectiv contaminarea apei și a alimentelor cu antibiotice.

Cauze de eșec în tratamentul pneumoniilor sunt diagnosticul incorect (insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, neoplasm bronhopulmonar, tumori benigne, hematoame) sau în cazul diagnosticului corect prezența unor

- Factori ce țin de *gazdă*: factori locali (obstrucție, corp străin), răspuns imun inadecvat, suprainfecție, empiem;
- Factori ce țin de *medicație*: eroare de alegere, eroare în dozaj/cale de administrare, complianță, reacție adverse/interacțiune;
- Factori ce țin de *germeni*: bacterii-mycobacterii, fungi, virusuri.

Investigații necesare în cazul pneumoniilor comunitare care nu răspund la tratament:

- *Verificarea corectitudinii diagnosticului clinic precum și al statusului imun al gazdei;*
- *Obținerea germenelui cauzal (proceduri invazive):* culturi cantitative ale eșantioanelor colectate cu brosă bronhoscopică protejată (BBP), culturi cantitative ale lavajului bronhioloalveolar (LBA) protejat sau nu, plus examinarea microscopică a celulelor obținute (prezența bacteriilor intracellular 3-5%), aspirația transtoracică cu ac fin;
- *Cavitate / revărsat pleural*: ecografie, tomodensitometrie, toracoscopie, biopsie pulmonară;
- *Risc de tromboembolism pulmonar:* scintigrafie pulmonară, angiografie pulmonară.

Bibliografie

1. Willett LR, et al. J Gen Intern Med. 1994;9:38-45.
2. Guo et al. Military Medical Research (2020)
3. Lancet. 2003; 362:1991-2001.
4. Matteo Bassetti., Anti-infectives and the Lung (ERS Monograph). ERS, 2017.
5. Chalmers JD. J Infect 2016
6. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th edition. 2016. V.Courtney Broaddus, JD.Ernst, JF.Murray,.

7. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis. 2016;
8. Llor C, Bjerrum L. Expert Review of Anti-infective Therapy Antibiotic prescribing for acute bronchitis. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2016;14(7):633–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2016.1193435
9. Kazama I, Nakajima T. Acute Bronchitis Caused by Bordetella Pertussis Possibly Co-Infected with Mycoplasma. 2019;60–4.
10. V.Tudorache. Curs de pneumologie. Ed Mirton, Timișoara. 2012;
11. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. Available from: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00621-2017
12. Mejza F, Mastalerz-migas A, Doniec Z, Skucha W. Coexistence of Chronic Bronchitis in Chronic Obstructive Lung Disease. 2018;
13. Palange P, Rohde G. Respiratory Medicine.
14. Lanks CW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Med Clin NA [Internet]. 2019; Available from: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008
15. Kaysin A, Viera AJ, Carolina N, Hill C, Carolina N. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management. 2016;
16. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia — Beyond Procalcitonin. 2019;1–18.
17. Joseph L. Pulmonary and critical care medicine. 2017.

11. COVID-19, O NOUĂ ERĂ ÎN PATOLOGIA INFECȚIILOR

Perspectivă Pneumologică

Voicu Tudorache, Cristian Oancea, Diana Manolescu, Emanuela Tudorache

Pandemia de COVID-19 (SARS-CoV_2), a înregistrat, la nivel mondial, peste **106.819.652** cazuri și **2.330.225** decese (din care 19.000 în Romania) până la 8 februarie 2021. Aceste cifre însă NU au INCLUS pacienții netestați sau cei care au murit fără a se prezenta la spital.

Pandemiile au schimbat brusc cursul pe care se îndrepta istoria până la apariţia lor neaşteptată**. Dar pandemia COVID-19 a eliminat orice alt subiect de pe agenda publică şi a provocat o paralizie uriaşă la nivel global** (în sfera comercială, a mobilității oamenilor, informaţiilor și a culturii).

Coronavirusurile sunt virusuri ARN monocatenare. Toate Coronavirusurile sunt zoonotice, adică populează animalele, și apoi, în urma mutației, recombinării și adaptării, pot fi transmise oamenilor. Analiza secvenței genomice SARS-CoV_2 a arătat identitatea sa de 88% cu două coronavirusuri asemănătoare sindromului respirator acut sever (SARS) provenit de la lilieci, sugerând astfel că liliecii sunt cea mai probabilă legătură (rezervor) între SARS-CoV_2 și oameni. Aşadar, vectorul de transmisie este rezervorul animal (gazda intermediară fiind pangolinul) după cum este prezentat în Figura 1.

Familia coronaviridae cuprinde peste **40 genuri**, iar **7 subtipuri** sunt patogene pentru om. Astfel, pe lângă SARS-CoV-2 există alte 6 coronavirusuri raportate la om: *HCoVOC43, HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV* și *HCoVNL63*. Patru dintre acestea sunt dobândite în comunitate și au circulat prin populația umană continuu pentru o perioadă foarte lungă de timp. Două dintre ele, *hCoV-OC43* și *hCoV-229E*, au fost responsabile de 10%, respectiv 30% din toate gripele încă din anii '60.

SARS-CoV_2 are o rată de transmisibilitate (și deci risc pandemic) de 2,6 - 4,71 mai mare decât SARS-CoV. În ultimele două decenii, Coronavirus a provocat două pandemii majore: SARS și MERS. Rata de fatalitate variază între 0,2% - 7,7% (mai crescută la cei cu vârsta peste 60 de ani și care au următoarele comorbidități: DZ, obezitate, BPOC-GOLD III/IV, HTA, insuficiență cardiacă etc).

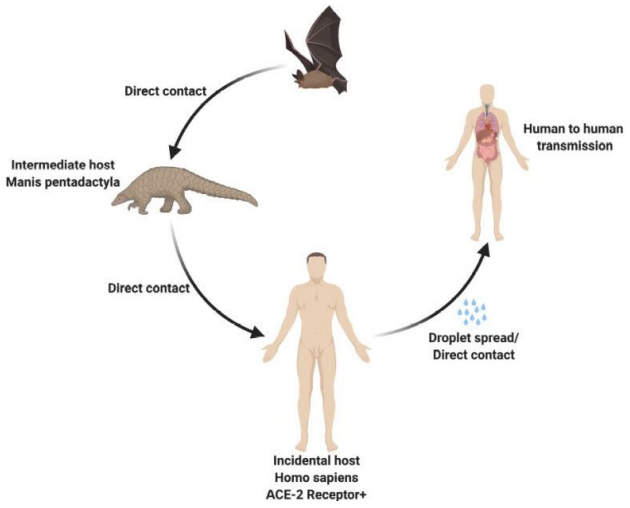


Figura 1. Ciclul de transmitere a SARS-CoV 2.
Sursa: Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/

1. Patogenie

Coronavirusul este compus din patru proteine structurale, şi anume spiculi (spike - S), membrană (M), înveliş (E) şi nucleocapsidă (N), împreună cu un set de proteine accesorii care sunt unice pentru fiecare specie de virus. Celulele epiteliale pulmonare sunt ţinta principală a virusului. Infecţia are loc prin legarea ”spikes” (spiculilor) de pe anvelopa virală (Figura 2) la receptorul celulei epiteliale care ar fi receptorul de conversie al angiotensinei 2 (ACE2). Acesta este exprimat în mod normal pe pneumocitele de tip II şi pe suprafaţa apicală a celulelor epiteliale ale căilor respiratorii, receptor care devine poartă de intrare pentru infecţia virală. La individul sănătos, ACE2 inhibă/blochează angiotensina II în sistemul renină-angiotensină (RAS), acţiune cu rol protectiv în apariţia sindromului de detresă respiratorie pentru adulţi (ARDS), prin faptul că exercită efecte antiinflamatoare şi anti-fibrotice. Odată pătruns în celulă infecţia cu coronavirus induce formarea unei reţele reticulovesiculare de membrane modificate despre care se crede că sunt locurile de replicare a virusului.

După intrarea în celulă şi ”dezvelirea” genomului ARN vor urma procese de translaţie-replicare ce vor folosi genomul ARN ca şablon pentru a genera noi ARN, care la nivelul ribozomilor vor reproduce proteinele virale din spiculi, membrană, nucleocapsidă. În plus, aceste genomuri suplimentare vor codifica proteine care inhibă în mod activ expresia IFNα şi/sau IFNβ. În consecinţă, cinetica clearance-ului viral este întârziată, se generează un răspuns pro-inflamator care va produce o cantitate exuberantă de citokine (”*furtună citokinică*”) ce va amorsa un ARDS. Protagonistul acestei furtuni este interleukina 6 (IL-6) care este produsă mai ales de leucocitele activate şi acţionează asupra unui număr mare de celule şi ţesuturi. De asemenea, IL-6 stimulează producerea de proteine în fază acută. Asociat apare şi o deteriorare extinsă a ţesuturilor prin fenomene de *coagulare microvasculară*.

Din punct de vedere histopatologic se constată o *alterare vasculară difuză* (difuse alveolar disease – DAD) caracterizată prin congestie capilară, necroza pneumocitelor, constituire de membrane hialine, edem interstiţial, hiperplazie pneumocitară şi atipie reactivă. Trombii fibrino-plachetari din vasele mici arteriale sunt expresia coagulopatiei intravasculare care capătă un aspect generalizat conducând la o disfuncţie a mai multor organe.

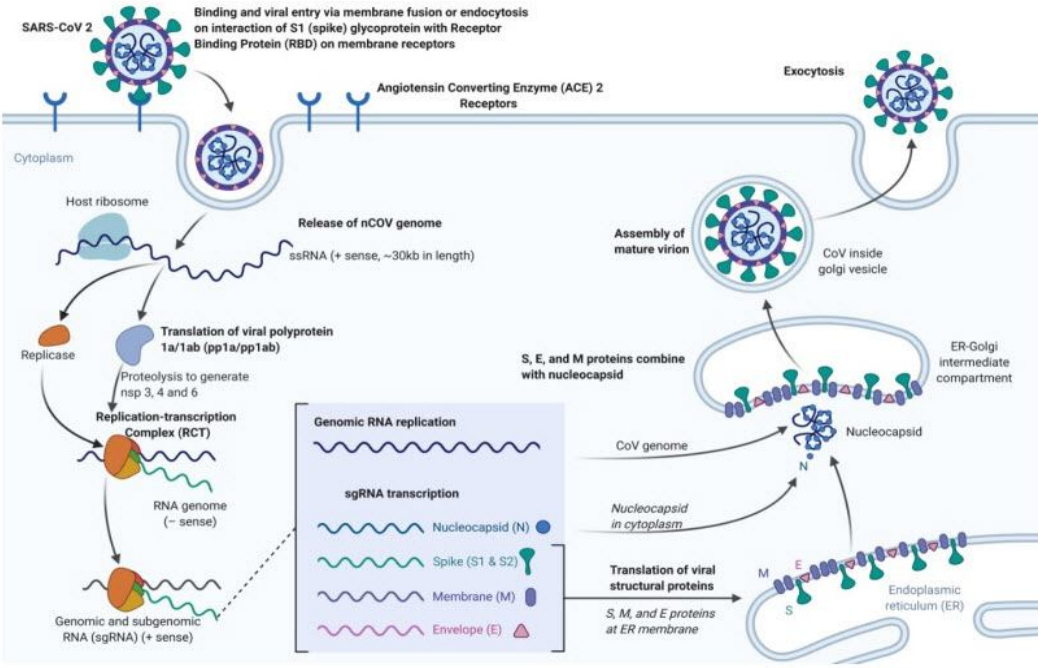


Figura 2. Ciclul de viaţă presupus al SRAS-CoV 2.
Sursa: Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/

2. Clinica SARS CoV-2

Perioada de **incubație** a virusului este de 2-14 zile (mediana 5-6 zile). Intervalul dintre debutul simptomelor COVID-19 până la deces este variabil, cu o mediană de 14 zile, depinzând de sistemul imunitar al pacientului și vârsta pacientului (mai scurtă în rândul pacienților cu vârsta mai mare de 70 de ani).

Tabloul clinic complet nu este încă clar, deoarece simptomele înregistrate până acum diferă, de la forme ușoare până la forme extreme (deces). În funcție de frecvența simptomelor se delimitează următoarele profile (Tabelul 1).

Tabel 1. Tablouri clinice.

Simptome FRECVENTE	**Simptome MAI PUȚIN FRECVENTE**	**Simptome RARE**
Febră (85-90%) Tuse (65-70%) Fatigabilitate (35-40%) Expectorație (30-35%) Dispnee (15-20%)	Mialgii / artralgii (10-15%) Cefalee (10-36%) Angină faringiană (10-15%) Frisoane (10-12%) Durere pleurală	Greață, vărsături, congestie nazală (<10%), diaree (<5%), palpitații, constricție toracică, hemoptizie (<5%) convulsii, parestezii, alterarea conștienței

Mai important decât frecvența simptomelor este însă calitatea acestora, care stă la baza clasificării lor în *6 "clustere"*, care pot prezice o evoluție severă. Cluster 1 (impregnare "gripală" fără febră), cluster 2 (impregnare "gripală" cu febră), cluster 3 (tablou gastrointestinal), cluster 4 (nivel I de severitate – fatigabilitate accentuată), cluster 5 (nivel de severitate II - confuzie), cluster 6 (nivel de severitate III – abdominal și respirator). Pacienții care se încadrează în clusterul 5 sau 6 în ziua a cincea a bolii prezintă un risc semnificativ de spitalizare și suport respirator: 9,9%, respectiv 19,9%.

În **infecțiile severe** pot apărea insuficiența respiratorie, șocul septic, afectarea cardiacă (ischemie miocardică, stop, miocardită), insuficiența renală acută și disfuncție multiplă de organ.

Formele ușoare de boală (60-80%) se manifestă fară pneumonie sau cu pneumonie ușoară. În formele severe (15-20%) apare dispneea, frecvența respiratorie ≥ 30/min, SpO2 ≤ 93%, PaO2/ FiO2 < 300, și/sau infiltrate pulmonare > 50% ce se constituie în 24 - 48 ore.

Formele critice de boală (5-15%) se manifestă cu insuficiență respiratorie, șoc septic, tulburari de coagulare, acidoză metabolică greu de corectat sau disfuncție multiplă de organe. "Furtuna citokinică" reflectă un răspuns inflamator amplu care se manifestă cu hipoxemie, limfopenie, CRP ↑, D-Dimeri ↑ , troponina-hs, IL-6.

Un studiu efectuat pe 22.512 cazuri COVID-19 din care 1625 au decedat, a arătat că din totalul de cazuri, 5% au fost forme critice, 24,9% - moderat/severe și 46,1% ușoare, 6,7% - puțin simptomatice, 10,6% - simptome nespecifice și 6,7% - asimptomatice. De remarcat că, **25% din totalul infecțiilor sunt forme asimptomatice/puțin simptomatice sau cu manifestări nespecifice, acestea constituind un înalt risc de contagiune, deoarece rămân necunoscute "mascate".** Pe baza celor afirmate anterior, Figura 3 încearcă să reprezinte formele de boală cu perioadele de contagiune și rata de mortalitate.

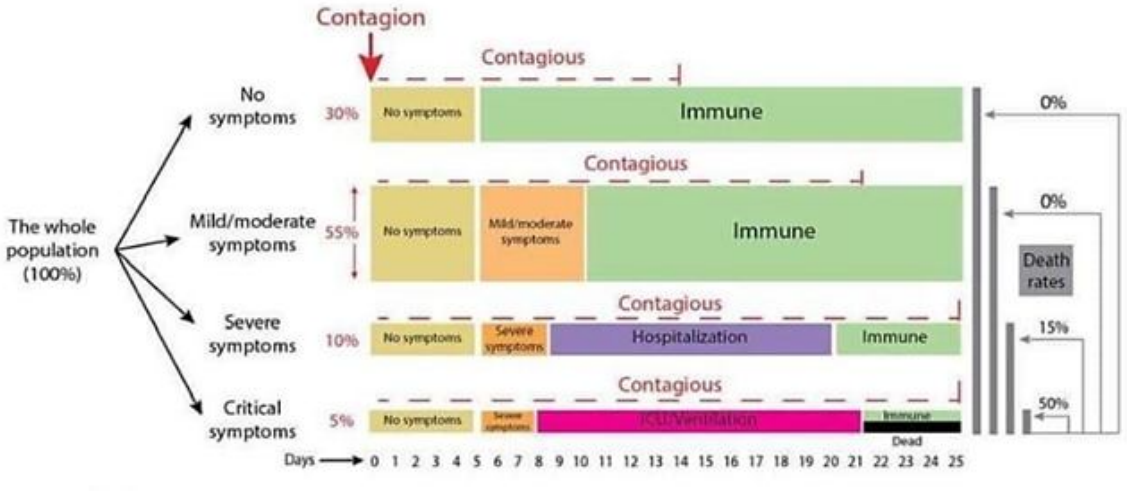


Figura 3. Forme clinice – contagiune – mortalitate.
Sursa: Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir Publié dans la revue de: Mai 2020 Rubrique(s) : Méthodes diagnostiques du COVID-19

3. **<u>Factorii de risc SARS-CoV2</u>** sunt în legătură cu constituția *gazdei*, cu factorii ce caracterizează *infecția virală* (mărimea inoculului și virulența - mutanții/recombinanții), cu posibilitatea reinfecției sau calitatea *tratamentelor*.

Încărcătura virală înaltă se constituie imediat după debutul simptomelor, mai amplă la nivelul nasului decât în faringe. Ea se corelează direct cu înaintarea în vârstă, cu severitatea bolii și cu numărul de comorbidități. De importanță epidemiologică majoră este și faptul că încărcătura virală la pacienții asimptomatici este similară cu cea a pacienților simptomatici. Tocmai pentru a crește rata de detecție a unei posibile infecții, s-au imaginat mai multe scoruri, din care noi prezentăm în Tabelul 2, scorul de avertizare timpurie.

Tabel 2. COVID-19: Scorul de avertizare timpurie (COVID-19 Early warning score – EWS).

Parametru	**Evaluare**	**Scor**
Semne de pneumonie la CT	Da	**5**
Istorie de contact intim cu un pacient confirmat COVID-19	Da	**5**
Febra	Da	**3**
Vârstă	≥ 44 ani	**1**
Sex	Masculin	**1**
Cea mai înaltă temperatură de la debutul bolii până la internare	≥ 37,8 C	**1**
Simptome respiratorii importante (tuse, expectorație și dispnee)	≥ 1 simptom	**1**
Nr. Neutrofiele / Nr. Limfocite	≥ 5,8	**1**
Pacient puternic suspectat		**≥ 10**

4. **<u>Cinetica clearance-lui viral *vs* rezoluția simptomelor în infecția cu COVID-19</u>**

Aproximativ 50% dintre pacienți ar rămâne pozitivi după dispariția simptomatologiei, timp de până la 8 - 20 de zile (sunt citate și intervale de 79 de zile), dar timpul mediu de negativare ar fi 10,5 zile. Este neclar dacă există un clearance viral întârziat la populația mai vulnerabilă, cum ar fi cei care sunt mai în vârstă, care au imunodeficiențe sau primesc terapii imunosupresoare. Aceste constatări justifică investigarea periodică a „ferestrei de persistență” (shedding window) a eliminării virusului după recuperarea clinică a pacientului.

5. **Teste de diagnostic**

a. **RT-qPCR** (Real-time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction - detectează ARN viral) are o sensibilitate de 45 – 60% (FDA în USA a aprobat > 20 teste COVID-19 cu o sensibilitate de 59% - 97%). Eșantioanele recoltate pot proveni din exudate naso/faringiene, spută, fecale sau sânge. De menționat ar fi că din urină rezultate pot fi neconcludente.

b. **Serologie**

Seroconversia (IgM, IgG) apare cel mai devreme după 6-12 zile de la debutul simptomelor și nu se corelează cu severitatea clinică. În interpretarea rezultatelor nu se va uita că există probleme legate de cross-reacții cu alte beta-coronavirusuri. Pe de altă parte, colectarea prematură poate conduce la rezultate fals negative, deoarece există un interval variabil de timp de colectare a eșantioanelor reprezentative, ce depinde de alegerea tipului de probă (tampon, sânge).

RATA REZULTATELOR FALS NEGATIVE (RFN) variază între 30 – 50% din cazurile real infectate COVID-19. Rezultatele de la testarea PCR pot fi afectate de variatele secvențe de ARN viral, de acuratețea recoltării și acuratețea/performanța diferitelor metode de testare, de momentul evolutiv al bolii în care s-a făcut recoltarea, precum și gradul de încărcare virală existent în diferitele situsuri anatomice.

"Bronhoscopia ar trebui să aibă un rol extrem de limitat în diagnosticarea COVID și să fie considerată doar la pacienții intubați dacă eșantioanele respiratorii superioare sunt negative și se consideră că un alt diagnostic ar schimba semnificativ managementul clinic".

6. **Imagistica în COVID-19**

a. Diagnosticul de COVID-19 se bazează pe RT-PCR (sensibilitate 45-60%) deoarece, **computer tomografia (CT)** inițială este negativă în 18-50% dintre cazurile COVID-19.

Așadar, CT-ul nu trebuie utilizat ca și metodă de screening. CT-ul poate însă prezice o evoluție nefavorabilă (sugerând nevoia de ventilație mecanică - VM) sau să excludă alte complicații (embolismul pulmonar, edemul pulmonar, suprainfecțiile). Imagistica CT este caracteristică, dar nespecifică; ("sticlă mată", "crazy paving", consolidări, reticulații, bronșiectazii de tracțiune, aspecte combinate - după 3 săptămâni, cu distribuție multilobară și predominanță bazală/subpleurală).

b. **Radiografia toracică** are o sensibilitate limitată de 60-70% în detecția modificărilor de "sticlă mată" (principala modificare în pneumonia COVID-19) și poate fi negativă în formele ușoare sau la debutul simptomatologiei.

Această metodă de evaluare imagistică este utilă în monitorizarea pacienților din ATI pentru sindromul acut de detresă respiratorie (Figura 4) și a posibilelor complicații post-barotraumă la pacienții intubați și ventilați mecanic (Figura 5).



Figura 4. Radiografie torace pacient ATI – progresie rapidă cu apariția ariilor extinse de "sticlă mată" pe ambele câmpuri pulmonare, în contextul unui sindrom acut de detresă respiratorie (SDRA).



Figura 5. Radiografie torace pacient ATI – arii de ”sticlă mată” predominat pulmonar dreapta. Pneumotorax stâng și emfizem subcutanat latero-toracic stânga secundar ventilației mecanice. Pacient cu sondă IOT (asterix)

c. Ecografia toracică este un instrument confident de monitorizare a pacienților din ATI.

Este nevoie de un echipament portabil dedicat pacienților cu infecție SARS-Cov2. Prezența multiplelor linii B confluate în aspectul de ”plămân alb” spațiate de arii normale – corespondetul sindromului acut de detresă respiratorie, respectiv ”hipodensități subpleurale” – corespondentul ariilor de condensare pulmonară sunt principalele modificări imagistice ecografice întâlnite la pacienții cu infecție SARS-CoV2 (Figura 6).

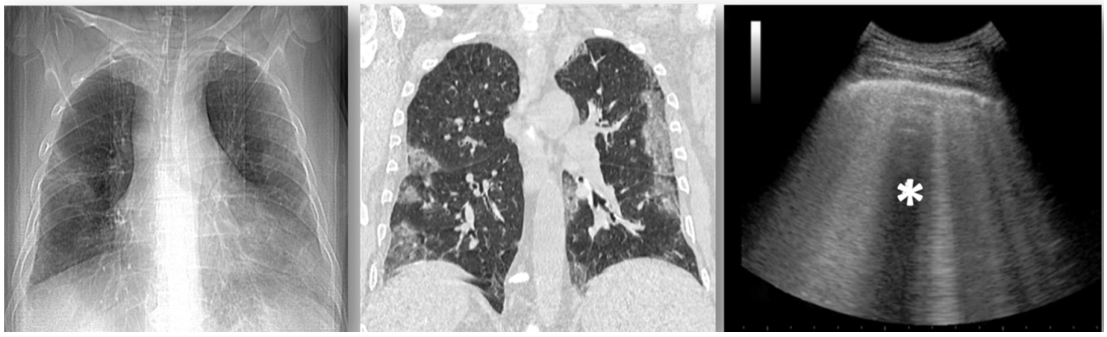


Figura 6. Sindromul acut de detresă respiratorie asociat infecției SARS-CoV2 – aspect radiografic, tomografic și ecografic. Arii de condensare spațiate de arii cu transparență normală (asterix).

Sunt descrise 4 stadii pe CT:

- **Stadiul incipient/inițial** (**0-4 zile**): CT normală sau numai ”sticlă mată”. Până la jumătate din pacienți au tomografii normale în decursul primelor două zile de la debutul simptomelor.
- **Stadiu progresiv** (**5-8 zile**) indică extinderea ariei de ”sticlă mată” și aspect de ”crazy paving”.
- **Stadiu de ”vârf”** (**9-13 zile**): formare de consolidări/condensări.
- **Stadiu de (re)zorbție (> 14 zile)**: paralel cu o îmbunătățire a cursului bolii, apar și „travee fibroase” sau condensări perilobulare asociate unei pneumonii de organizare, cu diminuarea ariilor de ”sticlă mată”. Există pacienți cu rezoluția completă a modificărilor pulmonare și alții care prezintă modificări reziduale de după o lună și mai mult.

Caracterul rezidual fibros cronic sau un eventual caracter fibros potențial progresiv trebuie luate în considerare prin monitorizări imagistice periodice.

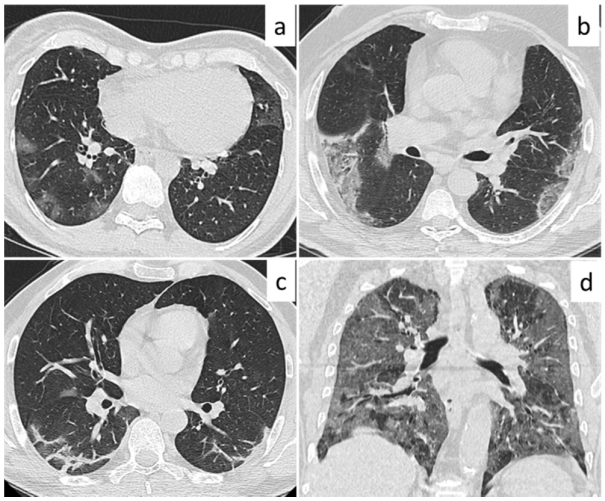


Figura 7. Aspect CT asociate infecţiei SARS-CoV2. (a) – arii subpleurale de ”sticlă mată”; (b) – condensări subpleurale cu schiță de bronhogramă aerică și condensări subpleurale cu ”halou inversat”; (c) – condensări trabeculare perilobulare; (d) – SDRA.

7. Diagnosticul de COVID 19

Se poate formula după un istoric clinic sugestiv, contact epidemiologic și test SARS-CoV-2 pozitiv prin detectarea ARN-ului viral în secreţiile nazofaringiene folosind un test PCR specific. Se poate asocia și un tablou imagistic înalt sugestiv.

Infecţia severă cu COVID-19 se manifestă cu pneumonie generată de SARS-CoV2 și sindrom de detresă respiratorie acută secundar (ARDS) ± șoc septic ± tulburari de coagulare ± acidoză metabolică greu de corectat ± disfuncţie multiplă de organe.

8. Diagnosticul diferenţial se face cu entităţile redate în Tabelul 3.

Tabel 3. Patologii ce trebuie diferenţiate de SARS-COV-2.

Pneumonie virală	Micobacterii atipice	Edem pulmonar	Boli ale interstiţiului pulmonar
Virus Gripal A/B Paramyxovirus Citomegalovirus Adenovirus SARS-CoV MERS coronavirus Virus Sinciţial respirator (RSV)	Pneumonie cu Mycoplasma Pneumonie cu Chlamydia	Alte Infecţii Cardiogen Uremic Toxic, etc	Pneumonie criptogenică în organizare Pneumonie eozinofilică cronică Pneumonie în organizare acută fibrinoasă Artrită reumatoidă cu pneumonită asociată Pneumonită indusă medicamentos Proteinoză alveolară

9. Evoluţie și prognostic

Evoluţia clinică va fi dublată de monitorizarea modificărilor temporale ale markerilor de laborator: D-dimerii, limfocitoza, IL-6, feritina serică, troponina hs, lactat dehidrogenaza.

Datele preliminare sugerează că rata de deces raportată variază de la 1% la 7,7%, în funcţie de studiu și de ţară. Majoritatea cazurilor de deces s-a produs la pacienţi cu vârstă peste 50 de ani și care asociau anumite comorbidităţi. Copiii mici par a fi uşor infectaţi, dar pot servi drept vector pentru transmiterea suplimentară. Producerea mutaţiilor virale se pare că joacă un rol esenţial în explicarea recidivelor potenţiale ale bolii.

Sindromul post-covid. Ghidul NICE, publicat la 30 octombrie 2020, defineşte sindromul post-COVID prin ”semne şi simptome care se dezvoltă în timpul sau în urma unei infecţii compatibile cu COVID-19, care continuă mai mult de 12 săptămâni şi nu sunt explicate printr-un diagnostic alternativ”. Avem de a face cu grupuri de simptome (clusters), adesea suprapuse, care se pot modifica în timp şi *pot afecta orice sistem din corp*. Cei mai mulţi dintre cei afectaţi experimentează, dureri musculare/articulare, oboseală, febră şi/sau subfebrilităţi, palpitaţii, probleme neurologice şi/sau psihiatrice (anxietate/depresie, dissomnii, dificultăţi în concentrare – ”brain fog”, alterarea memoriei). Faptul că acest sindrom trebuie abordat cu multă atenţie, ne arată şi o statistică pe 47.780 de persoane care au fost externate în primul val, şi dintre care 29,4% au fost reinternate în spital în următoarele 140 de zile, iar 12,3% din total au murit. Aşadar, Covidul nu este grav doar prin numărul de decese, ci există o *povară semnificativă a bolii pe termen lung* după spitalizarea pentru covid.

10. Tratament

Studiile efectuate sau în curs de desfăşurare, cu privire la o varietate de tratamente potenţiale, nu au fundamentat susţinerea/opţiunea pentru un anumit tratament. În Tabelul 4 sunt redate câteva date ce caracterizează pe cei mai uzitaţi agenţi farmacologici.
Evoluţia infecţiei, cu cortegiul reacţiilor inflamator-imune declanşate şi intervenţiile terapeutice ce se recomandă, sunt sumarizate în Figura 8.

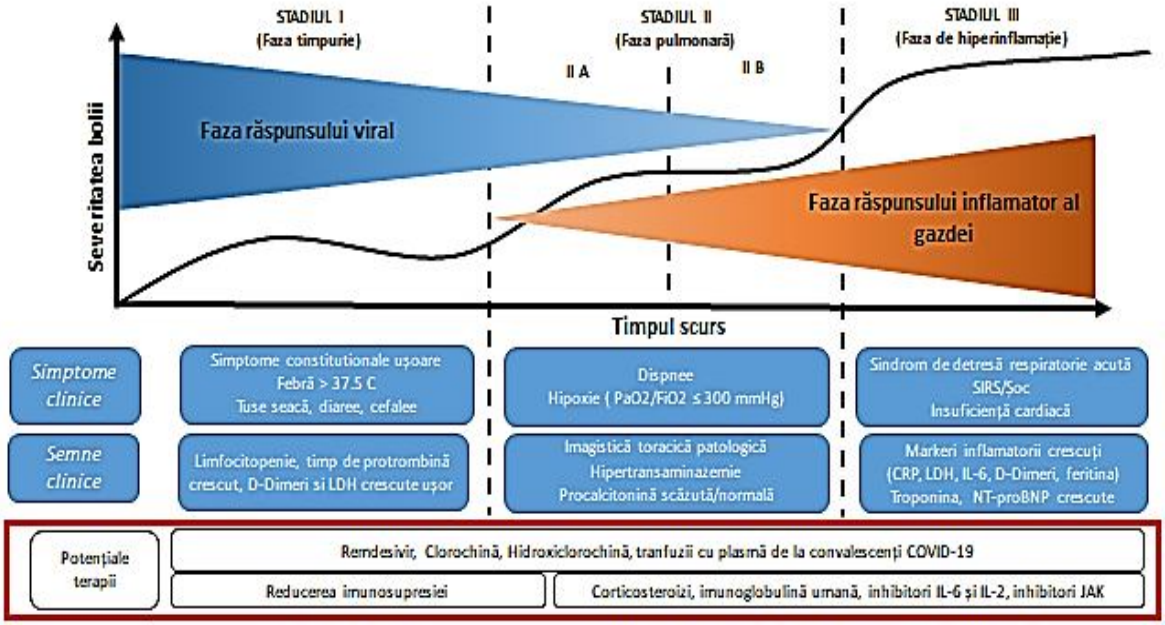


Figura 8. Evoluţia bolii şi strategii terapeutice aferente stadiului evolutiv.

a. Tratamentul ”*curativ*” COVID 19 cuprinde:

- Menţinerea unei oxigenări adecvate este strategia cheie de tratament. **Oxigenul** se administrează pentru a atinge o SpO2 > 92%.
- **Antivirale:** remdesivir, favipiravir
- **Glucocorticoizi sistemici**, administraţi pe perioada presupusă a ”furtunii citokinice”.

Efectul terapiei antivirale are cea mai mare eficienţă în faza de început a COVID-19, în timp ce terapiile imunosupresoare / antiinflamatorii au cel mai mare efect mai târziu în cursul bolii. Pentru pacienţii care se află în primele 24 de ore de la internare în secţia de terapie intensivă şi care necesită ventilaţie mecanică invazivă sau neinvazivă sau oxigen cu debit mare (> 0,4 FiO2 / 30 L / min debit de oxigen) se recomandă o doză unică de **tocilizumab** (8 mg / kg greutate corporală, până la 800 mg) plus **dexametazonă.**

- **Antibioterapie cu spectru larg**, recomandată doar dacă ar exista semne de suprainfecție.
- **Tratamentul șocului** septic și/sau hipovolemic/hemoragic;
- **Medicația anticoagulantă** (heparine cu greutate moleculară mică) inițial sistemic, apoi administrată oral câteva luni.
- **Ventilația mecanică** (prone ventilation) cu pacientul așezat în poziția decubitus ventral îmbunătățește oxigenarea la majoritatea pacienților cu sindrom de detresă respiratorie acută și reduce mortalitatea.
- **ECMO (extracorporeal membrane oxigenation)/plasmafereză** cu plasmă recoltată de la un pacient convalescent cu infecție Covid-19 tratat cu succes.
- **Inhibitori JAK (Janus Kinase)** ar preveni activarea imunității celulare și inflamația. Ex. *Baricitinib*, dar asociat obligator cu remdesivir.

Casirivimab și *imdevimab* sunt doi **anticorpi monoclonali** umani recombinați disponibili pentru tratamentul pacienților nespitalizați cu COVID-19 forme ușor până la moderat, care prezintă un risc crescut de a evolua spre forme severe și / sau spitalizare.

De menționat ar mai fi că **ARDS în COVID-19 este mai grav decât ARDS din alte cauze**. În ATI mortalitatea prin ARDS tipic este de 35% - 40,0%. Pentru COVID-19, mortalitatea ARDS a fost cuprinsă între 26% și 61,5%, iar la pacienții care au fost ventilați mecanic, mortalitatea este cuprinsă între 65,7% și 94%.

In studiu sunt și tratamentele cu *celule stem mezenchimale*.

Vaccinarea specifică anti-covid-19, a început să fie introdusă din noiembrie/decembrie 2020**.** Deși companiile de vaccinuri pe bază de ARN mesager (BioNtech și Moderna) au anunțat în baza unor studii pe 40.000 cazuri, că eficiența protectivă ar fi de peste 90%, sunt așteptate rezultatele pe populații mult mai mari.

b. Tratamentul comorbidităților (renale, hepatice, cardio-vasculare, neurologice etc.)

Alte medicații recomandate: *macrolide, Vitamină C, vitamină D3, zinc* etc.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) nu sunt contraindicate la cei cu COVID-19. De menționat că până în prezent nu există dovezi științifice publicate care să arate că AINS cresc riscul de a dezvolta COVID-19 sau că ar agrava boala instalată.

În ceea ce privește întreruperea unor medicamente în bolile cronice cardiace, American Heart Association răspunde îngrijorărilor cu privire la folosirea antagoniștilor sistemului renină angiotensină-aldosteron (receptorul de angiotensină – 2, ACE2) în caz de COVID-19: „În prezent, NU există dovezi ce recomandă abandonarea blocantelor sistemului de angiotensină".

Vaccinările antigripale și antipneumococice NU protejează de COVID-19, dar reduc morbiditatea și mortalitatea la grupurile de risc, cât și la personalul medico-sanitar.

11. <u>Măsurile de Prevenire și Control a infecției care pot reduce la minimum riscul de expunere</u>

- În primul rând utilizarea măștilor de protecție pentru nas și gură.
- "Protejarea" tusei și strănuturilor în batiste care sunt apoi indepărtate în siguranță.
- Spălare periodică a mâinilor cu săpun sau dezinfectare cu soluții igienizante ce conțin 60% alcool.
- Menținerea pe cât posibil a unei distanțe fizice adecvate.
- Evitarea contactului cu persoanele infectate.
- Abținerea de a atinge nasul, gura și ochii cu mâinile nespălate.
- Dezinfectarea periodică a suprafețelor.
- Echipament individual de protecție (pentru personalul medico-sanitar – halate, mască FFP2, vizieră, mănuși).

Transmisia infecției se realizează prin picăturile infectante din secrețiile fluide naso-faringiene sau prin picăturile respiratorii. Căile de intrare sunt reprezentate de mucoasele nazale, orale și ochi. Transmisia directă se realizeaza prin tuse și strănut. Transmisia indirectă are loc prin atingerea mâinilor cu suprafețele contaminate.

Coronavirusurile pot supraviețui pe suprafețe (sticlă, metal, plastic) până la 9 zile depinzând de calitatea suprafeței și mărimea picăturilor. De exemplu: monede metal: 4 ore, carton: 24 ore, oțel inox: 48 ore, plastic: 3 zile.

Măsurile standard de precauție sunt reprezentate de dezinfectarea suprafețelor prin inactivarea virusurilor cu dezinfectanți de suprafață pe bază de alcool (70%). Timpul de inactivare este între 30-60 secunde.

Precauția legată de contact face referire la echipamentele individuale de protecție (EIP): halate izolante impermeabile, mască respiratorie FFP2 testate (Tabelul 5), protecția ochilor /feței : vizieră, mănuși.

Tabel 5. Caracteristici ale diferitelor tipuri de măști FFP (Filtering Face Piece) folosite.

FFP1	FFP2	FFP3
80% filtrare	94 % filtrare	99,5% filtrare
Polen, praf	Mucegaiuri, majoritatea virusurilor	Particule fine, azbest
Leakage (neetanșeizare): 25%	Leakage: max. 11%	Leakage: max.5%

Diseminarea virală (*viral shedding*)

Diseminarea virală are loc, așa cum s-a menționat anterior, în 8-37 zile (mediana 20 zile) la supraviețuitori; până la moarte la nesupraviețuitori. Eșantioanele din tractul respirator superior ating vârful de încărcare virală la 3 zile după debutul simptomelor. Eșantioanele din nas ating vârful încărcăturii virale după 9 zile de la debutul simptomelor. Prezența de genotipuri diferite în tampoanele din faringe și din spută, sugerează o replicare independentă a virusului în faringe, mai degrabă decât o diseminare pasivă din plămân.

Încărcătura virală detectată la indivizii asimptomatici a fost similară cu cea de la indivizii simptomatici, ceea ce sugerează potențialul de transmisie al indivizilor asimptomatici sau minim simptomatici.

Korean Center for Disease Control and Prevention publică un raport în care se precizează că din 790 de persoane care au intrat în contact cu aproximativ 285 de pacienți cu coronavirus „re-infectați" cu SARS-CoV2, niciunul nu a fost infectat cu virus. Pacienții „re-pozitivi" nu au răspândit nicio infecție persistentă, iar probele de virus colectate de la aceștia nu au putut fi multiplicate în cultură, ceea ce înseamnă că pacienții eliminau particule de virus neinfecțioase sau moarte. Testele PCR pentru acidul nucleic al coronavirusului nu pot face deosebirea între particulele ce conțin virus mort și între cele cu virus viabil. Acest lucru sugerează că pacienții nu au fost re-infectați, ci mai degrabă că au eliminat particule de virus mort. Așadar, fragmentele de virus mort pot rămâne (*cât timp ?)* în corpul unui pacient recuperat.

12. <u>Abordarea unor asocieri morbide frecvente</u> (Figura 9):

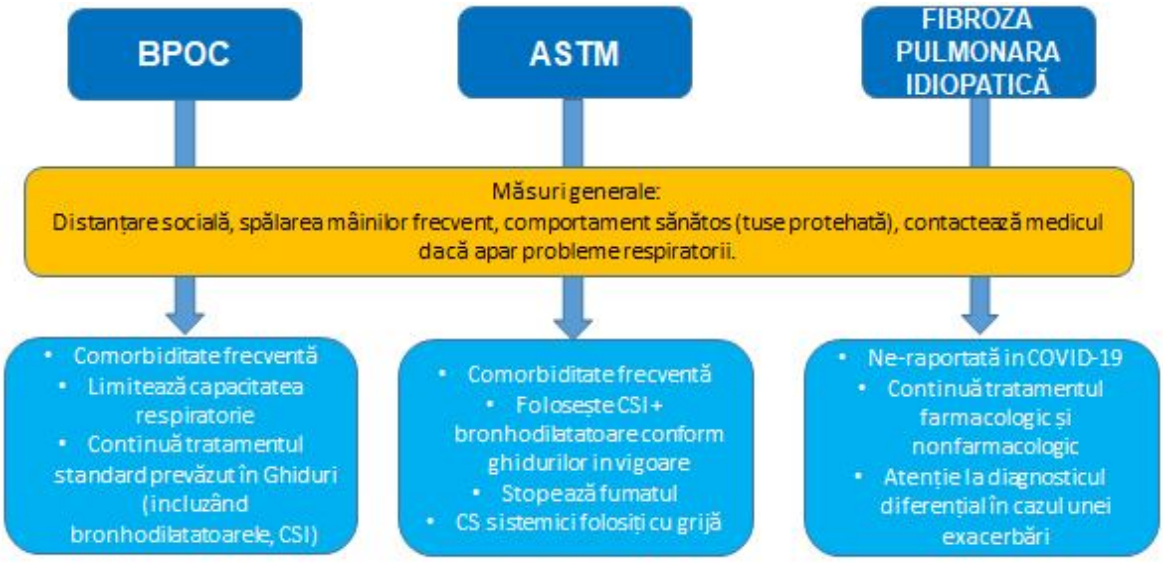


Figura 9. Patologii respiratorii posibile ce pot antedata COVID-19 și recomadările de tratament.

COVID-19 și tabagismul:

Probabilitatea ca un fumător să dezvolte simptome mai severe sau să fie internat pe secție ATI unde să fie nevoie de ventilație mecanică este mult mai mare (de 1,4 ori, respectiv de 2,4 ori), decât la nefumatori.

13. <u>Concluzii:</u>

COVID-19 este o boală nouă, cu o evoluție clinică incomplet predictibilă, în special pentru copii și populații vulnerabile.

Factorii de risc pentru boala severă rămân incerți (deși vârsta înaintată și comorbiditățile apar ca fiind factori importanți). Siguranța strategiilor de îngrijire, cum ar fi oxigenul în flux mare prin canula nazală și ventilația neinvazivă sunt neclare. Riscul de mortalitate, chiar și la bolnavii critici, este și el destul de imprevizibil.

Măsurile de protecție și vaccinarea sunt esențiale pentru atenuarea pandemiei.

Majoritatea indivizilor infectați în timpul epidemiei cu SARS au dezvoltat o imunitate de durată (8 - 10 ani); aceasta se pare că nu mai este valabilă și pentru Covid-19, unde imunitatea ar fi de ordinul lunilor.

Sindromul post-covid este o realitate ”în desfășurare”, care solicită pe specialiști să caute soluții terapeutice de durată.

Bibliografie:

1. European Centre for Disease Prevention and Control, 28 may 2020.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses., (2020). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.
3. Yen-Chin Liu., COVID-19: The first documented coronaviruspandemic in history., BioMedical Journal., 2020.
4. Chen N, et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study., Lancet 2020.
5. Cascella M, Rohan Bir Singh., Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)., Stat Pearls., 2020.
6. Zhou F., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study., Lancet., 2020.
7. Guo YR, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the Status., Military Medical Research (2020).
8. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J2. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science. 2020.
9. Zou L, et al., SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients., NEMJ., 2020
10. Nancy Leung., Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks., Nature Medicine., 2020.
11. De Chang et al., Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection., AJRCCM., 2020.
12. Kelvin Kai-Wang To et al., Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study., Lancet Infect Dis., 2020.
13. Hongyan Hou., Detection o f IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019., Clinical & Translational Immunology., 2020.
14. Helga Paula., Webinar: COVID-19 in chronic respiratory diseases., march 2020.
15. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP - 2020).
16. Helmuth Prosch., Webinar COVID-19 in chronic respiratory diseases., march 2020.
17. Daniel J Bell., COVID-19., Radiopaedia., 2020.
18. J Sanders., et al.,Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review., JAMA., 2020.
19. Ronald Buhl, Webinar: COVID-19 in chronic respiratory diseases., march 2020.
20. https://els-jbsprod-cdn literatumonline comp/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/healun/Article2-1584647583070 pdf.
21. Martinez MA., Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus.,Antimicrob Agents Chemotherap., 2020.
22. Zhou D., COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression., J Antimicrob chemotherapy., 2020.
23. David M G Halpin, Alvar Agusti et al.,Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection?., Lancet Respir.Medicine., 2020.
24. Chi Zhang et al., The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality International Journal of Antimicrobial Agents., 2020.
25. Korea Centers for Disease Control and Prevention., COVID patients testing positive after recovery aren't infectious, South Korean study., 2020.
26. NICE 'long COVID' guideline., 18 December 2020.

12. ABCESUL PULMONAR

Cristian Oancea, Emanuela Tudorache

1. Definiție

Abcesul pulmonar este o infecție microbiană a perenchimului pulmonar definită ca o cavitate (diametru > 2 cm) ce conține material purulent și care după drenarea puroiului printr-o fistulă bronșică prezintă un nivel hidro-aeric.

2. Epidemiologie

Abcesul pulmonar este o infecție gravă a tractului respirator care fără tratament antibiotic duce la mortalitate în aproximativ o treime din cazuri. Rata mortalității datorată abcesului pulmonar s-a redus considerabil (aprox. 10%) datorită utilizării antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor respiratorii.

3. Etiopatogeneză. Factori de risc

Abcesul pulmonar poate fi primitiv și secundar.

a. *Abcesul pulmonar primitiv,* atunci când procesul infecțios supurativ se dezvoltă într-un parenchim aparent sănătos anterior. Calea de infecție este cel mai frecvent aeriană, prin microaspirație, iar supurația este determinată de flora microbiană saprofită din căile respiratorii care devine patogenă în prezența unor factori de risc favorizanți.

b. *Abcesul pulmonar secundar:*
   - *de origine pulmonară* presupune suprainfecția unor leziuni parenchimatoase pulmonare preexistente (pneumonie, obstrucție bronșică datorată unui neoplasm pulmonar, unor ganglioni măriți în volum sau unor corpi străini, infarct pulmonar, silicoză) sau suprainfecția unor cavități pulmonare preexistente (chist hidatic, bulă de emfizem, bronșiectazii, sechestru pulmonar).
   - *de origine extrapulmonară* poate fi determinat prin diseminare pe cale hematogenă în cursul unor stări septice (sepsis abdominal, endocardită infecțioasă, trombembolism septic); propagare directă de la supurații subdiafragmatice sau mediastinale (abces subfrenic, fistulă bronho-esofagiană) sau prin efracție în cazul plăgilor toracice deschise.

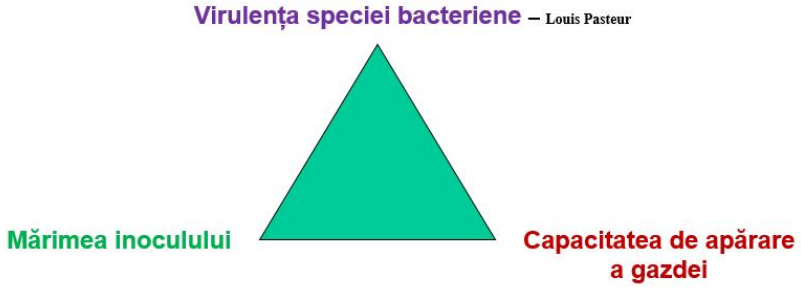


Figura 1. Etiopatogeneza abcesului

Etiologie

Spre deosebire de majoritatea altor infecții respiratorii care sunt cauzate de agenți patogeni singulari, abcesele pulmonare sunt cauzate cel mai adesea de populații mixte de bacterii.

Microorganismele implicate cel mai frecvent în dezvoltarea abceselor pulmonare sunt bacteriile anaerobe (*Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Veilonella, Prevotella)*, urmate de specii din grupul *Streptococcus* (în special grupul *Streptococcus milleri*).

Dintre bacteriile aerobe sau facultativ anaerobe izolate în abcesele pulmonare amintim: *Staphylococcus aureus* (inclusiv MRSA), *Streptococcus* spp., *Klebsiella pneumonie, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus parainfluenza, Acinetobacter* spp., *Escinetobacter* spp., *Nocardia* spp., *Escherichia coli, Legionella* spp. Abcesul pulmonar poate fi, de asemenea, asociat cu micobacterii, fungi și paraziți (*Paragonimus, Entamoeba* și *Echinococcus*).

Căi de pătrundere a germenilor în plămân: Sursa de infecție poate fi *endogenă* (orofaringiană, colonică) sau *exogenă* (din exterior).

1. Aspirația conținutului nazofaringian (principalul mecanism patogenic). Rezervoarele orofaringiene de floră patogenă sunt constituite de gingivite, paradontoze, sinuzite și amigdalite. Condiţiile în care se produce aspiraţia sunt somnul profund, (la 45% indivizi); alterarea stării de conștiență: anestezie generală, ventilație mecanică, accident vascular cerebral, epilepsie, come, intoxicații, alcoolism acut; afecțiuni gastroesofagiene cu reflux.

2. Diseminarea hematogenă prin emboli plecați dintr-un focar septic (tromboflebita membrelor, endocardită dreaptă, supurații ginecologice, digestiv) şi fixaţi în parenchimul pulmonar.

3. Contiguitate de la o supurație de vecinătate precum mediastinală sau supurație subdiafragmatică.

4. Infectare directă: prin plăgi toracice deschise, traumatisme.

Factori favorizanți pentru dezvoltarea abceselor pulmonare sunt reprezentați de *factori generali* precum sexul masculin (8 din 10 abcese apar la bărbați), vârsta avansată, alcoolismul, infecții dentare sau parodontale, consumul de droguri, diabetul zaharat, ventilația mecanică, malnutriția, tulburari neuromusculare, convulsiile, retardul mental, tratament cu glucocorticoizi, citotoxice sau imunosupresoare, imunodepresia, refluxul gastro-esofagian, diminuarea reflexului de tuse, sepsisul, respectiv *factori locali* precum neoplasmul bronhopulmonar, chistele pulmonare, bronșiectaziile, corp străin aspirat;

4. <u>Morfopatologie</u>

În evoluția abcesului pulmonar se descriu trei faze:

a. *Faza de constituire (pneumonică)* în care alveolita fibrino-leucocitară se transformă în alveolită supurativă; Macroscopic zona pneumonică devine gălbuie, friabilă, conținând lichid purulent (hepatizație galbenă). Microscopic exudatul alveolar conține multe neutrofile, germeni parțial fagocitați.
b. *Faza de vomică (abces recent)* în care se formează cavitatea cu conținut purulent, care ulterior se evacuează pe cale bronșică; macroscopic puroiul se lichefiază și se drenează pe cale bronșică, rezultând o cavitate centrală. Microscopic peretele cavității este anfractuos, format din țesut de granulație (membrana piogenă).
c. *Faza de focar deschis (supurație cronică)* în care persistă o cavitate pulmonară, cu nivel de lichid variabil și care comunică cu bronhiile. Macroscopic peretele devine dur și neted prin fibrozare, fiind înconjurat de scleroză difuză. În caz de vindecare, cavitatea regresează până la închidere cu formarea unei cicatrici.

5. Tabloul clinic

Semne de infecţie severă: febră, transpiraţii, astenie, adinamie, inapetenţă, scădere ponderală. Manifestările clinice reflectă fazele procesului morfopatologic.

Evoluția manifestărilor clinice:

Faza de constituire este insidioasă în infecţiile cu anaerobi, acută în infecţiile cu germeni aerobi. Durata medie a acestei faze este de 5 – 10 zile. Clinic se descrie un tablou de pneumonie care asociază febră, tuse, junghi, dispnee, astenie și anorexie. Din punct de vedere evolutiv, spre deosebire de o pneumonia simplă, starea clinică se agravează în ciuda tratamentului.

Faza de deschidere este asociată cu creşterea frecvenţei acceselor de tuse, mici hemoptizii, creşterea cantităţii de spută. Eliminarea iniţială a sputei purulente se poate face brutal şi în cantitate mare (vomică) sau în cantităţi mai mici, fracţionat.

Faza de drenaj bronșic se manifestă în principal prin eliminarea zilnică a unei cantităţi de 100 – 400 ml spută purulentă, fetidă (bronhoree). În acest stadiu curba expectoraţiei încrucişează curba febrei, mai exact: febra creşte când sputa nu se elimină (retenţie) respectiv scade atunci când se elimină cantităţi mari de spută.

6. Investigații paraclinice

Aspecte imagistice ale abcesului pulmonar

Examenul radiologic are un rol important în diagnosticarea abcesului pulmonar. În faza de constituire radiografia toracică poate evidenția una sau mai multe opacități omogene, cu contur estompat, de intensitate costală și localizare predominant în segmentele posterioare. Deinamica radiologică rapidă a unei opacități este sugestivă abcedării. În faza de supurație, după comunicarea cu arborele bronțic și după vomică, apare o imagine cavitară cu nivel hidro-aeric intrapulmonară, cu axul mare vertical. Nivelul lichidului din cavitate corespunde cu localizarea deschiderii în cavitate a bronhiei de drenaj. Abcesele pulmonare sunt localizate mai frecvent în segmentul posterior al lobului superior drept, datorită mecanismului de aspirație sau în segmentul apical al lobului inferior al ambilor plămâni. Radiografia toracică în două incidențe (postero-anterior și lateral) ajută la localizarea mai exactă a abcesului pulmonar. De asemenea poate evidenția revărsat pleural sau hidropneumotorax (fistulă bronho-pulmonară).

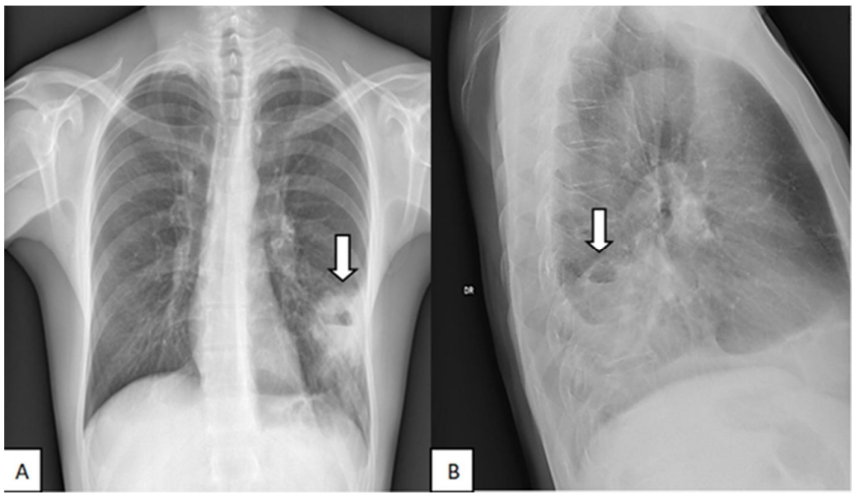


Figura 2. A – pacient în vârstă de 65 de ani, radiografie toracică în incidență postero-anterioară – imagine cavitară cu perete gros și nivel orizontal hidro-aeric (săgeată) proiectată bazal stânga;
B – pacient în vârstă de 60 de ani, radiografie toracică în incidență laterală – opacitate cu nivel hidro-aeric proiectată la nivelul regiunii apicale a lobului inferior drept.

Tomografia toracică este uneori necesară în cazurile neclare de diagnostic pentru delimitarea mai precisă a leziunilor şi pentru diferenţierea abcesului de alte afecţiuni pulmonare.

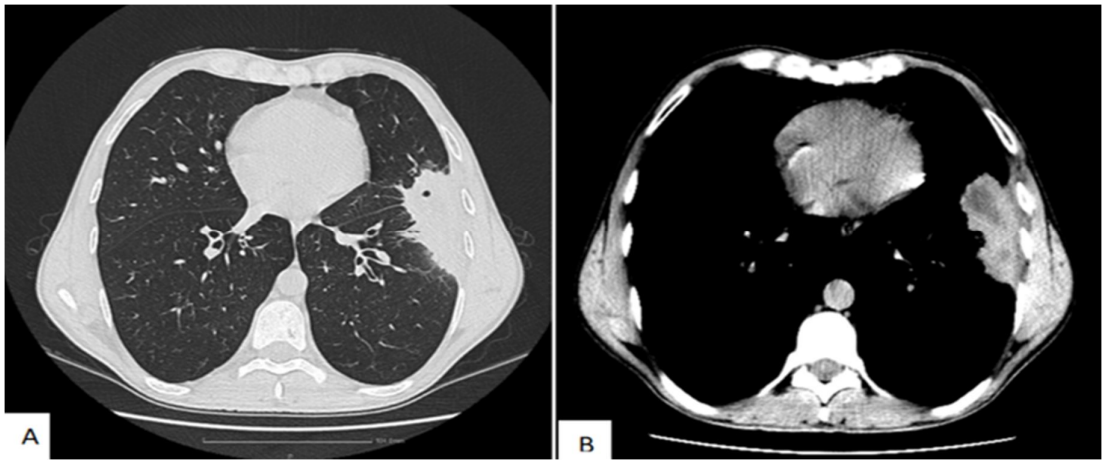


Figura 3. Tomografie computeriazată toracică. Pacient în vârstă de 69 de ani. A – secţiune axială în fereastra de vizualizare a parenchimului pulmonar: proces de condensare segment anterior lob inferior stâng, cu microaeraţie; B – secţiune axială în fereastra mediastinală: proces pneumonic abcedat cu arii hipodense centrale de necroză.

Fibro-bronhoscopia face parte din arsenalul de diagnostic al abcesului pulmonar, fiind utilă pentru diagnosticarea unor condiţii asociate sau favorizante, precum obstrucţii bronşice de natură tumorală sau prin prezenţa unui corp străin endobronşic, în acest caz având şi rol terapeutic. Permite recoltarea de secreţii în vederea efectuării examenului bacteriologic, citologic, respectiv aspirarea secreţiilor.

Examene bacteriologice cuprind: hemoculturi; culturi din lichidul pleural: dacă sunt pozitive, pot izola mai fidel germenele cauzal decât culturile din spută prin lipsa contaminării produselor cu alţi germeni; culturile din spută: Germenele cauzal este dificil de izolat datorită contaminării sputei cu flora oro – faringiană uzuală; adesea este necesară recoltarea cu fibro – bronhoscop protejat sau prin puncţie transtraheală. Frecvent există o combinaţie de 2-3 germeni dintre care cel puţin unul este anaerob.

Examenul de laborator evidenţiază leucocitoză cu neutrofilie(10000 – 20000/mmc cu neutrofilie), VSH accelerat (peste 100 mm/h, PCR > 30 mg%), creşterea reactanţilor de fază acută şi uneori anemie. Examenul sputei pune în evidenţă prezenţa de leucocite alterate (piocite), iar în cazul supuraţiilor secundare evidenţiază elemente etiologice patologiei primare pulmonare (”cârlige” hidatice, celule neoplazice, micelii).

7. Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv este susţinut de prezenţa factorilor predispozanţi, simptomatologiei clinice(bronhoree purulentă fetidă, stare infecţioasă), modificărilor biologice (markeri inflamatori crescuţi, leucocitoză), prezenţa imaginii hidro-aerice pe radiografia toracică Este necesară identificarea agenţilor patogeni (bacterii, fungi, paraziţi) precum şi natura abcesului pulmonar (primitiv sau secundar).

8. Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial depinde de etapa în care examinăm pacientul. Astfel, în *faza de constituire* abcesul pulmonar trebuie diferenţiat de afecţiunile care determină opacităţi de tip pneumonic (pneumonie, infiltrat eozinofilic, tumori pulmonare). În *faza de supuraţie deschisă* diagnosticul diferenţial se face cu neoplasmul bronhopulmonar excavat (istoric de fumat,

radiologic cavernă ”în chenar” cu pereți groși), tuberculoză pulmonară cavitară excavată (BK pozitiv din spută), chist hidatic suprainfectat, infarct pulmonar, bule de emfizem suprainfectate, bronșiectazii, hidropneumotorax, empiem inchistat, hematom pulmonar, sechestrație pulmonară, caverne micotice suprainfectate, hernie diafragmatică, etc. În *faza de supurație cronică* trebuie exclusă caverna și fibroza tuberculoasa, nodulul silicotic excavat, granulomatoza Wegener.

9. <u>Evoluție și prognostic</u>

Odată cu introducerea tratamentului antibiotic evoluția și prognosticul acestei boli s-au schimbat. Administrarea corectă a tratamentului poate duce la vindecare în 75-80% din cazuri, cronicizare în 5% din cazuri și deces în aprox. 10% din cazuri. Vindecarea se poate face fără sechele, însă depinde de mai mulți factori: cauza supurației, virulența germenilor implicați, rezistența organismului, posbilitatea de drenaj al secrețiilor, stabilirea corectă și precoce a diagnosticului și a tratamentului. În cazul evoluării bolii spre cronicizare pot apărea: *amiloidoza, hipocratismul digital, caşexia, insuficienţa respiratorie cronică.*

În ceea ce privește prognosticul abceselor acesta este de 80-85 % spre vindecare, 5 % cronicizare, respectiv10 % deces. Comparativ cu era preantibioterapiei, când decesele depășeau 30 %, se înregistrează o îmbunătățire semnificativă.

Factorii pentru un prognostic rezervat al abcesului pulmonar sunt: abces pulmonar gigant (> 6 cm), vârsta avansată, starea confuzională, neoplazia, malnutriția și infecția bacteriană cu *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* sau *Staphylococcus* spp.

Abcesul pulmonar poate prezenta următoarele complicații

- locale hemoptizie (în faza acută de supurație), empiem, pericardită purulentă, mediastinită, vindecare cu fibroză retractilă care determină în evoluție apariția bronșiectaziilor, persistența unei cavități reziduale cu grefare de fungi,
- la distanță: diseminare septică hematogenă (cerebral, hepatic, renal, artrite supurate).

10. <u>Tratament</u>

10.1 Antibioterapia reprezintă elementul central al tratamentului abcesului pulmonar. Inițierea tratamentului antibiotic trebuie orietată pe cât posibil după rezultatele examenului bacteriologic. Deoarece acest lucru nu este posibil de cele mai multe ori, se administrează tratament empiric cu antibiotice cu spectru larg datorită prezenței florei polimicrobiene. Durata optimă de administrare a tratamentului nu a fost stabilită cu exactitate, în mod uzual acesta menținandu-se pe o perioadă de 4-6 săptămâni.

a. Germeni anerobi

Penicilina G: 10–20 milioane UI /zi *(în timp s-au dezvoltat multe specii rezistente)*
Clindamicina: 2–3g/zi iv. *(este activă împotriva majorităţii germenilor)*
Metronidazol:1,5–2g / zi. Este activ împotriva multor anaerobi cu unele excepţii. Pentru a mări spectrul de acţiune se asociază de rutină cu Penicilina. B-Lactam / Inhibitor de β-Lactamaza (ticarcilin-clavulanat, ampicilină-sulbactam, amoxicilină-clavulanat, piperacilin-tazobactam).
Cefalosporine generația II (cefoxitin) 3–6g/zi iv. Sunt active asupra multor anaerobi cu anumite excepţii.
Carbapeneme (imipenem, meropenem) doza este de 1–2g/zi. Sunt active asupra tuturor germenilor anaerobi esențiali.

b. Germeni gram-negativi

Cefalosporine generația III: Se administrează singure sau în asociere în funcție de sensibilitatea germenului şi de gravitatea cazului.

c. Stafilococii meticilino rezistenți
Linezolid: 600 mg i.v/12 h
Vancomicina:15 mg/kg corp/12 h.
Fluoroqinolone (moxifloxacină)
Aminoglicozidele nu sunt recomandate în tratamentul abcesului pulmonar, deoarece au penetrare slabă prin membrana piogenă fibroasă a abcesului cronic.

Un răspuns eficient la terapia cu antibiotice se poate observa după 3-4 zile, starea generală se va îmbunătăți după 4-7 zile, dar vindecarea completă, cu normalizarea radiografică se poate observa după două luni. Dacă nu există o îmbunătățire a stării generale sau febra persistă după 7-14 zile de tratament, se efectuează o bronhoscopie sau alte teste diagnostice pentru a reevalua modificările anatomice și caracteristicile microbiene.

10.2 Drenajul postural Este o masură la fel de importantă ca și antibioterapia. Procedurile de drenaj includ percuția și poziționarea: pacientul este instruit să stea în decubit pe partea opusă abcesului pentru a favoriza eliminarea secreţiilor. Abcesele situate în lobul superior drept drenează cel mai eficient.

10.3Tratamentul simptomelor se face cu antipiretice, antalgice, expectorante.

10.4 Regimul igieno-dietetic constă în aportul de fluide care să depășească 2l/zi; aport caloric pentru a corecta denutriția; administrarea de vitamine şi imunostimulatoare pentru corectarea imunității;

10.5 Chirurgia Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare în cazul abceselor pulmonare mai mari de 6 cm în diametru în cazul în care nu răspund la tratament antibiotic sau dacă simptomele persistă mai mult de 12 săptămâni cu terapia adecvată, dacă apar complicații precum hemoptizii, pio-pneumotorax, respectiv dacă se suspicionează o etiologie neinfecțioasă. Opțiunile pentru intervenție chirurgicală sunt: drenarea colecției prin intermediul unui tub toracic sau rezecția chirurgicală a abcesului pulmonar. O soluție alternativă este drenajul endoscopic. În 5 – 10 % din cazuri se recurge la intervenția chirurgicală.

Alte forme clinice

Pneumonia necrotizantă
Este o supuraţie pe un teritoriu pulmonar extins. Debutul este un tablou de pneumonie clasică, apoi evoluează spre necroze multiple. Germenii implicați sunt : Klebsiella, piocianic, stafilococ, anaerobi. Poate apărea consecutiv ventilaţiei mecanice când sunt implicaţi germeni Gram negativ rezistenţi. Radiologic se descrie o zonă de opacifiere pneumonică în care apar multiple clarefieri mici de 2 cm. Evoluţia este îndelungată datorită terenului imunodeprimat iar cele mai frecvente complicaţii apărute sunt empiemul şi hemoptiziile.

Gangrena pulmonară
Apare în cazul agresării unui organism cu imunitate foarte deprimată de către germeni anaerobi virulenţi (fuzospirili cu potențial vaso-obstructiv şi necrotizant). Tabloul clinic este dominat de starea generală foarte alterată, expectoraţia fetidă cu puroi, sânge, sfacele de ţesut pulmonar. Radiologic se descrie un bloc opac mare cu una sau mai multe cavităţi anfractuoase, cu nivel hidro-aeric. Mortalitatea este crescută: 20 %.

Tabel 4. Tipuri de abcese

Abcese cu anaerobi	**Abcese cu Stafilococi**	**Abcese cu Gram-negativi**	**Cancer pulmonar suprainfectat**	**Chist hidatic suprainfectat**	**Abcese secundare**
-sunt cele mai frecvente, -expectorația este fetidă -evoluție subacută sau cronică -atingerea pleurală este frecventă	-mai frecvent apar la nou-născut și copii, -stare generală foarte alterată cu detresă respiratorie, -aspect cu numeroase cavități cu nivel hidroaeric (pneumatocele) care se pot deschide in pleura formând pio-pneumothorax	-incidență crescută datorită ventilației mecanice și stări imuno-deprimante, -abcesul cu Klebsiella are o evoluție acută, prezentând cavități multiple și atingere pleurală, -mortalitatea este ridicată	-supurație la un bărbat fumător cu vârsta peste 45 ani, -caracterizat de evoluție nefavorabilă sub tratament, -radiografic: cavitate cu pereți groși, anfractuoși (cavernă în chenar), - tomografic: neoplasm escavat cu pereți neregulați și adenoptii, - biopsia cu examen histopatologic confirmă diagnosticul	-anamnestic: contact repetat cu câini, -istoricul bolii: episoade repetate de expectorație cu lichid clar, -diverse manifestări alergice, - anticorpi anti echinoccocotici pozitivi	-focarul de origine constă în supurații din sfera cardiacă, digestivă, ginecologică, cutanată, mb. Inferioare, -hemoculturile pot fi pozitive, -adesea sunt multiple

Bibliografie

1. Investigations C. The Importance of Obligate Anaerobes and the Streptococcus anginosus Group in Pulmonary Abscess : A Clone Library Analysis Using Bronchoalveolar Lavage Fluid. 2016;8555:80–9.
2. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, Tsavlis D, Kosmidis C, Tsakiridis K, et al. Lung abscess-etiology , diagnostic and treatment options. 2015;3(6).
3. Cai X, Yang Y, Li J, Liao IX, Qiu IS, Xu IJ, et al. Logistic regression analysis of clinical and computed tomography features of pulmonary abscesses and risk factors for pulmonary abscess-related empyema. 2019;1–6.
4. Murray & Nadel's Textbook Of Respiratory Medicine, Sixth Edition. 2016. V.Courtney Broaddus, JD.Ernst, JF.Murray,.
5. Gabriel U, Adrian C. Terapeutică medicală. Ed Polirom. 2014;
6. Bo PL. Ampicillin + sulbactam vs . clindamycin ± cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. 2004;
7. Hooper C, Maskell N. Pleural Infection And Lung Abscess. :186–90.
8. Duncan C, Nadolski GJ, Gade T, Hunt S, Hunt S. Understanding the Lung Abscess Microbiome : Outcomes of Percutaneous Lung Parenchymal Abscess Drainage with Microbiologic Correlation. 2017;
9. Magda P. Curs de radiologie și imagistică medicală. UMF Timișoara. 2008;
10. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitary Pulmonary Disease. 2008;21(2):305–33.
11. Takayanagi N, Kagiyama N, Ishiguro T, Tokunaga D. Etiology and Outcome of Community-Acquired Lung Abscess. 2010;0105:98–105.
12. Wang J, Chen K, Fang C, Hsueh P, Yang P, Chang S. Changing Bacteriology of Adult Community-Acquired Lung Abscess in Taiwan : Klebsiella pneumoniae versus Anaerobes. 2005;100(February):915–22.
13. V.Tudorache. Curs de pneumologie. Ed Mirton, Timișoara. 2012;
14. Nicolini A, Cilloniz C, Senarega R, Ferraioli G, Barlascini C. Lung abscess due to Streptococcus pneumoniae : a case series and brief review of the literature.
15. Dan L. L, Anthony S. F, Dennis L. K, Stephen L. H, J. Larry J, Joseph L. Harrison - Medicină internă. Ediția a 18-a. 2014;

13. PARAZITOZE CU AFECTARE PULMONARĂ

Tudor Rareş Olariu, Ana Alexandra Păduraru, Maria Alina Lupu

I. TOXOPLASMOZA PULMONARĂ

1. Introducere/ Generalităţi

Toxoplasmoza este o zoonoză produsă de protozoarul *Toxoplasma gondii.* Se estimează că aproximativ o treime din populaţia globului este infectată cu acest parazit. Infecţia primară este frecvent asimptomatică în cazul persoanelor imunocompetente, dar poate avea consecinţe grave în cazul pacienţilor imunocompromişi şi al copiilor cu boală congenitală. Persoanele imunocompetente pot prezenta o simptomatologie asemănătoare gripei şi limfadenopatie cervicală Afectarea pulmonară în toxoplasmoza acută a fost descrisă la pacienţii imunocompromişi şi mai rar la cei imunocompetenţi.

2. Epidemiologie

Prevalenţa infecţiei cu *T. gondii* variază în limite largi de la o ţară la alta, între 10% şi 80% şi de la o regiune la alta în cadrul aceleiaşi ţări. Prevalenţa crescută a bolii se observă în ţările tropicale cu clima caldă şi umedă favorabilă supravieţuirii oochisturilor. În America de Nord, Asia de Sud-Est şi Europa de Nord a fost observată o prevalenţă cuprinsă între 10% şi 30%. În ţările din centrul şi sudul Europei prevalenţa bolii variază între 30 şi 50%. Prevalenţă crescută a fost raportată în ţările din America Latină şi în ţările tropicale din Africa. Diversitatea obiceiurilor culturale şi alimentare şi climatul diferit de la o regiune la alta sunt factori care pot explica aceste diferenţe de prevalenţă. În România prevalenţa toxoplasmozei în rândul populaţiei generale a fost estimată la aproximativ 65%.

Omul se poate infecta prin: consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, care conţine chisturi tisulare; consumul de alimente sau apă contaminate cu oochisturi; ingestia oochisturilor în timpul activităţilor care presupun contactul cu solul contaminat de oochisturile excretate de pisica infectată sau a contactului cu litiera pisicii; transplacentar de la mamă la făt; transfuzii de sânge sau transplant de organe.

3. Morfologie

Toxoplasma gondii se prezintă sub trei forme morfologice: tahizoit, chist tisular (conţine bradizoiţi) si oochist (conţine sporozoiţi).

Tahizoitul are o dimensiune de aproximativ 6 μm lungime şi 2μm lăţime şi reprezintă forma de diseminare a parazitului (Figura 1A). Are o formă semilunară, cu o extremitate rotunjită şi una ascuţită care prezintă complexul apical cu rol de penetrare a celulelor gazdă. Poate infecta orice celulă nucleată din organismul uman. În infecţia cronică tahizoiţii se transformă în bradizoiţi şi formează chisturile tisulare care persistă toată viaţa în organismul gazdei.

Chistul tisular are o formă sferică, conţine aglomerări de sute sau mii de bradizoiţi care se multiplică lent (Figura 1B). Dimensiunile chistului variază între 10μm şi 100μm, în funcţie de numărul de bradizoiţi din componenţa lui. Chisturile tisulare se pot dezvolta în plămâni, ficat sau rinichi, dar se localizează frecvent în creier, ochi, muşchi scheletici şi miocard. Bradizoiţii eliberaţi se pot reconverti la tahizoiţi provocând patologii grave sau chiar deces în cazul unei persoane imunocompromise, prin reactivarea unei infectii cronice.

Oochistul sporulat are o formă ovoidală, dimensiunea de 12-13μm şi reprezintă forma infectantă. In interior prezintă 2 sporochişti care conţin câte 4 sporozoiţi fiecare (Figura 1C).

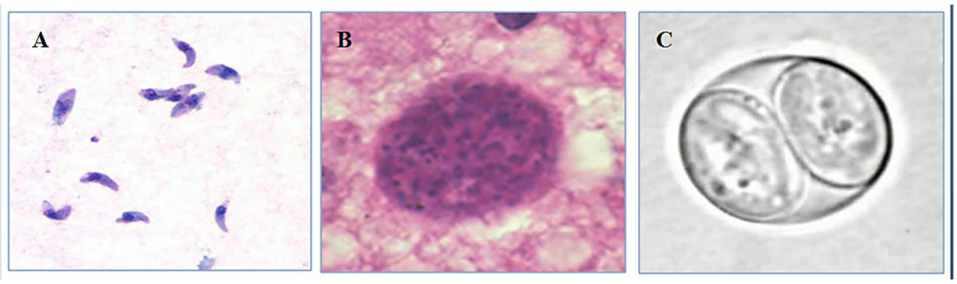


Figura 1. *Toxoplasma gondii.* A – tahizoit. B – chist tisular. C- oochist sporulat
Sursa: www.cdc.gov

4. Clinic

La persoanele imunocompetente de obicei boala este asimptomatică. În 10-20% dintre cazuri au fost descrise simptome asemănătoare gripei sau limfadenopatie cervicală.

Pentru persoanele immunocompromise toxoplasmoza poate fi fatală. Pacienții pot prezenta encefalită, manifestări neuropsihice, convulsii, semne de afectare cerebeloasă. Plămânii, pancreasul, tractul digestiv, ficatul, ochii și inima pot fi afectate.

Peste 70% dintre pacienții imunocompromiși cu toxoplasmoză diseminată prezintă și afectare pulmonară, cu risc crescut de deces prin insuficiență respiratorie acută. Pacienții prezintă febră, limfadenopatie, dispnee și ocazional mialgii și simptome gastro-intestinale.

Pneumonia din infecția cu *T. gondii* la pacienții imunocompetenți se manifestă prin febră, dispnee, tuse neproductivă și poate evolua spre insuficiență respiratorie în lipsa tratamentului antiparazitar.

5. Investigații paraclinice

- *Examene de laborator:* pacienții cu toxoplasmoză pulmonară pot prezenta leucocitoză cu limfocitoză, creșterea nivelelor serice ale transaminazelor și LDH. Examenul parazitologic poate evidenția tahizoiți în lichidul de lavaj bronhoalveolar sau în materiale biopsice.
- *Testele serologice:* reprezintă principala metodă de diagnostic pentru toxoplasmoza pulmonară la pacienții imunocompetenți. Demonstrarea anticorpilor specifici anti-*T. gondii* de tip IgM și IgA și valori scăzute ale testului de aviditate al IgG confirmă diagnosticul de toxoplasmoză acută. În cazul pacienților imunocompromiși se evidențiază titruri crescute ale anticorpilor specifici anti-*T. gondii* de tip IgG și absenta anticorpilor specifici anti-*T. gondii* IgM.
- *Testele moleculare (PCR):* pot identifica fragmentele de ADN parazitar în lichidul de lavaj bronhoalveolar sau în material biopsic.
- *Tehnici radio-imagistice:* radiografia pulmonară relevă infiltrate interstițiale difuze (Figura 2).



Figura 2. Toxoplasmoza pulmonară. Radiografie pulmonară: infiltratele interstițiale difuze bilaterale.
Sursa: Eudes Leal et al. *Toxoplasma gondii* Pneumonia in Immunocompetent Subjects: Case Report and Review. Clinical Infectious Diseases 2007; 44: e62–e66

Imaginile obținute la tomografia computerizata (CT) sunt asemănătoare cu cele din congestia pulmonară, limfangita, pneumonia atipică şi pneumocistoză: opacități cu aspect de "sticlă mată", îngroșare septală netedă, îngroșare peribronhovasculară marcată, atelectazie, efuziuni pleurale bilaterale (Figura 3).



Figura 3. Toxoplasmoza pulmonară.
Imagine CT: opacități cu aspect de "sticlă mată", îngroșare septală
Sursa: de Souza Giassi et al. Tomographic findings of acute pulmonary toxoplasmosis in immunocompetent patients. *BMC Pulm Med.* 2014; 14:185.

6. Strategie diagnostică / Diagnostic pozitiv

Diagnosticul este dificil deoarece manifestările clinice şi aspectele radiologice nu sunt specifice . Toxoplasmoza pulmonară trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al pacienților aflați în stadiul tardiv al infecției cu HIV, cu valori ale CD4+ sub 100 celule/µl, cu un raspuns slab sau absent la terapia antiretroviralã, cu febră, tuse şi infiltrate radiologice pulmonare.

Deşi cazurile de toxoplasmoză pulmonară sunt rare la pacienții imunocompetenți, această boală trebuie luată în considerare la acei pacienți care prezintă insuficiență respiratorie acută în contextul unei afecțiuni febrile subacute.

7. Diagnostic diferențial

Toxoplasmoza pulmonară trebuie diferențiată de tuberculoză, criptococoză, histoplasmoză, pneumocistoză, congestie pulmonară sau pneumonie atipică.

8. Tratament

Tratamentul vizează eliminarea tahizoiților, neavând efect pe chisturile tisulare. Pirimetamina administrată în asociere cu sulfadiazina sunt cele mai eficiente medicamente în toxoplasmoză, dar pot provoca supresia măduvei osoase în funcție de doza utilizată. Administrarea concomitentă de acid folinic (Leucovorină) poate atenua acest efect advers. Clindamicina sau combinația de trimetoprim cu sulfametoxazol reprezintă alternative de tratament.

La pacienții imunocompromişi toxoplasmoza poate fi fatală. Pirimetamina, sulfadiazina şi leucovorina sunt considerate standarde de tratament pentru pacienții imunocompromişi. Tratamentul se continuă cel puțin 4 săptamâni după remiterea simptomatologiei, dar poate fi prelungit până la 6 luni sau chiar 1 an. Se recomandă administrarea unui tratament de întreținere până când se obține o îmbunătățire imunologică semnificativă ca răspuns la terapia antiretroviralã. În afectarea pulmonară se pot asocia antibiotice precum macrolidele sau sulfonamidele, în funcție de contextul clinic.

În cazul pacienților imunocompetenți cu toxoplasmoza pulmonară, activarea răspunsului imun sistemic și/sau asocierea terapiei antimicrobiene este de obicei suficientă pentru reducerea parazitemiei, rezultând o vindecare completă.

9. Evoluție și prognostic

În cazul pacienților imunocompromiși recidivele pot apare la oprirea tratamentului. În lipsa unui diagnostic precoce și a tratamentului specific, toxoplasmoza pulmonară are o rată de mortalitate de aproximativ 40%. Pacienții cu toxoplasmoză diseminată au un prognostic rezervat. Rata mortalității este de până la 92% la pacienții cu transplant de măduvă osoasă care dezvoltă toxoplasmoză pulmonară.

Pacienții imunocompetenți au un prognostic bun, cu remiterea simptomatologiei pulmonare și dispariția limfadenopatiei.

10. Măsuri de prevenție

Pentru a preveni infectarea cu *T. gondii* se recomandă spălarea mâinilor cu apă și săpun după manipularea cărnii. Toate suprafețele și ustensilele care au venit în contact cu carnea crudă trebuie spălate cu apă și săpun. Carnea trebuie preparată termic la cel puțin 74°C înainte de consum și trebuie evitată degustarea cărnii în timpul gătitului sau în timpul condimentării. Pentru reducerea semnificativă a riscului de infectie se recomandă inghețarea cărnii la -20°C înainte de preparare. Fructele și legumele trebuiesc spălate sau cojite înainte de a fi consumate. Se va evita consumul de fructe de mare crude, lapte nepasteurizat și apă netratată precum si contactul cu pisicile libere și/ sau cu fecalele de pisică din litiere. Litierele trebuie curățate zilnic întrucât oochisturile devin infecțioase la scurt timp după ce au fost eliminate. Pentru a reduce riscul de contaminare cu oochisturi din mediul extern, se recomanda purtarea manusilor in timpul gradinaritului sau cand exista un contact cu solul si ulterior spălarea mâinilor cu apă și săpun.

II. ECHINOCOCOZA CHISTICĂ PULMONARĂ (Chistul hidatic pulmonar, Hidatidoza pulmonară)

1. Definiție/ Generalități

Echinococoza este o zoonoză produsă de stadiul larvar al cestodelor din genul *Echinococcus*. Aceasta boală parazitară prezintă două forme principale: echinococoza chistică (cea mai frecventă, cunoscută și sub numele de hidatidoză) și echinococoza alveolară. Ambele forme de boală se caracterizează printr-o perioadă de incubație asimptomatică ce se poate întinde pe parcursul a mai multor ani, până când forma larvară a parazitului se dezvoltă suficient încat să declanșeze apariția manifestărilor clinice.

În ciuda tuturor măsurilor de prevenție și control, echinococoza continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică în multe părți ale lumii.

2. Epidemiologie

Echinococoza chistică are o distribuție globală, fiind întâlnită pe toate continentele cu excepția Antarcticii. În zonele endemice incidența depășește 50 de cazuri noi de boală la 100 000 de locuitori pe an. În Argentina, Peru, estul Africii, centrul Asiei si China prevalența infecției este de 5-10%, cu valori crescute în zonele rurale unde animalele bătrâne sunt sacrificate. România a fost inclusă pe lista țărilor hiperendemice de catre Organizația Mondială a Sănătății, incidența bolii fiind estimată la 7,2 cazuri/100.000 locuitori în prima decadă a anilor 2000.

Omul se infectează prin consumul de apa, alimente (de exemplu, legume verzi, fructe de pădure) contaminate cu ouă sau ingestia accidentală a ouălor preluate pe mâini de pe blana contaminată a unui câine. Transmiterea echinococcozei chistice are loc în cadrul ciclului câine-ovine-câine (pot fi implicate și alte animale domestice inclusiv caprine, porcine, cai, vite, cămile) si este favorizată de existența unui mediu care permite supraviețuirea ouălor și de contactul strâns

dintre om și animalele domestice. Omul este gazda accidentală și se infectează prin ingestia ouălor care ajunse la nivelul tractului gastro-intestinal, vor elibera embrionul hexacant din interiorul oului. Acesta va fi pus în libertate, va trece în circulația sanguină și va ajunge la diferite organe unde se dezvoltă chistul hidatic.

3. Morfologie

Viermele adult măsoară între 3 și 6 mm și se găsește în intestinul subțire al câinelui (gazda definitivă). Este un vierme plat, segmentat, alcătuit din scolex, gât și strobilă. Scolexul este piriform, prezintă 4 ventuze și un rostru cu două coroane de cârlige. Gâtul genereaza proglote. Strobila este formată din 3 proglote: tânăr, adult și gravid. Proglotul gravid conține un uter hipertrofiat plin cu ouă.

Ouăle nu sunt elemente de diagnostic pentru infecția umană, fiind prezente doar în materiile fecale ale câinelui. Sunt rotunde, cu un diametru de 30-35 μm, au o membrană striată radiară și conțin în interior un embrion hexacant.

Chistul hidatic reprezintă forma larvară a parazitului, se dezvoltă în organele gazdelor intermediare și ale omului. Este înconjurat de membrana adventice, o capsula de colagen aparută ca raspuns al organismului gazdă la prezența chistului. Peretele chistic prezintă membrana cuticulară la exterior si membrana proligeră la interior. Membrana proligeră are rol în formarea veziculelor proligere (care contin protoscolecși), a veziculelor fiice (cu o structură asemanatoare cu chistul-mamă) și lichidului hidatic (limpede ca "apa de stâncă", cu proprietăți antigenice date de proteine specifice de tipul Ag5 și AgB și care conține numeroși protoscolecși proveți din veziculele proligere).

4. Clinic

Simptomatologia în echinococoza chistică variază în limite largi, de la o infecție asimptomatică la o boală gravă care poate fi fatală. Organele afectate sunt: ficatul (63%), plămânii (25%), mușchii (5%), oasele (3%), rinichii (2%), creierul (1%) sau splina (1%). Chistul crește lent, cu aproximativ 1-5 cm pe an în diametru. Echinococoza chistică pulmonară este frecvent asociată cu prezența chistului hidatic hepatic, si a fost mai rar descris ca afectare unică. Severitatea bolii depinde de localizarea, numărul și dimensiunea chisturilor, de apariția complicațiilor. Simptomele apar atunci când chistul hidatic este suficient de mare încat sa exercite presiune asupra țesuturilor înconjurătoare. Ruperea chistului hidatic (în urma unui traumatism sau a unei intervenții chirurgicale) poate provoca reacții alergice, hidatidoză secundară prin apariția de noi chisturi în organismul uman și șoc anafilactic.

Echinococoza pulmonară primară este frecvent asimptomatică și poate fi descoperită întâmplător pe o radiografie toracică. În Europa, vârsta medie a pacienților cu chist hidatic pulmonar în momentul diagnosticării este de 30 de ani. Simptomatologia apare prin comprimarea structurilor adiacente: dureri toracice, tuse, hemoptizie, pneumothorax, compresie bronșică sau atelectazie. Chistul pulmonar secundar apare cel mai frecvent urma ruperii unui chist hepatic, cand protoscolecșii puși în libertate străbat diafragmul și se localizează în parenchimul pulmonar.

Complicațiile chistului hidatic pulmonar includ: perforație, suprainfectare, calcificare, afectarea pleurei. În cazul apariției complicațiilor, simptomatologia în echinococoza pulmonară se poate accentua. Suprainfectarea chistului este urmată de apariția de empieme sau abcese pulmonare. Scurgerea unei cantități minime de lichid hidatic poate duce la apariția unei reacții de hipersensibilitate cu febră, wheezing, urticarie și, uneori, soc anafilactic. Ruperea chistului hidatic în cadrul efortului de tuse duce la eliminarea pe cale traheobronsică (vomica hidatică) a membranei chistului și/sau a lichidului hidatic însotite de dispnee severă, supurație bronhopulmonară și chiar deces. În cazul în care chistul se rupe, odata cu eliminarea conținutului în spatiul pleural poate sa apară hidropneumotoraxul sau piopneumotoraxul, uneori însoțite de febră, urticarie, bronhospasm, șoc anafilactic.

5. Investigații paraclinice

*Examene de laborator: e*ozinofilia apare în maxim 50% din cazuri. Creșterea spontană a eozinofilelor a fost asociată cu scurgerile de lichid hidatic. Leucocitoza și creșterea valorilor VSH apar mai frecvent la pacienții cu chist hidatic rupt.

Testele serologice: au o senzitivitate scăzută (50-60%) dar prezența anticorpilor indica existența infecției parazitare. Identificarea prezenței anticorpilor anti-*Echinococcus* de tip IgG se face prin ELISA, hemaglutinare indirectă sau imunoflorescență indirectă. Monitorizarea titrului anticorpilor este utilizată ca modalitate de evaluare a rezultatelor tratamentului, dar cu rezultate mixte. După o intervenție chirurgicală radicală, titrurile de anticorpi scad și uneori dispar; titrurile cresc din nou dacă se dezvoltă chisturi secundare.

Testele moleculare permit identificarea fragmentelor de ADN parazitar în materiale biopsice.

*Tehnici radio-imagistice: l*eziunile pulmonare sunt în peste 80% din cazuri solitare și unilaterale și sunt localizate cu predilecție la nivelul plămânului drept, lobilor inferiori și segmentelor pulmonare posterioare.

Radiografia toracică relevă opacități unice sau multiple, rotunde sau ovalare, bine delimitate, cu aspect omogen, înconjurate de parenchim pulmonar normal în cazul unui chist hidatic necomplicat. Dacă în parenchimul pulmonar înconjurator au loc procese de atelectazie sau congestie, conturul chistului devine neregulat. Forma chistului pulmonar se modifică în cazul unui inspir fortat față de un expir fortat (semnul Escudero-Nimerov). Imaginea radiologică a unui chist hidatic pulmonar suprainfectat este dificil de diferențiat de abces sau neoplasm. În cazul în care chistul hidatic se rupe și aerul patrunde între membranele chistului pe radiografia toracică apare „semnul semilunei" sau „semnul arcului dublu". O comunicare între chistul hidatic și bronhii poate duce la pătrunderea aerului în interiorul chistului, cu desprinderea membranei proligere și apariția pe radiografia toracică a semnului „water-lily" (Figura 4).

Computer tomografia și rezonanța magnetică nucleară furnizează detalii ale leziunilor pulmonare și pot detecta alte leziuni care nu sunt vizibile prin radiografia toracică. Imaginile obținute permit diagnosticul diferențial cu alte patologii pulmonare (neoplasm, abces pulmonar) [32] și oferă indicii despre localizarea exactă a leziunilor pentru planificarea tratamentului chirurgical al chisturilor complicate.

Examen histologic

Examinarea sputei, a produselor patologice eliminate spontan (vomica hidatică) și/sau prelevate chirurgical permite identificarea protoscolecșilor (Figura 5A) sau a elementelor constitutive ale peretelui chistic (Figura 5B).

Bronhoscopia permite vizualizarea membranei chistului hidatic.

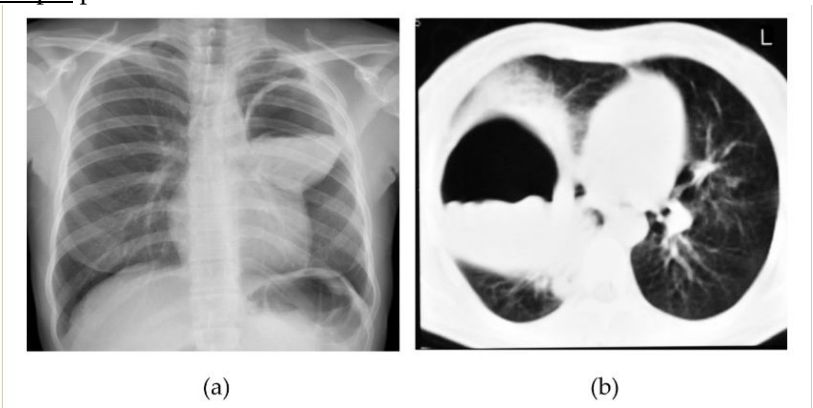


Figura 4. Semnul "water-lily"

a – radiografie toracică: leziune cavitară în plămânul stâng, cu membrana proligeră desprinsă;
b – CT (fereastra mediastinală): leziune cavitară cu contur ondulat, dat de membrana proligeră desprinsă
Sursa: Emlik D et al. Radiological Characteristics of Pulmonary Hydatid Cysts. Current Topics in Echinococcosis, 2015: 144

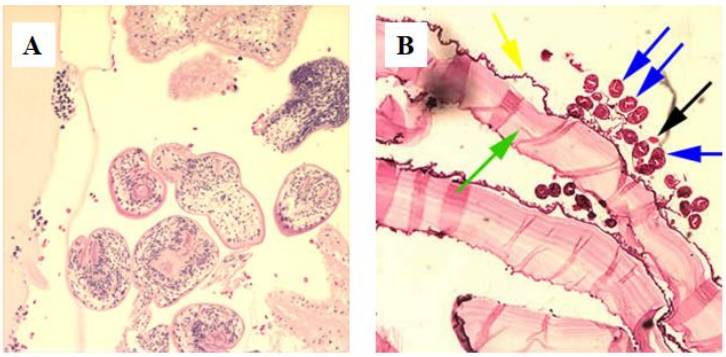


Figura 5. Chist hidatic. A – protoscolecşi, coloraţie hematoxilina-eozina.
B – fragment din peretele chistic, coloraţie hematoxilina-eozina
Sursa: www.cdc.gov

6. Strategie diagnostică/ Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de chist hidatic pulmonar în zonele endemice este suspectat la pacienţii cu leziuni chistice pulmonare, istoric de expunere la câini şi oi, hidatidoză hepatică în antecedente, proveniența din mediul rural. Tehnicile imagistice radiologice şi testele serologice sunt utilizate în principal pentru confirmarea diagnosticului.

7. Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al hidatidozei pulmonare include tumori benigne, tumori maligne, tuberculoza pulmonară, abces pulmonar, bule de emfizem, afecţiuni mediastinale, pleurale sau parietale.

8. Tratament

Într-un număr restrâns de cazuri, chisturile hidatice se resorb spontan. În majoritatea cazurilor, se recomandă excizia chirurgicală a chistului prin enucleere, segmentectomie, lobectomie sau pneumectomie.

Antihelminticele (albendazol, praziquantel) se administrează ca terapie adjuvantă. Albendazolul necesită o perioadă minimă de contact de 11 zile pentru a se obtine un răspuns semnificativ. Durata optimă a tratamentului este de minim 3-6 luni. La pacienţii cu implicare multiorganică se recomandă asocierea praziquantelului.

Terapia antihelmintică poate favoriza ruptura chistului prin modificarea degenerativă a peretelui chistic. Ruptura indusă de farmacoterapie a fost raportată încă din ziua 10 după iniţierea tratamentului, dar a fost observată şi la 1-2 luni de la administrarea primei doze. Se recomandă ca aceşti pacienţi sa fie monitorizaţi timp de cel puţin 2 luni. Majoritatea chisturilor pulmonare dispar la 5-14 luni după initierea tratamentului medicamentos.

Tehnica PAIR (aspiraţia urmată de injectarea unui agent scolicid şi re-aspiraţie) nu este indicată pentru chisturile pulmonare din cauza riscului crescut de rupere, diseminare şi şoc anafilactic.

9. Evoluţie şi prognostic

Cazurile de chist hidatic pulmonar tratate chirurgical au un prognostic bun. Rata mortalităţii intraoperatorii nu depăşeşte 2% . Chisturile rupte sunt asociate cu creşterea morbidităţii (recurenţa hidatidozei), o intervenţie chirurgicală extinsă şi creşterea duratei de spitalizare. Indiferent dacă simptomele sunt prezente sau nu, se recomandă ca toate cazurile de hidatidoză pulmonară să fie tratate chirurgical pentru a se evita apariţia complicaţiilor (ruperea, infectarea chistului, reacţii alergice, embolia pulmonară, şocul anafilactic şi decesul).

10. Măsuri de preventie

Prevenirea echinococcozei chistice se realizează prin spălarea legumelor și fructelor, spălarea mâinilor după contactul cu câinii sau evitarea contactului strâns cu aceștia. Interzicerea sacrificării la domiciliu a ovinelor și evitarea hrănirii câinilor cu viscere infectate întrerupe ciclul biologic al parazitului. Eliminarea câinilor fără stăpân și deparazitarea periodică a câinilor, reprezintă măsuri adiționale pentru prevenirea echinococcozei.

Bibliografie

1. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis [published correction appears in Clin Microbiol Rev. 2012 Jul;25(3):583]. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264–296. doi:10.1128/CMR.05013-11
2. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis--a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. *PLoS One*. 2014;9(3):e90203. Published 2014 Mar 24. doi: 10.1371/journal.pone.0090203
3. Montoya J., Liesenfeld O. (2004). *Toxoplasmosis. The Lancet, 363(9425), 1965–1976*. doi:10.1016/s0140-6736(04)16412-x
4. Souza Giassi K, Costa AN, Apanavicius A, et al. Tomographic findings of acute pulmonary toxoplasmosis in immunocompetent patients. BMC Pulm Med. 2014; 14:185.
5. Ecdc https://ecdc.europa.eu/en/toxoplasmosis
6. Olariu, T. R., Petrescu, C., Darabus, G., Lighezan, R., Mazilu, O. (2015). *Seroprevalence of Toxoplasma gondii in Western Romania. Infectious Diseases, 47(8), 580 583*. doi:10.3109/23744235.2015.1028098
7. Fabio Eudes Leal, Cinthya Luzia Cavazzana, Heitor Franco de Andrade, Andrés Jimenez Galisteo, João Silva de Mendonça, Esper Georges Kallas, Toxoplasma gondii Pneumonia in Immunocompetent Subjects: Case Report and Review, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 44, Issue 6, 15 March 2007, Pages e62–e66, https://doi.org/10.1086/511871
8. Velásquez JN, Ledesma BA, Nigro MG, et al. Pulmonary toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of antiretroviral therapy. *Lung India*. 2016;33(1):88–91. doi:10.4103/0970-2113.173063
9. Burrells A, Opsteegh M, Pollock KG, et al. The prevalence and genotypic analysis of Toxoplasma gondii from individuals in Scotland, 2006-2012. *Parasit Vectors*. 2016;9(1):324. Published 2016 Jun 7. doi:10.1186/s13071-016-1610-6
10. Sobanski V, Ajzenberg D, Delhaes L, Bautin N, Just N. Severe toxoplasmosis in immunocompetent hosts: be aware of atypical strains. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(10):1143–1145
11. M.D. C. K. Jayaram Paniker, Paniker's Textbook of Medical Parasitology 7th Edition, JAYPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHERS (P) LTD (2013)
12. Sullivan WJ Jr, Jeffers V. Mechanisms of Toxoplasma gondii persistence and latency. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(3):717–733
13. Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. Toxoplasma gondii: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. Parasitol Res 2010;107(2):253–60.
14. Parasites - Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). Disease. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html
15. Claire Pomeroy, Gregory A. Filice, Pulmonary Toxoplasmosis: A Review, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 14, Issue 4, April 1992, 863-870 https://doi.org/10.1093/clinids/14.4.863
16. Gary W. Procop, Ronald C. Neafie, Human Parasitic Pulmonary Infections, Editor(s): Dani S. Zander, Carol F. Farver, In Foundations in Diagnostic Pathology, Pulmonary Pathology (Second Edition), 2018, Pages 289-314, ISBN 9780323393089
17. Velásquez JN, Ledesma BA, Nigro MG, et al. Pulmonary toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of antiretroviral therapy. *Lung India*. 2016; 33(1):88–91. doi:10.4103/0970-2113.173063
18. Benito N., Moreno A., Miro J.M., Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. European Respiratory Journal Mar 2012, 39 (3) 730-745; DOI: 10.1183/09031936.00200210
19. Shen CX, Zhang GL, Song XL, Xie SS, Wang CH. Toxoplasma gondii Pneumonia in an Immunocompetent Individual. *Am J Med Sci*. 2015;350(1):70–71. doi:10.1097/MAJ.0000000000000496
20. Hill D., Dubey J. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clinical Microbiology and Infection, 2002, Volume 8, Issue 10, 634 – 640

21. World Health Organisation. Echinococcosis. www.who.int
22. Alvarez Rojas CA, Romig T, Lightowlers MW. Echinococcus granulosus sensu lato genotypes infecting humans – review of current knowledge. Int J Parasitol. 2014 Jan;44(1):9-18. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.08.008. Epub 2013 Nov 19
23. Tamarozzi F., Akhan O., Cretu, et al.(2018). *Prevalence of abdominal cystic echinococcosis in rural Bulgaria, Romania, and Turkey: a cross-sectional, ultrasound-based, population study from the HERACLES project. The Lancet Infectious Diseases, 18(7), 769–778.* doi:10.1016/s1473-3099(18)30221-4
24. Nakao M, Lavikainen A, Yanagida T, Ito A. 2013. Phylogenetic systematics of the genus Echinococcus. Int J Parasitology, 2013, 43, 1017-1029
25. Nelson Iván Agudelo Higuita, Enrico Brunetti, Cindy McCloskey . Cystic Echinococcosis. Journal of Clinical Microbiology Feb 2016, 54 (3) 518-523
26. Mandal S, Mandal MD. Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Asian Pac J Trop Med. 2012 Apr;5(4):253-60. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60035-2
27. Parasites - Echinococcosis. Centers for Disease Control and Prevention. /www.cdc.gov
28. Siracusano A, Delunardo F, Teggi A, Ortona E . Host-Parasite Relationship in Cystic Echinococcosis: An Evolving Story. Clinical & developmental immunology. 2012. 639362. 10.1155/2012/639362.
29. Craig P.S., Rogan M.T., Campos-Ponce M. "Echinococcosis: disease, detection, and transmission". Parasitology. 2003; 127: S5-S20.
30. Kunst H, Mack D, Kon OM, *et al.* Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. *Thorax* 2011; 66:528-536.
31. Medscape- Hydatid Cysts Clinical Presentation - https://emedicine.medscape.com/article/178648-overview#a2
32. Sarkar M, Pathania R, Jhobta A, Thakur BR, Chopra R. Cystic pulmonary hydatidosis. *Lung India*. 2016;33(2):179–191. doi:10.4103/0970-2113.177449
33. Santivanez S, Garcia HH. Pulmonary cystic echinococcosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):257–261. doi:10.1097/MCP.0b013e3283386282
34. Morar R., Feldman C. Pulmonary echinococcosis. European Respiratory Journal Jun 2003, 21 (6) 1069-1077; DOI: 10.1183/09031936.03.00108403
35. Horvat T.- "Tratat de Chirurgie. Vol. IV Chirurgie Toracica", 2008, pag. 429 – 440
36. Emlik D., Ödev K., Poyraz N., Kaya H.E. Radiological Characteristics of Pulmonary Hydatid Cysts. Current Topics in Echinococcosis, 2015: 137-156
37. Yaşar Z., Acat M., Turgut E., Onaran H., Dincer H. E., Arda N., Çetinkaya E. (2015). Diagnosis of Pulmonary Hydatid Cyst by Bronchoscopy. Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology, 22(4), 343–346. doi:10.1097/lbr.0000000000000165
38. Zander D, Farver C. Pulmonary Pathology 1st Edition Imprint: Churchill Livingstone, Published Date: 26th June 2008
39. Todorov T, Vutova K, Donev S, Ivanov A, Katzarov K, Takov D. The types and timing of the degenerative changes seen in the cysts during and after benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. Ann Trop Med Parasitol. 2005; 99:649–59.
40. Asgary MR, Aghajanzadeh M, Hemmati H, Safarpoor F, Alavi A and Amani H. The clinical finding, diagnosis and outcome of patients with complicated lung hydatid cysts. International Journal of Medical Research & Health Sciences, 2016, 5, 8:293-297

14. CHISTUL HIDATIC PULMONAR

Patricia Hogea, Cristian Oancea

1. Definiție

Boala chistică hidatică sau *echinococoza* este o *parazitoză* cauzată de infecția cu stadiul larvar (metacestod) al teniei *Echinococcus.*

La om sunt cunoscute trei forme de echinococoză: chistică, alveolară și polichistică.

2. Etiologie

Sunt cunoscute patru specii de tenia *Echinococcus* care determină boala la om. *Echinococcus granulosus* cauzează hidatidoza chistică; *Echinococcus multilocularis* determină echinococoza alveolară, iar boala polichistică este determinată de *Echinococcus vogeli* și *Echinococcus oligarthus.*

Cea mai comună specie responsabilă de echinococoza umană este *E. granulosus,* urmată de *E. multilocularis,* acesta din urmă fiind de obicei mai patogenă. Hidatidoza polichistică este rar întalnită.

3. Epidemiologie

Boala chistică hidatică rămâne o cauză importantă de morbiditate la om în zonele endemice. Infecția este întâlnită cu precădere în zonele unde se practică oieritul și unde câinii sunt folosiți pentru mânatul turmelor.

E. granulosus este răspândit pe toate continentele, o prevalență mai mare a infecției fiind întâlnită în bazinul mediteranean, în special în Italia, Spania, Albania și țările din fosta Iugoslavie. De asemenea infecția este întâlnită și în America Centrală și de Sud, Africa subsahariană, China, Rusia și țările din fosta Uniune Sovietică.

E. multilocularis se găsește în regiunile alpine, sub-arctice sau arctice, fiind endemic în Canada, zone din Statele Unite, Europa Centrală și de Nord, China și nordul Japoniei.

E. vogeli și *E. oligarthrus* sunt endemice doar în America Centrală și de Sud.

4. Patogeneză și factori de risc

E. granulosus este un vierme lat din clasa Cestodelor, al cărui ciclu de viața necesită două gazde: o gazdă definitivă, de obicei câinele sau alete canide și o gazdă intermediară reprezentată de oi, bovine, porci, capre și alte mamifere, precum și de om. Viermele adult are o lungime de 3-7 mm și se află în intestinal subțire al gazdei definitive, fiind format din 3-5 proglotide. Câinii infectați elimină ouăle teniei prin materii fecale, contaminând astfel solul și vegetația. Aceste ouă pot rămâne viabile o perioadă îndelungată în mediul înconjurător. Gazdele intermediare (oile sunt principalele gazde intermediare), printre care și omul se infectează prin ingestia ouălor viabile de *E. granulosus.* Omul dobândește boala prin consumul de apă sau legume contaminate consumate crude, precum și prin contactul direct cu câinii infectați.

Odată ajunse în intestinul gazdei intermediare ouăle de parazit eliberează embrioni (oncosfere). Oncosferele penetrează mucoasa intestinală, după care sunt transportate prin sânge și sistemul limfatic cel mai adesea la ficat și plămâni, dar pot fi implicate și alte organe (inimă, creier, os, rinichi, mușchi). La nivelul organului în care se fixează, se dezvoltă formând chisturi hidatice uniloculare cu conținut lichidian. În aceste chisturi se dezvoltă larvele de *Echinococcus.* Chisturile prezintă trei straturi: membrana externă (pericist), membrana medie (ectocist) și stratul intern germinal (endocist/membrana proligeră), din care se dezvoltă formațiuni chistice secundare (chisturi fiice). În interiorul acestor chisturi fiice se dezvoltă un număr mare de larve sau protoscolecși. Ciclul de viață al parazitului devine complet atunci când gazda definitivă (câinele) ingeră carne/organe care conține chisturi de la gazda intermediară. Ajunși în interiorul gazdei

definitive protoscolecşii evaginează şi se ataşează de mucoasa intestinală, ulterior dezvoltându-se parazitul matur într-o perioadă de 4-7 săptămâni.

Omul nu transmite boala mai departe, reprezentând astfel un punc mort în ciclul de viaţă al parazitului.

Perioada de incubaţie a hidatidozei umane este variabilă, de obicei durează câţiva ani. Ritmul de creştere al chisturilor hidatice este lent şi variază în funcţie de organul afectat. Chisturile cu localizare pulmonară prezintă o creştere continuă cu 1-5 cm/an.

Factorii de risc pentru perpetuarea hidatidozei sunt igiena deficitară, statutul socio-economic scăzut, contactul cu câinii infectaţi şi hranirea acestora cu rămăşiţe provenite de la animale contaminate, precum şi lipsa programelor de control al bolii.

5. Tablou clinic

Chistul hidatic se prezintă adesea ca un chist solitar, localizat cel mai frecvent în ficat (50-70% din cazuri) sau plămâni (20-40%); la 10-15% dintre cazuri sunt implicate mai multe organe.
Echinococoza pulmonară nu prezintă o simptomatologie specifică. Manifestările clinice variază în funcţie de dimensiunea şi starea chistului (intact sau rupt). Majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici o bună perioadă de timp, boala fiind descoperită în mod obişnuit incidental în urma efectuarii unei radiografii toracice. Apariţia simptomatologiei este cel mai adesea consecinţa rupturii chistului sau se datorează efectelor compresive ale unui chist mare.

Simptomele echinococozei pulmonare sunt reprezentate de tuse cu/sau fară expectoraţie, durere toracică, dispnee progresivă, hemoptizie în cantitate mică şi subfebrilitate.

Chistul hidatic pulmonar se poate rupe spontan sau în timpul tratamentului chirurgical, conţinutul său revarsandu-se în arborele bronşic, pleură sau peritoneu. Ruptura chistului în căile aeriene determină exteriorizarea conţinutului prin expectorarea unei cantitaţi mari de lichid clar, cu gust sălciu şi care poate conţine fragmente din membrana proligeră (vomică hidatică), apariţia tusei şi febrei. Chisturile rupte se pot infecta cu bacterii şi/sau fungi, evoluţia fiind spre abcedare.

De asemenea chistul hidatic rupt poate fi asociat cu un raspuns de hipersensibilitate, manifestat prin urticarie, edem, uneori chiar şoc anafilactic (rar). Ruptura unui chist în pleură poate duce la apariţia unui revărsat pleural, empiem sau pneumotorax. Ruptura chistului în peritoneu determină peritonită.

Chisturile intacte, cu creştere mare în dimensiune, pot eroda în structurile adiacente determinând dureri osoase, hemoragie sau limitarea fluxului de aer prin compresia căilor respiratorii.

6. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul echinococozei pulmonare se stabileşte utilizând investigaţii imagistice, teste serologice şi microscopice.

Radiografia şi tomografia computerizată toracică sunt testele imagistice utilizate cel mai frecvent pentru stabilirea diagnosticului. Pe *radiografia toracică, chistul hidatic necomplicat* (închis) are aspect de opacitate omogenă, rotundă sau ovalară, cu diametrul de la 1 până la 20 de cm, intensitate subcostală, contur net delimitat şi ţesut pulmonar adiacent normal. Localizarea chistului hidatic este cu predilecţie în lobii inferiori.

Chistul hidatic complicat poate imbrăca mai multe aspecte radiologice: hipertransparenţă la polul superior al opacităţii sub formă de semilună (semnalează imineţa rupturii), dată de pătrunderea aerului între pericist şi membrana proligeră, secundară unei fisuri produse la nivelul adventicei chistului; semnul ”floare de nufăr” (patognomonic) apare în cazul unui chist parţial evacuat de conţinutul lichid. Acest semn se formează atunci când aerul pătrunde în chist şi determină detaşarea endocistului de pericist, astfel endocistul pluteşte în lichidul din chistul parţial evacuat.

Tomografia toracică permite diferențierea chistului hidatic de alte imagini chistice pulmonare (tumori benigne sau maligne, abcese de altă etiologie). Evidențierea chisturilor fiice în interiorul chistului mare la examinarea CT este patognomonic hidatidozei.

Testele serologice se bazează pe reacții de tip ELISA pentru evidențierea anticorpilor de tip IgG, hemaglutinare indirectă sau imunoflorescență indirectă. Sensibilitatea testelor serologice pentru chisturile hidatice pulmonare este mai mică comparativ cu localizarea hepatică. De asemenea aceste teste se pot pozitiva și în cazul altor infecții parazitare (helminți). Rezultatele testelor serologice trebuie interpretate în contextul semnelor clinice și imagistice. Așadar, un test serologic negativ nu exclude diagnosticul de echinococoză.

Examenul parazitologic cu evidențierea protoscolecșilor se poate efectua din spută sau din lichidul pleural în cazul chistului rupt.

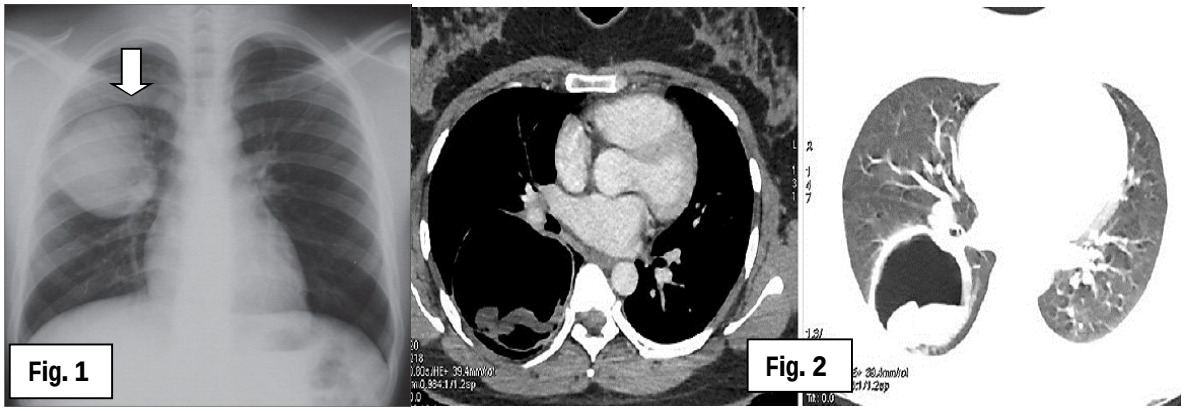


Fig. 1: Chist hidatic pulmonar la nivelul lobului superior drept – opacitate omogenă, ovalară, intensitate subcostală, net delimitată (săgeata albă). (11) Fig. 2: CT torace fereastră de mediastin și plăman – evidențiază o formațiune chistică în lobul inferior drept care conține membrane endochistice plutitoare (semnul ”floare de nufăr”). (4)

7. Diagnostic diferențial

Chistul hidatic trebuie diferențiat de tumori pulmonare benigne sau maligne, tuberculoză cavitară, abces pulmonar, metastaze pulmonare, chist aeric.

8. Tratament

Tratamentul de elecție al chistului hidatic este cel chirurgical, în cazul pacienților care pot tolera procedura. Tratamentul medicamentos joacă un rol important în conduita terapeutică, de obicei fiind asociat cu cel chirurgical.

Tratamentul chirurgical are următoarele obiective: evacuarea completă a chistului cu îndepărtarea endocistului; evitarea contaminării și deversării conținutului lichidian; gestionarea cavității reziduale și conservarea parenchimului pulmonar adiacent. Atât preoperator (1-3 luni), cât și postoperator (6 luni) se recomandă administatea chimioterapiei antiparazitare (albendazol) pentru a preveni recidiva bolii. În cazul rupturii chistului în timpul intervenției chirurgicale se poate administra și praziquantel, întrucât acesta are efect scolicid.

Chimioterapia antiparazitară este indicată în cazul pacienților cu chisturi hidatice mici (< 5 cm) și pacienților care prezintă contraindicații pentru tratamentul chirurgical: refuzul pacientului, prezența infecției în mai multe organe, chisturi multiple sau recurente și chisturi complicate. Albendazolul este în prezent medicamentul ales, în doză de 10-15 mg/kg/zi, pe o perioadă de 6 luni, administrat în cure de 28 de zile, separate de 14 zile de pauză. Asocierea praziquantelului în doză de 25 mg/kg/zi, 7 zile/ciclu, crește eficacitatea tratamentului medicamentos.

Sub tratament adecvat evoluția bolii este în general favorabilă.

9. Măsuri de prevenție

Echinococoza poate fi prevenită în zonele endemice prin îmbunătățirea condițiilor de igienă, prin spălarea fructelor și legumelor, prin limitarea accesului câinilor la animalele infectate, prin reducerea numărului câinilor vagabonzi, prin administrarea de praziquantel câinilor infectați sau prin vaccinarea oilor. Vaccinarea animalelor pentru prevenirea echinococozei trebuie să fie un obiectiv important în managementul bolii.

Bibliografie:

1. WHO / OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals : a Public Health Problem of Global Concern Edited by.
2. MURRAY & NADEL'S TEXTBOOK OF RESPIRATORY MEDICINE, SIXTH EDITION. 2016. V.Courtney Broaddus, JD.Ernst, JF.Murray,.
3. Argemi X, Santelmo N, Lefebvre N. Images in Clinical Tropical Medicine Pulmonary Cystic Echinococcosis. 2017;97(3):641–2.
4. Sarkar M, Pathania R, Jhobta A, Thakur BR, Chopra R. Cystic pulmonary hydatidosis. 2016;179–91.
5. Simon D, Koegelenberg CFN, Sinha S, Allwood BW, Irusen EM. Can Large Hydatid Cysts Resolve with Medical Treatment Alone ? 2016;8000:428–31.
6. V.Tudorache. Curs de pneumologie. Ed Mirton, Timişoara. 2012;
7. Mifsud S, Schembri EL, Gauci J, Mizzi A, Azzopardi CM, Micallef J. Reminder of important clinical lesson The non-resolving lung cavity : a case of pulmonary cystic echinococcosis. 2017;1–5.
8. Thapa B, Sapkota R, Kim M, Barnett SA, Sayami P. Surgery for parasitic lung infestations : roles in diagnosis and treatment. 2018;10(Suppl 28):3446–57.
9. Embleton DB. Evaluation of Patients with Cystic Echinococcosis Kistik Ekinokokkozis Olgularının Değerlendirilmesi. 2017;(March 2016):25–9.
10. Dudha M, Shaikh Z, Bhaiyat M, Bhaiyat Z, Wadiwala IJ. Respiratory Medicine Case Reports Case Report A Case of Echinococcal Cyst of the Lung. Respir Med Case Reports [Internet]. 2018;25(October):286–92. Available from: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.10.007
11. Wahlers K, Menezes CN, Wong ML, Zeyhle E, Ahmed ME, Ocaido M, et al. Cystic echinococcosis in sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis [Internet]. 2012;12(11):871–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70155-X

15. PATOLOGIA MICOTICĂ PULMONARĂ

Maria Alina Lupu, Ana Alexandra Păduraru, Tudor Rareş Olariu

ASPERGILOZA

1. Generalități / Definiție

Aspergiloza este o infecție micotică determinată de reprezentanții speciei *Aspergillus*, un gen de ciuperci saprofite omniprezente în natură. Sporii de *Aspergillus* sunt mici (2-3 μm) și pot fi inhalați în mod regulat în căile aeriene inferioare. La persoanele imunocompetente, infecțiile sunt superficiale sau localizate, sporii inhalați fiind eliminați prin clearance-ul mucociliar și prin mecanisme imune înnăscute (funcții ale macrofagelor și neutrofilelor). La pacienții imunocompromiși, inhalarea sporilor poate duce la apariția infecțiilor invazive ale plămânilor sau sinusurilor, cu diseminare ulterioară la nivelul altor organe (aspergiloza invazivă) cu rată crescută de mortalitate.

Aspergiloza nu este contagioasă și nu se poate transmite de la o persoană la alta.

2. Epidemiologie

Aspergillus spp. se găsește în sol, în materia organică aflată în descompunere, în praf, apă, pe plante și alimente.

Apergiloza are o distribuție universală, afectând peste 14 milioane de oameni. Aspergiloza pulmonară este cea mai frecventă infecție fungică pulmonară și poate afecta persoanele de orice vârstă[5]. La nivel global, între 1 și 4 milioane de persoane sunt diagnosticate cu aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA). Între 1 și 15% dintre bolnavii cu fibroză chistică și 2.5% dintre adulții cu astm pot dezvolta ABPA. Aspergiloza pulmonară cronică afectează aproximativ 3 milioane de oameni la nivel global. Aspergiloza invazivă este rară, incidența bolii fiind însă în creștere datorită numărului mare de persoane care beneficiază de transplant de organ sau de celule stem și a introducerii de noi terapii imunosupresoare. În Statele Unite ale Americii, numărul spitalizărilor legate de aspergiloza invazivă a crescut în medie cu 3% pe an în perioada 2000-2013. Uneori, la pacienții spitalizați apar focare de aspergiloză invazivă. Acestea sunt adesea asociate cu construcția sau renovarea spitalului, ceea ce poate crește cantitatea de *Aspergillus* aerian, urmată de apariția de infecții respiratorii sau infecții ale leziunilor chirurgicale la pacienții cu risc ridicat.

3. Etiologie

Există peste 200 de specii ale genului *Aspergillus* și aproximativ 40 dintre acestea sunt patogene pentru om. *Aspergillius fumigatus* este responsabil pentru apariția celor mai multe cazuri de aspergiloză umană, urmat de *Aspergillus flavus. Aspergillus terreus* determină apariția bolii invazive la pacienții imunocompromiși, iar *Aspergillus clavatus* și *A. fumigatus* se numără printre cauzele de apariție ale bronhoalveolitei profesionale alergice extrinsece.

Aspergillus spp. invadează cavități pulmonare preexistente la pacienții cu boli cronice în antecedente, cum ar fi tuberculoza, sarcoidoza, histoplasmoza, bronșiectazia, chistul bronhogenic, abcesul pulmonar cronic, cancerul pulmonar.

4. Microbiologie

Colonii: morfologia coloniilor este variată, depinzând de specia de *Aspergillus*. Coloniile se dezvoltă în 3-5 zile, au un aspect pufos, catifelat, culoare albă la început, după care devin verzi, portocalii, galbene, maro sau negre.Culoarea poate fi uniformă sau cu aspect concentric.

Aspectul microscopic: hifele au aspect septat, ramificându-se sub unghiuri de 45˚. Conidioforii provin din hife, sunt lungi și se termină într-o veziculă. Unele specii prezintă hife cu aspect spiralat sau în zig-zag. Toate formează o veziculă acoperită de fialide, care apar singulare sau în perechi, conectate la capăt. De la nivelul filaridelor pleacă conidiile care se dispun sub formă de lanțuri. Conidiile sunt rotunde, cu suprafața netedă sau rugoasă. Aranjamentul fialidelor și orientarea lor la nivelul veziculei permit identificarea diferitelor specii.

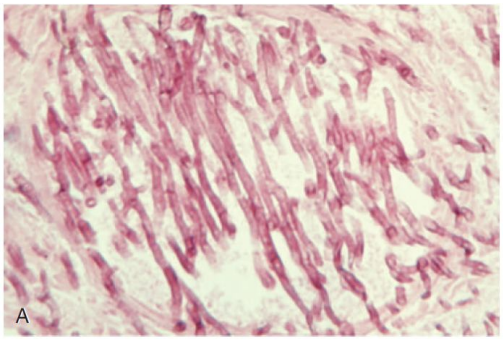


Figura 1. *Aspergillus* spp. Coloraţia PAS (Periodic Acid Schiff)
Sursa: Lionakis MS and Edwards JE, Jr. Candida Species. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth Edition. Elsevier 2020: 3084

5. Patogeneză

Susceptibilitate: persoanele imunocompromise (neutropenie prelungită, transplant organe, transplant de celule stem, neoplazii, terapie cu chimiostatice, corticoterapie) și pacienții cu patologii pulmonare (astm, fibroză chistică, tuberculoză, BPCO, sarcoidoză).

Transmiterea are loc frecvent pe cale aeriană, dar au fost raportate și cazuri de transmitere prin implantarea traumatică a sporilor (de exemplu în infecția corneei), sau inocularea directă de la pansamente contaminate. Rar, infecția se poate dezvolta atunci când sporii pătrund în organism printr-o tăietură sau rană deschisă. Inhalarea aerosolilor cu apa contaminată în timpul dușului pacientului a fost sugerată ca sursă potențială de infecție. Odată ajunși la nivel pulmonar, sporii germinează și devin hife. Pătrunderea lor în circulația sanguină duce la instalarea bolii invazive.

6. Manifestări clinice

Inhalarea sporilor de *Aspergillus* spp. este urmată de instalarea unor forme clinice diferite de aspergiloză, în funcție de competența sistemului imunitar al gazdei.

- Aspergiloza pulmonară invazivă acută apare la pacienții imunocompromişi și se prezintă sub două forme: focală sau difuză. Diseminarea hematogenă în diferite organe este o complicație frecventă la pacienții cu neutropenie sau cu transplant. Angioinvazia (caracteristică în infecția invazivă cu *Aspergillus* la pacienții cu neutropenie) duce la tromboză, infarct și necroza țesutului pulmonar. Eroziunea peretelui vascular provoacă hemoragii care pot fi fatale. Debutul este adesea cu febră înaltă (peste 38°C) care nu răspunde la tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, tuse neproductivă.
- Traheobronșita și aspergiloza bronșică obstructivă apar frecvent la persoanele cu SIDA sau cu transplant pulmonar, transplant de cord. Se manifestă predominant prin durere toracică, tuse cu expectorație, hemoptizie, dispnee și wheezing. Poate evolua spre aspergiloză pulmonară invazivă, fistulă bronho-arterială, stenoză bronșică sau deces prin dezvoltarea unor pseudomembrane care duc la obstrucția traheei.
- Aspergilomul este o masă fungică, un conglomerat care prezintă hife fungice, celule inflamatorii, mucus, resturi celulare. Nu invadează țesuturile din jur și se formează în cavități pulmonare preexistente (caverne tuberculoase, sarcoidoză, bule emfizematoase, chist hidatic pulmonar etc.) sau la nivelul căilor respiratorii anormale (pacienți cu fibroză chistică, bronșiectazii, BPCO). Simptomatologia include tuse, hemoptizie și dispnee.

- Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) se datorează hipersensibilității la *A. fumigatus*. Apare cel mai frecvent la astmatici sau la persoanele cu fibroză chistică. Este caracterizată printr-o reacție inflamatorie locală și prin formarea unor dopuri de mucus care blochează căile respiratorii. Rezultatul constă în apariția unor dilatații la nivelul bronhiilor segmentare și sub-segmentare, în special în regiunea superioară a plămânilor. Simptomatologia include wheezing, dispnee, tuse, febră, pierdere în greutate, alterarea stării generale și oboseală. Expectorația de culoare maronie cu dopuri de mucus negru este observată la 31–69% dintre persoanele infectate. Pacienții cu astm aflați sub tratament pot fi asimptomatici și sunt diagnosticați întâmplător, în timpul unor investigații de rutină.
- Aspergiloza cronică este o formă rară de aspergiloză, cu invazie locală, care poate mima alte afecțiuni pulmonare (tuberculoză, histoplasmoză). Apare la indivizii care au avut o boală pulmonară în antecedente (tuberculoză, boală pulmonară obstructivă cronică sau sarcoidoză), la persoanele care au fost supuse unor intervenții chirurgicale pulmonare (de exemplu pentru pneumotorax sau cancer pulmonar), la pacienții imunocompromiși (SIDA, diabet zaharat, alcoolism) și la cei care au beneficiat de doze scăzute de corticosteroizi. Simptomatologia include pierdere în greutate, tuse, dispnee, hemoptizie, fatigabilitate.
- Aspergiloza invazivă este o formă agresivă de boală, care apare prin diseminarea germenului pe cale hematogenă, la persoanele imunocompromise: pacienți cu neutropenie care primesc antibiotice cu spectru larg, pacienți cu chimioterapie sau medicație imunosupresoare, cu tratament prelungit cu corticosteroizi, în fazele terminale ale HIV/SIDA sau la pacienții cu traumatisme (arsuri sau alte leziuni ale pielii). Există două subcategorii de aspergiloză invazivă: forma invazivă a căilor respiratorii și forma angio-invazivă, caracterizate prin invazia peretelui bronșic și respectiv a arterelor pulmonare de către hifele fungice. Simptomatologia este nespecifică, poate mima o bronhopneumonie sau poate include durere pleuritică, hemoptizie, febră, tuse, dispnee.

7. Investigații

Serologie. Identificarea anticorpilor anti-*Aspergillius* poate confirma diagnosticul în special în cazul aspergilomului și a aspergilozei bronhopulmonare alergice la persoanele imunocompetente. La pacienții cu deficit imunitar, prezența anticorpilor anti-*Aspergilius* nu trebuie corelată cu dezvoltarea hifelor. Valori ridicate ale IgE sunt întâlnite mai ales la pacienții cu aspergiloză bronhopulmonară alergică. Identificarea antigenelor în lichidele biologice (ser, urină, lavaj brohnoalveolar) poate confirma diagnosticul în aspergiloza invazivă, traheobronșită și aspergiloza bronșică obstructivă. Testul antigen *Aspergillus* (Galactomannan) poate da rezultate fals pozitive în cazul administrării anumitor antibiotice (piperacilina, amoxicilina şi augmentinul) și există o reactivitate încrucișată cu alte infecții fungice, cum ar fi cele datorate *Fusarium spp.* sau *Histoplasma capsulatum.*

Testele cutanate cu antigene de *Aspergillus* sunt utile pentru confirmarea diagnosticului de ABPA: apare o reacție imediată de tip I și în aproximativ 70% din cazuri pacienții pot dezvolta și o reacție întârziată de tip III.

Biopsia pulmonară percutanată (urmată de investigații microbiologice și histopatologice), bronhoscopia, examinarea microscopică și cultura din lavajul bronhoalveolar pot confirma diagnosticul.

Izolarea *Aspergillus spp.* în cultură trebuie interpretată cu multă precauție având în vedere că există în mod normal în aer.

Hemoculturile sunt în general negative la pacienții cu aspergiloză pulmonară invazivă acută.

Tehnici imagistice. În fazele tardive ale aspergilozei pulmonare invazive acute, radiografia pulmonară evidențiază opacifieri și cavități pleuro-bazale, sugestive pentru diagnostic, însoțite uneori de infiltrate difuze. Tomografia computerizată este metoda ideală de gestionare a acestor pacienți, deorece evidențiază leziunile încă din stadiul inițial al infecției: noduli cu diametrul de aproximativ 1 cm (zona de necroză), înconjurați de halou (zona de hemoragie) și uneori mici leziuni pleurale bazale. În timp, infarctul țesutului pulmonar adiacent leziunii duce la apariția semnului caracteristic de semilună lângă un nodul pulmonar (în perioada de convalescență).

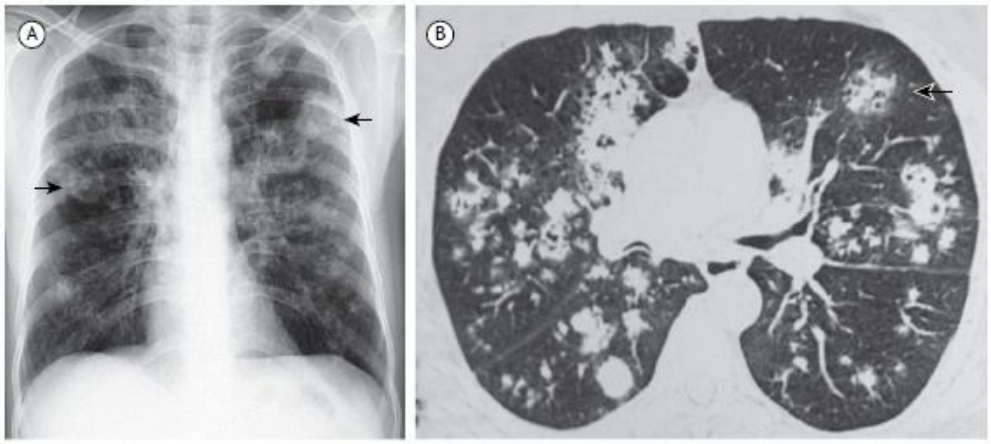


Figura 2. Aspergiloza pulmonară invazivă acută. A: Radiografie toracică – opacifieri multifocale bilaterale cu cavitație (săgeată). B: CT - zone de consolidare, noduli de diferite dimensiuni, unii prezentând cavitație și altii înconjurați de halou (săgeată).

Sursa: Pilaniya V, Gera K, Gothi R, et al. Acute invasive pulmonary aspergillosis, shortly after occupational exposure to polluted muddy water, in a previously healthy subject. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):474.

În traheobronșita și aspergiloza bronșică obstructivă radiografia pulmonară evidențiază infiltrate bilaterale în lobul inferior sau generalizate. Bronhoscopia relevă leziuni ulcerative și confirmă diagnosticul.

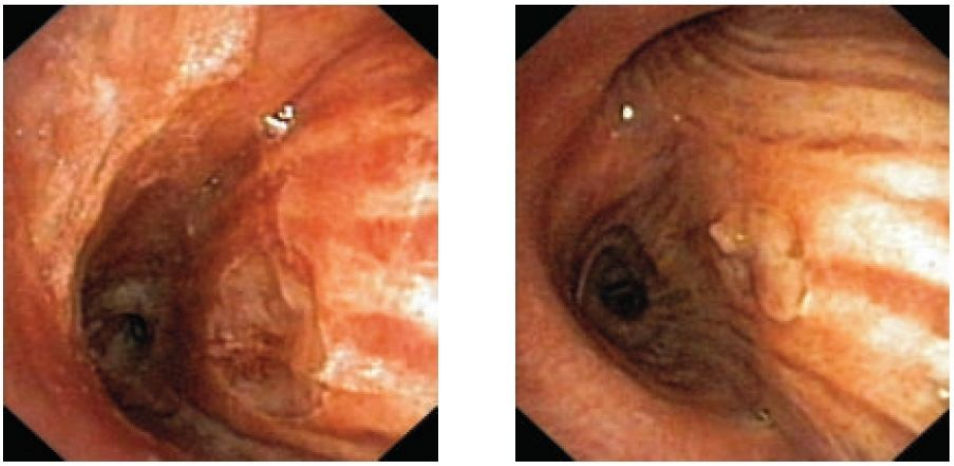


Figura 3. Leziune ulcerativă în peretele posterior al bronhiei stângi (a) și în peretele posterior al bronhiei drepte, acoperită de fibrină și resturi tisulare (b)

Sursa: Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of Aspergillus infections. *Scientific World Journal*. 2011;11:2318.

În cazul aspergilomului pe radiografie sau CT poate fi observată o masă ovală în interiorul unei cavități (“semnul semilunei”). Masa fungică se mișcă odată cu schimbarea poziției. Absența masei fungice într-o cavitate nu exclude diagnosticul de aspergilom, care poate să apară inițial ca îngroșări izolate ale peretelui cavității.

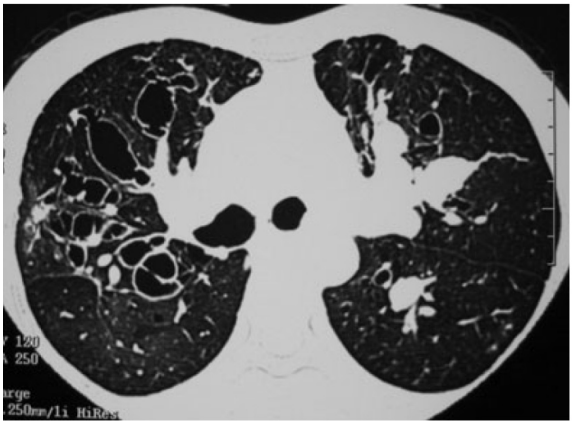


Figura 4. CT toracic. Bronşiectazie extinsă.
Impactare mucoidă în cavităţile bronşiectatice ale plămânului stâng.
Sursa: R. Agarwal, A. Chakrabarti, A. Shah, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clinical& Experimental Allergy, 2013;43, 856

Radiografia toracică în aspergiloza bronhopulmonară alergică evidenţiază frecvent aspecte de consolidare şi mai rar opacităţi nodulare miliare, opacităţi perihilare (care simulează limfadenopatia hilară), revărsări pleurale şi mase pulmonare. Aspectul de cavitaţie apare la 3-21% dintre pacienţi şi până la 7.2% pot prezenta aspergilom. CT-ul de înaltă rezoluţie este metoda de elecţie pentru confirmarea diagnosticului: evidenţiază bronşiectazii, noduli centrolobulari, opacităţi de tipul „tree-in-bud", impactări mucoide ale căilor respiratorii şi fibroză pleuropulmonară[12].

Radiografia toracică în aspergiloza cronică evidenţiază consolidări pulmonare în special la nivelul lobilor superiori, cu bronşiectazii. Consolidarea progresează cu timpul până la cavitaţie, în decurs de câteva săptămâni până la câteva luni.

În ceea ce priveşte aspergiloza invazivă, radiologic, aceasta poate imita bronşiolita cu noduli neuniformi centro-lobulari, cu aspect arborescent. De asemenea, se mai poate prezenta sub forma unei bronhopneumonii, cu confluarea consolidărilor peribronhice.

Metode moleculare. PCR-ul poate fi utilizat pentru identificarea ADN-ului în produsul de lavaj bronhopulmonar sau în ser.

8. Strategie diagnostică / Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de aspergiloză se bazează pe identificarea simptomelor caracteristice, istoricul detaliat al pacientului, evaluarea clinică amănunţită şi o varietate de teste de specialitate, cum ar fi teste serologice, radiografii pulmonare/CT, bronhoscopia urmată de biopsie, tehnici de microbiologie, hemoculturi.

Identificarea *Aspergilius* spp. în spută are semnificaţie diagnostică doar în cazul pacienţilor imunocompromişi. La persoanele imunocompetente, de cele mai multe ori, reprezintă o colonizare fără consecinţe clinice. Standardul în diagnosticarea formei invazive este reprezentat de examinarea histopatologică a ţesutului pulmonar.

9. Diagnostic diferenţial

Prezenţa afectării pulmonare şi a imaginilor radiologice asemănătoare aspergilozei pot fi întâlnite şi în mucormicoză (se diferenţiază de aspergiloză prin prezenţa leziunilor necrotice negre la nivelul palatului dur şi mucoaselor nazale; pe cultură sau la examenul histopatologic vor fi identificaţi fungi din genul *Zygomycetes*).

Simptomatologie asemănătoare apare şi în nocardioza pulmonară (diagnosticul se confirmă prin examen histopatologic sau cultură).

Frecvent, aspergiloza pulmonară se dezvoltă în cavernele tuberculoase. *Mycrobacterium tuberculosis* poate fi identificat microscopic sau pe medii de cultură.

Pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa* poate avea simptomatologie asemănătoare aspergilozei. Colorația Gram, cultura din aspiratul bronșic pot orienta diagnosticul.

10. Management / Tratament

Succesul terapeutic la pacienții imunocompromiși cu aspergiloză pulmonară invazivă acută depinde de inițierea precoce a tratamentului antifungic (încă din faza de stabilire a diagnosticului), corectarea deficitului imunologic care a accelerat instalarea infecției și, dacă este cazul, intervenția chirurgicală (la pacienții cu leziuni pulmonare localizate și neutropenie). Voriconazolul este tratamentul de elecție, doza se adaptează în funcție de toleranța hepatică, iar durata tratamentului depinde de severitatea infecției și de răspunsul clinic. Inițial se administrează intravenos 2 doze de 6 mg/kg corp, la 12 ore interval, urmate de 2 doze de 4 mg/kg corp, la 12 ore interval și se continuă cu administrarea orală a 200 mg la 12 ore, pentru o perioadă de aproximativ 12 săptămâni. Terapia alternativă include amfotericină B, posaconazol, isavuconazol, itraconazol, caspofungin sau micafungin.

În cazul aspergilomului, dacă este asimptomatic și nu se observă creșterea cavității în 6-24 luni, pacientul se ține sub observație. Tratamentul chirurgical (lobectomia asigură eradicarea bolii) este indicat pacienților cu hemoptizie și aduce 3 potențiale beneficii: controlul simptomatologiei, prevenirea hemoptiziilor recurente și posibil creșterea duratei de viață. În cazul hemoragiilor se poate realiza și embolizarea arterei bronșice, însă prezintă risc de recurență. Aspergilomul poate fi tratat medicamentos cu itraconazol.

Managementul ABPA constă în administrarea de glucocorticoide sistemice asociată cu terapie antifungică. Scopul acestei terapii este de a controla astmul, de a preveni și trata exacerbările acute, de a preveni instalarea bronșiectaziei sau a aspergilozei cronice[12]. În cazul aspergilozei bronhopulmonare alergice se pot administra itraconazol, voriconazol (200 mg PO/ 12h) sau posaconazol. Corticoterapia este tratamentul recomandat în cazul exacerbărilor infecției.

Aspergiloza cronică necesită tratament de lungă durată, uneori toată viața: voriconazol (200 mg/2 ori pe zi) sau itraconazol (200-400 mg/zi). Întreruperea tratamentului este frecvent urmată de reapariția simptomatologiei. De asemenea, poate fi luată în considerare și rezecția chirurgială.

Aspergiloza invazivă se tratează cu voriconazol (6 mg/kg IV la 12h - o zi, apoi 4 mg/kg IV la 12 h; terapia orală 200-300 mg/12h) sau amfotericină B lipozomală (3-5 mg/kg/zi IV). Terapia de salvare se realizează cu echinocantin și posaconazol (suspensie orală: 200mg/ 3ori pe zi; tablete: 300mg/ 2ori pe zi- ozi, apoi 300 mg/zi).

11. Evoluție și prognostic

Evoluția bolii variază în funcție de statusul imun al pacientului. Prognosticul este favorabil în cazul pacienților imunocompetenți care beneficiază de tratament corespunzător, însă recăderile sunt frecvente. Chiar și în cazul unui management terapeutic corect, rata de deces depășește 50% la pacienții imunocompromiși. Infecțiile cu tulpini de *A. fumigatus* rezistente la antifungice (voriconazol, itraconazol, posaconazol) sunt dificil de tratat. Rezistența la antifungice poate să apară și la pacienții care nu au fost expuși anterior la acest tip de medicație.

Complicații ale aspergilozei de natură alergică pot fi: atelectaziile, exacerbările astmatice, corticodependența. Aspergiloza bronhopulmonară alergică nu se remite complet odată instalată (deși au loc remisiuni pe termen lung) și poate duce la extinderea zonelor de bronșiectazie sau la fibroză. Aspergiloza invazivă poate evolua cu insuficiență respiratorie, hemoptizii masive, diseminarea fungilor în alte organe cu instalarea insuficienței multiple de organ și deces.

12. Măsuri de prevenție

Ca măsuri generale de prevenție, se vor respecta măsurile de igienă a locuinței și se va evita expunerea la mucegai.

Aspergiloza invazivă este dificil de gestionat atât ca stabilire a diagnosticului cât şi ca administrare a tratamentului, iar rata mortalităţii depăşeşte 90% la unii pacienţi cu risc ridicat. În aceste condiţii, măsurile de prevenţie au o importanţă majoră în managementul acestor pacienţi şi pot fi împărţite în două abordări principale: precauţii de mediu şi profilaxia cu antifungice. Pentru reducerea sau eliminarea surselor evidente de expunere la *Aspergillus* spp. din mediu se vor îndepărta plantele în ghiveci şi aranjamentele de flori din încăperile în care pacienţii cu risc crescut sunt trataţi/cazaţi. Camerele vor fi prevăzute cu filtru HEPA, cu flux de aer direcţionat (laminar). Curăţarea minuţioasă şi regulată a tuturor suprafeţelor previne acumularea de praf, care poate fi contaminat cu *Aspergillus* spp. Aceşti pacienţi vor fi sfătuiţi să evite încăperile/mediul exterior încărcate de praf, ocupaţiile care implică contactul cu solul, consumul de alimentele care conţin mucegaiuri, utilizarea de condimente (care sunt adesea contaminate cu mucegaiuri), să nu fumeze tutun sau marijuana. Profilaxia antifungică se asociază cu precauţiile de mediu şi constă în administrarea de posaconazol 200 mg (5mL) la 8 ore interval. Se mai pot utiliza vorniconazolul, fluconazolul, itraconazolul. Amfotericina B trebuie evitată datorită nefrotoxicităţii.

CANDIDOZA

1. Generalităţi / Definitie

Candidoza este termenul utilizat pentru infecţiile cauzate de levuri din genul *Candida*. Majoritatea speciilor sunt comensale, localizate în tractul respirator superior, tractul intestinal, vagin sau pe piele.

În ciuda potenţialului său impresionant de virulenţă, *Candida* spp. poate coloniza tractul respirator la aproximativ jumătate din indivizii sănătoşi (marea majoritate a acestora fiind asimptomatici) şi poate fi izolat în spută la 20-55% dintre aceştia. Compromiterea sistemului imunitar poate duce la multiplicarea *Candida* spp. cu apariţia de infecţii oportuniste. În ultimii ani, s-a constat o creştere a prevalenţei *Candida* spp. la pacienţii imunocompromişi şi la beneficiarii tratamentelor prelungite cu antibiotice. Ca urmare, aceste levuri sunt listate la ora actuală printre cei mai importanţi agenţi patogeni invazivi.

Indiferent de locul de unde a fost prelevată proba supusă examinării, un singur test nu poate preciza dacă levurile identificate sunt dintr-o eroare de recoltare (contaminare), fac parte din flora comensală a pacientului, sunt prezente în organismul pacientului fără a declanşa o infecţie activă (colonizare) sau reprezintă agentul etiologic al unei infecţii active (candidoză). Ca urmare, identificarea *Candida* spp. trebuie interpretată în context clinic şi microbiologic.

2. Epidemiologie

Studiile publicate până în prezent arată că 80% din infecţiile nosocomiale de etiologie fungică sunt produse de *Candida* spp.. În Europa peste 50% din cazurile de candidoză au fost produse de *Candida albicans*, iar incidenţele pentru alte tipuri de *Candida* au fost: 14 % *Candida glabrata* şi *Candida parapsilosis*, 7 % *Candida tropicalis* şi 2 % *Candida krusei*. Asocierea candidozei cu tuberculoza a fost identificată în 15-32% din cazuri. La pacienţii ventilaţi mecanic a fost descrisă asocierea dintre colonizarea căilor respiratorii cu *C. albicans* şi pneumonia subsecventă cu *Pseudomonas aeruginosa*.

3. Etiologie

Din cele peste 200 de specii identificate, doar 20 sunt implicate în apariţia bolii la oameni, iar dintre acestea, *C. albicans* este cel mai frecvent agent patogen al formelor de candidoză superficială şi invazivă. *C. albicans* face parte din microflora tractului digestiv şi este considerată ubicuitară în mediul spitalicesc unde se regăseşte atât în aer cât şi pe suprafeţe precum podele, acoperişuri sau alimente. *Candida glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* şi *C. tropicalis* au fost, de asemenea, identificate în tractul digestiv al persoanelor sănătoase. În plus, *C. parapsilosis* este un

colonizator al pielii şi poate persista pe suprafeţe inerte din mediul spitalicesc. În ultimele decenii, *C. glabrata* (specie rezistentă la fluconazol) a devenit al doilea cel mai frecvent agent etiologic al infecţiilor fungice ale mucoaselor şi infecţiilor fungice invazive (10-30%), după *C. albicans* (50–60 %). *Candida auris* este asociat cu apariţia focarelor de infecţie invazivă la pacienţii internaţi şi reprezintă o reală ameninţare la adresa sănătăţii umane la nivel global prin potenţialul letal ridicat.

4. Microbiologie

Colonii: culoarea coloniilor este alb-crem cu diametrul 2-5 mm, aspectul lucios sau aspru. Coloniile pot adopta forme variate pe mediile de cultură: cromogene, selective (CHROM-agar), speciale (Sabouraud dextroză agar, Brucella agar), îmbogăţite (geloză sânge), deshidratate (API Candida).

Microscopic: levurile sunt ovale, rotunde sau în formă de trabuc.

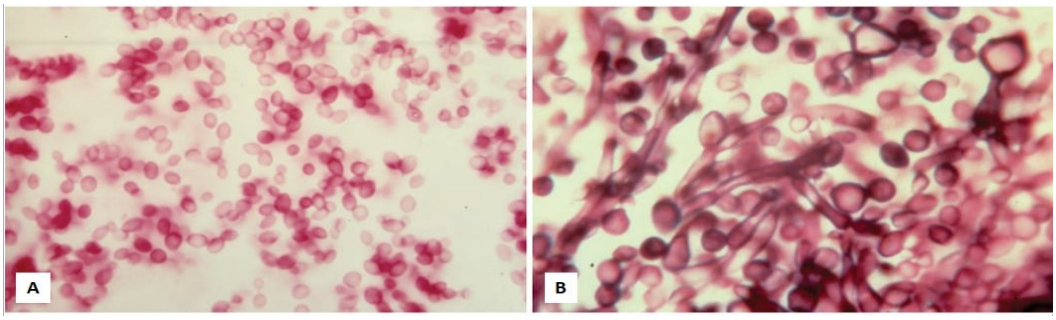


Fig. 5. A - *Candida glabrata*; coloraţie PAS. B *Candida albicans*; coloraţie GMS
Sursa: Lionakis MS and Edwards JE, Jr. Candida Species. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth Edition. Elsevier 2020:3084

5. Patogeneză

Susceptibilitate: candidoza pulmonară este o afecţiune rară, întâlnită la persoanele imunocompromise, la pacienţii diagnosticaţi cu boli hematologice maligne, pacienţii cu diabet zaharat, cei cu intervenţii chirurgicale în antecedente. Neutrofilele, monocitele şi macrofagele sunt componente cheie în procesul de apărare a organismului uman, prin captarea şi distrugerea eficientă a *Candida* spp. Într-adevăr, un factor puternic predispozant pentru candidoza diseminată este deficitul iatrogen de neutrofile, de obicei cauzat de chimioterapia citotoxică. La pacienţii aflaţi în stare critică au fost identificaţi o serie de factori de risc pentru infecţia severă cu *Candida* spp.: durata antibioterapiei şi numărul de antibiotice administrate, nutriţia parenterală, utilizarea dispozitivelor invazive, durata de staţionare în unităţile de terapie intensivă, severitatea bolii de bază, ventilaţia mecanică şi profilaxia antifungică cu fluconazol în antecedente.

Transmiterea are loc pe cale aeriană sau hematogenă. Deprimarea sistemului imunitar poate duce la apariţia infecţiilor invazive cu *Candida* spp. prin diseminarea pe cale hematogenă a levurilor. Pneumonia cu *Candida* spp. este rară şi apare la pacienţii imunocompromişi prin diseminarea la nivel pulmonar a levurilor. Au fost raportate cazuri rare de afectare izolată a plămânilor, în absenţa diseminării, prin aspirarea levurilor din tractul respirator superior.

Deşi marea majoritate a infecţiilor cu *Candida* spp. sunt de origine endogenă, este posibilă transmiterea de la om la om: de exemplu infectarea nou-născutului în timpul naşterii, cu *Candida* din vaginul matern. Totodată au fost documentate cazuri de infecţie nosocomială.

6. Manifestări clinice

În general, sunt descrise două forme de pneumonie cu *Candida* spp.: ca o bronhopneumonie locală sau difuză, apărută prin inocularea endobronhială a plămânului (foarte rar); ca un infiltrat difuz, fin nodular, apărut prin diseminare hematogenă. Alte forme de pneumonie candidozică au

fost descrise ca pneumonie necrotizantă, formațiune fungică sferică localizată pulmonar sau infiltrat tranzitoriu cu *Candida* spp.

Candidoza pulmonară poate fi primară sau secundară. Candidoza primară apare prin aspirația fungilor din cavitatea bucală. Infecția poate fi localizată doar pulmonar sau poate disemina ulterior. Candidoza secundară face parte dintr-o infecție sistemică, localizarea primară fiind extrapulmonară.

Manifestările clinice din pneumonia cu *Candida* spp. includ tuse, dispnee, dureri pleuritice, febră, hemoptizii, pierderea apetitului.

În cazul pacienților spitalizați diagnosticați cu pneumonie bacteriană, inițierea tratamentului cu antibiotice cu spectru larg poate fi urmată de identificarea *Candida* spp. în spută. Acești pacienți doar rareori au pneumonie cauzată preponderent de *Candida*.

7. Investigatii

În contextul creșterii numărului de cazuri rezistente la medicamente antifungice, identificarea *Candida* spp. la pacienții cu simptomatologie pulmonară și în special la persoanele imunocompromise, va permite stabilirea unui diagnostic corect și inițierea promptă a tratamentului adecvat[26]. Diagnosticul precoce al bolilor fungice invazive este adesea dificil. Uneori, febra persistentă la pacienții care primesc antibiotice cu spectru larg și aspectul de infiltrate pulmonare nespecifice la tomografia computerizată de înaltă rezoluție sugerează diagnosticul, chiar și în absența unei documentații microbiologice a etiologiei.

Serologie. Testele serologice se bazează pe prezența în sânge a componentelor peretelui celular fungic (cum ar fi manan și β-D-glucan) și a anticorpilor. La pacienții cu suspiciune de candidoză invazivă, identificarea unor niveluri serice circulante crescute ale antigenilor manan (*Candida*) are o sensibilitate de 58% și o specificitate de 93%. În același grup de pacienți, detectarea anticorpilor anti-manan are o sensibilitate de 59% și o specificitate de 83%.

Microscopie. Examinarea microscopică este o tehnică rapidă de diagnostic, dar un rezultat negativ nu exclude infecția. Au fost descrise infiltrate leucocitare polimorfonucleare, leziuni histiocitare sau granulomatoase, hemoragii pulmonare extinse. Uneori răspunsul imun poate lipsi.

Microbiologie. La pacienții cu candidoză sistemică, culturile din țesuturile infectate prezintă limitări date de sesnisbilitatea redusă a testului și necesitatea unor tehnici chirurgicale invazive pentru recoltarea produselor biologice. Apariția tuburilor germinale la 90 de minute după plasarea probei biologice în ser este o metodă de identificare rapidă și prezumtivă a *C. albicans*. Trebuie menționat că au fost raportate rezultate fals negative sau fals pozitive. Alte proceduri de identificare și precizare a speciei de *Candida* se bazează în principal pe parametrii fiziologici și nu pe caracteristicile morfologice: testele metabolice (includ reacții de asimilare și fermentare a carbohidraților, utilizarea de nitrați și producția de urează), formarea clamidosporului.

Hemoculturile sunt pozitive doar în 50–70 % din cazurile de infecție sanguină cu *Candida* spp. și rareori în candidoza sistemică. În plus, identificarea la nivel de specie și determinarea susceptibilității antifungice poate să dureze câteva zile.

Tehnici imagistice. Pneumonia cu *Candida* spp. poate fi descrisă pe radiografia pulmonară sub formă de consolidare lobară sau multifocală, cavitație, infiltrate bronhopulmonare difuze sau abces. În candidoza invazivă afectarea pulmonară apare ca leziuni cavitare multiple, noduli înconjurați de opacități cu aspect de „geam mat". Computer tomografia pulmonară poate evidenția opacități de tipul "sticlă-de-ceas".

Metode moleculare. Identificarea fragmentelor de ADN prin PCR presupune utilizarea de resurse financiare importante, dar costurile sunt echilibrate prin stabilirea exactă și rapidă a diagnosticului, administrarea agenților antifungici adecvați și o rată de mortalitate redusă. Sunt necesare studii suplimentare care să validaze utilizarea pe scară largă a acestei metode.

8. Strategie diagnostică / Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de candidoză pulmonară este de multe ori controversat. Izolarea *Candida* spp. în probele biologice de la nivelul tractului respirator are o specificitate scăzută şi o valoare predictivă pozitivă scăzută pentru diagnosticul pneumoniei candidozice, fiind frecvent interpretată drept colonizare. Interesant este faptul că invazia pulmonară cu *Candida* spp. este frecvent menţionată în rapoartele de autopsie, în ciuda faptului că în pneumonia candidozică manifestările clinice sunt rare. Nu este clar dacă această diseminare la nivel pulmonar reprezintă o infecţie reală, este un artefact al colonizării respiratorii sau al inseminării post mortem. Absenţa *Candida* spp. în culturile din aspiratul traheal are o valoare predictivă negativă ridicată pentru candidoza diseminată la pacienţii cu leucemie, limfom sau la beneficiarii unui transplant de măduvă osoasă. Examinarea directă şi însămânţarea pe mediul de cultură a produselor biologice nu permit identificarea speciei de *Candida*.

Aspectul nespecific al imaginilor pe radiografia pulmonară sau computer tomografie şi colonizarea tractului respirator cu fungi, în special la pacienţii spitalizaţi, explică de ce confirmarea diagnosticului de pneumonie candidozică nu se poate baza doar pe tehnici imagistice şi pe izolarea *Candida* în spută, lavaj bronhoalveolar sau aspirat endotraheal. Diagnosticul de pneumonie candidozică primară necesită efectuarea unei biopsii pulmonare care să confirme invazia fungică la acest nivel, dar biopsia nu reprezintă o metodă obişnuită de gestionare a pacienţilor cu suspiciune de infecţie cu *Candida* spp. Evidenţierea histologică a *Candida* spp. la nivel pulmonar are loc în general în cadrul autopsiilor. Stabilirea unui diagnostic antemortem de pneumonie cu *Candida* spp. se bazează, de cele mai multe ori, pe culturi pozitive din spută şi/sau lichid bronhoalveolar, fără o confirmare histologică. Cazurile confirmate microbiologic şi histologic sunt rare.

Hemocultura poate oferi rezultate negative datorită creşterii relativ lente a *Candida* spp. Standardul în stabilirea diagnosticului de pneumonie candidozică îl reprezintă evidenţierea invaziei fungice în ţesutul pulmonar.

9. Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al candidozei pulmonare include pneumoniile bacteriene sau virale, aspergiloza, criptococoza. Pacienţii cu tuse, tahipnee şi infiltraţii nodulare difuze pe radiografia toracică sunt dificil de diferenţiat de cei cu pneumonie nosocomială de alte cauze. Infiltratul difuz, fin nodular, apărut prin diseminare hematogenă poate fi dificil de diferenţiat de insuficienţa cardiacă congestivă sau de pneumonia cu *Pneumocystis*. Pe mediile de cultură, coloniile de *Candida* spp. seamănă cu coloniile stafilococice.

10. Management / Tratament

Tratamentul antifungic poate fi profilactic (la pacienţii cu risc ridicat de infecţie fungică), empiric (la pacienţii cu semne clinice de infecţie fungică şi factori de risc asociaţi), preventiv (bazat pe dovezi microbiologice sau evidenţierea biomarkerilor, fără infecţie reală) şi definitiv (bazat pe identificarea microbiologică a tulpinii de *Candida* şi a sensibilităţii ei)[37].

Societatea Europeană pentru Microbiologie Clinică şi Boli Infecţioase (ESCMID) recomandă ca iniţierea tratamentului antifungic să nu se bazeze doar pe izolarea *Candida* spp. în secreţiile respiratorii, ţinând cont de faptul că aceasta este frecvent depistată în secreţiile pulmonare ale pacienţilor din secţiile de terapie intensivă. În lipsa dovezilor clinice şi patologice ale candidozei invazive, diagnosticul în cazul acestor pacienţi este de colonizare cu *Candida* spp. La pacienţii imunocompetenţi această colonizare nu are un rol patogen important în pneumonia asociată cu ventilarea mecanică pulmonară. Izolarea *Candida* spp. în lichidul bronhoalveolar al persoanelor imunocompetente nu reprezintă o indicaţie pentru administrarea antifungicelor.

Testele de sensibilitate antifungică permit ghidarea tratamentului în special în cazul infecţiilor refractare. Amfotericina B este prima opţiune terapeutică în infecţiile diseminate şi ale organelor profunde, în special în cazurile cu risc letal ridicat, cazurile refractare la azole sau la echinocandine. Pentru tratamentul infecţiilor cu *Candida* spp. se utilizează triazoli (fluconazol,

itraconazol, voriconazol, posaconazol), echinocandinele (caspofungina, micafungina, anidulafungina).

Administrarea de corticosteroizi se recomandă în cazul agravării simptomatologiei pacienților infectați cu *Candida* spp.

11. Evoluție și prognostic

Candida spp. poate cauza o gamă largă de infecții cu potențial letal, de la infecție muco-cutanată la infecție invazivă, cu afectarea diferitelor organe.

Nu există o definiție clară sau un model predictiv clinic care să diferențieze pneumonia candidozică de alte forme de candidoză. Pneumonia cu *Candida* spp. are o morbiditate ridicată și este adesea fatală. Colonizarea pulmonară cu *Candida* spp. este sugerată a fi un factor de risc independent pentru suprainfecții cu bacterii (multi) rezistente la medicamente și creșterea riscului de deces.

În ciuda apariției și a disponibilității de noi terapii antifungice, bolile fungice invazive au o rată a mortalității de 20-70%, în funcție de riscurile asociate. *Candida* spp. se numără printre principalii agenți patogeni fungici. Ultimele studii arată o tendință de creștere a cazurilor de boli fungice invazive cu etiologie mixtă sau cu localizare atipică. Diagnosticul este adesea stabilit târziu în cursul infecției, când încărcătura fungică este mare și eficiența terapiei este limitată. Identificarea pacienților cu risc este crucială pentru îmbunătățirea rezultatelor tratamentului antifungic.

12. Măsuri de prevenție

Profilaxia activă vizează în special persoanele cu risc crescut pentru boli fungice invazive: pacienții din secțiile de terapie intensivă, beneficiarii de transplant, pacienții cu chimioterapie sau care prezintă neutropenie. Fluconazolul este în continuare medicamentul de primă intenție, cu micafungin ca soluție alternativă. În ceea ce privește măsurile de prevenție la pacienții cu risc ridicat, internați în secțiile de terapie intensivă, Societatea de Boli Infecțioase din America (IDSA-2016) are o recomandare slabă pentru fluconazol și indică echinocandinele ca alternativă. De asemenea, un rol important îl are igiena personală și a locuinței.

CRIPTOCOCOZA

1. Generalități / Definiție

Criptococoza este o boală sistemică cu evoluție subacută sau cronică, potențial fatală produsă de fungii *Cryptococcus neoformans / Cryptococcus gattii*. Aceștia sunt fungi încapsulați, cosmopoliți și capabili să infecteze o multitudine de gazde, inclusiv omul.

Sistemul nervos central (SNC) și plămânul sunt principalele site-uri ale infecției cu *Cryptococcus*. Alte organe care pot fi afectate sunt: pielea, țesuturile moi, articulațiile, țesutul osos, rinichii, mușchii, ficatul. Criptococoza pulmonară este frecvent întâlnită la pacienții imunocompromiși și a devenit o boală emergentă la persoanele imunocompetente.

2. Epidemiologie

Cryptococcus spp are o distribuție universală, preferă mediile cu vegetație (arbori: *Eucalyptus camaldulensis, Eucalyptus tereticornis, Colophospermum mopane*), plante cu flori și fecalele de păsări, dar a fost izolat și în zonele cu climat arctic și pe suprafețe cu valori extreme ale pH-ului. *C. neoformans* se găsește în lemn, pământ, excrementele de porumbei, iar *C. gattii* în vegetația cu arbori. Supraviețuirea și dezvoltarea *C. neoformans* în excrementele păsărilor sunt favorizate de pH-ul acid, concentrațiile mari de acid uric și glucoză. Migrația la nivel mondial a multor specii de păsări explică răspândirea *C. neoformans* pe arii extinse ale globului, în timp ce *C. gattii* se limitează la zonele endemice.

C. neoformans prezintă serotipurile A, D şi AD, iar *C. gattii* serotipurile B şi C. Serotipul A de *C. neoformans* are o distribuţie universală, cu excepţia ţărilor din Europa de Nord, unde predomină serotipul D. Serotipul AD de *C. neoformans* a fost identificat în America de Nord şi Europa. Până de curând, distribuţia geografică a *C. gattii* era restrânsă la zonele tropicale şi subtropicale, dar datele publicate în ultimii ani pledează pentru extinderea acestor zone.

În anii 1950 erau raportate la nivel mondial mai puţin de 300 de cazuri de criptococcoză şi erau asociate cu scăderea imunităţii celulare. Creşterea numărului de pacienţi infectaţi cu HIV a dus la creşterea dramatică a cazurilor de criptococcoză. Se estimează că anual vor fi declarate mai mult de un milion de cazuri noi de infecţie cu *C. neoformans,* cu aproximativ 625.000 de decese. Incidenţa cazurilor de infecţie cu *C. gattii* (câteva sute de cazuri umane şi un număr mai mic de cazuri veterinare) este scăzută comparativ cu *C. neoformans*. Cu toate acestea, răspândirea *C. gattii* dincolo de aria geografică anterior limitată, poate transforma acest fung într-o nouă ameninţare pentru sănătatea publică.

3. Etiologie

Cryptococcus este un gen de fungi încapsulaţi, format din peste 70 de specii cu o biodiversitate semnificativă. Principalele specii patogene pentru om şi animale sunt *C. neoformans* şi *C. gattii*. Alături de acestea, *C. laurentii, C. uniguttulatus* şi *C. albidus* pot provoca infecţii. Alte specii de *Cryptococcus* sunt mai puţin patogene (probabil datorită rezistenţei scăzute a structurii capsulare), deşi *C. liquefaciens* poate declanşa infecţii fatale pentru om.

Cryptococcus neoformans şi *Cryptococcus gattii,* fungi facultativ intracelulari, prezintă diferenţe ecologice, fiziologice, genotipice şi fenotipice imoprtante. În mediul extern cresc fie independent, fie în interiorul amibelor din sol. În organismul mamiferelor pot fi liberi (în ţesuturi sau fluide corporale) sau localizaţi intracelular (în celulele fagocitare).

Seroptipurile A şi D ale *C. neoformans* sunt responsabile de apariţia cazurilor de boală la persoanele imunocompromise, serotipul A fiind identificat în peste 90% din infecţiile diagnosticate la nivel mondial. Criptococoza cu *C. gattii* (serotipurile B şi C) poate afecta atât persoanele imunocompromise cât şi pe cele imunocompetente. Au fost raportate cazuri de infecţie cu tulpini hibride: serotipuri AB, AD şi BC.

4. Microbiologie

Colonii. *Cryptococcus* spp creşte pe Sabouraud dextroză agar având un aspect cremos, colorat şi mucoid: coloniile de *C. neoformans* sunt în general netede, iar cele de *C. gattii* mucoide.

Aspectul microscopic. Celulele levurice sunt rotunde, cu un diametru de 5–6 μm şi se reproduc prin înmugurire: cresc uşor în mediu lichid şi formează colonii mucoide netede pe medii solide. Înmulţirea sexuată a acestor celule este urmată de apariţia sporilor. Atât pe mediile de cultură cât şi în ţesutul pulmonar uman celula levurică este înconjurată de un perete polizaharidic.

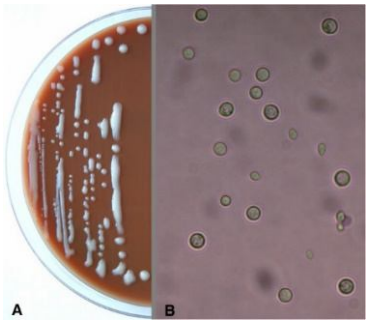


Fig. 6. *Cryptococcus neoformans.* A- colonii mucoide cenuşii în mediul solid.
B- Examinare directă a coloniilor în suspensie
Sursa: Malheiro L, Xerinda S, Sarmento A, et al. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome: A case report. BMC research notes. 2014; 7:566

5. Patogeneză

Susceptibilitate. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu criptococoză pulmonară au un sistem imunitar competent, nu au niciun factor de risc asociat sau alte comorbidități. Criptococoza este rară la copii. Infecția cu HIV este factorul de risc major pentru infecția cu *Cryptococcus* spp. Apariția cazurilor de criptococoză pulmonară și TBC asociată la persoanele imunocompetente sugerează existența unui factor de risc comun pentru infecția cu *Cryptococcus* spp și bacilul Koch.

Criptococoza pulmonară cu *C. neoformans* apare în general la persoane imunocompromise: beneficiari ai transplantului medular, transplantului de organe sau de celule stem; pacienții cu SIDA, neutropenie, diabet zaharat, tumori maligne; pacienții cu număr scăzut de celule CD4; pacientii care beneficiază de terapie prelungită cu corticosteroizi, terapie imunosupresoare. *C. gattii* este mai des asociat cu infecția persoanelor imunocompetente din regiunile endemice.

Trasmiterea are loc pe cale aeriană, poarta de intrare în organismul uman fiind tractul respirator. Prin inhalare, fungii sau sporii de *Cryptococcus* (diametrul de aproximativ 1-5 μm) ajung în căile respiratorii inferioare și în alveolele pulmonare.

C. neoformans proliferează în celulele fagocitare, ceea ce îi conferă protecție față de sistemul imunitar și explică posibilitatea diseminării în organismul uman. *C. gattii* are capacitate redusă de a se dezvolta în interiorul macrofagelor (diferența majoră față de *C. neoformans*). Criptococii pot părăsi celula gazdă printr-un proces de liză celulară (care distruge celula gazdă) sau printr-un proces care lasă ambele celule intacte. Pe parcursul evoluției bolii, *C. neoformans* poate suferi modificări metabolice, de dimensiune și de structură, cu eludarea răspunsului imun al gazdei. Un punct cheie în diseminarea *C. neoformans* este apariția în cursul infecției pulmonare primare a „celulelor titan": au diametru de până la 100 μm, rezistență crescută la stresul oxidativ, sunt dificil de fagocitat, prin proliferare produc celule fungice de dimensiuni nornale, duc la scăderea clearance-lui pulmonar al *C. neoformans*.

Rata de replicare intracelulară a criptococilor se corelează cu virulența. Capsula polizaharidică, superoxid dismutaza, proteazele și fosfolipazele, capacitatea de a supraviețui și de a se multiplica la 37°C, sinteza de melanină și manitol sunt considerate factori de virulență ai *Cryptococcus.* Capsula polizaharidică inhibă procesele de fagocitoză, epuizează complementul și blochează leucocitoza.

Evoluția infecției depinde de statusul imun al pacientului. În etapa inițială a infecției cu *Cryptococcus* sunt activate complementul, celulele dendritice, eozinofilele și macrofagele alveolare, urmate într-o etapă ulterioară de limfocitele T (celulele CD4 +, CD8 + și natural killer care acționează ca agenți fungistatici). La majoritatea persoanelor imunocompetente, *Cryptococcus* va fi distrus, fără dezvoltarea infecției. În prezența unor factori de risc specifici și la persoanele cu status imunitar alterat *Cryptococcus* poate persista (infecție latentă). Capacitatea criptococilor de a infecta macrofagele și de a persista în organismul uman explică posibilitatea reactivării unei infecții latente. Nu se cunosc factorii care declanșează acest proces de reactivare. *Cryptococcus* poate coloniza tractul respirator fără o simptomatologie aparentă. Scăderea numărului de celule CD4 T-helper permite diseminarea *Cryptococcus* în organismul uman.

C. neoformans nu eliberează elemente citotoxice majore și acest lucru ar explica de ce infecțiile criptococice nu sunt asociate cu necroza țesuturilor, așa cum se observă în infecțiile produse de alți agenți patogeni fungici (*Mucorales* spp sau *Aspergillus*). De fapt, criptococoza prezintă de cele mai multe ori caracteristicile unei infecții cronice. Decesul persoanei infectate se poate produce prin compresiunea fizică a țesutului afectat, prin resorbția deficitară a LCR și prin edem cerebral masiv. Datele recente sugerează că *C. neoformans* este capabil să provoace daune directe asupra organismului uman care pot culmina cu o patologie dramatică cunoscută sub denumirea de "sindromul de reconstrucție imună" (Imun Reconstitution Inflammatory Syndrome - IRIS). În infecția criptococică au loc deteriorări la nivel molecular, celular, de țesut și de organism. Aceste procese sunt interconectate: deteriorarea moleculară duce la deteriorare celulară, deteriorarea celulară este urmată de deteriorarea țesuturilor și toate cele trei se combină pentru a produce daune la nivelul organsimului uman. Deteriorarea moleculară este cauzată de enzime sau

molecule produse de *C. neoformans*. Deteriorările celulare presupun modificări ale arhitecturii şi structurii celulelor gazdă prin acţiunea toxică a *C. neoformans*. Deteriorarea ţesuturilor apare prin dezorganizare anatomică şi funcţională.

6. Manifestări clinice

Manifestările clinice în infecţia cu *Cryptoccocus* variază în limite largi, de la forme asimptomatice până la insuficienţă respiratorie, în funcţie de virulenţa tulpinii de *Cryptoccocus* şi statusul imun al pacientului. În formele manifeste de boală, simptomatologia este nespecifică, atât la adulţi cât şi la copii: tuse, dispnee, dureri toracice, febră. La persoanele imunocompromise, în special la cele infectate cu HIV, criptococoza pulmonară evoluează rapid spre un sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS).

Au fost raportate cazuri de pacienţi cu criptococoză pulmonară asimptomatică la care imaginile radiografice erau similare cu cele care sugerează un proces malign pulmonar.

7. Investigaţii

Identificarea antigenelor se face prin latex aglutinare, metode imunoenzimatice sau teste imunocromatografice cu debit lateral. Polizaharidele capsulare ale *Cryptococcus* pot fi detectate şi dozate în ser, LCR, lichid de lavaj bronhoalveolar şi urină prin utilizarea de anticorpi specifici anti-*C. neoformans*. Aceste metode sunt rapide, sensibile şi specifice, dar tehnicile de testare a lichidului de lavaj bronhoalveolar, lichidului pleural sau sputei nu sunt încă standardizate. La pacienţii cu meningită criptococică şi boală diseminată sensibilitatea de detecţie a antigenului criptococic (CrAg) în sânge este de 93–100%, iar specificitatea de 93–98%. Rezultatele negative sunt asociate în general cu infecţia criptococică pulmonară (probabil datorită încărcării fungice extrapulmonare scăzute) sau cu infecţia cu o tulpină de *Cryptococcus* care nu posedă capsulă polizaharidică. Rezultate fals pozitive pot să apară în prezenţa factorului reumatoid sau în pneumonia cu *Klebsiella, Trichosporon beigelii, Stomatococcus mucilaginosus, Capnocytophaga canimorsus.*

Titrurile serice de antigen criptococic în criptococcoza pulmonară izolată sunt relativ scăzute. În mod obişnuit eficienţa tratamentului antifungic se reflectă în scăderea titrurilor serice de antigen criptococic. S-au observat creşteri tranzitorii ale CrAg în sânge după iniţierea terapiei antifungice şi valorile crescute pot persista timp îndelungat: aproximativ 13 luni în cazul prezenţei unor comorbidităţi şi 10,7 luni la cei fără patologii asociate.

Cultură şi microscopie. Pentru examenele de microbiologie se folosesc probe din spută, lichid de lavaj bronhoalveolar, LCR, sânge, urină. Culturile pe mediu Sabouraud Dextrose Agar sunt incubate la 30°C timp de 7 zile, în condiţii aerobe şi observate zilnic. Pentru pacienţii care primesc terapie antifungică sistemică, *Cryptococcus* ar putea avea nevoie de mai mult timp pentru a creşte pe mediile de cultură. Mediul de cultură Agar cu L-canavanină-glicină-albastru de bromtimol (CGB Agar) poate fi utilizat pentru a face diferenţa între *C. neoformans* şi *C. gattii*: coloniile de *C. neoformans* nu modifică mediul de cultură, iar *C. gattii* colorează mediul în albastru.

Cryptococcus spp. se poate evidenţia în preparatele histologice din spută, lichid de lavaj bronhoalveolar, lichid pleural sau ţesut pulmonar. Se utilizează coloraţia cu hematoxilină şi eozină (H&E), coloraţia Grocott-Gomori (GMS) şi coloraţia PAS (Periodic Acid Schiff). Se pot observa şi agregate de macrofage, limfocite, celule plasmatice şi celule gigante multinucleate.

Tehnicile imagistice (radiografia toracică şi tomografia computerizată) sunt componente importante ale algoritmului de diagnostic la pacienţii suspectaţi de criptococoză pulmonară. La persoanele imunocompetente se evidenţiază noduli pulmonari (solitari sau multipli) localizaţi periferic, cel mai frecvent în lobul inferior drept. Aspecte descrise mai rar sunt calcificări, semnul arborelui înmugurit ("tree in bud"), limfadenopatii şi revărsăte pleurale. La pacienţii imunocompromişi pot să apară noduli (singulari sau multipli), consolidare segmentară, cavitaţie, semnul haloului, aspect miliar difuz sau de bronhopneumonie bilaterală, efuziuni pleurale, infiltrate interstiţiale sau alveolare difuze care pot imita pneumonia cu *Pneumocystis*. Leziunile pulmonare

cu diametrul mai mare de 5-10 cm sunt tipice pentru infecția cu *C. gattii* și sunt de cele mai multe ori asociate sindromului Pancoast.

Metodele moleculare (PCR) de detecție a *Cryptococcus* spp. sunt utile în situațiile în care diagnosticul de criptococoză nu a putut fi confirmat prin celelalte metode de diagnostic (de exemplu un rezultat pozitiv al examenului histologic și cultură negativă).

8. Strategie diagnostică / Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de certitudine al criptococozei pulmonare se bazează pe anamneză, examene clinice și paraclinice. Simptomatologia nespecifică din infecția cu *Cryptococcus* atrage întârzieri în confirmarea diagnosticului și inițierea tratamentui adecvat, ceea ce expune riscului de diseminare a infecției. Aproximativ jumătate din pacienții imunocompetenți cu criptococcoză pulmonară sunt asimptomatici, infecția fiind de multe ori detectată accidental în timpul unei radiografii toracice efectuate de rutină sau pentru monitorizarea altor boli. Examenul obiectiv poate evidenția matitate la percuție, abolirea sau diminuarea murmurului vezicular (sugestive pentru revărsat pleural).

Metodele utilizate pentru confirmarea infecției sunt cultura, microscopia directă, examenul histopatologic, testele serologice și tehnicile moleculare. Un rezultat pozitiv pentru *Cryptococcus* obținut în culturile din lichidul de lavaj bronhoalveolar sau în lichidul pleural, împreună cu prezența simptomatologiei clinice și/sau rezultate imagistice sugestive sunt abordări cheie pentru confirmarea diagnosticului. Aceste rezultate pot fi dublate sau nu de rezultate pozitive ale testelor pentru antigene sau ale microscopiei directe din ser, lichid de lavaj bronholaveolar sau lichid pleural. Rezultatele pozitive ale examenelor histopatologice nu se corelează întotdeauna cu rezultatele obținute în culturi: o cultură negativă poate fi rezultatul prezenței în proba biologică recoltată a unor celule de *Cryptococcus* neviabile (datorită răspunsului imun al gazdei). La pacienții la care se suspectează diagnosticul de criptococoză pulmonară (indiferent de statusul imun) trebuie efectuate culturi din sânge, examinarea LCR (pentru excluderea unei infecții concomitente a SNC) și testarea serologică pentru antigenul criptococic.

Izolarea *C. neoformans* și/sau *C. gattii* în produse biologice nu trebuie interpretată ca și contaminare: acești pacienți trebuie evaluați clinic. Odată cu apariția focarelor de infecție cu *C. gattii* în zone cu climă temperată se recomandă ca diferențierea între C. *gattii și C. neoformans* să devină o practică de rutină în laboratoarele clinice prin utilizarea testului CGB. Au fost raportate rezultate dificil de interpretat, rezultate fals pozitive și fals negative.

Tehnicile moleculare de identificare a speciilor de *Cryptococcus* sunt alternative eficiente pentru confirmarea diagnosticului, cu sensibilitate și specificitate superioare și mai puțin influențate de factori externi comparativ cu metodele tradiționale de diagnostic.

9. Diagnostic diferențial

Aspectul radiologic al criptococozei pulmonare poate imita alte infecții pulmonare cauzate de bacterii, micobacterii, paraziți sau viruși, reacții inflamatorii, abces, cancer pulmonar, infarct pulmonar.

Coloniile de pe mediu Sabouraud Dextrose Agar pot fi greu de diferențiat de *Candida* spp. *Cryptococcus* trebuie diferențiat de bacterii (*Fusobacterium, Pseudomonas, Streptococcus*), agenți patogeni atipici (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila*), de micobacterii (*Mycobacterium tuberculosis, M. kansasii)* și de fungi (*Aspergillus, Pneumocystis, Histoplasma, Coccidioides)*.

Criptococoza pulmonară prezintă semnele, simptomele și unele aspecte radiologice acemănătoare cu mai multe afecțiuni printre care tuberculoza și neoplaziile. La persoanele cu SIDA, diagnosticul diferențial se face în special cu pneumonia pneumocistică, unde apar limfadenopatii și infiltrate interstițiale. Alte infecții oportuniste care prezintă semne și simptome asemănătoare sunt cele cu *Histoplasma, Candida, Cytomegalovirus, Coccidioides, Toxoplasma* și *Mycobacterium avium.*

10. Management / Tratament

Managementul corect al criptococozei pulmonare ține cont de statusul imun al gazdei și de gravitatea infecției (localizarea pulmonară, afectarea SNC sau infecție diseminată la nivelul întregului organsim). În prezent, sunt folosite trei clase de medicamente antifungice: polienele (amfotericina B), azolii (ketoconazol, itraconazol, fluconazol și voriconazol) și un derivat de pirimidină (5-flucitozină). Unele dintre medicamentele administrate în infecțiile fungice au rate mari de eșec, iar apariția rezistenței la fluconazol crește dificultatea gestionării cazurilor de criptococoză.

Fluconazolul este medicamentul recomandat pacienților cu criptococcoză pulmonară fără afectarea SNC. Persoanele imunocompetente (cu sau fară simptomatologie clinică) vor beneficia de tratament cu fluconazol 400–800 mg/zi, administrat oral, timp de șase până la douăsprezece luni pentru prevenirea sau diminuarea riscului de diseminare a infecției. Dacă fluconazolul nu este disponibil sau este contraindicat, se utilizează itraconazolul sau voriconazolul 200-400 mg/zi. Apariția cazurilor rezistente la fluconazol crește dificultatea gestionării cazurilor de criptococoză. Instalarea sindromului de detresă respiratorie acută necesită adăugarea corticosteroizilor.

La pacienții imunocompromiși asimptomatici sau cu simptomatologie redusă li se va administra Fluconazol 400mg/zi timp de 6-12 luni. La cei care prezintă infecție severă inițial li se va administra Amfotericină B dezoxicolat 0.7-1.0mg/kg/zi sau Amfotericină B lipozomală 3-4 mg/kg/zi timp de 2 săptămâni. Pentru consolidare se administrează Fluconazol 400 mg/zi, 8 săptămâni. Terapia de întreținere se realizează cu Fluconazol 200mg/zi, 6-12 luni.

Pacienții imunocompetenți asimptomatici vor fi ținuți sub observație. Cei cu infecție ușoară/moderată vor urma tratament cu Fluconazol 400mg/zi pentru 6-12 luni. Celor cu infecție severă li se va administra inițial Amfotericină B dezoxicolat 0.7–1.0 mg/kg/zi sau Amfotericină B lipozomală 3–4 mg/kg/zi, 2-4 săptămâni. Pentru consolidarea tratamentului se administrează Fluconazol 400-800 mg/zi, 8 săptămâni iar doza de întreținere este e 200 mg/zi Fluconazol, 6-12 luni.

Rezecția chirurgicală va fi luată în considerare la pacienții la care tratamentul nu determină remiterea simptomatologiei și la cei cu leziuni pulmonare mai mari de 5 cm.

11. Evoluție si prognostic

În general, la persoanele imunocompetente criptococcoza pulmonară nu evoluează spre deces, recidive sau diseminări; vindecarea poate avea loc spontan, fără tratament antifungic.

Meningita criptococică este o complicație care crește rata mortalității în criptococcoza pulmonară. Pe de altă parte, apariția infecției pulmonare cu *Cryptococcus* spp. la pacienții cu meningită criptococică reduce eficiența tratamentului și înrăutățește prognosticul. În schimb, la pacienții infectați cu HIV, criptococoza pulmonară poate evolua spre detresă respiratorie acută severă (insuficiența respiratorie se instalează în general în primele 24 de ore de la admiterea în spital). Rata mortalității în criptococcoza pulmonară la pacienții cu HIV este de aproximativ 74% în primul an de la stabilirea diagnosticului. Infecția diseminată duce la deces. Uneori, în urma instituirii terapiei cu antiretrovirale s-a observat o agravare a simptomatologiei cu instalarea sindromului inflamator de reconstrucție imună.

12. Măsuri de prevenție

Prevenirea expunerii la criptococcoză este dificil de realizat în regiunile endemice. Profilaxia antifungică primară pentru criptococoză la pacienții cu HIV cu număr scăzut de celule T CD4 este recomandată numai în zonele cu o rată de infectare crescută, număr mare de cazuri rezistente la tratamentul antiretroviral și disponibilitate redusă a terapiei anti-retrovirale foarte activă (highly active antiretroviral therapy -HAART). Fluconazolul este administrat ca profilaxie de primă linie și itraconazol ca profilaxie de linia a doua.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea fluconazolului ca prevenție primară la pacienții cu risc ridicat (de exemplu beneficiarii de transplant) sau în unitățile sanitare.

MUCORMICOZA

1. Generalități / Definiție

Mucormicoza este o infecție fungică oportunistă produsă de fungi din familia *Zygomycete*, care prezintă un tropism deosebit pentru vasele de sânge, cu apariția ulterioară de tromboze, necroze și infarct de țesuturi. Acești fungi sunt prezenți în mod obișnuit în mediul extern și nu sunt patogeni pentru persoanele imunocompetente. În schimb, la pacienții imunocompromiși, aceste organisme inofensive pot provoca o infecție oportunistă devastatoare, greu de tratat, cu rată crescută de mortalitate. Există mai multe forme clinice de infecție: pulmonară, gastrointestinală, cutanată, cerebrală și rinocerebrală.

2. Epidemiologie

Acești fungi au o distribuție universală, sunt microorganisme termotolerante prezente în sol, în materia organică și vegetală aflată în descompunere, în aerul din mediul extern și din spațiile interioare, în praf și pe produsele alimentare.

Rhizopus arrhizus are o distribuție globală, *Apophysomyces variabilis* este distribuit predominant în Asia, iar speciile *Lichtheimia* în Europa. Noii agenți cauzali, *Rhizopus homothallicus*, *Mucor irregularis* și *Thamnostylum lucknowense* sunt raportați în Asia.

Incidența la nivel global a mucormicozei este încă scăzută, dar s-a observat o tendință de creștere a ratei de infectare în ultimele două decenii, în special în Franța, Belgia, Elveția, India și SUA. În țările dezvoltate, mucormicoza apare în principal la pacienții cu imunitate sever compromisă. În țările în curs de dezvoltare este raportat un număr substanțial de cazuri la pacienții cu diabet zaharat necontrolat sau postraumatic. Creșterea globală a prevalenței mucormicozei poate fi explicată prin creșterea numărului pacienților imunocompromiși, creșterea duratei de viață la pacienții cu cancer și beneficiarii de transplant, introducerea tratamentului imunosupresor pentru diferite boli autoimune. Mucormicoza este rară la copii.

Focarele nosocomiale de mucormicoză sunt rare și apariția lor poate fi legată de existența unor lucrări de construcție sau renovare, de utilizarea unor sisteme de ventilație contaminate. Datele publicate până în prezent arată o conexiune între focarele nosocomiale și utilizarea de instrumentar medical nesteril, sisteme necorespunzătoare de filtrare a aerului, pansamente adezive, lenjerii de pat potențial contaminate, spatule linguale din lemn. Majoritatea cazurilor de mucormicoză la pacienții spitalizați sunt sporadice și de cele mai multe ori este dificil de stabilit dacă aceste infecții sunt dobândite în interiorul sau în afara unității sanitare.

Mucormicoza pulmonară reprezintă aproximativ 24% din cazurile de mucormicoză.

3. Etiologie

Ordinul *Mucorales* cuprinde genurile: *Rhizopus, Mucor, Lichtheimi*a (anterior denumită *Absidia*), *Rhizomucor, Cunninghamella, Apophysomyces* spp., *Saksenaea*. Cele mai frecvente cazuri de mucormicoză sunt date de *Rhizopus*, urmat de *Mucor* și *Lichtheimia*, iar *Rhizomucor*, *Cunninghamella* și *Saksenaea* sunt rare. *Rhizopus homothallicus*, *Thamnostylum lucknowense* și *Mucor irregularis* sunt cele mai recent descrise specii. *Cunninghamella bertholletiae* sunt specii virulente asociate cu cea mai mare rată de mortalitate. *Apophysomyces*, răspândit în zonele tropicale și subtropicale, poate provoca infecții cutanate primare, complicate frecvent cu fasciită necrotizantă și necroză extinsă a țesuturilor moi.

4. Microbiologie

Coloniile cresc rapid pe mediul de cultură (4 zile). Aspectul lor este alb, pufos și în timp devin galben/gri-maronii. Creșterea optimă se realizează la 37 °C și este inhibată la 45 °C sau de acțiunea ciclohexamidei.

Aspectul microscopic. Hifele sunt hialine, neseptate, cu aspect de panglică, de diferite dimensiuni, cu ramificații în unghi drept. Sporangioforii sunt neramificați, de culoare maro închis,

iar în locul unde sporangioforul se unește cu stolonul se produc rizoizi care apar frecvent în număr crescut la nivelul celulelor-picior. Sporangii sunt rotunzi cu o bază aplatizată, conțin un număr mare de spori, au culoare maro închis către gri-negru. Sporangiosporii sunt eliberați odată cu ruperea sporangiumului. Aceştia sunt rotund-ovalari, maro, uneori cu striații.

5. Patogeneză

Susceptibilitate: infecția este întâlnită mai frecvent la pacienții cu boli hematologice maligne, neutropenie, transplant de organe sau maduvă osoasă, terapie cu corticosteroizi sau deferoxamină, la pacienții hemodializați, la persoanele cu diabet zaharat necontrolat și la pacienții cu arsuri.

Pacienții imunocompromişi sunt mai susceptibili la mucormicoză: beneficiarii de transplant de organe sau de celule stem hematopoietice; persoanele infectate cu HIV; pacienții cu cancer, leucemie, malnutriție, cu neutropenie prelungită, insuficiență renală, ciroză, arsuri; consumatorii de droguri injectabile; pacienții cu tratament cronic cu steroizi, cu medicamente anti-reumatice sau cu terapie imunosupresivă; pacienții cu diabet zaharat de tip I sau II (în special cei cu antecedente de cetoacidoză diabetică); pacienții dializați care primesc tratament cu deferoxamină (chelator de fier).

Anumite afecțiuni par a fi mai frecvent asociate cu anumite forme clinice de boală: indivizii cu boli maligne hematologice și beneficiarii de transplant dezvoltă frecvent mucormicoză pulmonară.

Utilizarea voriconazolului pentru prevenția aspergilozei la pacienții cu malignități și la beneficiarii transplantului de celule stem hematopoietice a dus la o creştere aparentă a cazurilor de mucormicoză raportate la nivel mondial. Deşi mecanismele acestui fenomen nu sunt încă pe deplin elucidate, se pare că utilizarea profilactică a agenților antifungici cu spectru larg are potențialul de a selecta organisme de tipul *Mucorales*, care au o rezistență intrinsecă la antifungice.

Transmiterea are loc pe cale aeriană sau prin inoculare directă. Principala cale de infectare este prin inhalarea sporilor din aer, care se depun ulterior în sinusurile nazale și în plămâni. Mai rar infectarea se poate produce prin ingestie sau prin inoculare directă la nivel tegumentar (prin alterarea traumatică a integrității țesutului cutanat, prin injecții sau inserarea cateterului).

Virulența crescută a *Mucorales* este dată de rezistența înnăscută la fagocitoză. Interacțiunea sporilor fungici cu receptorii celulelor endoteliale poate iniția deteriorarea acestor celule, facilitând angioinvazia, urmată de tromboză și necroză tisulară. La persoanele imunocompetente, sporii de *Mucorales* ajunşi în tractul respirator aderă de mucusul nazal și sunt eliminați prin înghițire sau strănut. În cazul în care există o leziune la nivelul mucoaselor, neutrofilele polimorfonucleare fagocitează și distrug structurile fungice. Persoanele cu neutropenie sau cu disfuncție a neutrofilelor prezintă cel mai mare risc de infecție cu *Mucorales*. Pacienții cu diabet zaharat necontrolat au în sângele circulant cantități crescute de glucoză, oferind astfel condiții excelente pentru dezvoltarea rapidă a structurilor filamentoase ale fungilor. Acidoza metabolică perturbă chemotaxia și fagocitoza, reduce răspunsul inflamator local la pacienții imunocompromişi. În plus, *Rhizopus* sintetizează o reductază care îi facilitează creşterea în medii acide și bogate în glucoză, cum ar fi cetoacidoza. Metabolismul fierului joacă un rol central în patogeneza mucormicozei: pacienții cu supraîncărcare cu fier (inclusiv cei care primesc deferoxamină) sunt predispuşi la mucormicoză. Disponibilitatea crescută a fierului seric la persoanele cu acidoză (în parte datorită scăderii afinității transferinei pentru fierul liber la un pH mai mic de 7,4) poate creşte susceptibilitatea la infecția cu *Mucorales*.

6. Manifestări clinice

Mucormicoza pulmonară apare prin inhalarea sau diseminarea pe cale limfatică sau hematogenă a fungilor. Se poate manifesta ca pneumonie bilaterală rapid progresivă, bronșită, bronhopneumonie, embolie pulmonară. În aproximativ 50% din cazurile raportate, infecția rămâne localizată la nivel pulmonar. Pe parcursul evoluției pot să apară leziuni cavitare care pot imita

tuberculoza sau alte afecțiuni fungice alergice, poate disemina în țesuturile adiacente (mediastin, cord) sau în tot organismul.

Simptomatologia este necaracteristică: febră (peste 38°C, care nu răspunde la tratamentul antibacterian cu spectru larg), hemoptizie, dispnee, tuse neproductivă, durere toracică pleuritică. Caracteristic pentru mucormicoză este debutul brusc al febrei și necrozei, iar evoluția este rapidă spre deces (în 2-3 săptămâni) dacă nu se inițiază precoce un tratament agresiv.

7. Investigații

Cultură și microscopie. Sensibilitatea culturilor din spută este scăzută, cu rezultate fals pozitive frecvente. Identificarea fungilor la examenul miroscopic al materialului biologic prelevat din leziuni necrotice, al sputei sau lichidului de lavaj bronhoalveolar este mai relevantă decât izolarea lor în cultură. Examenul microscopic trebuie să evalueze morfologia, lățimea, unghiul de ramificare și septarea.

Biopsia. Standardul în diagnosticul mucormicozei este biopsia urmată de examenul histopatologic cu identificarea hifelor și a modificărilor patologice specifice. În lichidul de lavaj bronhoalveolar pot fi identificate hife largi neseptate.

Tehnici imagistice. Mucormicoza pulmonară se poate prezenta sub o multitudine de imagini radiografice: cavități, noduli centrolobulari, opacități perilezionale cu aspect de „sticlă mată", semnul semilunei, semnul „haloului inversat", aspect de consolidare peribronhială sau lobară, efuziuni pleurale, pneumotorax, adenopatie hilară sau mediastinală.

La pacienții cu mucormicoză pulmonară prezența semnului semilunei este asociată cu un risc crescut de hemoptizie masivă.

Mucormicoza pulmonară este de obicei unilaterală (62-75%), ocazional bilaterală (16-25%), rar hilară sau mediastinală (3%). În afectarea unilaterală, lobul superior este cel mai frecvent implicat (40–45%), urmat de lobul inferior (16–21%) și lobul mediu (1-3%). Localizările multiple au fost descrise în 6–12% din cazurile de mucormicoză pulmonară.

Tomografia computerizată poate diferenția mucormicoza pulmonară de aspergiloza pulmonară invazivă: identificarea a mai mult de 10 noduli și prezența efuziunilor pleurale sunt semnificative pentru aspergiloză. Angio-computer tomografia pulmonară poate evidenția aspecte de întrerupere ale arterelor, dar utilitatea acestui test rămâne incertă.

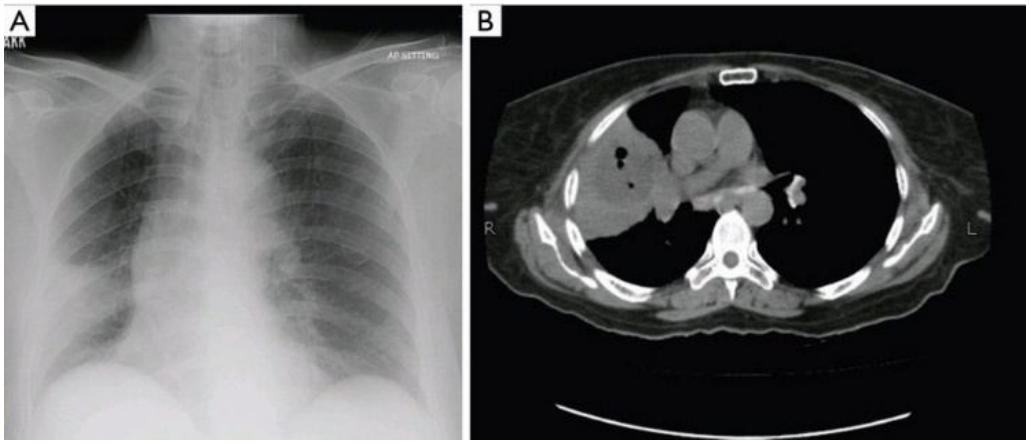


Fig.7. A: Radiografie toracică: consolidare în zona pulmonară inferioară dreaptă. B: Tomografie computerizată: consolidare cu cavitație în lobul mediu drept.
Sursa: Iqbal N, Irfan M, Jabeen K, et al. Chronic pulmonary mucormycosis: an emerging fungal infection in diabetes mellitus. J Thorac Dis. 2017;9(2):E121-E125. doi:10.21037/jtd.2017.02.31

Metode moleculare. Identificarea ADN-ului fungic în serul și lichidul de lavaj bronhoalveolar al bolnavilor confirmă diagnosticul.

8. Strategie diagnostică / Diagnostic pozitiv

Mucormicoza este o infecție agresivă și un diagnostic precoce este esențial pentru gestionarea cu succes a bolii. Coroborarea anamnezei cu investigațiile clinice și paraclinice orientează diagnosticul. Un diagnostic de certitudine necesită dovezi histopatologice sau culturi pozitive.

Exemenul histopatologic permite diferențierea mucormicozei de aspergiloză. Absența hifelor nu ar trebui să excludă diagnosticul de mucormicoză în prezența factorilor de risc și a simptomatologiei clinice care sugerează această infecție.

Culturile ar trebui efectuate din eșantioane de biopsie tisulară dar creșterea lentă a *Mucorales* în cultură reduce utilitatea clinică a acestor teste: infecția se poate remite cu mult înainte ca rezultatele culturilor să ofere răspunsuri.

În ciuda capacității *Mucorales* de a pătrunde în torentul sanguin și de a genera o boală diseminată, rezultatele furnizate de hemoculturi sunt frecvent fals negative. Ținând cont de faptul că *Mucorales* spp. sunt prezenți în mod obișnuit în mediul extern, izolarea acestora în materialul prelevat dintr-o leziune necrotică, spută sau lichid de lavaj bronhoalveolar trebuie interpretată cu prudență. În schimb, identificarea acestor fungi în culturile pacienților diabetici sau imunocompromiși nu trebuie ignorată.

Frotiurile de sânge au rareori semnificație diagnostică, dar pot evidenția prezența neutropeniei ca factor de risc corelat. Tehnicile imagistice, coroborate cu simptomatologia clinică, sunt utile în evaluarea procesului de disemniare în special în suspiciunile de invazie cerebrală, a sinusurilor paranazale, abdomenului sau plămânilor. Pacienții imunocompromiși cu simptome respiratorii trebuie evaluați prin CT toracic pentru a depista o posibilă mucormicoză pulmonară.

9. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al mucormicozei pulmonare cuprinde aspergiloza, nocardioza, granulomatoza Wegener, pneumonia bacteriană Gram-negativă, hialohifomicoza, infecția cu *Fusarium* și *Scedosporium*.

10. Management / Tratament

Managementul terapeutic al mucormicozei se bazează pe stabilirea precoce a diagnosticului, îndepărtarea factorilor de risc, debridarea chirurgicală precoce și agresivă a țesutului infectat (pentru a limita extinderea infecției), administrarea intravenoasă de antifungice în doze mari, corectarea tulburării metabolice sau imunologice care a precipitat infecția. Chiar și în condițiile unui diagnostic precoce, managementul este dificil: evoluția bolii este adesea rapidă, iar invazia și tromboza vasculară pot împiedica atingerea concentrațiilor terapeutice adecvate la locul infecției.

Amfotericina B este considerată terapia de primă intenție în mucormicoză. Formula lipidică a amfotericinei B se administrează intravenos în doze mari o dată pe zi: 5 mg/kg corp, cu o doză maximă de 10 mg/kg corp. Se evită administrarea amfotericinei B deoxicolat datorită efectelor secundare toxice.

În lipsa unui răspuns favorabil la amfotericină B în 48-72 de ore, trebuie luată în considerare rezecția chirurgicală (rezecția pulmonară atipică sau „wedge resection", rezecția lobară sau segmentară).

Posaconazolul sau isavuconazolul pot fi utilizate ca antifungice de a doua linie și utilizați ca terapie de salvare pentru pacienții refractari sau intoleranți la amfotericina B. Ghidurile actuale nu recomandă asocierea amfotericinei cu posaconazol. Dacă se utilizează posaconazol, trebuie monitorizat nivelul seric al medicamentului pentru a se asigura concentrațiile serice terapeutice. Posaconazolul se administrează cu doza de încărcare de 300mg/12 ore în prima zi și se continua cu doza de întreținere de 300 mg/24 h. Se va evita administrarea la pacienții cu funcție renală afectată. Isavuconazolul se administrează IV sau oral, 6 doze de 200mg la 8 ore interval, urmate de 200 mg /24 ore.Tratamentul adjuvant include administrarea de oxigen hiperbaric: presiunea crescută a oxigenului îmbunătățește capacitatea de fagocitoză a neutrofilelor și facilitează vindecarea rănilor.

În măsura în care este posibil, se va întrerupe tratamentul sau se vor reduce dozele medicamentelor imunosupresoare şi mielotoxice, se va sista administrarea de deferoxamină. Administrarea factorilor de stimulare a neutrofilelor poate fi benefică, dar nu este clar dacă acest lucru îmbunătăţeşte rezultatul terapeutic.

Tratementul trebuie individualizat în funcţie de răspunsul clinic al pacientului şi va fi continuat până la remiterea simptomatologiei clinice şi a aspectelor radiologice.

11. Evoluţie şi prognostic

Prognosticul depinde de momentul iniţierii tratamentului şi de gradul imunodeficienţei pacientului. Factorii de prognostic prost includ: imposibilitatea restabilirii statusului imun, infecţia diseminată, prezenţa leziunilor renale, boli ale sistemului nervos central şi răspunsul inadecvat la tratament. Tromboza sinusului cavernos, infecţia diseminată, distrugerea periorbitală, ulcerul palatin, osteomielita şi decesul sunt complicaţii ale mucormicozei care pot să apară ca o consecinţă a bolii de bază. Nefrotoxicitatea, hipopotasemia, spitalizarea prelungită pot fi urmare a tratamentului antifungic.

Debridarea chirurgicală precoce şi agresivă a ţesutului infectat limitează extinderea infecţiei. Cu excepţia cazului în care integritatea sistemului imunitar poate fi restabilită, evoluţia este nefavorabilă chiar dacă pacientul beneficiază de cele mai agresive terapii şi intervenţii chirurgicale drastice.

În mucormicoza pulmonară pot fi afectate şi organele adiacente: mediastinul, pericardul şi peretele toracic.

Invazia vaselor pulmonare poate duce la pneumonie necrozantă, anevrisme arteriale pulmonare, ruptura aortică şi hemoptizie care pot fi fatale. Traheobronşita ulcerativă invazivă la locul anastomozei a fost descrisă în infecţia cu *Rhizopus* la beneficiarii de transplant pulmonar .

Mortalitatea în mucormicoză variază în limite largi, între 25% şi 87%, în funcţie de localizarea infecţiei şi de statusul imun al pacientului. Mucormicoza pulmonară este dificil de diagnosticat, apare frecvent la pacienţii neutropenici, intervenţia chirurgicală este rar posibilă, ceea ce explică mortalitatea cuprinsă între 50 şi 70%. În cazurile de diseminare extratoracică şi traheobronşită invazivă la pacienţii ventilaţi mecanic mortalitatea depăşeste 90%.

12. Măsuri de prevenţie

La persoanele imunocompetente, prevenţia ar trebui să se concentreze asupra factorilor de risc pentru mucormicoză: gestionarea corectă a diabetului zaharat, utilizarea chelatorilor de fier, limitarea folosirii tampoanelor care conţin aluminiu la pacienţii dializaţi. La pacienţii imunocompromişi măsurile de prevenţie se vor axa pe reducerea sau eliminarea surselor evidente de expunere la mediul înconjurător: îndepărtarea plantelor şi a aranjamentelor de flori din încăperi; nu vor fi oferite produse alimentare care pot fi contaminate cu fungi (pâinea şi fructele vechi); reducerea la minimum a contaminării aerului prin utilizarea filtrelor HEPA în saloane; evitarea cazării în saloane apropiate de zone în care se realizează lucrări de construcţie.

HISTOPLASMOZA

1. Generalităţi / Definiţie

Histoplasmoza este o infecţie fungică sistemică produsă de fungi dismorfici din genul *Histoplasma*, agenţi patogeni intracelulari care afectează celulele sistemului reticuloendotelial (monocite, macrofage, limfocite). Evoluţia bolii este în concordanţă cu statusul imun al persoanei infectate şi este frecvent asimptomatică la persoanele imunocompetente. Pacienţii imunocompromişi riscă să dezvolte histoplasmoză diseminată, adesea fatală, dacă infecţia nu este diagnosticată în timp util.

La om, histoplasmoza se poate prezenta ca infecţie pulmonară (acută sau cronică), cutanată, reumatică, oculară, mediastinală sau diseminată (cu afectare cerebrală).

2. Epidemiologie

H. capsulatum are o distribuție universală, dar este considerat endemic în America de Nord, America Latină, Africa, unele regiuni din Asia și în țari din estul și sudul Europei. Sporii de *H. capsulatum* sunt prezenți în solul de pe malurile râurilor și din peșteri (îmbogățit cu azot, contaminat facultativ cu excremente de păsări sau lilieci), în praful provenit din demolarea clădirilor vechi. La nivelul solului, *H. capsulatum* poate rămâne viabil ani de zile. Caracteristicile solului și variațiile climatice pot explica diferențele observate în prevalența bolii la nivel global. *H. capsulatum* prezintă o variabilitate genotipică și fenotipică de la o regiune la alta.

Boala este cel mai frecvent observată la pacienții imunocompromiși care trăiesc în zone endemice, dar numărul cazurilor de histoplasmoză la persoanele imunocompetente este în creștere. Majoritatea focarelor de infecție raportate au fost asociate cu activități care au perturbat zonele în care existau excremente de păsări sau lilieci (construcții, renovări, demolări, lucrări de excavare ale solului).

3. Etiologie

Histoplasma, fungi dimorfi prezenți în mediul extern, fac parte din familia *Ascomycetes. H. capsulatum* și *H. duboisii* produc infecții umane, *H. farciminosum* este asociat cu infecția ecvină.

H. capsulatum este un organism saprofit al mediului înconjurator care provoacă de obicei infecții la persoanele cu imunitate sever compromisă. Sunt descrise 2 forme morfologice ale *H. capsulatum*: forma micelară (prezentă în sol, supraviețuiește la 22 - 30°C) și forma de levuri (prezentă în țesuturile umane, cu creștere optimă la 37°C). Transformarea micelii-levuri este indusă în principal de modificările de temperatură. Forma micelară prezintă 2 tipuri de conidii: microconidii (2 -5 µm diametru) și macroconidii (8 - 15 µm diametru). Microconidiile pot fi inhalate și pot ajunge la nivel alveolar.

4. Microbiologie

Coloni: Pe geloză sânge cresc la 30°C și au un aspect crem-alb, neted. În timp, iau un aspect ridat, cu pliuri și se colorează în galben în centru. Pe geloză sânge la 37°C coloniile sunt mici, de culoare galben-crem. Pe mediul Sabouraud dextroză la 25-30°C coloniile cresc încet, devin albe, cremoase și se pot întinde pe toată suprafața mediului de cultură. În timp, o nuanță maronie poate să apară în centru. Se dezvoltă lent (6 săptămâni), ducând la întârzierea diagnosticării.

Aspectul microscopic: culturile care cresc la 25-30 °C prezintă hife hialine, septate și fine. Macroconidiile tuberculate se formează pe conidiofori mici, hialini și nediferențiați. Pe culturi se pot dezvolta și microconidii rotund-piriforme care apar pe ramificații sau direct pe hife. Culturile care cresc la 37°C, produc levuri care înmuguresc. Levurile sunt mici, rotunde sau în formă de lacrimă.

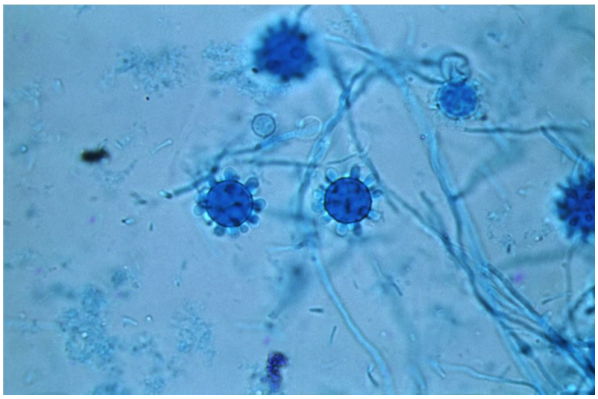


Fig. 8. *Histoplasma capsulatum*.
Aspect microscopic: macroconidii tuberculate și sferoidale, hife filamentoase (obiectiv 800 ×)
Sursa: Centers for Disease Control and Prevention. https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=15364

5. Patogeneză

Susceptibilitate. Factorul principal de risc pentru infecția cu *H. capsulatum* este expunerea la mediul potențial infectat. Riscul de infectare depinde de natura solului, activitățile desfășurate, durata și gradul de expunere la sol sau praf. Expunerea ușoară poate duce la apariția de cazuri sporadice sau focare de histoplasmoză, iar expunerile intense și de lungă durată duc, de obicei, la instalarea bolilor pulmonare severe.

Persoanele cu un sistem imunitar compromis prezintă un risc crescut pentru infecția cu *H. capsulatum*: persoanele infectate cu HIV; pacienții cu cancer, infecții recurente ale tractului respirator, boli hematologice maligne, alcoolism cronic; persoanele cu tratament imunosupresor; beneficiarii transplantului de organe solide și de celule stem; pacienții cu imunodeficiență a celulelor T; sugarii mai mici de 12 luni și persoanele peste 54 ani; bărbații fumători. Dezvoltarea de noi imunoterapii a dus la creșterea numărului de persoane expuse riscului de infecție.

Transmiterea are loc pe cale aeriană sau prin transplant de organe. Dezvoltarea bolii clinice depinde de doza infectantă de *H. capsulatum* și de integritatea sistemului imunitar. În general expunerea la *H. capsulatum* este urmată de clearance-ul asimptomatic al fungilor datorită imunității adaptative care activează macrofagele și elimină eficient agentul patogen. Severitatea simptomatologiei clinice în histoplasmoză și posibilitatea reactivării unei infecții latente sunt determinate de intensitatea răspunsului imun al gazdei și de capacitatea fungilor de a se sustrage răspunsului inflamator.

Microconidiile sau fragmentele de hife ajunse în alveolele pulmonare se transformă în fungi patogeni. Transformarea din micelii în fungi are loc la 37°C, durează de la câteva ore la câteva zile și este crucială pentru declanșarea infecției (tulpinile lipsite de această abilitate sunt avirulente). Neutrofilele umane au acțiune fungistatică împotriva *H. capsulatum*. În organismul uman, acești fungi pot eluda sistemul imun prin identificarea unei nișe care le permite dezvoltarea și reproducerea în interiorul macrofagelor alveolare. *H. capsulatum* pătrunde în macrofage prin fagocitoză, proces mediat de receptorii complementului și care nu necesită opsonizarea agentului patogen. Acest mecanism de fagocitoză permite persistența fungilor în interiorul macrofagelor într-o vacuolă fagocitară. Prin apoptoza celulelor gazdă, *H. capsulatum* poate infecta alte celule și să disemineze (inițial în ganglionii limfatici și apoi în alte organe). La persoanele imunocompetente macrofagele infectate induc formarea de granuloame cu instalarea infecției latente. Reactivarea histoplasmozei se poate produce în special la persoanele care provin din regiuni endemice, în condițiile deprimării sistemului imunitar.

6. Manifestări clinice

Histoplasmoza are o gamă largă de prezentări clinice, intensitatea simptomatologiei depinde de statusul imun al gazdei (pacienții imunocompromiși fac forme severe de boală), virulența tulpinii fungice și de cantitatea de inocul inhalată. Majoritatea persoanelor imunocompetente infectate sunt asimptomatice. Cu toate acestea, *H. capsulatum* poate persista în stare latentă în organismul persoanei infectate și se poate reactiva, cu apariția simptomatologiei după luni sau ani de la expunerea inițială.

Histoplasmoza se poate manifesta ca o boală pulmonară (acută sau cronică) sau ca boală diseminantă.

Histoplasmoza pulmonara acută. Simptomatologia este asemănătoare gripei și apare la una până la 3 săptămâni de la expunere: febră, frisoane, tuse seacă, durere toracică, mialgii, cefalee, scăderea apetitului, fatigabilitate. În cazul reinfectării (expunerea la *H. capsulatum* nu conferă imunitate) perioada de incubație este mai scurtă (4-7 zile post expunere) și simptomatologia se instalează brusc. Dacă apare limfadenopatia mediastinală, pacientul prezintă tuse, durere toracică și/sau atelectazii (prin compresiune bronșică), disfagie (prin compresia esofagului). Mai rar, histoplasmoza acută se poate manifesta ca o pneumonie, bronholitiază, pericardită, fibroză mediastinală (în special la pacienții cu HLA-A2 la care fibroza este asociată cu un răspuns inflamator anormal al gazdei) sau ca sindroame reumatologice (artrită, artralgii și eritem nodosum).

La persoanele imunocompetente cu expunere ridicată la *H. capsulatum* și la pacientii imunocompromiși, debutul bolii este brusc, cu febră, frisoane, stare generală alterată, dispnee, tuse, durere toracică și scădere în greutate. Se pot asocia limfadenopatie hilară și mediastinală, hepatomegalie și/sau splenomegalie.

Histoplasmoza pulmonară cronică apare de obicei la persoanele în vârstă cu leziuni pulmonare preexistente (boala pulmonară cronică obstructivă). Se manifestă inițial ca o pneumonie tranzitorie, segmentară (febră, frisoane, transpirații nocturne, scădere în greutate, tuse productivă, dispnee, durere toracică) care se poate vindeca fără tratament. De cele mai multe ori evoluează spre fibroză și cavitație, cu distrugerea unor zone extinse de țesut pulmonar. Pacientul prezintă tuse productivă, febră, durere toracică, fatigabilitate, scădere în greutate, hemoptizie (în 30% din cazuri). În lipsa tratamentului, decesul survine ca urmare a insuficienței pulmonare progresive.

7. Investigații

Serologie. Pentru identificarea prezenței anticorpilor specifici se utilizează metode imunoenzimatice, reacția de fixare a complementului, latex-aglutinarea și imunodifuzia. Anticorpii se formează la 4-6 săptămâni de la expunere și persistă la titruri detectabile mai mulți ani. Serologia este utilă pentru diagnosticul infecțiilor cronice și subacute, dar are o utilitate limitată în diagnosticarea histoplasmozei acute. Rezultate fals-negative pot să apară în primele două luni post expunere și la pacienții imunocompromiși cu boală diseminată. Latex-aglutinarea detectează prezența anticorpilor de tip IgM și este utilizată în principal pentru diagnosticul prezumtiv de histoplasmoză acută.

Antigenele *H. capsulatum* pot fi identificate în probe biologice recoltate în funcție de suspiciunea localizării infecției: urină, ser, lichid cefalorahidian, lichid de lavaj bronhoalveolar. Utilizarea urinei pentru identificarea prezenței antigenelor are o serie de avantaje: testul are cea mai mare sensibilitate (comparativ cu celelalte produse biologice); confirmă diagnosticul de histoplasmoză pulmonară acută (antigenele apar în urină la 2 săptămâni de la infectare); titrul antigenelor poate fi folosit pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Identificarea antigenelor de *H. capsulatum* are o importanță majoră în cazul pacienților imunocompromiși cu boală diseminată, prin confirmarea rapidă a diagnosticului. Rezultate fals-pozitive ale testelor pentru identificarea antigenelor de *H. capsulatum* pot să apară la pacienții cu blastomicoză, coccidioidomicoză, paracoccidioidomicoză și peniciloză.

Testul cutanat cu histoplasmină, pentru determinarea hipersensibilității întârziate, este util în studii epidemiologice și are o semnificație redusă în confirmarea diagnosticului.

Microscopie și cultură. Examenul histopatologic poate evidenția celule fungice și confirmă diagnosticul. Examenul microscopic direct al produselor biologice (spută, lichid de lavaj bronho-alveolar) nu este recomandat pentru diagnosticul histoplasmozei. Se folosește coloratia Wright.

Culturile reprezintă metoda standard de diagnostic în histoplasmoză, dar corectitudinea rezultatelor depinde de corectitudinea recoltării probelor biologice (țesut pulmonar, lichid de lavaj bronhoalveolar), iar timpul de așteptare poate să depășească uneori 2 săptămâni. Se folosește mediu Agar Sabouraud cu adaos de cicloheximidă, care se incubează la 25-30 °C, timp de 4-6 săptămâni. Identificarea *H. capsulatum* necesită, în general, conversia miceliilor la forma de fungi. Subcultivarea la 37 ° C pe bulion cu infuzie de cord-creier, este urmată de apariția fungilor în 7-10 zile.

Rezultatele pozitive apar frecvent în boala diseminată datorită presupusei încărcări fungice mai mari.

Tehnici imagistice. Imaginile radiologice sunt nespecifice. În infecția acută sunt descrise infiltrate (nodulare, mici, difuze, bilaterale), revărsat pleural și limfadenopatie mediastinală. Leziunile reziduale ale bolii acute sunt reprezentate de noduli, calcificări (simple sau multiple, adesea descrise ca leziuni nodulare tip „monedă"). În cazul reinfectării, aspectul radiografic este diferit: noduli miliari multipli, mici, interstițiali, fără revarsat pleural și limfadenopatie mediastinală, fără calcificări.

În histoplasmoza pulmonară cronică, radiografia toracică evidențiază infiltrate interstițiale în segmentele apicale ale lobilor superiori pulmonari. La pacienții cu fibroză și cavitație, leziunile sunt localizate frecvent în lobul superior drept de unde se pot extinde în lobii inferiori, 25% prezintă leziuni bilaterale, iar o grosime a peretelui cavităților mai mare de 3 mm denotă o infecție activă. Aproximativ 50% dintre pacienți prezintă îngroșare pleurală adiacentă cavităților și mai rar revărsat pleural.

Tomografia computerizată poate da detalii despre extinderea limfadenoptiei, prezența necrozei și invazia mediastinului.

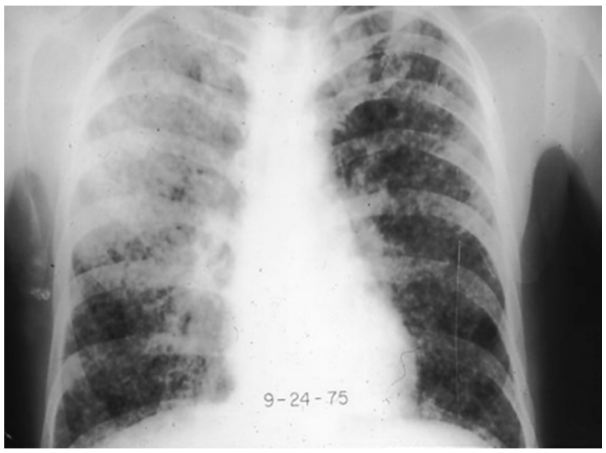


Fig. 9. Histoplasmoză pulmonară acută.
Infiltrate pulmonare difuze reticulonodulare și coalescența nodulilor.
Sursa: Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update.
Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):115-32. doi: 10.1128/CMR.00027-06.

Metodele moleculare identifică fragmentele de ADN fungic, au specificitate înaltă și timp scurt de procesare, dar nu sunt disponibile în toate laboratoarele și au costuri ridicate.

8. Strategie diagnostică / Diagnostic pozitiv

La pacienții cu aspecte clinice și radiologice sugestive pentru histoplasmoză, diagnosticul de certitudine poate fi stabilit prin histopatologie, citologie, cultură, serologie sau detecție de anticorpi.

Confirmarea diagnosticului de histoplasmoză depinde foarte mult de rezultatele pozitive furnizate cultura micologică. Combinarea metodelor de diagnostic (serologie, histopatologie, culturi) crește sensibilitatea și specificitatea diagnosticării histoplasmozei.

Confirmarea precoce a diagnosticului de histoplasmoză în formele simptomatice/subclinice de boală este extrem de importantă în zonele non-endemice și la pacienții imunocompromiși. Diagnosticul de histoplasmoză trebuie suspectat la persoane care au locuit sau au vizitat zone endemice și la care au fost identificate celule fungice mici, ovale, înmugurite (frecvent înconjurate de monocite și macrofage) pe frotiurile din sângele periferic sau din măduva osoasă sau în secțiunile recoltate din plămâni, ficat, ganglioni limfatici.

9. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al histoplasmozei pulmonare acute include: blastomicoza și pneumonia cu *Mycoplasma, Chlamydia* și *Legionella*. Histoplasmoza pulmonară cronică trebuie diferențiată de tuberculoză, cancer pulmonar, sarcoidoză, blastomicoză, criptococcoză, coccidioidomicoză, sporotricoză, toxoplasmoză. Pe frotiul din spută sau lavaj bronhoalveolar (colorație Gömori) *H. capsulatum* se aseamănă din punct de vedere morfologic cu *Candida glabrata, Penicillium marneffei, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus* spp.

10. Management / Tratament

Inițierea tratamentului ține cont de severitatea bolii și de statusul imun al pacientului. În histoplasmoza pulmonară acută ușoară, tratamentul (itraconazol, voriconazol sau posaconazol) este recomandat dacă simptomatologia persistă mai mult de 4 săptămâni sau dacă pacientul este imunocompromis. În formele moderate de boală, tratamentul trebuie inițiat indiferent de durata simptomatologiei. În histoplasmoza pulmonară acută severă, prima linie de tratament este amfotericina B lipozomală iar ca a doua linie de tratament se poate utiliza itraconazolul. Apariția hipoxiei sau a tulburărilor respiratorii recomandă administrarea steroizilor. La pacienții imunocompromiși tratamentul se administrează toată viața dacă imunosupresia persistă. Monitorizarea nivelului seric al itraconazolului trebuie efectuată la două săptămâni de la începerea terapiei și la fiecare 3-6 luni pe parcursul tratamentului.

Itraconazolul se administrează în doze de 200mg/zi, 6-12 săptămâni. Amfotericina B (0.7 -1 mg/kg/zi) sau forma lipidică (3 - 5 mg/kg/zi) se administrează pentru 1-2 săptămâni, după care se continuă tratamentul cu itraconazol 200mg/de două ori pe zi pentru 3-6 luni.

La pacienții cu histoplasmoză pulmonară cronică administrarea tratamentului se bazează pe riscul evoluției bolii spre disfuncție pulmonară progresivă și histoplasmoză diseminată. Se administrează itraconazol (200 mg de trei ori pe zi timp de 3 zile și apoi 200 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 12 luni, cu posibilitatea prelungirii până la 18–24 luni). Acești pacienți vor fi monitorizați datorită riscului de recidivă.

Intervenția chirurgicală este recomandată la pacienții cu simptomatologie prelungită și la cei cu status imun deprimat.

11. Evoluție și prognostic

Boala are în general o evoluție auto-limitată, dar recidivele sunt frecvente.

La majoritatea persoanelor imunocompetente simptomatologia se remite în 3 săptămâni fără tratament, cu persistența senzației de oboseală și slăbiciune pentru câteva luni. Manifestările clinice din limfadenopatia mediastinală dispar în câteva luni. Fibroza mediastinală (mediastinita fibrozantă) este o complicație rară a histoplasmozei pulmonare, cu evoluție lentă, progresivă și frecvent fatală. Pericardita apare la 5-10% dintre pacienții cu infecție acută. Au fost descrise leziuni secundare la nivelul tegumentelor și al mucoaselor. Fistulele bronhopleurale sunt o complicație gravă a bolii cronice.

Pacienții imunocompromiși dezvoltă forme severe de boală care pot evolua spre sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). *H. capsulatum* poate disemina cu localizare ulterioară la nivelul sistemului endovascular, sistemului nervos central, tractului gastrointestinal, rinichilor, ficatului și glandelor suprarenale. În cazul deprimării sistemului imunitar există riscul reactivării unei infecții latente chiar și după perioade lungi de timp.

12. Măsuri de prevenție

Măsurile de prevenție și control vizează în special expunerea la *H. capsulatum* în timpul activităților care presupun perturbarea unui mediu contaminat. Astfel, se recomandă folosirea echipamentului individual de protecție (măști, aparate de respirație), instituirea unor măsuri de combatere a prafului (umezirea solului). Persoanele din grupul de risc pentru histoplasmoză vor fi sfătuite să evite locurile contaminate cu *H. capsulatum* (peșterile, adăposturile de păsări), activitățile asociate cu un risc crescut de infectare (construcții, renovarea sau demolarea clădirilor vechi, săpăturile solului).

Itraconazolul poate fi administrat profilactic la pacienții infectați cu HIV care locuiesc sau au locuit în zone hiperendemice, dacă numărul de limfocite T CD4 este mai mic de 150/µL și au risc de expunere profesională. Administrarea fluconazolului la pacienții aflați pe terapie anti-retrovirală înalt activă (HAART) va fi întreruptă dacă numărul celulelor CD4 se menține la valori mai mari de 150/µL timp de 6 luni.

Bibliografie

1. Chabia ML, Goracci A, Rochec N, et al. Revelf. Pulmonarya spergillosis. DiagnIntervImaging. 2015;96(5):435-42. doi: 10.1016/j.diii.2015.01.005
2. Mubashir AK, Dar AM, Kawoosa NU, et al. Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: Nine year retrospective observational study in a tertiary care hospital. International Journal of Surgery. 2011; 9 (3): 267-271
3. Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of Aspergillus infections. *ScientificWorldJournal*. 2011;11: 2310–2329
4. Malcolm DR, David WW. Aspergillosis. In Fungal Infections. Diagnosis and Management.Wiley-Blackwell Publishing, Fourth Edition. 2012:166-199.
5. Rare Disease Database. Available at https://rarediseases.org/rare-diseases/aspergillosis/. Accessed January 29, 2021
6. Guinea J, Peláez T, Alcalá L, Bouza E. Outdoor environmental levels of Aspergillus spp. conidia over a wide geographical area. Medical Mycology. 2006; 44(4):349–356.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Fungal diseases. Available at https://www.cdc.gov/fungal/index.html. Accessed January 29, 2021
8. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia. Swiss Med Wkly. 2016;146: 142-81
9. Centers for Disease Control and Prevention. Aspergillosis Statistics. Available at https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/statistics.html. Accessed January 29, 2021
10. Sciortino CV, Jr. Atlas of Clinically Important Fungi. Hoboken, New Jersey : John Wiley & Sons, Inc. 2017, ISBN 9781119069676 (pdf)
11. Aspergillosis - Infectious Diseases. MSD Manual Professional Version. Available at https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/fungi/aspergillosis. Accessed January 29, 2021
12. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clinical & Experimental Allergy. 2013;43: 850–873
13. Latgé JP. Aspergillus fumigatus and aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 1999;12(2):310-50.
14. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 23e. Elsevier Inc. 2017 ISBN: 978-0-323-29568-0
15. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Professionals About Aspergillosis. Available at https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/health-professionals.html. Accessed January 29, 2021
16. Kousha M, Tadi R and Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. 2011; 20(121): 156–174
17. Aspergillosis. Differential-Diagnosis. Epocrates. Available at https://online.epocrates.com/diseases/42535/Aspergillosis/Differential-Diagnosis. Accessed January 29, 2021
18. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: Update by the Infectious Diseases Society of America. ClinicalInfectiousDiseases. 2016; 63(4): e1–e60
19. Horvat T. Tratat de chirurgie. Volumul IV - Chirurgie Toracică**.** Editura Academiei Române. 2008
20. Aspergillosis Clinical Presentation. MedScape. Available at https://emedicine.medscape.com/article/296052-clinical#b3. Accessed January 29, 2021
21. Mohammad RA, Klein KC. Inhaled Amphotericin B for Prophylaxis Against Invasive Aspergillus Infections. Annals of Pharmacotherapy. 2006;40(12): 2148-2154. doi:10.1345/aph.1g477
22. Shweihat Y, Perry J 3rd, Shah D. Isolated Candida infection of the lung. Respir Med Case Rep. 2015;16:18–19. doi:10.1016/j.rmcr.2015.03.001
23. Malcolm D. Richardson, David W. Warnock. Invasive candidosis. In Fungal Infections. Diagnosis and Management,Wiley-Blackwell Publishing, FourthEdition, 2012: 201-252.
24. Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of Candida in the human respiratory tract: our evolving understanding. Pathogens and Disease. 2017;75(3):218-225
25. Terraneo S, Ferrer M, Martín-Loeches I, et al. Impact of *Candida* spp. isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2016; 22: 94.e1–94.e8
26. Zarrinfar H, Kaboli S, Dolatabadi S, Mohammadi R. Rapid detection of Candida species in bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary symptoms. Braz J Microbiol. 2016;47(1):172-176. doi:10.1016/j.bjm.2015.02.001
27. Fontalvo DM, Borré GJ, Camargo DG, et.al. Tuberculosis and fungal co-infection present in a previously healthy patient. Fontalvo DM/et al/Colombia Médica. 2016; 47(2):211-223
28. Bachh AA, Haq I, Gupta R, et al. Pulmonary candidiasis presenting as mycetoma. Lung India. 2008;25(4):165–167. doi:10.4103/0970-2113.45285

29. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2014; 10:95–105. doi:10.2147/TCRM.S40160
30. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Detection of Colonization of Candida auris. Available at https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-guidance.html. Accessed January 29, 2021
31. Tankeshwar A. Candida albicans: pathogenesis, diseases and laboratory diagnosis. Medical Microbiology Guide. Available at https://microbeonline.com/candida-albicans-pathogenesis-diagnosis/. Accessed January 29, 2021
32. Procop GW, Hall SG, Janda WM, Koneman EW et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott Williams Wilkins Publishing, Seventh Edition. 2016. ISBN: 9781451116595
33. Lindau S, Nadermann M, Ackermann H, et al. Antifungal therapy in patients with pulmonary Candida spp. colonization may have no beneficial effects. Journal of Intensive Care (2015) 3:31. DOI 10.1186/s40560-015-0097-0
34. Lionakis MS and Edwards JE, Jr. Candida Species. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth Edition. Elsevier 2020:3082-3101
35. Barańska M, Kroll-Balcerzak R, Gil L, et al. Successful treatment of pulmonary candidiasis and aspergillosis in patient with refractory Hodgkin lymphoma using micafungin - case study and brief literature review. Cent Eur J Immunol. 2017;42(1):111-115. doi:10.5114/ceji.2016.65893
36. Dermawan JKT, Ghosh S, Keating MK, et al. Candida pneumonia with severe clinical course, recovery with antifungal therapy and unusual pathologic findings: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(2):e9650.
37. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, et al. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. Crit Care. 2016;20(1):125. doi:10.1186/s13054-016-1313-6
38. Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by Candida species. The American Journal of Medicine. 1977; 63(6), 914–925. doi:10.1016/0002-9343(77)90546-0
39. Yasuda Y, Tobino K, Asaji M, et al. Invasive candidiasis presenting multiple pulmonary cavitary lesions on chest computed tomography. Multidiscip Respir Med. 2015;10(1):11. doi:10.1186/s40248-015-0009-0
40. Wilson A, Wilkie M, Rae N. Fungal diseases at the medical front door. Br J Hosp Med (Lond). 2019;80(3):157-161. doi: 10.12968/hmed.2019.80.3.157
41. Botnaru V, Rusu D, Haidarlî I, et al.Cryptococcosis-a common fungal infection in immunosuppressed patient. Pneumologia. 2014;63(3):156, 159-63
42. Aguiar PADF, Pedroso RDS, Borges AS, et al. The epidemiology of cryptococcosis and the characterization of Cryptococcus neoformans isolated in a Brazilian University Hospital. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;59:e13. doi:10.1590/S1678-9946201759013
43. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. Med Mycol. 2019;57(2):133-150. doi:10.1093/mmy/myy086
44. Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(5):681-691. doi:10.1055/s-0035-1562895
45. Srikanta D, Santiago-Tirado FH, Doering TL. Cryptococcusneoformans: historical curiosity to modern pathogen. Yeast. 2014;31(2):47-60. doi:10.1002/yea.2997
46. Skolnik K, Huston S, Mody CH. Cryptococcal Lung Infections. Clinics in Chest Medicine. 2017;38(3): 451–464. doi:10.1016/j.ccm.2017.04.007
47. Casadevall A, Coelho C, Alanio A. Mechanisms of Cryptococcus neoformans-Mediated Host Damage. Front Immunol. 2018;9:855. doi:10.3389/fimmu.2018.00855
48. Paniker J. Paniker's Textbook of Medical Parasitology, 7th Edition. JAYPEE Brothers Medical Publishers (P) LTD. 2013: 218-232
49. Kohno S, Kakeya H, Izumikawa K, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. J Infect Chemother. 2015;21(1):23–30
50. Cryptococcosis. Diferential diagnosis. Epocrates. Available at https://online.epocrates.com/diseases/91735/Cryptococcosis/Differential-Diagnosis. Accessed January 29,2021
51. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(3):291-322. doi: 10.1086/649858.
52. Brizendine K, Baddley J, Pappas P. Pulmonary Cryptococcosis. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 32(06): 727–734. doi:10.1055/s-0031-1295720
53. Reid G, Lynch JP 3rd, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(1):99-114. doi:10.1055/s-0039-3401992
54. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis-from the pathogens to the disease. Clin. Microbiol. Infect. 2014;20(6):60-6.
55. Fernandez JF, Maselli DJ, Simpson T, Restrepo MI. Pulmonary mucormycosis: what is the best strategy for therapy?. Respir Care. 2013;58(5):e60–e63. doi:10.4187/respcare.02106

56. Malcolm D. Richardson, David W. Warnock. Mucormycosis. In Fungal Infections. Diagnosis and Management,Wiley-Blackwell Publishing, Fourth Edition. 2012: 253-263
57. Hernández JL, Buckley CJ. Mucormycosis. [Updated 2020 Jun 26]. In: StatPearls. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544364/
58. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2019;5(1):26. Published 2019 Mar 21. doi:10.3390/jof5010026
59. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis, Clinical Infectious Diseases. 2012; 54(1):23–34. https://doi.org/10.1093/cid/cir866
60. Katragkou A, Walsh TJ, Roilides E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more commonmycoses? Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20(6):74-81
61. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. Clin Infect Dis. 2012;54(1):S16–S22. doi:10.1093/cid/cir865
62. Luo Z, Zhang L. Diagnosis and treatment of pulmonary mucormycosis: A case report. ExpTher Med. 2017;14(4):3788–3791. doi:10.3892/etm.2017.4986
63. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. FutureMicrobiology. 2013; 8(9): 1163–1175.doi:10.2217/fmb.13.78
64. Pak J, Tucci VT, Vincent AL, et al. Mucormycosis in immunochallenged patients. J Emerg Trauma Shock. 2008;1(2):106-113. doi:10.4103/0974-2700.42203
65. Dizbay M, Adisen E, Kustimur S, et al. Fungemia and cutaneous zygomycosis due to Mucor circinelloides in an intensive care unit patient: case report and review of literature. Jpn J Infect Dis. 2009;62(2):146-8. PMID: 19305057.
66. Long B, Koyfman A. Mucormycosis: what emergency physicians need to know? Am J Emerg Med. 2015;33(12):1823-5.
67. Tedder M, Spratt JA, et al. Pulmonary Mucormycosis: Results of Medical and Surgical Therapy. Ann ThoracSurg. 1994;57(4):1044-50
68. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. Med. Mycol. 2018;56(1):93-101.
69. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. Infect. Dis. Clin. North Am. 2016;30(1):143-63.
70. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. Clin Infect Dis 2009; 48:1743
71. Kandi V, Vaish R, Palange P, Bhoomagiri MR. Chronic Pulmonary Histoplasmosis and its Clinical Significance: an Under-reported Systemic Fungal Disease. Cureus. 2016;8(8):e751. doi:10.7759/cureus.751
72. Staffolani S, Buonfrate D, Angheben A, et al. Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. BMC Infect Dis. 2018;18(1):673. doi:10.1186/s12879-018-3476-z
73. Baddley JW. Epidemiology and clinical manifestations of histoplasmosis in HIV-infected patients. Up To Date. Available at https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-histoplasmosis-in-hiv-infected-patients. Accessed January 29, 2021
74. Fayyaz J. Histoplasmosis. Pulmonology. Medscape. Available at https://emedicine.medscape.com/article/299054-overview. Accessed January 29, 2021
75. Malcolm D. Richardson, David W. Warnock. Histoplasmosis. In Fungal Infections. Diagnosis and Management. Wiley-Blackwell Publishing, FourthEdition. 2012;304-322
76. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. Curr Top MicrobiolImmunol. 2019;422:157-191. doi:10.1007/82_2018_114
77. Horwath MC, Fecher RA, Deepe GS Jr. Histoplasma capsulatum, lung infection and immunity. FutureMicrobiol. 2015;10(6):967-975. doi:10.2217/fmb.15.25
78. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):115–132. doi:10.1128/CMR.00027-06
79. Azar M, Bahr N, Loyd J, et al. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;36(05):729–745.doi:10.1055/s-0035-1562899
80. Mc Kinsey D, Mc Kinsey J. Pulmonary Histoplasmosis. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 32(06), 735–744.doi:10.1055/s-0031-1295721
81. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, et al. Histoplasmosis. Infectious Disease Clinics of North America. 2016; 30(1): 207–227.doi:10.1016/j.idc.2015.10.009
82. Guimarães AJ, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Diagnosis of histoplasmosis. Braz J Microbiol. 2006;37(1):1–13. doi:10.1590/S1517-83822006000100001
83. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. Clinical Infectious Diseases. 2012;54(1):23–34. https://doi.org/10.1093/cid/cir866

16. PATOLOGIA RESPIRATORIE LA IMUNODEPRIMAȚI

Voicu Tudorache

Imunodeficiențele secundare ale adultului la pacienții non-HIV/SIDA

Abordarea diagnostică și terapeutică a bolilor respiratorii la imunocompromiși rămâne o provocare din mai multe motive: (1) creşterea actuală atât a numărului de gazde imunocompromise, cât şi a creşterii duratei de supravieţuire; (2) frecvența ridicată a bolilor pulmonare cât și a comorbidităților la acești pacienți și (3) introducerea de noi tratamente cu imunosupresoare, (4) progrese realizate în materie de transplant.

Imunodeficiențele (IMD) pot fi primare (rare) și secundare, care sunt mai frecvente. În capitolul de față ne vom referi numai la IMD secundare.

1. Abordarea unui pacient cu suspiciune de imunodeficiență (IMD)

O IMD poate fi amorsată de următoarele categorii de disfuncții calitative și/sau cantitative*:* granulocitopenie, deficit de imunitate umorală, deficit de imunitate celulară, deficit a complementului, disfuncție splenică, combinarea varietăților descrise anterior. Tabelul 1 înfățișează principalele defecte imunologice și modalitățile curente de depistare.

Tabel 1. Teste (comune) de explorare a diferitelor tipuri de IMD.

Categoria	Teste *
Neutropenie	< 500 neutrofile/mm3
Deficit de limfocite B	Nivelele IgG, IgM IgE. Cuantificarea limfocitelor B prin flowcitometrie și anticorpi monoclonali pentru fenotipare. Biopsia ganglionilor limfatici (analiza centrilor germinativi) și pentru excluderea cancerului sau a infecțiilor.
Deficit de limfocite T	Numărul de limfocite. Teste cutanate pentru hipersensibilitatea întârziată (intradermoreacția la tuberculină sau candidină). Cuantificarea limfocitelor T prin flowcitometrie și anticorpi monoclonali pentru fenotipare. Răspuns proliferativ al limfocitelor T la mitogeni.
Defecte ale celulelor fagocitare (neutrofile, macrofage/monocite)	Numărul celulelor fagocitare. Evaluarea produșilor de oxidare (peroxid de hidrogen, superoxid).
Deficitul complementului	Nivelul de C3, C4, activitatea CH50 (complement hemolitic).

* testele de laborator trebuie repetate, deoarece anomaliile sesizate pot fi consecința unei infecții pasagere, ale medicației utilizate etc.

În analiza unei suspiciuni de IMD se va încerca delimitarea categoriei de profil al imunodepresiei (menționat anterior) determinate de patologia subjacentă, cât și de tratamentele instituite pentru aceasta (anticorpi monoclonali, citostatice), de tratamentele antiinfecțioase în curs, de faptul că tabloul clinic este adesea atipic sau oricum nespecific, și nu se va omite cercetarea semnelor extratoracice. Analiza semnelor extratoracice poate sugera anumite etiologii, de exemplu: o atingere cerebrală asociată unor noduli pulmonari poate evoca o aspergiloză sau o toxoplasmoză,

o micobacterioză sau o nocardioză; o atingere sinusală poate evoca o aspergiloză sau o mucormicoză; o atingere cutanată poate evoca o micoză (candidoză, fusarioză, aspergiloză).

Anumiți **factori de risc** trebuie cercetați cu rigurozitate și întotdeauna, deoarece favorizează instalarea unei IMD secundare:

- Chimioterapie pentru tumori solide;
- Iradiere (radioterapia) corporală totală, splenică;
- Hemopatii: leucemie limfoidă cronică, mielom, boală Hodgkin, transplant de celule stem hematopoietice, tratament cu anticorpi anti-CD20;
- Corticoterapie prelungită (> 20 mg prednison/zi);
- Tratamente cu imunosupresoare: anticorpi monoclonali (”biologice”), ciclophosphamidă, azatioprină, etc;
- Splenectomie, drepanocitoză;
- Boli cronice: neoplazii, diabet zaharat, insuficiență hepatică, insuficiență renală, sindrom nefrotic, colagenoze, alcolism, malnutriție, etc.;
- Transplant pulmonar sau de alte organe solide;
- Altele: arsuri, vârstă înaintată.

Din acest motiv, trebuie obligator verificate anamnestic următoarele evenimente:

- Antecedente de infecții, incluzând pneumoniile dobândite în comunitate sau pneumoniile dobândite în spital;
- Istoricul călătoriilor sau al expunerii la mediu;
- Utilizarea de medicamente citotoxice sau antecedente de radioterapie;
- Transfuzie recentă de sânge sau produse din sânge;
- Istorie de transplant;
- Homosexualitate, hemofilie, abuz de administrare intravenoasă de droguri;
- Infecție HIV.

Multitudinea de tablouri clinice care se pot dezvolta pe un teren imunodeprimat poate fi sistematizată în **5 categorii lezionale**:

- Extinderea leziunilor unei boli pulmonare preexistente (subjacente);
- Infecții cu germeni patogeni sau oportuniști;
- Patologie medicamentoasă (reacții adverse);
- Un nou proces lezional fără legătură cu imunodepresia;
- Orice combinație a celor mai sus menționate.

Iată o listă incompletă de procese lezionale noi, fără legătură cu imunodepresia, dar care pot apare la o gazdă cu imunitatea deprimată: edem pulmonar cardiac, embolii pulmonare, toxicitate cauzată de oxigenoterapie, edem non cardiac generat de o reacție leukoaglutinantă, neoplasm, pneumonie de aspirație, sindrom de detresă respiratorie la adulți, hemoragie alveolară, reacție secundară expunerii la radioterapie, etc.

Bolile imunodeficienței (IMD) cresc susceptibilitatea la **infecții**. Elementele care sugerează existența unei IMD sunt date de caracterul infecțiilor*: recurente*, severe, cu tendință la *cronicizare* sau complicații, *rezistente la tratament* sau cu recăderi după un tratament bine condus, produse de *microorganisme rare* (*Pneumocystis, Toxoplasma, Nocardia*). Alte elemente care se mai pot întâlni: leziuni cutanate (negi, piodermite), alopecie, gingivită recurentă, periodontită, ulcerații orale, candidoze orale severe.

Așadar, manifestările respiratorii ale IMD sunt în principal de origine infecțioasă (pneumonii bacteriene recurente, supurații bronșice și infecții ale căilor respiratorii superioare). Totuși, până la 25% din complicațiile pulmonare la acești pacienți sunt neinfecțioase.

În mod clasic, majoritatea tulburărilor respiratorii la pacienţii neutropenici sunt cauzate de infecţii bacteriene sau fungice, cu evoluţie spre pneumonie sau ARDS cauzat de sepsis.
Reamintim că trebuie cunoscute şi existenţa altor manifestări precum: edemul pulmonar, infiltrarea cu blaşti sau leucostaza, proteinoza alveolară rezultată din defecte ale macrofagelor (în special în cazurile de tulburare mieloidă), hemoragia alveolară, etc. Rar, dar posibil, se pot constitui leziuni pulmonare datorate unor medicamente (amfotericina B lipozomală, citozina arabinosida sau acidul retinoic). Exemplificând cele de mai sus, iată cum o boală de bază ca leucemia, este capabilă să amorseze variate procese patologice: infecţii, infiltrarea leucemică a parenchimului pulmonar, efecte adverse medicamentoase, hemoragie alveolară, leucostază, pneumonopatie prin liza celulelor leucemice, reacţie hiperleucocitară, proteinoză alveolară.

La pacienţii neutropenici infecţia duce rapid la şoc septic, ARDS şi moarte în absenţa tratamentului antibiotic. Din acest motiv ghidurile, recomandă ca tratamentul empiric cu antibiotice să fie început imediat în cazuri de febră, cu sau fără simptome respiratorii, indiferent de rezultatul radiografiei toracice. Se pot efectua aspirarea bronşică, aspiratul bronşic protejat sau lavajul alveolo-bronşiolar, dar aceastea nu trebuie să întârzie niciodată administrarea de antibiotice.

Se va avea în vedere că din cauza absenţei neutrofilelor, datele clinice şi radiologice sunt frecvent absente sau nespecifice/atipice, iar alegerea antibioticului se bazează pe datele epidemiologice. Atenţie însă că folosirea frecventă a antibioticelor poate masca prezenţa unei IMD şi întârzia suspiciunea acestei dereglări.

Ca şi în cazul bolilor respiratorii survenite la pacienţii neutropenici, gama de cauze posibile la cei fără neutropenie este foarte largă, dar care poate fi sistematizată în 4 categorii principale: pneumonie, localizarea specifică a bolii de bază, pneumonită indusă de medicamente sau radiaţii şi edem pulmonar.

În mod practic, confruntarea cu o leziune cavitară trebuie să ridice suspiciunea de: abces pulmonar (multe, diferite microorganisme), tuberculoză, infarct pulmonar *(Aspergillus)*, limfom (*Staphylococcus aureus* sau nonbacteremic), granulomatoză Wegener *(Cryptococcus)*, etc.

Localizarea intratoracică atinge, nu rareori, şi compartimentul pleural, unde frecvenţa cu care apare poate sugera anumite etiologii, care sunt redate în tabelul 2.

Tabel 2. Cauzele de efuziune pleurală la o gazdă cu imunitatea compromisă.

Frecvente (comune)	**Mai puţin frecvente**	**Rare**
Insuficienţă cardiacă congestivă; **Embol sau infarct pulmonar;** **Pneumonie bacteriană, inclusiv cea cauzată de Legionella;** **Tuberculoză.**	Patologie medicamentoasă; Nocardia; Boala grefă contra gazdă.	Pneumocystis; Citomegalovirus; Herpesvirus; Boală fungică invazivă (aspergiloză).

Tabelul 3 reprezintă o tentativă de sistematizare în funcţie de manifestări şi rapiditatea evoluţiei, a multitudinii de entităţi posibile să se dezvolte pe un teren imunodeprimat.

Tabel 3. Manifestările şi evoluția entităților posibil asociate la pacienții cu teren imunodeprimat.

Entități patologice	**Evoluție**	**Manifestări**
Edem pulmonar Boală pulmonară de bază (subjacentă)* Pneumonie medicamentoasă**	Lentă	Fără febră, sau febră uşoară; Opacități difuze.
Pneumonie cu germeni oportuniști Pneumonie medicamentoasă** (methotrexat) Vasculită Colagenoză	Rapidă	Febră; Opacități difuze; Fără determinări extrapulmonare (pneumocistis carinii); Determinări extrapulmonare (sugerează cytomegalovirus, cryptococcus, toxoplasma, tuberculoza).
Pneumonie bacteriană Sepsis ARDS	Rapidă	Febră. Condensări, opacități difuze ± Hemoculturi pozitive Criteriile Berlin (clinic, radiologic, PaO2/FiO2 < 300 mmHg)
Micoze Legioneloză Vasculite Infarcte pulmonare	Rapidă-moderată	Febră; Noduli; Infiltrate rotunde; Diseminare nodulară şi/sau cavitare.
Mycobacteria spp, *Nocardia* spp, *Rhodococcus equi*, Pneumonie organizată Tumoră	Lentă	Infiltrate pulmonare focale care nu răspund la antibiotice.

*boală collagen-vasculară, malignitate hematologică, tumori solide - situații care ar fi răspunzătoare de circa 23% din cazuri; **pneumonita medicamentoasă (13% din cazuri) ar apare în principal la pacienții tratați pentru malignitate hematologică sau tumoră solidă.

Deşi încercările de a defini situații de referință, precum cele expuse în tabelul 3, sunt de interes practic, trebuie să fim conştienți de faptul că:

- orice agent patogen este susceptibil să producă o varietate de modificări radiologice;
- tuberculoza poate fi cauza oricărei situații clinice şi radiologice;
- adesea, la o gazdă imunocompromisă se pot asocia diferite cauze patogene.

Din aceste motive fibro-bronhoscopia (cu ansă protejată) şi lavajul bronho-alveolar (LBA) rămân examenele cardinale pentru un diagnostic definitiv al infecției pulmonare.

2. <u>Examenul expectorației şi al prelevărilor naso-faringiene</u>

Expectorația spontană sau indusă, valorificată prin examenele microscopice, culturi şi/sau PCR este capabilă de a identifica bacterii, viruşi sau fungi. În acelaşi timp, uneori, este dificil de a departaja între o colonizare sau o infecție reală. Prezența co-patogenilor complică şi mai mult interpretarea.

Alte examene:

- Hemoculturi;
- Procalcitonină;
- PCR, RFC virusuri;
- Antigenuria (pentru *Streptococul pneumonia*, *Legionella pneumophila*);
- Analize sanguine curente: hemoleucogramă, teste hapatice, renale, glicemie etc.

3. Fibro(endoscopia) bronșică

Fibroscopia bronșică cu recoltarea LBA reprezintă examenul de referință (”cornerstone”) pentru explorarea pneumopatiilor infecțioase la pacientul imunodeprimat. LBA permite izolarea bacteriilor, fungilor, virusurilor, dar și a eventualelor celule neoplazice. Rezultatul culturilor microbilor cât și identificarea lor prin PCR, trebuie interpretate cu prudență deoarece pot induce în eroare clinicianul. De exemplu, la pacienții cu SIDA pot fi găsite diferite specii de Candida, siderofage sau citomegalovirus, chiar dacă aceștia nu sunt responsabili pentru boala respiratorie.

LBA este util pentru diagnosticarea:

- pacienților cu *pneumonie extinsă* în ciuda terapiei empirice recomandate, chiar și după adăugarea de vancomicină și amfotericină B;
- pacienți cu *pneumonie nerezolvată*, chiar și după remiterea neutropeniei;
- pacienți cu un *defect imunitar suplimentar*, altul decât neutropenia și/sau cu *date clinice neobișnuite*.

4. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT)

Specificitatea interpretării HRCT poate fi îmbunătățită semnificativ prin corelare cu cadrul clinic actual, cu istoria infecțiilor și cu componența tratamentului medicamentos.

HRCT la pacientul imunodeprimat non-SIDA are indicații numeroase, dar care pot fi restrânse în 3 tipuri de circumstanțe:

- la pacienții cu simptome respiratorii sau febră inexplicabilă și cu o radiografie toracică normală;
- la cei cu descoperiri radiografice confuze/atipice, inițial sau în cursul bolii;
- la pacienții la care urmează să se efectueze o biopsie pulmonară, orientând spre alegerea tipului de tehnică și locul optim de biopsie.

Infecțiile pot genera multiple feluri de leziuni histopatologice în funcție de germenele implicat și reactivitatea tisulară: infiltrativ-inflamatorii, supurative, necrotic-cavitare, fibrogene, localizate parenchimatos sau extinse pleural ori propagate extratoracic. Durata și intensitatea imunodepresiei modulează patternul radiologic. Aceste leziuni se pot însă suprapune pe leziuni pulmonare vechi (insuficiență cardiacă, atelectazie, fibro-scleroze retractile, bronșiectazii revărsate pleurale) sau să antreneze procese nespecifice (decompensări cardiace, embolii/infarcte pulmonare); participarea reacțiilor adverse medicamentoase (edem pulmonar, pattern de hipersensibilitate sau cardiotoxicitate generatoare de insuficiență cardiacă) trebuie și ea avută în considerare. Evenimentele pulmonare expuse, pot imita sau masca o infecție pulmonară. Acest conglomerat de factori fac ca expresia radiologică să fie adesea nespecifică, întâlnind o gamă extrem de largă de configurații radiologice: noduli, miliare, infiltrate, condensări, cavități, pleurezii, ”tree-in-bud”, ”sticlă mată”, semnul halo, ”crazy paving”, reticulații, etc. De regulă ne confruntăm cu o combinație de imagini în continuă remaniere.

5. Biopsia pulmonară

Recurgerea la biopsia pulmonară este considerată a doua procedură de diagnostic în cazurile în care examinarea bronhoscopică cu LBA nu a precizat diagnosticul. La pacienții cu noduli pulmonari periferici, utilitatea biopsiei percutane ghidată CT sau a biopsiei videotoracoscopice a fost clar demonstrată. Discuția actuală se referă în principal la valorificarea biopsiei transbronșice (TBB) și a biopsiei chirurgicale deschise. Performanța specimenelor TBB a fost deosebit de clară în cazurile de tuberculoză, pneumonie fungică și localizarea pulmonară a tumorilor maligne hematologice. Se recomandă ca, după o procedură negativă de primă linie (incluzând LBA), un al doilea LBA efectuat la locul celei mai mari anomalii să se combine cu TBB; aceasta ar permite un diagnostic definitiv în 90% din cazurile cu noduli sau infiltrate focale.

În prezent, strategia de diagnostic presupune următorii paşi:

- bronhoscopia cu LBA este indicată ca procedură de primă linie în toate cazurile, cu excepţia cazului în care există suspiciunea de embolie, edem sau pneumonie bacteriană obişnuită;
- în absenţa unui diagnostic, biopsia pulmonară este indicată ca a doua procedură de linie; totuşi, alegerea între repetarea bronhoscopiei cu LBA şi TBB, o biopsie percutanată sau o biopsie prin videotoracoscopie, este în funcţie de mărimea anomaliilor;
- dacă astfel de biopsii pulmonare menţionate nu ajută la diagnostic, ar trebui luată în considerare biopsia chirurgicală deschisă. Cu toate acestea, în cazurile de pneumonită probabil indusă de medicamente, pneumonie organizată sau fibroză pulmonară, rămâne dilema dintre tratamentul empiric cu steroizi şi biopsia chirurgicală deschisă.

Situaţii particulare

a. Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV/SIDA)

Se estimează că 38 milioane de persoane trăiau cu HIV la sfârşitul anului 2019. Peste două treimi (25,7 milioane) dintre aceştia trăiesc în Africa.

La nivel de mapamond, în cadrul mortalităţii determinate de infecţii, SIDA se plasează imediat după infecţiile respiratorii şi diaree. Infecţia cu HIV este recunoscută de multă vreme ca un factor imunodeprimant sever, susceptibilă de a angaja nu numai o patologie infecţioasă (înalt predominantă) dar şi tumorală, precum şi alte rare entităţi, după cum este prezentat în tabelul 4.

Tabel 4. Complicaţii pulmonare infecţioase şi non-infecţioase determinate de HIV.

Clasa	Agentul sau mecanismul implicat
Bacterii	*Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, alte bacterii.*
Micobacterii	*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansaii;* *Alte micobacterii.*
Fungi	*Pneumocystis jirovecii (P. carinii), Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum , Coccidiodies immitis, Aspergillus (A. fumigatus), Blastomices dermatitidis, Penicillium marneffei, alţi fungii.*
Viruşi	*Citomegalovirus, alte virusuri.*
Paraziti	*Toxoplasma gondii, alţi paraziţi.*
Tumori	*Sarcomul Kaposi, Limfomul malign Non-Hodgkin, Cancerul bronhopulmonar.*
Altele	*BPOC, Astm, Pneumopatie interstitială limfatică, Pneumopatie interstiţială nespecifică, Hipertensinea arterială pulmonară, Sarcoidoza, Sindromul inflamator de reconstituire imună după iniţierea de antiretrovirale.*

Simptomele HIV variază în funcţie de stadiul infecţiei. În primele câteva săptămâni după infecţia iniţială, indivizii pot fi asimptomatici sau să prezinte un tablou pseudogripal, incluzând febră, cefalee, erupţii cutanate sau dureri faringiene. În majoritatea cazurilor, indivizii infectaţi dezvoltă anticorpi împotriva HIV în termen de 28 de zile după infectare. În acest timp, pacienţii experimentează aşa-numita perioadă de „fereastră" - când anticorpii HIV nu au fost produşi la niveluri suficient de ridicate pentru a fi detectaţi prin teste standard, dar indivizii sunt contagioşi. Pe măsură ce infecţia alterează progresiv sistemul imunitar, pacienţii pot dezvolta alte semne şi simptome, cum ar fi adenomegalie, pierdere în greutate, febră, diaree şi tuse. Fără tratament, pacienţii vor evolua spre dezvoltarea de boli grave: tuberculoză, meningita criptococică, infecţii bacteriene severe/septicemie, cancere/limfoame (tabelul 4).

Principalii *factori de risc* sunt: tabagismul, alcoolismul, alte toxicomanii asociate, vârsta peste 65 ani și un nivel CD4 sub 500/mm3.

Analizele uzuale și secvența folosirii acestora, sunt cele menționate mai sus la IMD secundare ce survin la bolnavul non-HIV/SIDA (examenul expectorației spontane sau induse, hemoculturi, endoscopie bronșică cu lavaj, puncție transbronșică/transtoracică, etc).

La un pacient seropozitiv pentru HIV agentul patogen incriminat cel mai probabil în caz de pneumonie, depinde de gradul de imunodepresie (Tabelul 5).

Tabel 5. Patologii respiratorii asociate infecției cu HIV în funcție de numărul de limfocite T CD4.

Limfocite T CD4$^+$ circulante/mm^3	**> 400**	**200 – 400**	**100 – 200**	**50 – 100**	**< 50**
Alveolită limfocitară	+	+	+	+	+
Infecție cu piogeni	+	++	+	+	+
Tuberculoză	+/-	+	+	+/-	+/-
Maladia Kaposi		+/-	+	+	+
Pneumocystoză			++	+	+
Toxoplasmoză/Criptococoză			+/-	+	+
Aspergiloză				+/-	+
Mycobact. atipice/ Citomegalovirus				+/-	+

S. pneumoniae, urmat de *Haemophillus influenzae* reprezintă germenii cei mai frecvenți implicați în producerea pneumoniilor bacteriene. Subliniem încă odată că, suspiciunea de pneumonie bacteriană impune instituirea de urgență a unei antibioterapii empirice.

Trebuie luată în considerare o pneumocystoză la un bolnav HIV pozitiv, în fața unui tablou clinic subacut ce evoluează de mai multe săptămâni cu febră, dispnee ce se accentuiază progresiv, tuse, mai ales dacă nivelul LyT CD4 este sub 200/mm3. Tomografia computerizată toracică relevă arii de sticlă mată, uneori asociate și cu imagini chistice. Cum *Pneumocystis jiroveci* nu poate fi cultivat, examenul microscopic prin imunofluorescență din eșantionul de spută sau LBA (sensibilitate 98%) poate revela formele chistice sau trofice. Tratamentul face referire expresă la trimethoprime/sulfamethoxazole (administrat IV în formele acute grave sau oral în formele moderate). Tratamentul alternativ constă în administrarea de pentamidină, dapsone, atovaquone.

Tuberculoza rămâne prima cauză de mortalitate la pacienții imunodeprimați infectați cu HIV. Tabloul clinic asociază adesea manifestări extrapulmonare sau forme diseminate paralel cu avansarea gradului de imunodepresie. Atingerea pulmonară este și ea atipică, formele cavitare fiind mai rar prezente, sau chiar putem întâlni în 22% din cazuri un aspect normal. Ghidurile recomandă aceleași scheme de chimioterapie antituberculoasă ca și la bolnavii seronegativi.

Evident că *tratamentul de fond îl constituie medicația (triplă) antiretrovirală* conform ghidurilor în vigoare.

Odată cu creșterea accesului la prevenirea, diagnosticarea, tratamentul și îngrijirea eficientă a HIV, inclusiv pentru infecțiile oportuniste, infecția cu HIV a devenit o stare de boală cronică gestionabilă, permițând persoanelor care trăiesc cu HIV să ducă o viață lungă și relativ ”sănătoasă”.

b. Aspergiloza pulmonară

Aspergiloza este o boală micotică cauzată de speciile *Aspergillus* (peste 200), de obicei *Aspergillus fumigatus.* Aspergiloza pulmonară poate fi împărțită în 5 categorii:

- aspergiloză *saprofită* (aspergilom);
- reacție de *hipersensibilitate* (aspergiloză bronho-pulmonară alergică);
- aspergiloză *semiinvazivă* (necrotizantă cronică);
- aspergiloză invazivă *a căilor respiratorii* (trahee-bronșită acută, bronșiolită, bronhopneumonie, aspergiloză bronhopulmonară obstructivă);
- aspergiloză *pulmonară invazivă* (API) – generată de Aspergillus terreus

Aspergiloza pulmonară invazivă (API) este o boală care pune viața în pericol şi care apare în general la gazde cu imunitate deficitară. Diagnosticul API este deosebit de problematic; detectarea *Aspergillus* în culturile din aspiratul endotraheal se observă până la 2% din pacienții din ATI ventilați mecanic şi lansează o dilemă, deoarece poate reprezenta mai degrabă colonizarea decât infecția. De aceea, conform definițiilor revizuite ale grupului de studiu al Organizației Europene pentru Cercetarea şi Tratamentul Cancerului/Micozelor (EORTC/MSG) pentru boala fungică invazivă (EORTC/MSG), API este clasificată în forme fungice invazive certe (dovedite), probabile şi posibile. Un diagnostic cert necesită dovezi histopatologice ale invaziei fungice. Un diagnostic de API probabilă se bazează pe prezența unei combinații de factori ce țin de gazdă, caracteristici clinice şi micologie pozitivă. Un diagnostic al API posibilă se face în prezența factorilor gazdă şi a trăsăturilor clinice, dar în absența sau cu criterii micologice negative. Cazurile care nu intră în niciuna dintre aceste trei categorii sunt considerate neclasificabile.

Criteriile EORTC/MSC pentru diagnosticul aspergilozei pulmonare invazive:

API certă (dovedită): Biopsie/aspirat bioptic pulmonar pozitiv (examinat histologic, citologic sau microscopic direct): hife prezente + țesut înconjurător degradat; culturi pozitive din eşantionul biopsiat.

API probabilă (cel puțin 1 criteriu ”teren” + 1 criteriu clinic + 1 criteriu micologic):

1. Factori ce țin de teren (unul din următorii):
   - PMN < 500 mm3, pentru mai mult de 10 zile;
   - Alografă de celule stem hematopoietice;
   - Corticoterapie > 3 săptămâni, în cele 3 luni precedente, cu o doză minimă 0,3 mg/kgc prednison sau echivalent;
   - Tratament imunosupresor acționând pe Lymfocitele T (cyclosporină, anti-TNF) în cele 3 luni precedente;
   - Deficit imunitar sever congenital.
2. Criterii clinice (cel puțin unul din cele 3 semne radiologice pe CT):
   - Nodul bine circumscris cu sau fără semnul haloului*;
   - Semilună gazoasă;
   - Cavitate.
3. Criterii micologice (unul din următoarele):
   - Test direct (citologie, microscopie directă sau cultură) din spută, LBA, periaj bronşic, indicând prezența de Aspergillus;
   - Antigen galactomanan pozitiv în sânge, ser sau LBA.

API posibilă: cel puțin 1 criteriu ”teren” + 1 criteriu clinic, dar în absența sau a unui rezultat micologic negativ.

**Semnul haloului* este reprezentarea radiologică a infarctului pulmonar care urmează angioinvaziei prin hife. Nodulul reprezintă necroza de coagulare, iar haloul este edemul şi hemoragia care înconjoară zona de infarct.

Evoluția API, atât la neutropenici cât şi la non-neutropenici, se desfăşoară în două faze: prima are loc în compartimentul bronho-alveolar, iar a doua este stadiul angio-invaziv. În prima fază are loc o inflamație ce afectează bronhiile şi alveolele, iar în a doua are loc pasajul angioinvaziv rezultând ulterior infarctele pulmonare. Trebuie să ştim că la neutropenici trecerea în faza de angioinvazie se poate consuma în timp de ore, spre deoasebire de pacienții non-neutropenici unde durata este de zile. Neutrofilele sunt elemente cheie pentru a limita invazia sporilor în sânge. Prin urmare, cu cât gazda este mai intens neutropenică, cu atât este mai rapidă şi mai probabilă angioinvazia, ceea ce face ca faza bronhoalveolară timpurie să fie foarte scurtă (ore). Deoarece faza bronhoalveolară este suficient de lungă la bolnavii non-neutropenici, o proporție mai mare din acești pacienți au culturi pozitive a secrețiilor respiratorii; în cadrul pacienților neutropenici o proporție mai mare au testul galactomanan seric pozitiv, ca principal criteriu micologic pentru diagnostic. *Determinarea galactomananului seric şi o scanare CT toracică precoce la pacienții*

neutropenici, poate permite diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive (API) atunci când există o încărcătură mică a fungilor, înainte de apariția semnului halo, și astfel se poate preveni apariția infarctului pulmonar. Această fază nu este, de obicei, recunoscută de medici, deoarece API este diagnosticată doar când apare semnul halo. Faza bronhoalveolară a API a fost descrisă la pacienții non-neutropenici și prezintă diferite modificări radiologice „nespecifice", incluzând zone de consolidare peribronșică, opacități micronodulare centrilobulare (< 1 cm), "sticlă mată", imagini "tree in bud" și arii focale de bronșiectazie (Figura 1).

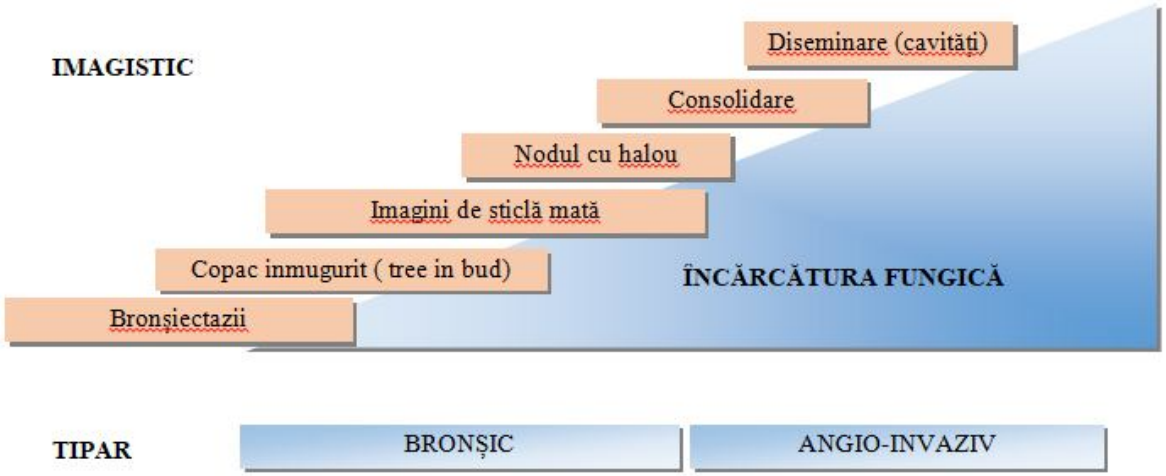


Figura 1. Evoluția clinică a aspergillozei pulmonare invazive.

De aceea clinicianul ar trebui să fie capabil să recunoască API înainte de apariția semnului halo.

Încărcătura fungică poate influența evoluția API, tratamentul fiind cu atât mai ineficient cu cât încărcătura fungică crește.

Aspergiloza care complică infecția gripală severă a fost din ce în ce mai depistată la nivel mondial. Recent, s-a mai adăugat (85 de cazuri fiind descrise până în octombrie 2020) aspergiloza pulmonară asociată bolii coronavirusului = CAPA (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis). Sindroamele aspergilozei pulmonare care complică însă infecțiile virale severe sunt distincte de aspergiloza invazivă clasică, care este recunoscută cel mai frecvent la persoanele cu neutropenie și la alte persoane imunodeprimate. Frecvența CAPA nu este cunoscută, dar variază între < 5% și > 30% în diferite serii de cazuri. Posibilitatea colonizării, mai degrabă decât a bolilor invasive, este cel mai important factor de confuzie. Marea majoritate a pacienților cu CAPA nu au avut niciunul dintre factorii de risc clasici ai gazdei, cum ar fi imunosupresia de la transplantul de organe sau neutropenia, deși o proporție semnificativă (46%) a primit corticosteroizi. Vârsta, comorbiditățile pulmonare și sexul masculin au fost asociate cu o mortalitate mai mare. Pacienții tratați cu voriconazol au avut o rată de mortalitate mai scăzută numeric. Trebuie suspicionată CAPA la pacienții cu boală critică cu COVID-19 care nu se ameliorează, chiar și la cei care nu îndeplinesc criteriile clasice de gazdă pentru micozele invazive, mai ales dacă primesc corticosteroizi. Așadar, ar fi vorba de o aspergiloză care complică cazurile severe de COVID-19.

Opțiunile actuale de tratament utilizează diferiți compuși azolici (voriconazole, itraconasole, posaconazole), formulări lipidice de AmB și echinocandine (caspofungină, micafungină). Conform ghidurilor actuale de tratament, voriconazolul i.v sau oral este recomandat pentru majoritatea pacienților cu aspergiloză invazivă. Pacienții refractari la sau cu intoleranță la voriconazol, pot fi tratați cu L-AmB liposomală ca agent alternativ principal.

Bibliografie:

1. WHO - HIV/AIDS 30 nov. 2020.
2. Apostolopoulou Anna et al., Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature., Diagnostics 2020.
3. Amir Arastehfar et al., COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)—From Immunology to Treatment., J. Fungi 2020.
4. S.K. Bajaj, B. Tombach ., Respiratory infections in immunocompromised patients: Lung findings using chest computed tomography., Radiology of Infectious Diseases 4 (2017) 29-37.
5. Rosenow E. C. et al., Pulmonary disease in the immunocompromised host., Mayo Clin Proc, 60:473-487, 1985.
6. Wilson Walter et al., Pulmonary disease in the immunocompromised host., Mayo Clin Proc, 60:610-631, 1985.
7. Blanc F.X., Pathologies infectieuse pulmonaire du sujet adult infecte par le HIV, Pneumologie – Le livre de l'interne, 2^{e}edition., 2014.
8. Donnelly J. Peter et al., Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses., Clinical Infectious Diseases., 2020.
9. Stijn I. Blot et al., A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients., Am J Respir Crit Care Med , 2012.
10. Marcio Nucci et al., Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome., Haematologica, 2013.
11. Charles Mayaud, Jacques Cadranel., A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host., Thorax 2000;55:511–517.
12. Mayaud C et al., Manifestations respiratoires au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine., Le manuel du resident – Pneumologie, - edition Tsunami., 2009.

17. BRONŞIECTAZIILE, NON FIBROZĂ CHISTICĂ

Voicu Tudorache, Cosmin Ţiplea

1. Definiţie

Bronşiectazia este o dilatare permanentă şi evolutivă a uneia sau mai multor bronhii de calibru mediu (subsegmentare). În acest proces sunt implicate infecţiile, inflamaţia, respectiv repararea vicioasă a mucoasei bronşice, care determină leziuni la nivelul aparatului muco-ciliar cu distrugerea ulterioară a peretelui bronşic.

Capitolul de faţă va descrie bronşiectaziile care apar în afara fibrozei chistice (bronşiectazii non-fibroză chistică - BnFC), deoarece studiile clinice randomizate şi experienţa clinică au demonstrat că evoluţia clinică, prognosticul şi mai ales răspunsul la tratament, sunt diferite în fibroza chistică (FC) faţă de restul bronşiectaziilor.

2. Epidemiologie

Prevalenţa exactă a BnFC nu este cunoscută, înregistrându-se o incidenţă în creştere, în special la persoanele vârstnice şi femei, conform datelor raportate în registrele naţionale din Germania şi Marea Britanie, conform registrului European EMBARC. În Statele Unite frecvenţa raportată este de 52 /100000, cu o creştere de 8,7% în perioada 2000-2007.

Pâna nu demult considerate o boala rară, creşterea gradului de conştientizare a bolii, precum şi utilizarea tot mai largă a tomografiei computerizate de înalta rezoluţie (HRCT), au dus la creşterea ratei de diagnostic şi implicit a prevalenţei bolii.

3. Morfopatologie

Mecanismul cel mai acceptat al apariţiei şi dezvoltării BnFC a fost descris de Cole, în care infecţia, inflamaţia căilor respiratorii şi leziunile pulmonare, alcătuiesc un „ciclu vicios". Acest ciclul se declanşează atunci când sistemul de apărare al plămânilor este compromis şi clearance-ul mucociliar este afectat prin infecţii, aspiraţie de suc gastric, inhalare de gaze toxice, inflamaţie locală sau sistemică, defecte congenitale. Afectarea clearance-ul mucociliar creează condiţii optime pentru acumularea de secreţii şi staza lor, inducând recrutarea neutrofilelor şi a altor celule inflamatorii, care la rândul lor vor elibera citokine/chemokine, proteaze şi peptide antimicrobiene. Acestea se combină stimulând şi mai mult secreţia mucusului, scăzând capacitatea bactericidă, amorsând remodelarea bronşică şi alterând şi mai mult funcţia ciliară; se constituie astfel substratul pentru colonizarea şi infecţia ulterioară, care la rândul ei va „închide ciclul" prin exacerbarea secundară a inflamaţiei. Inflamaţia în lumenul căilor respiratorii este predominant mediată de neutrofile, care secretă elastaza şi mieloperoxidaza, citokinele proinflamatorii CXCL-8 (IL-8), TNF-a, IL-1b, leucotriena B4 etc.

Elastaza neutrofilică este o proteină serică capabilă să degradeze matricea şi proteinele extracelulare, distrugând parenchimul pulmonar şi pereţii căilor respiratorii. Prin efectele proinflamatorii şi de stimulare a secreţiei de mucus, elastaza neutofilică produce distrugerea parenchimului pulmonar prin proteoliză, influenţând astfel progresia bolii.

Myeloperoxidaza se corelează cu culoarea sputei, această proteină este în principal responsabilă pentru culoarea verde, caracteristică, a sputei din bronşiectazie. A fost demonstrat un paralelism între activitatea totală a proteazelor şi severitatea bolii, sugerând faptul că culoarea sputei rămâne un indicator foarte util pentru infecţia activă a căilor respiratorii.

Din punct de vedere histologic se poate observa dilataţia bronşică cu pereţii bronşici îngroşaţi, cu edem, inflamaţie, impact mucoid şi neovascularizaţie. Peribronşiectatic apar fenomene de distrugere a interstiţiului şi a alveolelor, fibroză, emfizem.

4. Etiologie

Etiologia bronşiectaziilor recunoaşte o multitudine de factori. În tabelul nr.1 sunt prezentaţi principalii agenţi implicaţi în etiologia BnFC.

Tabel 1. Principalii agenţi implicaţi în etiologia bronşiectaziilor non-fibroza chistică

Categorii etiologice	**Exemple**
Idiopatice (32-66%)	-
Infecţii (20-40%)	Bacteriene (ex. Pseudomonas, Staphilococcus, Haemophilus) Micobacterii (tuberculoase şi netuberculoase) Virale (adenovirus, virus gripal, rujeolic)
Imunodeficienţe (5%)	*Primare*: hipogamaglobulinemie (incluzând deficienţa subclasei IgG), boli cronice granulomatoase, deficienţe ale complementului *Secundare*: HIV, tratamente cu imunosupresoare
Obstrucţia bronşiilor	Compresiune extrinsecă (ganglioni, tumoră) Corp străin aspirat sau intrinsec (bronholitiază) Neoplasm (leziune endobronşică) Impact mucos (aspergiloză bronhopulmonară alergică) Postoperator
Boli ale ţesutului conjunctiv (conectivite) (1-10%)	Poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sdr. Sjögren, policondrită recidivantă, boli inflamatorii intestinale
Boli sau defecte structurale congenitale (cu excepţia fibrozei chistice) (1-2%)	Deficienţă de α1-antitripsină Defecte ale cililor (sdr. Kartagener), diskinezia ciliară primară Sdr. unghiilor galbene, deficienţa congenitală a cartilagiilor bronşice, traheobronhomegalie congenitală (sdr. Mounier-Kuhn)
Inhalare de substanţe toxice	Amoniac, clor, NO_2
Diverse	Asociate BPOC, aspergilozei bronhopulmonare alergice, bronşiectaziilor de tracţiune (în boli interstiţiale), post-transplant

5. Manifestări clinice

Simptomatologia clinică a pacienţilor cu boală bronşiectazică este sugestivă şi foarte variabilă, de obicei mai crescută în timpul puseelor de acutizare infecţioasă.

Tusea este cronică cu expectoraţie muco-purulentă în peste 95% din cazuri. Din punct de vedere cantitativ, sputa are o abundenţă variabilă, putându-se transforma în bronhoree în timpul exacerbărilor. În cazul infecţiilor cu germeni anaerobi apare şi *fetiditatea* sputei. Clasic, sputa colectată în 24 de ore se depune în straturi sero-muco-purulent, muco-purulent şi purulent (la bază). Chestionarul Leicester este un chestionar construit pentru bolnavii cu tuse cronică şi validat şi în broşiectazii. Severitatea tusei apreciată astfel corelează purulenţa sputei, colonizarea bacteriană cronică şi prezenţa bronşiectaziilor imagistic (CT sau HRCT).

Hemoptizia, de abundenţă variabilă, este descrisă la aproape 50% din pacienţi, reprezentând totodată şi un factor de severitate crescut.

Dispneea şi fatigabilitatea sunt prezente în tabloul clinic în proporţie foarte crescută.

Frecvent întalnită la pacienţii cu bronşiectazii este *sinuzita cronică*, manifestată prin prelingerea intermitentă a secreţiilor nazale, până la emisiune purulentă severă. La aceşti pacienţi

se poate regăsi în anamneză un istoric de intervenţii chirurgicale pentru sinuzita recurentă, deviaţii de sept, amigdalectomii.

Hipocratismul digital poate apare în stadiile tardive, de cronicizare a bolii.

Ralurile crepitante şi subcrepitante (pâna la 73% din pacienţi), ronhusurile (44%) şi wheezing-ul (21-34%) sunt principalele semne găsite la examenul fizic pulmonar.

Deşi de cele mai multe ori simptomatologia este sugestivă şi consistentă, există şi cazuri asimptomatice, stabilindu-se prezenţa bronşiectaziilor prin HRCT. Într-un studiu în care s-a efectuat HRCT la 85 de pacienţi fără boală respiratorie cunoscută s-a raportat prezenţa bronşiectaziei (definită ca raport bronho-arterial > 1) la 41% dintre subiecţii cu vârsta peste 65 de ani.

Se suspicionează o exacerbare la o persoană cu bronşiectazii, atunci când apare o agravare/creştere în intensitate, pe parcursul a 48 de ore, a cel puţin 3 dintre simptomele: tuse, creşterea volumului şi/sau a consistenţei expectoraţiei, purulenţa sputei, dispnee, scăderea toleranţei la efort, fatigabilitate, hemoptizie, stare generală influenţată.

6. Investigaţii paraclinice

Laborator: hemoleucogramă, transaminaze, serologie HIV, IgG, IgM, IgA, IgE, electroforeză, VSH, CRP, α1-antitripsină, FR, anticorpi A, B pentru sindrom Sjögren, peptid ciclic citrulinat pentru sclerodermie.

Bacteriologie: spută (colorație Gram) şi 3 eşantioane colorație Ziehl–Nielsen + culturi, teste moleculare (Geneexpert pentru BK). Nu există un consens cu privire la cât de des trebuie efectuată testarea bacteriologică la pacientul „stabil", dar experţii susţin testarea sputei pentru bacteriile patogene la fiecare 6 luni.

Culturile din spută trebuie obţinute la toţi pacienţii cu bronşiectazie. Cele mai frecvente microorganisme izolate iniţial din sputa de la pacienţii cu BnFC sunt bacteriile gram-negative, incluzând Haemophilus influenzae (47%), Ps. aeruginosa (12%) şi Moraxella catarrhalis (8%). O dată cu trecerea timpului, distribuţia bacteriologică se schimbă, Ps. Aeruginosa crescând în frecvenţă. De reţinut, că la 23-27% dintre pacienţi niciun organism nu poate fi izolat. Metodele noi (tehnicile moleculare) de studiere a microbiomului pulmonar au constatat că diversitatea infecţiei căilor aeriene este subestimată, bacteriile anaerobe fiind găsite până la 83% din probele de spută şi că trei entităţi taxonomice: Streptococcaceae, Pseudomonadaceae şi Pasteurellaceae par a fi dominante. Prevalenţa bacteriilor atipice în Europa este < 10%, deşi se pare că există o variaţie geografică largă. *Colonizarea cu Ps. aeruginosa* defineşte un fenotip clinic special de bronşiectazie, asociat cu o creştere de 3 ori a *riscului de deces,* o creştere de aproape 7 ori mai mare a *riscului de internare* în spital, precum şi *înrăutăţirea calităţii vieţii* şi *exacerbări* mai frecvente.

Reamintim că la *aproape toţi pacienţii cu bronşiectazii, căile respiratorii sunt cronic colonizate cu bacterii patogene*, chiar şi la cei stabili din punct de vedere clinic. Este important de ştiut acest lucru deoarece infecţia bronşică cronică se asociază cu reacţii inflamatorii atât locale, cât şi sistemice. Infecţia bronşică cronică poate fi identificată prin producţia cronică de spută, uneori purulentă, adesea asociată cu izolarea unor microorganisme potenţial patogene în culturile repetate din spută, cum ar fi H. influenzae şi Ps. aeruginosa şi se corelează cu declinul funcţiei pulmonare, agravarea stării de sănătate şi creşterea frecvenţei exacerbărilor.

Radiologie. Radiografia toracică este de obicei prima investigaţie folosită pentru evaluarea unui pacient cu simptome respiratorii cronice. Radiografia toracică standard are o sensibilitate moderată (88%) şi o specificitate oarecum slabă (74%) pentru detectarea bronşiectaziilor. Cu toate acestea BnFC moderate-severe pot să se reflecte pe radiografie ca desen pulmonar accentuat, deformat, pereţi bronşici îngroşati, „şine de tramvai", umbre chistice cu nivel de lichid, opacităţi inelare sau chiar imagine normală. Examenul bronhografic mai prezintă doar interes istoric.

Din punct de vedere imagistic, bronşiectazia este identificată cel mai uşor şi acurat prin HRCT a toracelui, care este actual considerată ca şi standard de aur în diagnosticarea/confirmarea bronşiectaziei, avînd o sensibilitate de 96% şi o specificitate de 93%. La orice nivel, diametrul bronhiilor trebuie să fie mai mare decât vasul de sânge adiacent (raport bronho-arterial > 1); raportul bronho-arterial creşte odată cu vârsta şi fumatul. Alte caracteristici imagistice care pot însoţi BnFC includ îngroşarea peretelui bronşic, impactul mucos, aspect de „tree in bud" (arbore înmugurit), zone de aer captiv (care apar mai transparente), mozaicism şi emfizem (figurile 1, 2, 3). De exemplu, impactul mucos evidenţiat prin opacităţi tubulare alcătuind semnul „deget în mănuşă", apare mai frecvent în aspergiloza bronhopulmonară alergică, localizat predominant în căile respiratorii mari, şi în fibroza chistică localizat predominant în lobii superiori. Bronşiectaziile din micobacteriozele atipice se cantonează preferenţial în lobul mediu pe dreapta şi în lingulă pe stânga. La pacienţii cu un corp străin, o tumoră sau o compresiune extrinsecă, bronşiectazia este limitată la o anumită zonă, spre deosebire de extinderea difuză a bronşiectaziilor, care orientează spre alte condiţii sistemice/etiologii.

În 1950 Reid făcea prima clasificare a bronşiectaziilor: cilindrice (tubulare), varicoase (moniliforme) şi saculare (chistice), observându-se ulterior o corespodenţă a acestora cu expresia clinică: formele cilindrice – manifestări clinice uşoare, formele varicoase – manifestări clinice moderat-severe, formele chistice – manifestări clinice grave.

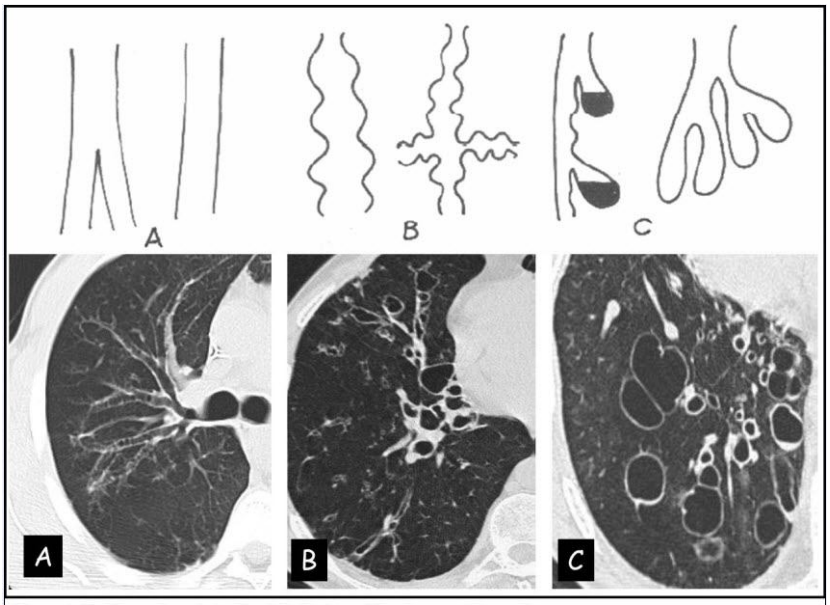


Figura 1. Clasificarea bronşiectaziilor: **(A)** cilindrice, **(B)** varicoase, **(C)** sacciforme

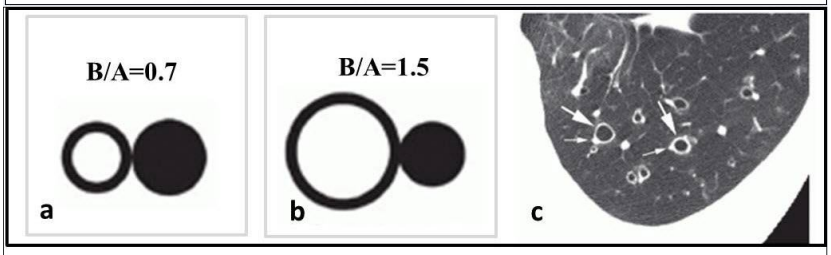


Figura 2. Axul bronhovascular: **(a)** raportul subunitar - normal , **(b)** raportul supraunitar – de tip bronşiectatic, **(c)** aspectul tomografic caracteristic în "inel în pecete" al bronsiectaziilor (sageata albă mare indică bronşia şi sageta albă mică indică artera de însoţinere).

Figura 1. Modele clasice curente de bronşiectazii: cilindrice (A), varicoase (B), chistice (C)

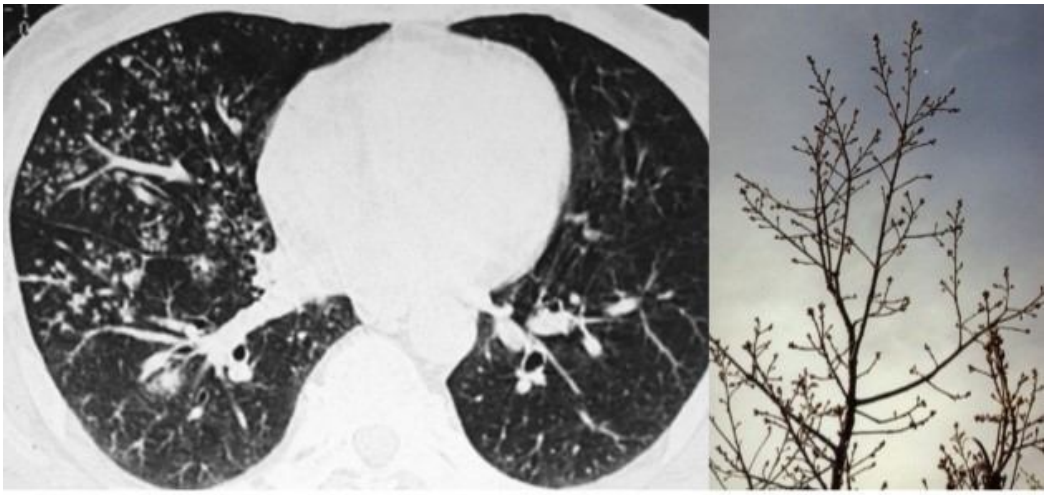


Figura 2 Aspect tomografic de *"tree-in bud"* (arbore înmugurit)

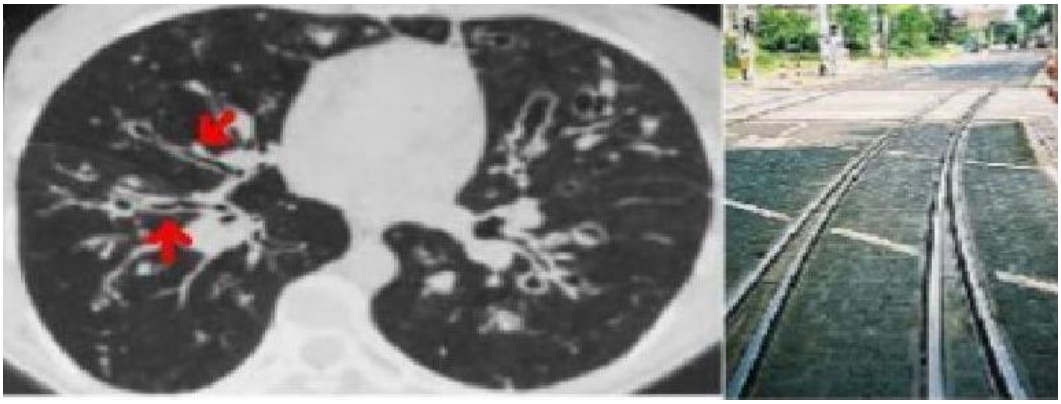


Figura 3. Aspect tomografic de "şine de tramvai" (bronşiectazii cilindrice)

Explorările funcționale respiratorii. Pacienții cu BnFC pot prezenta o disfuncție ventilatorie obstructivă, restrictivă sau valori relativ normale ale spirometriei. Majoritatea pacienților prezintă însă obstrucție ușoară până la moderată a căilor respiratorii, cu un $FEV_1/FVC < 70\%$, împreună cu un $FEV_1 > 50\%$. Răspunsul bronhodilatator semnificativ (o creștere de > 200 ml și 12% a FEV_1 după administrarea beta2 agoniștilor) are loc doar la 22% dintre pacienții cu BnFC. Există o relație clară între FEV_1 și prognostic, deoarece obstrucția ce tinde să devină severă ($FEV_1 < 50\%$) se asociază cu antecedente de infecție sau colonizare cu Pseudomonas, extindere multi-lobară a bolii, un volum mai mare al sputei, cu aspect mai purulent, iar acești pacienți înregistrează cel puțin patru exacerbări pe o perioadă de 2 ani. Declinul rapid al funcției pulmonare în timp a fost de asemenea asociat cu bronșiectaziile mai extinse și îngroșarea peretelui bronșic. Spirometria trebuie efectuată cel puțin o dată pe an la pacienții cu bronșiectazii pentru a urmări evoluția bolii. Dar testarea funcției pulmonare poate ajuta și la detectarea și determinarea severității altor afecțiuni asociate, cum ar fi BPOC, astmul bronșic, boli interstițiale.

Endoscopia bronșică prin recoltarea aspiratului bronșic sau al lavajului bronho-alveolar aduce elemente suplimentare în ceea ce privește diagnosticul și eventuala colonizare bacteriană sau fungică a arborelui bronșic.

7. Diagnostic pozitiv

Boala bronşiectatică presupune atât *dilatarea permanentă a bronşiilor* observabilă pe evaluarea radiologică prin HRCT, cât şi prezenţa unei *simptomatologii caracteristice*: tuse cronică, însoţită de cele mai multe ori (70%) de spută abundentă şi *exacerbări repetate*. Etiologia cuprinde factori multipli şi deseori dificil de determinat, fapt demonstrat de un procent remarcabil de 30-62% forme idiopatice. Trebuie recurs în unele situaţii la explorări suplimentare asa cum sunt cele redate în figura 1. Majoritatea bolnavilor cu bronşiectazie au simptomatologie clinică de intensitate variabilă, mai accentuată în timpul puseurilor de acutizare induse de diferite infecţii. Deoarece grupul de pacienţi cu BnFC este predominant vârstnic, comorbidităţile sunt multiple având o contribuţie importantă la scăderea calităţii vieţii, precipitarea exacerbărilor şi creşterea ratei de mortalitate.

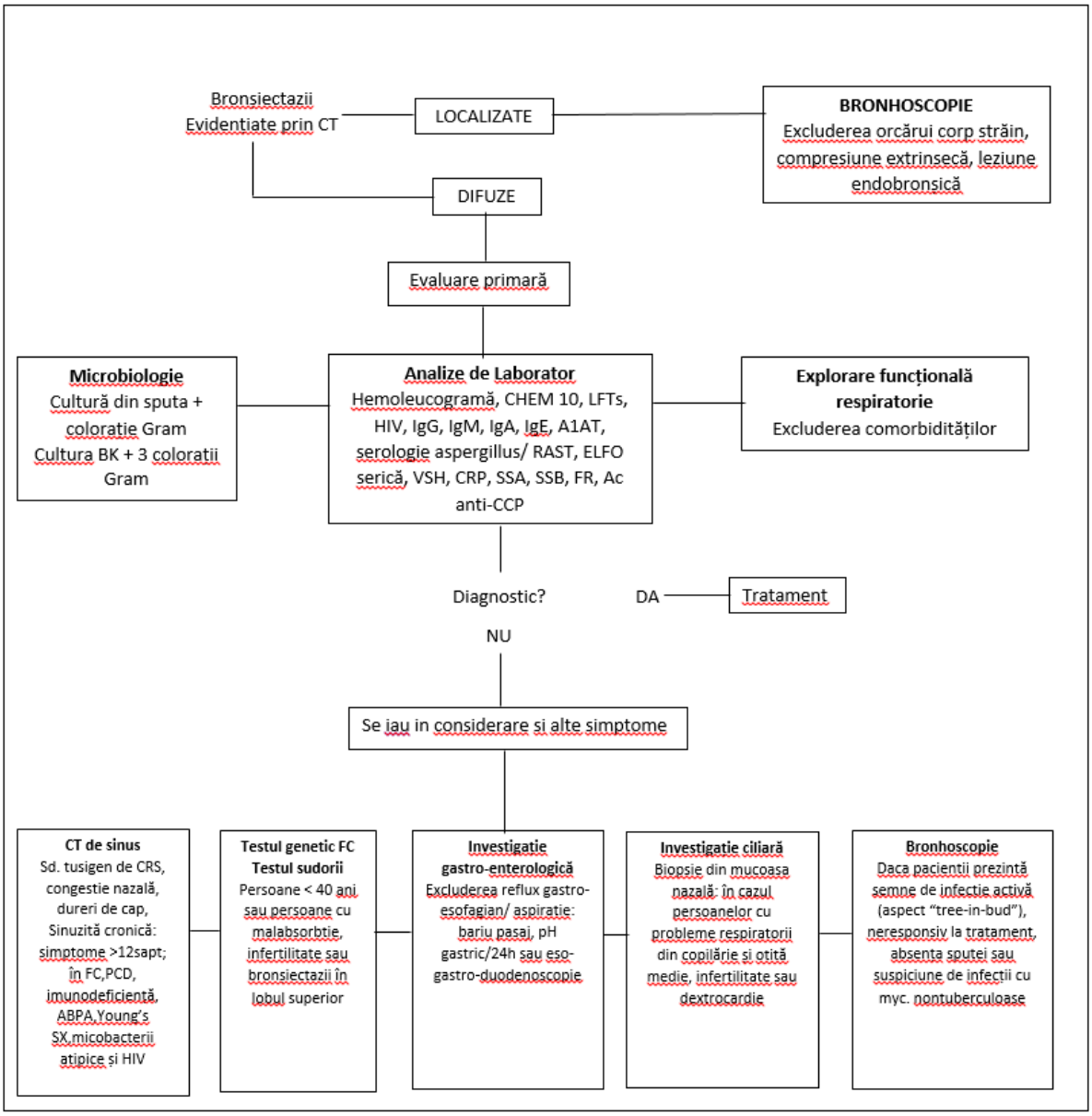


Figura 4. Algoritm diagnostic în bronşiectazii

8. Diagnostic diferențial

Se face cu bronșita cronică, tuberculoza, abcesul pulmonar, BPOC, astmul bronșic, fibroza chistică, aspergiloza bronho-pulmonară alergică (ABPA). Imunodeficiențele se manifestă cu infecții recurente, dar nu întotdeuna sunt prezente bronșiectaziile. Este important să știm că toate aceste stări patologice pot avea și ele un rol cauzal în producerea bronșiectaziei. Din acest motiv, datele clinice și radiologice sunt insuficiente pentru diferențierea lor de bronșiectazie, examinările suplimentare devenind necesare pentru un diagnostic etiologic. În toate cazurile, este necesară examinarea sputei și culturi suplimentare pentru micobacterii și fungi, apelul la explorări funcționale (detecția astmului/BPOC), testul sudorii etc.

9. Situații clinice particulare

În peste 50 % din cazuri etiologia bronșiectaziilor este reprezentată de sindroamele obstructive și infecțioase, astfel desprinzându-se câteva fenotipuri particulare:

a. BCOS (**B**ronchiectasis – **CO**PD **S**yndrome)

Bronșiectazia și BPOC adesea coexistă, cu o prevalență variabilă în rândul populațiilor de studiu (29-57%). Ambele boli partajează mai multe caracteristici fiziopatologice care includ inflamația crescută la nivelul căilor respiratorii, tendința la exacerbări, remodelarea arhitecturii parenchimului pulmonar și colonizarea bacteriană a căilor respiratorii. Bronșiectaziile din BPOC ridică probleme asupra condiționării apariției: în majoritatea cazurilor se consideră că sunt o consecință a BPOC, probabil din cauza „ciclului vicios" al inflamației căilor respiratorii și al infecțiilor repetate, dar bronșiectazia și BPOC pot fi două entități independente (overlap). Diagnosticul prin HRCT indică prezența bronșiectaziei până la 60% dintre pacienții cu BPOC care au $FEV_1 < 50\%$, iar prezența bronhonșiectaziei în BPOC se asociază cu un prognostic mai rău.

b. Bronșiectaziile și astmul bronsic

Asocierea celor două entități patologice a fost semnalată în diverse studii cu o prevalență de 27-42%. La pacientul astmatic, riscul dezvoltării bronșiectaziilor crește proporțional cu severitatea și durata bolii. Din punct de vedere fiziopatologic, există argumente atât pentru situația în care astmul precede apariția bronșiectaziilor, cât și pentru situația mai rară când astmul apare în mod secundar la un pacient cu bronșiectazii (așa numitul "astm satelit"). De aceea, pierderea controlului astmului la un pacient controlat anterior trebuie să ridice suspiciunea acestei asocieri, în lipsa evidențierii altor factori cunoscuți.

c. Bronșiectaziile post tuberculoase.

Tuberculoza este considerată ca fiind cea mai bronșiectaziantă boală și o cauză majoră pentru apariția bronșiectaziilor. Mecanismele de producere a bronșiectaziilor în tuberculoză sunt multiple: efectul necrozant direct al infecției mycobacteriene asupra parenchimului pulmonar și căilor aeriene sau indirect, ca urmare a tracțiunilor exercitate de către leziunile fibroase restante sau pahipleurita retractilă, cât și secundar dezvoltării unor zone de stenoză bronșică, suprainfecțiilor nespecifice repetate sau tulburărilor circulației bronșice. Deși nu pot fi întotdeauna evidențiate pe radiografia standard, la examenul anatomopatologic se poate evidenția prezența dilatațiilor bronșice într-un procent ridicat în zonele învecinate leziunilor restante post-tuberculoase. Din punct de vedere patologic, dilatațiile bronșice sunt localizate predominant în lobii superiori unde au existat leziunile tuberculoase. Datorita acestei localizări particulare, prin efectul gravitațional se realizează un drenaj mai bun al secrețiilor bronșice („bronșiectazii uscate"), conferind o evoluție mai lent progresivă acestui tip de bronșiectazii.

d. Bronșiectaziile din mycobacteriozele non-tuberculoase

Mycobacteriile non-tuberculoase pot fi cultivate adesea la pacienții cu bronșiectazii, deși diferențierea dintre colonizare și infecția activă este dificil de realizat în practică. Este cunoscut faptul că riscul infecției cu mycobacterii non-tuberculoase crește în situația pre-existenței leziunilor

bronşiectazice. De asemenea, s-a constatat că aceste microorganisme, şi în special cele aparţinând complexului Mycobacterium avium, pot fi incriminate ca şi patogeni primari ai dezvoltării şi/sau progresiei bronşiectaziilor, încât în practica medicală devine aproape imposibil de diferenţiat între o infecţie primară care a cauzat bronşiectaziile sau suprainfecţia unor bronşiectazii cu o etiologie diferită.

e. Bronsiectaziile din Fibroza Chistica – face obiectul unui alt capitol

La pacientii cu fibroză chistică au fost descrise îngroşări ale peretelui bronşic, asociate în general cu bronşiectazii de tip chistic, care ocupă predominant lobii superiori. Odată cu evoluţia bolii aceste bronşiectazii au tendinţa de a ocupa întreg plămânul

10. Severitate – Prognostic - Mortalitate

Factori de prognostic sever sunt:

- *Bacteriologic*: colonizare cu *Ps. aeruginosa*, MRSA sau o încărcătură bacteriană mare;
- *Radiologic*: bronşiectazii extinse pe > 3 lobi, formele chistice, îngroşarea pereţilor bronşici, impact mucoid mare, mozaicism, emfizem;
- *Funcţional*: disfuncţie ventilatorie obstructivă, declin rapid al FEV_1, creşterea raportului volum rezidual/capacitate pulmonară totală, reducerea factorului de transfer al monoxidului de carbon;
- *Capacitate de efort/dispnee*: scor dispnee MRC 4-5;
- *Simptomatologie*: volum spută > 25 ml/zi, spută purulentă şi în faza stabilă, tuse severă;
- *Etiologie*: bronşiectazii asociate cu BPOC, cu poliartrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, conectivite, astm şi imunodeficienţe;
- *Exacerbări*: ≥ 3/an, exacerbări severe necesitând spitalizare;
- *Comorbidităţi:* cancere metastazate sau hematologice, BPOC, alterare cognitivă, boală inflamatorie intestinală.

Severitatea bronşiectaziilor se apreciază prin evaluarea multidimensională cu ajutorul scalelor, din care cele mai folosite sunt BSI (Bronchiectasis severity index), BACI (Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index), FACED

Scorul FACED: (**F**EV1, **A**ge, **C**olonisation, **E**xtension, **D**yspnea)

VEMS (> 50% = 0 puncte, ≤ 50% = 2 puncte)

Vârsta (≤ 70 ani = 0 puncte, > 70 ani = 2 puncte)

Colonizare bacteriană cronică – (fără Pseudomonas = 0 puncte, cu Pseudomonas = 1 punct)

Extindere (< 2 lobi = 0 puncte, ≥ 2 lobi = 1 punct)

Dispnee (fără dispnee = 0 puncte, ≥ 2 pe scara MRC = 1 punct)

Gradul de severitate este exprimat astfel: 0-2 puncte formă uşoara, 3-4 puncte formă moderată, iar pentru un scor de 5-7 puncte avem formă severă a bolii.

Scorul BSI include un numar mai mare de parametri, care sunt luaţi în considerare şi oferă în plus o rată de prognostic:

Tabel 2. Scorul BSI (Bronchiectasis severity index)

Criterii/Severitate	0	1	2	3	4	5	6
Varsta	< 50		50-69		70-79		80
IMC kg/m2	≥ 18.5		<18.5				
VEMS %	>80%	50-80%	30-49%	<30%			
Spitalizari in ultimii 2 ani	NU					DA	
Rata exacerbarilor in ultimele 12 luni	0-2		>3				
Dispnee (MRC)	1-3		4	5			
Colonizare microbiana	Fara colonizare	colonizare cronica		P. aeruginosa			
Exindere radiologica	< 3 lobi	>3 lobi					

Scorul final oferă un prognostic privind rata de spitalizare şi mortalitate:

0-4 puncte: - la 1 an mortalitate 0-2,8%, rată spitalizare 0-3,4%

- la 4 ani mortalitate 0-5,3%, rata spitalizare 0-9,2%

5-8 puncte: - la 1 an mortalitate 0,9-4,8%, rată spitalizare 1-7,2%

- la 4 ani mortalitate 4-11,3%, rată spitalizare 9,9-19,4%

> 9 puncte: - la 1 an mortalitate 7,6-10,5%, rată spitalizare 16,7-52,6%

- la 4 ani mortalitate 9,9-29,2%, rată spitalizare 41,2-80,4%

Natura, prevalenţa şi impactul comorbidităţilor asupra severităţii bolii şi predicţia mortalităţii au fost captate în BACI. Exista 81 de comorbidităţi identificate; la 26 dintre acestea durata de supravietuire variază semnificativ între diferitele fenotipuri comorbide. BACI completează BSI în evaluarea severităţii bolii şi predicţia mortalităţii şi împreună pot ghida monitorizarea şi tratamentul personalizat al acestor pacienţi.

11. Evoluţie

Traseul evolutiv al BnFC este foarte variabil. Boala uşoară se caracterizează prin absenţa colonizării bacteriene, exacerbări rare, o extindere radiologică mai redusă şi mai puţine simptome. În timp ce formele severe includ colonizarea cu Ps. aeruginosa, exacerbări frecvente şi severe, dispnee intensa (MRC 3-4), cu afectarea funcţiei pulmonare şi extindere radiologică pe mai mult de 3 lobi (a se vedea cuantificarea prin scalele enumerate mai sus).

12. Complicaţii

Complicatiile infecţioase pot fi de tipul unei infecţii bronşice permanente, pneumonie peribronşiectatică/abces pulmonar, empiem pleural sau diseminări septice la distanţă. Exacerbările se răsfrâng negativ asupra calităţii vieţii pacienţilor, asupra rezultatelor tratamentului pe termen lung, reprezentând de asemenea, un factor major al costurilor de asistenţă medicală asociate cu bronşiectazia.

Complicaţiile hemoragice sunt amorsate de cele mai multe ori de o acutizare infecţioasă. Nu se corelează cu extinderea bronşiectaziilor şi pot fi de amplitudine variată, uneori fiind ameninţătoare de viaţă. În acest ultim caz, se va recurge de urgenţă la embolizarea arterei bronşice.

Insuficienţa respiratorie cronică se instalează pe parcursul multor ani culminând cu cordul pulmonar cronic.

Amiloidoza apare ca un efect secundar supuraţiei cronice şi este sugerată de existenţa hipocratismului digital, constituirea unui sindrom nefrotic şi eventual a unei hepato-splenomegalii.

13. Tratament

Managementul în boala bronşiectatică urmăreşte reducerea simptomelor, îmbunătăţirea calităţii vieţii, reducerea ratei exacerbărilor şi scăderea riscului de complicaţii ulterioare cum ar fi exacerbările severe, colonizarea cronică bacteriană şi declinul funcţiei pulmonare. Având în vedere că pacienţii cu boală bronşiectatică sunt în majoritate persoane în vârstă, cu multiple comorbidităţi, abordarea terapeutică trebuie să fie *multidiscplinară*. Pentru aceasta se vor urmări etapizat şi sistematic mai multe aspecte:

Eliminarea agentului cauzal. Anamneza şi o anchetă etiologică extrem de riguroasă sunt foarte importante, deoarece eficienţa tratamentului poate fi mult influenţată dacă este descoperită o cauza tratabilă. Reamintim că la 32% până la 66% din pacienţi etiologia bronşiectaziei ramâne necunoscută.

Îmbunătăţirea clearance-ului mucociliar şi facilitarea drenajului bronşic, reprezintă intervenţia fundamentală. Volumul excesiv şi vâscozitatea crescută a mucusului pot fi atenuate prin administrarea inhalatorie de agenţi hiperosmolari, tehnici de fizioterapie şi folosirea dispozitivelor de dezancombrare bronşică. Programele de reabilitare pulmonară cresc calitatea vieţii, toleranţa la efort şi durata timpului până la următoarea exacerbare. Agenţii hiperosmolari facilitează clearance-ul mucociliar prin reducerea vâscozităţii mucusului, permiţând astfel o mobilizare mai rapidă şi eficientă. Manitolul inhalat îmbunătăţeşte clearance-ul mucos, cu un efect susţinut acut, cât şi pe 24 de ore, având avantajul că timpul de înjumătăţire în căile respiratorii este mult mai lung decât în cazul celorlalte soluţii hipertonice.

Controlul infecţiei / Exacerbărilor . Exacerbările acute ale bronşiectaziilor trebuie tratate prompt cu antibiotice cu spectru larg timp de 14 zile per os/sistemic (beta-lactami, tetracicline, gentamicină, macrolide, chinolone) şi/sau inhalator (tobramicina, colistin, aztreonam, ciprofloxacina liposomală). Majoritatea acestor antibiotice vizează eradicarea infecţiei cu Ps. Aeruginosa, care se ridică la o rată de succes de 80% iniţial, dar care scade la un an la 40%. Tratamentul antibiotic va fi unul empiric, care să acopere principalii germeni întâlniţi (Ps. Aeruginosa, H. influenzae, S. pneumoniae, Branhamella catarrhalis, S. aureus), până la decelarea unui patogen specific şi a sensibilităţii acestuia. Antibioterapia se va adapta în funcţie de rezultatul antibiogramei, sau în cazul unei infecţii anterioare cunoscute în funcţie de germenele identificat.

Tratamentul de fond al colonizării cronice cu Ps. aeruginosa va lua în considerare macrolidele (azitromicina şi eritromicina) şi antibioticele inhalatorii. Macrolidele vor fi administrate la indivizii cu mai mult de 3 exacerbări/an, care datorită acţiunilor anti-inflamatorii, imunomodulante şi mai puţin bactericide, diminuează numărul de exacerbări, recursul la alte antibiotice şi ameliorează funcţia pulmonară (FEV_1). Este descurajată folosirea macrolidelor la pacienţi cu interval QT prelungit sau care au hipoacuzie.

În momentul de faţă, se utilizează pe termen lung antibiotice inhalatorii şi macrolide la ~ 10%, respectiv la ~ 30% din toţi pacienţii cu BnFC. Riscul de rezistenţă antimicrobiană la antibioticele inhalatorii pare să fie foarte scăzut în pofida administrării prelungite şi continue, probabil datorită concentraţiilor mari obţinute în căile respiratorii. Există dovezi care sugerează că un regim cu un antibiotic nebulizat atinge rate mai mari de eradicare a Ps. aeruginosa şi beneficii clinice, comparativ cu tratamentul intravenos în monoterapie. Antibioterapia inhalatorie se face de regulă în continuarea fazei de 2 săptămâni de antibiotice orale/i.v. şi va dura 3 luni. Criteriile de alegere între macrolidele orale şi antibioticele inhalatorii nu sunt încă clare. Datorită numărului

relativ scăzut de bolnavi cu Ps. aeruginosa în studiile cu macrolide, utilizarea macrolidelor este sugerată ca o opțiune de a doua linie la pacienții cu acest microorganism. Cu toate acestea, pentru indivizii care nu au nicio dovadă de infecție cu Ps. aeruginosa, tratamentul cu macrolide este recomandat ca tratament de primă linie datorită dovezilor de înaltă calitate pentru reducerea exacerbărilor și a unui profil de reacții secundare acceptabil (figura 5). Una din schemele cele mai folosite se referă la administrarea de azitromicină 250-500 mg/24 ore, 3 zile pe săptămână, în regim alternativ: o zi da, cealaltă nu.

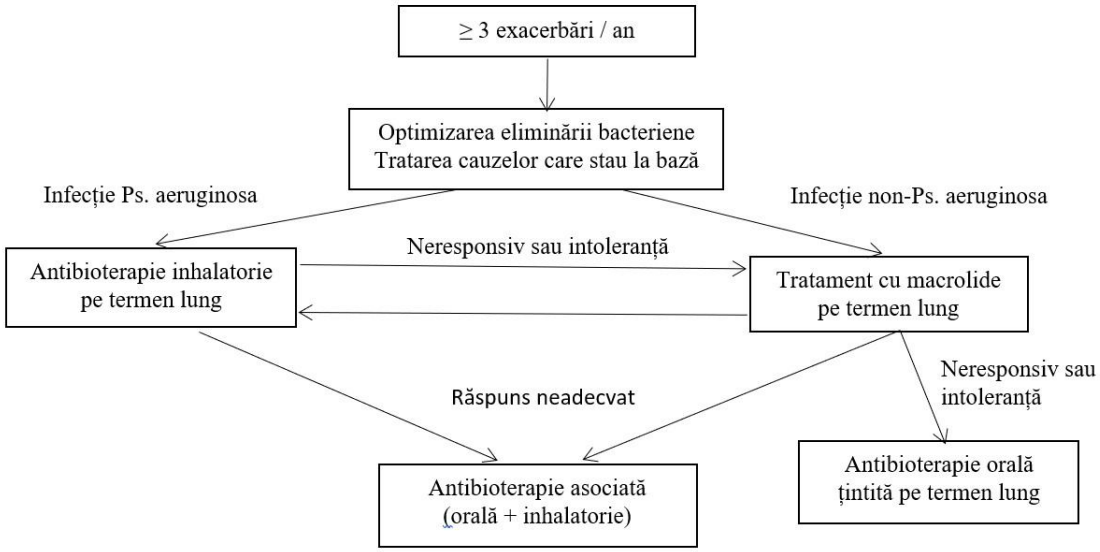


Figura 5. Schemă de recomandare a tratamentului de lungă durată cu antibiotice
(European Respiratory Society Guidelines – 2017)

Controlul funcției pulmonare: bronhodilatatoare, oxigenoterapie de lungă durată, ventilație non-invazivă.

Controlul inflamației: corticoizi inhalatori, macrolide, și mai recent: inhibitori ai elastazei neutrofilice, statine, terapie specifica CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

Tratamentul chirurgical la pacienții cu bronșiectazii. Rezecția pulmonară chirurgicală poate fi o opțiune de tratament pentru pacienții cu boală localizată, precum și la cei cu o frecvență crescută a exacerbărilor, în ciuda optimizării tuturor celorlalte aspecte ale tratamentului medicamentos. Hemoptizia masivă impune intervenția chirurgicală și/sau embolizarea arterei bronșice.

Controlul complicațiilor și al comorbidităților. Tratamentul refluxului gastro-esofagian, al cardiopatiei ischemice. Unele complicații necesită abord multidisciplinar (ex. embolizare în caz de hemoptizie masivă, chirurgie de exereză, transplant pulmonar, iar pacienții cu deficit imun primar sau secundar ar trebui îngrijiți în colaborare cu un imunolog clinic).

Profilaxia se referă la tratamentul adecvat al pneumoniilor și tuberculozei pulmonare, imunizare contra infecțiilor virale și a pneumoniilor pneumococice, imunizările de rutină din copilarie. Măsurile generale de tipul vaccinărilor antigripale și antipneumococice, încetarea fumatului, practicarea reabilitării respiratorii, îngrijirea comorbidităților, tratamentul prompt al exacerbărilor acute, supravegherea sputei pentru Ps. aeruginosa (cel puțin o dată pe an, făcută în fază stabilă) și Mycobacterii atipice, trebuie să fie permanent operative.

Tratamentul pacienților cu BnFC trebuie adaptat și în funcție de gradul de severitate al bolii:

- Forme ușoare: fizioterapie zilnică
- Forme moderate sau cu simptomatologie persistentă în ciuda tratamentului standard: fizioterapie regulată ± adjuvante (agenți hiperosmolari inhalatori, folosirea de dispozitive de dezancombrare bronșică); utilizarea de macrolide la pacienții cu exacerbări frecvente (mai mult de 3 pe an); administrarea de corticoizi inhalatori la grupe selective de pacienți.
- Forme severe sau cu simptomatologie persistentă în ciuda tratamentului standard: fizioterapie regulată ± adjuvante (agenți hiperosmolari inhalatori, folosirea de dispozitive de dezancombare bronșică); utilizarea de macrolide la pacienții cu exacerbări frecvente (mai mult de 3 pe an); antibioterapie inhalatorie, în special la pacienții colonizati cu Ps. Aeruginosa; administrarea de corticoizi inhalatori la grupe selective de pacienți; oxigenoterapie de lungă durată, chirurgie de exereză, transplant pulmonar.

Calitatea vieții pacienților cu boală bronșiectatică, rămane foarte influențată din cauza polimorfismului simptomatic și al comorbidităților asociate. Cuantificarea ei se face prin chestionare standardizate, cel mai cunoscut fiind St. George QoL Questionaire.

Bibliografie

1. Quint JK, Millett ER, Joshi M et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016; 47: 186–193.
2. Maselli DJ et al. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2017;71:e12924.
3. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 6–15.
4. Margarida Redondo et al. Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. *Breathe* 2016; 12: 222–235.
5. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. State of the art: Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015;45: 1446-62.
6. Corrin B, Nicholson AG. Diseases of the conductive airways, in *Pathology of the Lungs – third edition*, Curchill-Livingstone Elsevier 2011, pp. 91-134.
7. Aliberti S, Masefield S, Polverino E, et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J* 2016; 48: 632–647.
8. Shin Matsuoka et al. Bronchoarterial Ratio and Bronchial Wall Thickness on High-Resolution CT in Asymptomatic Subjects: Correlation with Age and Smoking. *American Journal of Roentgenology* 2003;180: 513-518 [10.2214/ajr.180.2.1800513].
9. Aliberti S, Lonni S, Dore S et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47:1113–1122.
10. McDonnell MJ et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2016 Published Online November 15, 2016 **[**http://dx.doi.org/10.1016/ S2213-2600(16)30320-4].
11. Polverino E, Chalmers JD et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.00629-2017].
12. Mario Silva., Imaging of Bronchiectasis, in *Bronchiectasis – The EMBARC Manual*, editors: Chalmers J, Polverino E, Aliberti S., Springer International Publishing AG 2018, pp. 9-26 [https://doi.org/10.1007/978-3-319-61452-6].
13. Goeminne PC, De Soyza A. Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents? *Eur Respir J* 2016 Jan; 47(1):10-3 [doi: 10.1183/13993003.01567-2015].
14. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576–585.
15. McShane PJ et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Sep 15;188(6):647-56 [doi: 10.1164/rccm.201303-0411CI].
16. Iuga Elisei Adam, Fenotiparea bronșiectaziilor, UMFT, 2020

18. FIBROZA CHISTICĂ

Cosmin Țiplea, Ioana Ciucă, Pop Liviu-Laurențiu

1. Generalități/Definiție

Fibroza chistică(FC) sau mucoviscidoza (MV) este cea mai frecventă boală monogenică potenţial letală, a populaţiei de origine caucaziană, cu transmitere recesiv autosomală şi care se manifestă printr-un polimorfism clinic impresionant, cu afectare respiratorie, digestivă chiar şi metabolică. Datorită diversității manifestărilor clinice și a gradului variat de expresie clinică, această maladie este frecvent subdiagnosticată.

Forma tipică de mucoviscidoză se defineşte fenotipic prin:

- patologie sino-pulmonară, exprimată prin: pneumopatie cronică obstructivă, bronşiectazii , infecţie pulmonară cronică, sinuzită cronică, polipoză nazală
- manifestări digestive: steeatoree secundară insuficienţei pancreatice exocrine, diabet zaharat prin insuficienţă pancreatică endocrină, afectare hepatobiliară, pancreatite (in formele cu suficienta pancreatica), ileus meconial sau sindrom de obstrucţie intestinală distală, prolaps rectal
- alte manifestări ca: deficit ponderal, infertilitate masculină, asociate cu creşterea concentraţiei clorurilor în sudoare.

2. Epidemiologie

Incidenţa bolii este variabilă, fiind de 1: 2000- 2500 de nou-născuti în Europa şi SUA incidența fiind similară. În ţara noastră incidenţa este de 1: 2 054, cifră apropiată de media europeană. Îmbunătăţirile aduse în îngrijirea pacienţilor cu FC au ameliorat rata de supravieţuire până după 40 ani .

3. Patogeneza/ Factori de risc/ Etiologie

Substratul genetic al mucoviscidozei (fibroza chistică) constă în existenţa unor mutaţii la nivelul genei ce reglează conductanţa transmembranară a clorului- CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), numită gena FC.

Gena defectivă este situată pe braţul lung al cromozomului 7, cu o lungime de 250-280 kilobaze, fiind o genă mare, în determinismul bolii sunt implicate foarte multe mutaţii (alele). Până la ora actuală în baza de date a „Cystic Fibrosis Consortium" sunt înregistrate peste 2000 de mutatii - peste 400 variante polimorfice. Mutaţia cea mai frecventă este ΔF508, cu o medie europeană de 70%, dar cu largi variaţii între nordul Europei (peste 87%) şi sudul continentului (25-28%%). Mutaţiile non ΔF508 prezintă de asemenea o variabilitate epidemiologică semnificativă.

Întrucât sunt implicate foarte multe alele, genotipul unui bolnav poate fi homozigot (acelaşi tip de mutaţie moştenită de la ambii părinţi; ex. ΔF508/ΔF508) sau heterozigot compus (când moşteneşte alele diferite; ex. ΔF508/G542X). Identificarea alelelor, respectiv a genotipului unui bolnav, sau a unui purtător se realizează prin teste de diagnostic genetic molecular.

Mutațiile din gena CFTR pot fi clasificate în șase clase în funcție de mecanismul prin care acestea perturba sinteza, circulația și funcția proteinei CFTR canal de Cl^-.

Gena FC (cystic fibrosis gene) codifică acțiunea proteinei CFTR care este un canal transportor al Cl, prezenta în celulele producatoare de mucus, enzime digestive transpirație, saliva, lacrimi. Canalul transportă particule încărcate negativ numite ioni de clor în și din celule. Transportul ionilor de clor ajută la controlul circulației apei în țesuturi, necesar pentru producerea unui mucus cu proprietăți reologice corespunzatoare, elastic, care să poată lubrifia și proteja mucoasa căilor respiratorii, a sistemului digestiv, reproducător și a altor organe și țesuturi. Proteina CFTR reglează, de asemenea, funcția altor canale, cum ar fi cele care transportă ioni de sodiu în membranele celulare, ce sunt necesare pentru funcționarea normală a plămânilor și pancreasului.

Proteina CFTR este o proteină cu o structură şi funcţii complexe, cea mai importantă fiind transportul transmembranar al Cl^-. Modul în care proteina patologică este afectată este diferit. Aceasta poate lipsi, poate fi nefuncţională, sau să funcţioneze insuficient. Gradul de afectare a CFTR este explicat prin mecanismele moleculare patogenice implicate, până în acest moment fiind clar descrise 6 astfel de mecanisme, cuantificate în clase de mutaţii. Din acest punct de vedere se vorbeşte de mutaţii severe, responsabile de tablouri clinice caracteristice, cu evoluţie severă a bolii şi mutaţii uşoare, responsabile de tablouri clinice moderate sau uşoare.

CFTR se exprimă în mare parte în membranele apicale ale celulelor epiteliale secretante de mucus şi alte proteine. Căile respiratorii se numără printre ţesuturile cu cea mai mare expresie a CFTR. Lipsa CFTR funcţional determină o secreţie deficitară de Cl şi HCO3, cAMP-dependenta în secreţiile căilor respiratorii. În consecinţă, mucinele rămân ataşate de suprafeţele apicale bronhice, iar pH-ul fluidului de pe suprafaţa căilor respiratorii scade, ceea ce duce la deficite semnificative în apărarea anti-bacteriană a gazdei. Deficitul secreţiei de Cl duce la modificări ale presiunilor osmotice şi ale electro-neutralităţii care duc la o absorbţie excesivă de sodiu şi apă. Deshidratarea lichidului de suprafaţă şi a stratului de mucus favorizează retenţia cronică a agenţilor patogeni şi un răspuns inflamator secundar. Activarea leucocitară şi distrucţia secundară se asociază cu eliberarea de proteaze, factori oxidativi şi alţi produşi toxici ce inhibă în plus CFTR, ducând la degradarea tisulară şi formarea bronşiectaziilor. Infecţia microbiană asociază chemotactismul leucocitelor, urmat de distrugerea acestora în lupta cu microbii , duce la eliberarea ADN-ului leuocitar, care este foarte vâscos şi accentuează aderenţa secreţiilor. Funcţia CFTR este suprimată si de stresul oxidant (ex: fum de ţigară) şi de anumite produse bacteriene (de ex.: P. aeruginosa). Creşterea vâscozităţii mucusului , alături de stresul oxidativ, scăderea pH-ului asociază infecţii bronhopulmonare cu Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa şi alţi agenţi patogeni, conducând la inflamaţia cronică a căilor respiratorii şi sistemice. În căile respiratorii distale se instalează obstrucţia prin dopuri de mucus, asocierea inflamaţiei ce derivă din suprainfecţie duce la hipoxia stratului celular superficial ce tapetează arborele bronşic. Acest fapt favorizează suplimentar infecţiile şi citokinele proinflamatorii ce stimulează angiogeneza, inlamaţia şi fibroza, cu distrugerea ţesuturilor şi frecvente exacerbări ce duc la pierderea funcţiei pulmonare şi instalarea insuficienţei respiratorii.

4. Clinica fibrozei chistice

Tabloul clinic al FC este foarte variat, manifestările sunt cu debut precoce, din perioada de sugar, dar uneori diagnosticul nu este pus în perioada copilariei, mai ales la pacienţii cu forme atipice sau cu expresie clinică mai uşoară.

Manifestările clinice tipice prezente la pacienţii cu fibroza chistică sunt:

- *semne respiratorii*: tuse cronică productivă
- *semne digestive:*scaune diareice steeatoreice,
- *semne generale*: deficit ponderal la adult şi faliment al creşterii la copil, staţionare /scădere ponderală, în ciuda unui apetit bun şi a unui aport nutriţional corespunzător.

Tabloul clinic al adultului cu FC poate include oricare din manifestările:

- tuse cronică, bronşiectazii, polipoza nazala, hemoptizii, pneumotorax, sinuzite recurente
- hepatopatie cronică/ciroză hepatică, diabet zaharat,
- osteopatie, deficit ponderal, infertilitate

Cele mai frecvente simptome sau semne la nivelul aparatului respirator sunt: tusea cronică, tahipneea şi wheezingul, datorate frecventelor episoade de infecţii bronhopulmonare. Majoritatea pacienţilor cu FC prezintă rinită cronică, iar polipii nazali apar la aproximativ 15 până la 20%. Polipii sunt adesea asimptomatici dar pot avea ca efect obstrucţia nazală cronică, ce determină creşterea rezistenţei la nivelul căilor respiratorii, cu respiraţie orală şi sforăit. Pot determina cefalee şi alterarea mirosului şi gustului. Diagnosticul este pus pe baza vizualizării directe. La adulţi cu FC pot apare hemoptizii, pneumotorax recurent, de obicei în contextul unei boli pulmonare avansate. Hipertensiunea arterială pulmonară este o complicaţie posibilă pe parcursul evolutiei FC.

Manifestările digestive

Diareea cronică, cu steeatoree, este o manifestare specifică FC, fiind datorată insuficientei secreţii pancreatice exocrine, cu reducerea sau absenţa enzimelor pancreatice, ce generează steetoree cu reducerea absorbţiei grăsimilor (insuficient sau incorect digerate), dar şi consecinţe severe datorate deficitului de absorbţie a vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Ca şi manifestări/complicaţii evolutive pot apărea semnele deficitelor vitaminice. Durerea abdominală cronică este frecventă la copii, dar este prezentă şi la adulţi. Poate avea următoarele cauze: sindrom de obstrucţie intestinală distală (SOID), calculi biliari, splenomegalie masivă, esofagită de reflux, sindroame ocluzive sau subocluzive, colonopatie fibrozantă, flatulenţă, constipaţie.

Pe lângă patologia respiratorie există manifestări sau complicaţii ce apar pe parcursul evoluţiei bolii, dintre acestea diabetul din FC(DZFC) şi hepatopatia asociată FC (HAFC) sunt cele mai redutabile şi frecvente. DZFC reprezintă o entitate distinctă faţă de diabetul tip 1 şi 2, dar având caracteristici din ambele tipuri de diabet. Debutul poate fi precipitat de corticoterapie sau de introducerea alimentaţei enterale nocturne. Debutul poate fi insidios şi se asociază cu deteriorarea funcţiei pulmonare, creşterea numărului exacerbărilor; poliuria şi polidipsia sunt mai puţin comune.

Hepatopatia asociată fibrozei chistice se manifestă prin hepatomegalie, creşterea ecogenităţii hepatice, modificări ale transaminazelor, modificarea probelor biologice de colestază

La nivelul veziculei biliare pot fi întâlnite:litiaza biliară, cu o frecvenţă de 1-10%, complicată cu: colică biliară, colecistită, obstrucţie biliară, atrofia vezicii biliare-microvezicula, prezentă la 30% din cazuri.

Diagnosticul hepatopatiei se face prin prezenţa a cel puţin două din urmatoarele :

- hepatomegalie/splenomegalie
- valori crescute ale testelor hepatice (ALT , AST, GamaGT, fosfataza alkalină) de 2x limita superioară
- structura hepatică modificată, evidenţiată ecografic, RM, CT sau elastografie sugestivă pentru fibroză.

Manifestările osteoarticulare

Osteoartropatia hipertrofică pulmonară se manifestă prin: durere/tumefacţie, de obicei simetrică a articulaţiilor şi a segmentelor distale ale oaselor lungi, hipocratism digital, periostită a segmentelor distale ale oaselor lungi.

Manifestări/complicaţii psihice: depresie, agresivitate

Pacientul cu boală cronică prezintă stres psihologic important, iar aspectele psihologice nu trebuie neglijate. Strategiile de adaptare ale bolnavului şi ale familiei sale la boală, complianţa / non-complianţa la tratament, precum şi situaţiile particulare de stres sunt coordonate importante în evoluţia pacientului cu FC.

Microbiologie

Patologia respiratorie constituie elementul determinant în evoluţia bolnavului cu FC, infecţiile pulmonare fiind principala cauză de morbiditate si mortalitate.

Germeni frecvent întâlniţi, consideraţi "tradiţionali" sunt *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza*, iar germeni relativ "recenţi" sunt reprezentaţi de complexul *Burkholderia, Stenotrophomonas maltophilia,* Achromobacter xylosoxidans, micobacterii netuberculoase şi fungi ca şi *Aspergillus fumigatus, Candida albicans.*

Infecţia cu *Pseudomonas aeruginosa* este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu FC, de aceea, de identificarea precoce şi tratamentul profilactic al infecţiei cronice depinde evoluţia pacientului. Prima infecţie apare la sfârşitul primei decade de viaţă (de obicei) sau în decada a doua a vieţii, peste 80 % din adulţi sunt infectaţi cronic. Sursa de infecţie este reprezentată de mediul umed şi cald, sol, plante, bazine de înot, echipamente medicale, mediu spitalicesc, infecţii încrucişate de la bolnav la bolnav sau de la purtători sănătoşi la bolnavi.

Primoinfecţia cu *Pseudomonas aeruginosa* este definită de prima cultură pozitivă, când germenele este mobil, densitate mică, tulpini nonmucoide, nu au dezvoltat biofilm , în această etapă sterilizarea este posibilă. Sunt evidenţe clare privind posibilitatea eradicării infecţiei pseudomonale, cu menţiunea că nu sunt date certe privind superioritatea unui regim terapeutic comparativ cu altul. Infecţia cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* este însoţită de o frecvenţă crescută a exacerbărilor, pierderea funcţiei pulmonare şi scurtarea duratei de viaţă. Infecţia cu Pseudomonas se defineşte astfel: intermitentă: când culturile sunt pozitive în < 50% din culturile anuale (cel puţin 4 probe/an) , cronică: pozitiv în >50% din culturile anuale

Staphylococcus aureus este cel mai comun germene izolat în sputa copiilor cu FC în prima decadă de viaţă, se poate asocia cu *Haemophilus influenza, Pseudomonas aeruginosa, Bulkholderia cepacia* sau alți germeni gram negativi.

Staphylococcus aureus meticilino-rezistent (MRSA) este un germene redutabil, cu prevalenţa în creştere, sursa de infecţie fiind nosocomială dar şi comunitară, iar infecţia se produce mai ales la bolnavii cu funcţie pulmonară precară. Infecția cu MRSA se poate croniciza, avnd un pattren evolutiv asemănator cu infecția cu Pseudomonas, dar cu evoluție mai lent progresivă la majoritatea pacienților.

Complexul Burkholderia include tulpini de *B.multivorans, cepacia, cenocepacia, stabilis, vietnamiensis, dolosa, ambifaria, anthnia, pyrocinia,ubonensis*, majoritatea infecţiilor fiind date de *B. cenocepacia şi multivorans*. Infecţia cu *Burkholderia* este asociată cu creşterea morbidităţii şi reducerea marcată a speranţei de viaţă. Infecţia cu *B. Cenocepacia* determină o deteriorare clinică rapidă şi deces la mai mult de o treime dintre bolnavi dar există si pacienţi cu evoluţie bună în ciuda infecţiei cronice cu Burkholderia.

*Aspergiloza bronhopulmonară alergică e*ste considerată ca şi complicaţie a suferinţei respiratorii, reprezentând un răspuns alergic al epiteliului bronşic la infecţia cu Aspergillus fumigatus (12% din pacientii cu FC). Clinic se manifesta cu wheezing, febră, apariția unor modificări pulmonare specifice

5. Investigații

5.1 Teste biologice sanguine

- Hematologice: Hemoleucogramă completă, profil de coagulare: indice de protrombină, timp de protrombina
- Biochimie:Na, K, uree, creatinină, Ca, P, Mg, Teste hepatice: ALT, ASAT, Gamma GT, fosfataza alcalină, albumină, bilirubină, Glicemie, HbA1C
- Dozarea vitaminelor liposolubile: D, A, E
- Markeri de inflamație: VSH, CRP, procalcitonina
- IgE total, IgE specific Aspergillus
- anticorpii Pseudomonas
- Imunograma- dozarea imunoglobulinelor totale IgG, IgA și IgM
- Dozarea amilazelor şi lipazelor serice, eventual a amilazuriei
- Microbiologie:
  Este recomandată efectuarea investigațiilor bacteriologice lunar, sau la orice semn de excerbare sau infecție. La sugari se poate recolta: exudat faringian, aspirat hipofaringian, iar la cei mai mari sputocultura ori cultura din secreţii obținute prin sputa indusă.
  Laboratorul trebuie să fie avizat asupra spectrului microbian potențial asociat FC, precum și suspiciunea clinică sau anamnestică, dacă aceasta există.
- Elastaza fecală este scăzută în FC , la cei cu insuficiență pancreatică (de obicei <15 μ / g la pacienții cu FC).

5.2 Investigații paraclinice în FC

O radiografie toracică simplă poate evidentia modificări pulmonare în fazele avansate de deteriorare structurală, nefiind o investigatie de elecție în depistarea leziunilor incipiente; tomografia computerizata pulmonara (TC) este o metodă mai sensibilă de depistare a modificărilor precoce din FC.

- radiografia pulmonară poate arăta îngroșări peribronșice difuze, emfizem, atelectazii segmentare și subsegmentare, opacități reticulo-nodulare confluente, bronșiectazii

- tomografia computerizată se recomandă a fi făcută cu rezoluție înaltă, la 2 ani sau în cazurile în care este suspectată o complicație. Modificările descrise specific la pacienții cu FC sunt variabile, în funcție de evoluție, de la bronșietazii incipiente, tubulare, la bronșiectazii tree-in-bud, chiar și bronșiectazii saciforme, pline de secreții sau abcedate, emfizem-air trapping, blocaje prin dopuri de mucus- mucus plugging, atelectazii, fibrozări secundare infecțiilor, rareori condensări sau afectare pleurală.

5.3 Teste funcționale pulmonare

- Spirometria-relevă un sindrom de obstrucție, inițial doar distal, exprimat prin scăderea MEF25 sau FEF 25-75; parametrii utilizați ca și evaluare a obstrucției sunt FEV1, FEF25-75%, IPB, ce scad sub 80%

Se recomandă inițierea testarii funcției pulmonare la copii cu vârsta de peste 5 ani, care cooperează și la care se pot obține valori interpretabile. Se va acorda atenție deosebită profilaxiei infecțiilor, de aceea este obligatorie utilizarea filtrelor antimicrobiene și măsuri stricte de igienă și control al infecțiilor.

- Indicele de clearance pulmonar

Indicele de clearance pulmonar (ICP) este cel mai specific parametru ce evaluează funcția pulmonară; este un test neinvaziv ce necesită o cooperare pasivă și poate fi efectuat și la copii < 5 ani, relevă modificări precoce de heterogenitate pulmonară.

Ecografia abdominală se recomandă ca și screening anual ecografic pentru depistarea hepatopatiei la copiii cu FC , sau bianual la cei cu hepatopatie asociată.

Evaluarea densității minerale osoase (DEXA)

Se recomandă urmatorul protocol:la pacienții > 10 ani ca și screening , din 2 în 2 ani la pacienții cu vârsta mai mare de 12 ani, anual la cei cu osteopatie secundară FC (aflați în tratament cu vitamina D și calciu sau bifosfonați), anual la cei ce primesc steroizi orali pe termen lung sau care au avut cure prelungite / multiple în anul precedent

Bronhoscopia

Are cateva indicatii in FC

- stare clinică persistent alterată la care culturile faringiene / sputa indusă sunt negative, pentru recolarea lavajului bronho-alveolar sau în scop terapeutic la cei cu atelectazie prin dop de mucus - instilații cu alfa dornaza (rhDNaza) =2,5 mg diluata cu 10 ml ser fiziologic).

6. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul precoce şi tratamentul prompt şi corect al bolii reduce morbiditatea şi mortalitatea prin complicaţii, asigură o calitate optimă a vieţii bolnavului pentru o lungă perioadă de timp şi inserţia socială a adultului cu FC.

Clasic, diagnosticul FC porneşte de la elementele clinico-anamnestice caracteristice şi este confirmat prin testul sudorii, considerat „gold standard” de diagnostic. Metoda presupune stimularea inițială a transpirației cu pilocarpină, după care urmează măsurarea cantității de cloruri din transpirația recoltată printr-un colector , cu ajutorul unui aparat macroduct.

Valori normale ale electroliţilor: <30 mMol(mEq)/l

Valori echivoce: între 30-60 mMol(mEq)//l – se repetă obligatoriu şi se interpretează în context clinic.

Valori sunt pozitive > 60 mMol(mEq)//l

Există forme atipice, mai rare, de fibroză chistică, la care testul este negativ; aceste forme au mutații mai „blânde”, iar testul genetic este diagnostic.

Diagnosticul genetic

Determinarea genotipului se face prin test genetic molecular, care poate arăta un genotip homozigot (aceeași mutație moștenită de la ambii părinți), sau heterozigot (o mutație de la mamă și alta de la tată). Identificarea ambelor alele patologice reprezintă confirmarea absolută a diagnosticului și testul genetic trebuie efectuat la toți bolnavii cu suspiciune de FC. Testarea prin secvențierea completă a ADN-ului este recomandată în cazul în care testarea cu trusele comune de mutații detectează o singură mutație sau niciuna, este o investigație costisitoare și se recomandă în cazul în care persistă suspiciunea de fibroză chistică.

Pentru obiectivarea insuficienței pancreatice se recomandă dozarea din scaun a elastazei fecale pancreatice EFP 1, valorile scăzute ale acesteia sunt dovada insuficienței pancreatice, se recomandă și la cei cu suficiență pancreatică la care, în evoluție, poate apărea insuficiența.

7. Diagnosticul diferențial al FC este foarte dificil și se face în funcție de manifestările respiratorii sau digestive. Dintre bolile respiratorii intră în discuție: deficitul de alfa1-antitripsină, bronșiectaziile de etiologie variată (sindromatice, imunodeficientă, infecțioase), tuberculoza, astmul bronșic sever, iar maladii digestive- insuficiența pancreatică exocrină, celiakie, ciroză, diabet secundar etc

8. Tratament

Terapia pneumopatiei din fibroza chistică

Patologia pulmonară prezentă la pacienții cu FC comportă o abordare multidisciplinară, având ca obiective: controlul infecţiilor pulmonare, reducerea inflamaţiei, îmbunătăţirea clearance-ului mucociliar, cu scopul prezervării funcţiei pulmonare, a prevenirii complicaţiilor şi obţinerea unui status nutriţional optim pentru o calitate satisfăcătoare a vieţii.

Tratamentul include medicație mucolitică, fizioterapia respiratorie și tratamentul infecțiilor respiratorii. La acestea se adaugă o componentă profilactică de prevenire a infecțiilor/ suprainfecțiilor prin igiena riguroasă și vaccinare specifică (antigripală, antipneumococică etc).

Fizioterapia

Fizioterapia zilnică a bolnavului cu FC cuprinde: tehnici de clearance respirator, exerciţii fizice şi metode adaptate individual, pentru a ajuta la eliminarea secreţiilor. Tehnicile de fizio-terapie se vor alege în funcţie de vârsta pacientului, statusul clinico-evolutiv, preferinţe şi compli-anţă, cu concursul fizioterapeutului specializat pe fiziokinetoterapie respiratorie și fibroză chistică.

Terapia mucolitică

Este o componentă foarte importantă fiind considerată terapie patogenică, deoarece administrarea mucoliticelor favorizeaăa eliminarea mucusului vâscos, prevenind stagnarea și secundar supra- infecțiile. Mucoliticele se administrează pe cale inhalatorie, cele mai eficiente și recomandate sunt soluțiile saline hipertone, dezoxiribonucleaza (rh-DNA-za), N-acetilcisteina, aerosoloterapie

Administrarea prin nebulizare comportă câteva atenționări: nu se amestecă cu alte medicamente, nici cu antibioticele, se face adminstrarea cu nebulizatoare diferite. La pacienții cu un VEMS <= 40% eficiența este redusă.

Antibioterapia

Principalele obiective ale antibioterapiei în FC sunt prevenirea, eradicarea și controlul infecţiilor respiratorii asociate FC.

Principii generale de antibioterapie: Tratament agresiv de la început, în doze mai mari decât în alte afecţiuni, tratament ghidat în funcţie de severitatea simptomatologiei şi germenul izolat (a se utiliza antibiotice recomandate de grupurile internaţionale de lucru), cure prelungite de 3-4 săptămâni; obligatoriu în momentele de exacerbare se începe cu tratament intravenos, asocierea antibioticelor în aerosoli

Tratamentul infeciei cu *Pseudomonas aeruginosa*

Primoinfecţia - prima cultură pozitivă

- Prima intenţie: Ceftazidim 150-200 mg/kgc/zi iv + Amikacina 15-20 mg/kgcorp/zi sau Tobramicina injectabil 10 mg/kg/zi, 14 zile , când starea clinică este alterată
- A doua intenţie: Meropenem 120 mg/kg corp/zi + Tobramicina injectabil 10 mg/kg/zi sau Amikacina 15-20 mg/kgcorp/zi (poate fi indicaţie de prima intentie dacă este co-infecţie cu S aureus).
- Ciprofloxacin 15-20 mg/kgcorp/zi, per os 14-21 zile , când starea generală este bună

Mai pot fi folosite urmatoarele antibiotice cu administrare parenterală, utilizate în tratamentul infecţiei cu Pseudomonas: aztreonam, colimicina, Piperacillin/tazobactam (risc crescut de alergii încrucişate cu alte antibiotice antipseudomonale).

În infecţia cronică cu Pseudomonas se recomandă:

- tobramicina inhalator, 2x1 fiolă/zi, 28 de zile, apoi 28 zile pauză, se repetă cura, timp de 6 luni sau colimicina inhalatorie, 2x1 cps sau fiolă/zi, zilnic

- terapie cronică cu Azitromicina, 10 mg/kgcorp/zi, doza unică, 3 zile /săptămâna, la 2 săptămâni sau săptămânal, 6 luni, dacă funcţia pulmonară este redusă. Pentru protecţia împotriva ototoxicităţii se recomandă asocierea N-acetilcisteinei per os pe perioada terapiei cu aminoglicozid iv.

Tratamentul regulat cu antibiotice, intravenos, la 3 luni, poate fi recomandat în cazurile cu disfuncţie respiratorie moderată/severă şi insuficienţă respiratorie cronică.

Tratamentul infecţiei cu *Staphylococcus aureus*

Prima infecţie cu stare clinică bună: antibioterapie orală: Amoxicillina + acid clavulanic 100 mg/kg corp/zi sau Azitromicina: 10 mg/kg corp/zi sau Claritromicina 15-20 mg/kg corp/zi sau chinolone, 1 luna. Dacă starea clinică e alterată: cefalosporină de ultima generaţie+ Amikacina (sau Tobramicina) sau Teicoplanin 10mg/kg, posibil Clindamicina 30-40 mg/kg corp/zi sau chinolone.

Exacerbare: Meropenem + Tobramicina + Teicoplanin, sau Vancomicina ori Linezolid , 14-21 zile. În infecţia cronică- Amoxicillina + acid clavulanic 100 mg/kg corp/zi sau Rifampicina

Tratamentul infecţiei cu Staphylococcus aureus meticilin-rezistent (MRSA)

În cazul unei prime infecţii, cu stare clinică bună-se incearcă eradicarea cu antibioterapie orala: Cotrimoxazol asociat cu Rifampicina, timp de 1 lună, iar în exacerbare: Vancomicina ori Linezolid sau Teicoplanin, 14-21zile. Dacă starea clinică este alterată: antibioterapie iv: Vancomicina 45 mg/kg corp/zi sau Teicoplanina 10 mg/kg corp/zi sau Linezolid 20-30 m/kg corp/zi (cu monitorizarea efectelor secundare hematologice probabile)

La pacienţii asimptomatici-purtătorii nazal de MRSA- se impune tratament local (mupirocin) sau acid fusidic timp de 14 zile.

Tratamentul infecţiei cu Micobacterii netuberculoase (MNTB)

MNTB includ mai multe specii, dintre acestea M abscessus complex are efecte pulmonare semnificative. Diagnosticul presupune prezenţa a cel puţin 2 probe pozitive, prelevate din lavaj bronhoalveolar sau cultura din sputa indusă.Pentru M avium complex pot fi eficiente rifampicin, etambutol şi azitromicina. Infecţia cu M abscessus beneficiază de antibioterapie iv cu imipenem, amikacina, chinolone, 3 săptămâni apoi, 18-24 luni terapie orala de consolidare: rifampicină, azitromicina, etambutol +/- inhalatorie. Sterilizarea se defineşte prin 4 culturi negative pe parcursul unui an , dupa încheierea tratamentului, eşecul eradicării presupune administrarea cronică de antibiotic în dublă asociere.

Tratamentul infecţiei cu Aspergillus fumigatus (ABPA)

Prednison 0,5-1 mg/kg corp/zi cel puţin 14 zile. Corticoterapia orală se asociază cu antifungice.

Tratamentul infecţiilor virale

Predispun la suprainfecţii bacteriene, deseori prima izolare a P.aeruginosa are loc după o infecţie virală, de aceea, chiar dacă sunt de etiologie virală, se recomandă şi tratament antibiotic profilactic.

Tratamentul complicațiilor pulmonare de tip atelectazie, pneumotorax, hemoptizie etc. se face doar prin spitalizare.

- bronhoscopie cu embolizare arterială în cazuriele intractabile de hemoptizie

Antiinflamatoarele

Antiinflamatoare nonsteroidiene - se pot administra pacienților cu vârsta mai mare de 6 ani și disfuncție ventilatorie ușoară.

Corticoterapia - CS orala este recomandată doar în aspergiloza bronhopulmonară, CS inhalatorie nu este eficientă la pacienții cu fibroză chistică. Se pot administra ca terapie de fond în cazurile la care se diagnostichează un astm asociat (hiperreactivitate bronșică).

Bronhodilatatoarele

Beta 2 - mimetice de scurtă durată: sunt recomandate doar pacienților ce asociază hiperreactivitate bronşică sau înainte de administrarea medicației inhalatorii (antibiotice, mucolitice), dacă acestea provoacă tuse, dipnee sau wheezing.

-Salbutamol inhalator - se administrează inițial la interval de 4 ore, apoi la 6-8 ore, 1-2 pufuri; se administrează înainte de aerosoli cu antibiotice, în special colimicina, pentru profilaxia bronhospasmului, la cei cu aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), astm asociat mucoviscidozei, simptome asthma - like.

Transplantul pulmonar

Începând cu anul 1985 , transplantul pulmonar a devenit o opţiune pentru unii bolnavi cu MV. Majoritatea centrelor preferă astăzi transplantul bilateral secvenţial care are avantajul păstrării propriei inimi.

Managementul insuficienței pancreatice

Terapia de substituție enzimatică pancreatică (TSEP) al insuficienței pancreatice se face cu Kreon minimicrosfere, în funcție de vârstă, fără a depăși 10.000 UI lipaze/kg corp/zi.

Nu există o doză standard de enzimă, doza corectă se va adapta în funcție de fiecare pacient și alimentație și este acea doză ce corectează steatoreea, durerile abdominale și scade frecvența și cantitatea scaunelor, aproximativ 1 capsulă de 10 000 ui la 5-20 grame de lipide, se stabilește împreună cu nutriționistul. Pentru cazurile cu steatoree persistentă, se recomandă creșterea dozei de enzime sau asocierea de blocanți ai receptorilor de H2 (ex. ranitidina) sau inhibitori de pompă de protoni (esomeprazol, omeprazol).

Tratamentul hepatopatiei asociate FC

După stabilirea diagnosticului se va introduce în terapie Acid ursodeoxicolic, în doza de 15-20 mg/kg corp/zi, în doua prize, permanent. Tratamentul complicațiilor se recomandă a fi făcut în compartimente de gastroenterologie și hepatologie.

Tratamentul tulburărilor de nutriție

Statusul nutriţional bun reprezintă un factor predictiv semnificativ al supravieţuirii bolnavilor cu FC. Există o corelaţie strânsă între greutatea corporală şi funcţia pulmonară; aproape toţi bolnavii din faza terminală prezintă o malnutriţie severă. Intervenţiile nutriţionale constau în tratamentul comportamental, suportul psihologic, sfaturi dietetice, suplimentare orală, alimentare prin sondă, gastrostomă, alimentaţie parenterală.

9. Evoluție și prognostic

Evoluția este dictată de statusul pulmonar, iar progosticul condiționat de prezența infecțiior pulmonare asociate dar și de prezența complicațiilor. Speranța de viață a pacienților cu fibroză chistică variază în jurul vârstei de 35-40 de ani.

Evoluția este marcată de exacerbări ale infecțiilor pulmonare. Exacerbarea pulmonară se poate manifesta prin: creșterea producției de spută sau/și schimbarea aspectului acesteia, hemoptizie de novo sau agravarea unor microhemoptizii preexistente, accentuarea tusei, dispnee, astenie, fatigabilitate, letargie, scădere ponderală, anorexie, scăderea FEV 1 sau FVC cu mai mult de 10 % față de valoarea de bază din ultimele 3 luni; febra > 38°C, modificări radiologice nou apărute, specifice, raluri nou apărute.

10. Măsuri de preventie

Profilaxia bolii se poate face doar prin sfatul genetic adresat purtătorilor unei mutații producătoare de FC. În privința profilaxiei infecțiilor din FC, există actualmente câteva standarde ce se impun. Pentru profilaxia infecțiilor se recomandă segregarea pacienților, în scopul prevenirii infecțiilor încrucișate.

Bibliografie

1.Rowe S. , Miller B.S., J. Sorscher, .- Cystic Fibrosis-N Engl.Med J 2005 352: 1992–2001

2. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? N Engl J Med 2002;347: 439-442

3.Popa I., Nicolau S., Cristescu A., Zagorca Popa și colab: Rezultatele unui studiu studiu pilot în depistarea nou-nascutilor cu mucoviscidoza, Pediatria, 1988, 2, 151-158

4.Bush A et al (Eds). Cystic Fibrosis in the 21st Century. Progress in Respiratory Research. Basel, Karger. 2006;34:251–61

5. Dodge, J.A., Lewis, P.A., Stanton, M., and Wilsher, J. Cystic fibrosis mortality and survival in theUK:1947–2003.European Respiratory Journal, 2007; 29: 522–526

6. Smyth A., Bell S.C., Bojcind S., Bryon M., Duff R., Flume P.A. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines- Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23–S42

7.Popa I., Pop L. Mucoviscidoza, carte

8.Popa I., Pop LL, Popa Z., Calt C., - Ghid de management in mucoviscidoza(fibroza chistica) – Revista

9 Doring G., Conway S., Hoiby N., Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in CF:EurRespir J 2000;

10. Flume, P.A., Mogayzel, P.J., Robinson, K.A., Goss, C.H., Rosenblatt, R.L., Kuhn, R.J. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 802–808

11. Kerem E., et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: Journal of Cystic Fibrosis 2005

12. Langton-Hewer, S.C. and Smyth, A.R. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;.(updated 2010)

13.Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. UK Cystic Fibrosis Trust, London; 2009

14. Mogayzel, P.J., Naureckas, E.T., Robinson, K.A., Mueller, G., Hadjiliadis, D., Hoag, J.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Am J RespirCrit Care Med. 2013; 187: 680–689

15. Pressler T. , Bohmova C., Conway S., Dumcius S., Hjelte L., Hřiby N., Kollberg H., Tümmler B., Vavrova V., Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF

Working Group report Journal of Cystic Fibrosis Volume 10 Suppl 2 (2011) S75–S78

16. Schuster, A., Haliburn, C., Döring, G., and Goldman, M.H. Group ftFS. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. Thorax. 2013; 68: 344–350

17. Oermann, C.M., Retsch-Bogart, G.Z., Quittner, A.L., Gibson, R.L., McCoy, K.S., Montgomery, A.B. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2010; 45: 1121–1134

18. Southern, K.W., Barker, P.M., Solis-Moya, A., and Patel, L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;

19. Flume P.A., O'Sullivan K.P., Robinson KA, Goss C.H., et al - Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines-Chronic Medications for Maintenance of Lung Health American Journal Of Respiratory and Critical Care vol 127, 2007

20. Smyth AR., Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec

21.Vandamme P et al Burkholderia cenocepacia sp. nov.—a new twist to an old story. Res Microbiol 2003

22. Ciuca I.M, Pop L.L, Urgente in mucoviscidoza, capitol in Urgente in bolile rare , 2014

23. Vettori Maria, Infecțiile respiratorii în fibroza chistică, UMFT, 2016

19. PLEUREZIILE

Ștefan Frenț

1. Definiție

Pleurezia reprezintă o colecție anormală de lichid în cavitatea pleurală, de obicei rezultată în urma producției de lichid în exces şi/sau scăderii rezorbției limfatice. Este cea mai frecventă manifestare a patologiei pleurale, al cărei spectru etiologic extrem de vast include boli cardiovasculare, boli inflamatorii sistemice, boli infecțioase, boli endocrinologice, boli neoplazice etc.

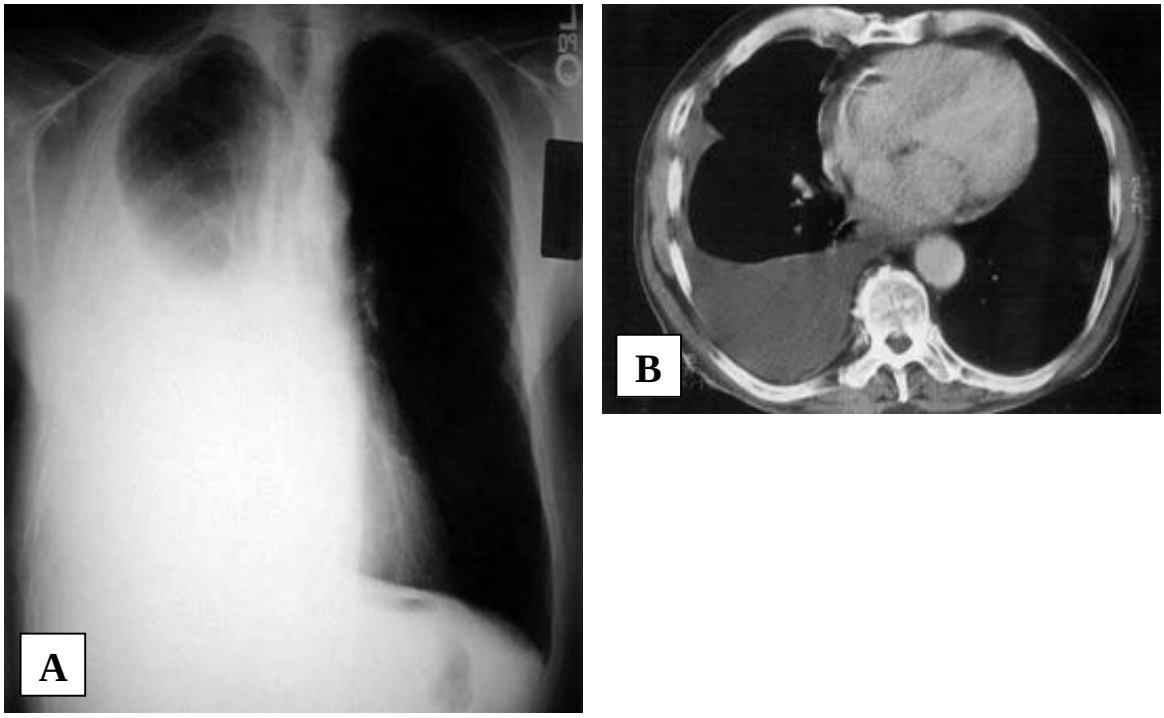


Fig. 1 A. Pleurezie a marii cavități drepte de etiologie neoplazică. B. Pleurezie dreaptă în cantitate medie evidențiată prin examen CT toracic

2. Epidemiologie

Incidența exactă a pleureziilor este dificil de determinat întrucât ele sunt de regulă manifestarea unui proces patologic subiacent. La nivel mondial, prevalența revărsatelor pleurale este estimată la 320 de cazuri per 100.000 de locuitori în țările industrializate, cu o distribuție a etiologiei ce reflectă prevalența afecțiunilor subiacente. În Statele Unite se estimează o incidență de cel puțin 1.5 milioane de cazuri noi anual.

Deși anumite etiologii au o predilecție pentru unul dintre sexe, în general se consideră că incidența pleureziilor este egală pe cele două sexe. Aproape 2/3 din pleureziile maligne apar la femei, fiind asociate neoplasmului mamar și celui din sfera ginecologică.

Revărsatul pleural din lupusul eritematos sistemic este în mod specific mai frecvent la femei decât la bărbați. În Statele Unite, incidența pleureziei din cadrul mezoteliomului malign este mai ridicată la bărbați, probabil datorită expunerii ocupaționale mai crescute la azbest.

Pleureziile care apar secundar pancreatitei cronice sunt mai frecvente la bărbaţi, majoritatea cazurilor având la origine abuzul de alcool. Pleureziile din boala reumatoidă apar de asemenea mai frecvent la bărbaţi decât la femei.

Există o variaţie a incidenţei afecţiunilor cauzatoare de revărsat pleural şi în funcţie de rasă, care se reflectă în diferenţe rasiale în incidenţa pleureziilor.

Pleureziile apar de obicei la adulţi. Totuşi s-a constatat o creştere aparentă a numărului de cazuri la copii, de obicei în contextul unei pneumonii subiacente. Au fost raportate de asemenea revărsate pleurale fetale, care în anumite circumstanţe pot fi tratate înainte de naştere.

3. Elemente de anatomie şi fiziologie a pleurei

Cavitatea pleurală este spaţiul virtual cuprins între foiţa parietală şi cea viscerală a pleurei. Pleura parietală tapetează peretele toracic şi suprafaţa coastelor , de care este separată printr-un strat de ţesut conjunctiv, iar la nivelul hilului formează un manşon care înconjoară vasele mari şi bronhiile principale. Este irigată de vase provenind din circulaţia sistemică şi este bogat inervată. Pleura viscerală înveleşte plămânii, pătrunzând şi în scizurile interlobare şi nu are inervaţie. Cavităţile pleurale dreaptă şi stângă sunt separate la subiecţii sănătoşi de către mediastinul anterior şi posterior.

Pleura are o structură membranoasă, suprafaţa sa fiind acoperită de un strat de celule mezoteliale cu microvili, la nivelul căreia au loc procesele de formare şi absorbţie a lichidului pleural. Acesta din urmă are rol de lubrefiere a foiţelor pleurale, reducând forţele de frecare dintre plămân şi peretele toracic. El se formează în permanenţă la nivelul suprafeţei pleurale parietale printr-un proces de ultrafiltrare a plasmei (aprox. 1litru/zi) şi se resoarbe fie la nivelul capilarelor pleurei viscerale, fie prin sistemul limfatic de la nivelul pleurei parietale, astfel încât cantitatea de lichid din spaţiul pleural nu depăşeşte în mod normal 20-30 ml. În condiţii patologice, lichidul din spaţiul pleural poate proveni şi din spaţiul interstiţial pulmonar prin pleura viscerală sau din cavitatea peritoneală prin porii diafragmului.

Presiunile de la nivelul pleurei parietale sunt generate de diferenţa dintre reculul elastic al plămânului şi cel al peretelui toracic, sub acţiunea muşchilor inspiratori. Deşi sistemul pleural permite efectuarea mişcărilor pulmonare în cutia toracică cu pierdere minimă de energie, totuşi pleura nu este esenţială pentru funcţionarea adecvată a respiraţiei. Obliterarea spaţiului pleural postintervenţie chirurgicală sau printr-o boală inflamatorie nu duce la alterarea semnificativă a funcţiei respiratorii.

4. Etiologie

Cantitatea mică de lichid pleural existentă în mod normal în spaţiul pleural este menţinută la un nivel constant printr-un echilibru fin al presiunilor hidrostatice şi oncotice şi prin drenajul continuu prin vasele limfatice periferice. Alterarea acestui echilibru se află la originea formării revărsatelor pleurale.

Prezenţa unui revărsat pleural semnalează existenţa unui proces patologic subiacent de origine pulmonară sau extrapulmonară, care la rândul său poate avea o evoluţie acută sau cronică. Deşi spectrul etiologic al pleureziilor este extrem de variat, majoritatea revărsatelor pleurale sunt cauzate de insuficienţa cardiacă congestivă, pneumonii, boli neoplazice sau embolie pulmonară.

Enumerăm mai jos câteva dintre mecanismele care joacă un rol în acumularea de lichid în cavitatea pleurală:

- Alterarea permeabilităţii membranelor pleurale (de ex. prin inflamaţie, invazie tumorală, embolie pulmonară)
- Scăderea presiunii oncotice intravasculare (de ex. prin hipoalbuminemia din sindromul nefrotic sau ciroza hepatică)
- Creşterea permeabilităţii capilare sau distrucţie vasculară (de ex. în trumatisme, neoplazii, inflamaţie, infarct pulmonar, reacţie de hipersensibilitate postmedicamentoasă, uremie, pancreatită)

- Creşterea presiunii hidrostatice capilare în circulaţia sistemică şi/sau pulmonară (de ex. în insuficienţa cardiacă congestivă, sindromul de venă cavă superioară)
- Scăderea presiunii în spaţiul pleural datorită incapacităţii plămânului de a se expansiona complet în timpul inspirului; această situaţie poartă denumirea de "plămân blocat" şi poate fi dată de ex. de obstrucţia unei bronhii sau prin contracţia secundară unei fibroze care generează fenomene de tip restrictiv
- Scăderea sau blocajul complet al drenajului limfatic, incluzând obstrucţia sau ruptura ductului toracic (de ex. prin neoplazii sau traumatisme)
- Pasajul anormal al lichidului peritoneal în cavitatea pleurală pe cale transdiafragmatică prin extravazare la nivelul limfaticelor sau microdefectelor structurale ale diafragmului (de ex. hidtrotorax hepatic, ciroză, dializă peritoneală)
- Traversarea pleurei viscerale a lichidului de edem pulmonar
- Persistenţa unei presiuni oncotice crescute la nivelul lichidului pleural în cazul unei pleurezii deja constituite, care poate duce la acumularea în continuare a revărsatului pleural

Consecinţele formării unei colecţii pleurale sunt aplatizarea sau chiar inversia diafragmului, disocierea mecanică a foiţelor pleurale şi eventual, în funcţie de mărimea colecţiei, evidenţierea la spirometrie a unei disfuncţii ventilatorii restrictive.

Revărsatele pleurale sunt în general clasificate ca şi transsudate sau exsudate, în funcţie de mecanismul generator şi de biochimia lichidului pleural. Transsudatele rezultă în urma alterării echilibrului presiunilor oncotice şi hidrostatice, în timp ce exsudatele sunt datorate proceselor inflamatorii pleurale şi/sau drenajului limfatic scăzut. În unele situaţii, revărsatul pleural poate prezenta caracteristici mixte de transsudat şi exsudat.

Transsudatele

Se formează printr-un proces de ultrafiltrare în exces a plasmei la nivelul suprafeţei pleurale în urma alterării echilibrului presiunilor oncotice şi hidrostatice. Alte mecanisme posibile sunt reprezentate de migrarea lichidului peritoneal în cavitatea pleurală sau, în cazuri iatrogenice, de infuzia directă în spaţiul pleural de la un cateter venos central poziţionat greşit sau migrat, sau de la o sondă de alimentare nazogastrică.

Transsudatele au un număr restrâns, bine definit, de cauze printre care se numără:

- Insuficienţa cardiacă congestivă
- Ciroza hepatică (hidrotoraxul hepatic)
- Atelectazia (poate fi datorată unui neoplasm ocult sau unei embolii pulmonare)
- Hipoalbuminemia
- Sindromul nefrotic
- Dializa peritoneală
- Mixedemul
- Pericardita constrictivă
- Urinotoraxul (de obicei datorat unei uropatii obstructive)
- Scurgeri de lichid cefalo-rahidian în cavitatea pleurală (în situaţia unui shunt ventriculo-pleural sau unui traumatism/intervenţii chirurgicale la nivelul coloanei dorsale)
- Fistula duro-pleurală (rară, dar poate fi o complicaţie a unei intervenţii chirurgicale la nivelul măduvei spinării)
- Migrarea extravasculară a unui cateter venos central[11]
- Glicinotorax (o complicaţie rară a irigării vezicii urinare cu soluţie de glicină 1% în urma unei intervenţii chirurgicale urologice)

Exsudatele

Sunt generate de o varietate de boli care duc la inflamaţia foiţelor pleurale (necesitând adesea o evaluare şi o strategie de tratament mai extensive decât în cazul transsudatelor) sau prin scăderea drenajului limfatic de la nivelul pleurei.

Mecanismele acumulării de exsduat în cavitatea pleurală includ inflamația pleurei sau a parenchimului pulmonar, alterarea drenajului limfatic al spațiului pleural, migrarea transdiafragmatică în sens cefalic a lichidului inflamator din spațiul peritoneal, alterarea permeabilității membranelor pleurale și/sau creşterea permeabilității capilare sau distrucție vasculară. Membranele pleurale joacă deci un rol activ în patogeneza revărsatului pleural. De notat că permeabilitatea capilarelor pleurei pentru proteine este crescută în stări de hiperproteinemie.

Cauzele mai frecvente de revărsat pleural de tip exsudativ includ:

- Pneumoniile (revărsat parapneumonic)
- Neoplaziile (cel mai frecvent: cancer pulmonar sau mamar, limfoame, leucemii; mai puțin frecvent: carcinom ovarian, cancer gastric, sarcoame, melanoame)
- Embolia pulmonară
- Colagenozele (artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic)
- Tuberculoza
- Pancreatita
- Traumatismele toracice
- Sindromul post injurie cardiacă
- Perforația esofagiană
- Pleurita de iradiație
- Sarcoidoza
- Infecțiile fungice
- Pseudochistul pancreatic
- Abcesul intra-abdominal
- Statusul post intervenție chirurgicală de tip bypass aorto-coronarian
- Boala pericardică
- Sindromul Meigs (tumoră pelvină benignă asociată cu ascită și revărsat pleural)
- Sindromul de hiperstimulare ovariană
- Pleurezia indusă medicamentos (a se verifica site-ul Pneumotox.com pentru o listă extensivă a medicamentelor care pot genera revărsat pleural)
- Azbestoza pleurală
- Sindromul unghiilor galbene (unghii galbene, limfedem, pleurezie)
- Uremia
- Plămânul blocat (cicatrizarea localizată a pleurei cu formarea de țesut fibros care împiedică expansionarea completă a plămânului, cauzând uneori pleurezie)
- Chilotorax (afecțiune acută cu prezența de trigliceride crescute în lichidul pleural)
- Pseudochilotorax (afecțiune cronică cu prezența unui nivel ridicat de colesterol în lichidul pleural)
- Fistula (ventriculo-pleurală, bilio-pleurală, gastro-pleurală)

5. Tabloul clinic

O anamneză completă și atent efectuată este absolut necesară în evaluarea pacienților cupleurezie, oferind indicii importante pentru stabilirea etiologiei. De exemplu, un istoric de hepatită cronică sau alcoolism și prezența semnelor clinice de ciroză pot sugera un hidrotorax hepatic sau o pancreatită indusă de alcool cu revărsat pleural secundar. Un istoric de traumatism recent sau intervenție chirurgicală la nivelul coloanei dorsale poate ridica suspiciunea de scurgere de lichid cefalo-rahidian. Evidențierea unui istoric de neoplazie în antecedente, chiar în trecutul mai îndepărtat, este deasemenea importantă, deoarece pleureziile maligne se pot dezvolta după ani de zile de la diagnosticul inițial.

Pacienții trebuie chestionați și în legătură cu expunerea ocupațională la diverse substanțe nocive, inclusiv azbestul, care predispune la pleurezie secundară unui mezoteliom malign sau unei afecțiuni benigne a pleurei legată de expunerea la azbest. Este important de notat deasemenea și medicația concomitentă pe care pacientul o administrează.

Manifestările clinice ale revărsatelor pleurale sunt variabile şi de obicei reflectă procesul patologic subiacent. Simptomele cele mai constant întâlnite în tabloul clinic al pleureziilor sunt: dispneea progresivă, tusea şi durerea toracică de tip pleuritic.

Dispneea

Dispneea este cel mai frecvent simptom asociat revărsatelor pleurale şi este datorat mai degrabă distorsiunii diafragmului şi peretelui toracic în timpul respiraţiei decât hipoxemiei. Acest lucru este susţinut de faptul că, în cazul multor pacienţi, drenajul lichidului pleural ameliorează dispneea chiar şi în situaţia unor modificări limitate ale schimburilor gazoase. Drenajul lichidului pleural permite deasemenea recunoaşterea mai uşoară a bolii subiacente pe radiografia de control. De remarcat este faptul că, uneori, dispneea poate fi cauzată chiar de boala care a dus la apariţia colecţiei pleurale, cum ar fi de exemplu o boală pulmonară sau cardiacă intrinsecă sau leziuni obstructive endobronşice.

Tusea

Este de obicei uşoară şi neproductivă. O tuse mai pronunţată sau prezenţa expectoraţiei purulente şi/sau hemoptoice sugerează de obicei o pneumonie sau o leziune endobronşică.

Durerea toracică

Este dată de iritaţia foiţelor pleurale, iar prezenţa ei sugerează probabilitatea unei etiologii exsudative, cum ar fi infecţia pleurală, mezoteliomul sau infarctul pulmonar.

Examenul obiectiv

Modificările care pot fi notate la examenul obiectiv depind de mărimea revărsatului pleural. În cazul colecţiilor pleurale mici (< 300 mL), examenul fizic poate fi normal.

În cazul revărsatelor pleurale > 300 mL se pot decela următoarele modificări care pot fi diagnostice:

- Ampliaţii respiratorii asimetrice, cu diminuarea sau întârzierea excursiilor toracice de partea colecţiei pleurale
- Scăderea freamătului pectoral
- Matitate la percuţie
- Diminuarea sau abolirea murmurului vezicular
- Egofonie (la marginea superioară a colecţiei pleurale)
- Frecătură pleurală

În situaţia unor revărsate pleurale de > 1000 mL se poate observa deplasarea mediastinului de partea controlaterală. Dacă în schimb se observă deplasarea traheei şi a mediastinului către partea unde se află colecţia pleurală, aceasta poate fi un semn al existenţei unei obstrucţii bronşice lobare printr-o leziune endobronşică, de obicei de etiologie malignă sau non-malignă (corp străin).

Uneori examenul obiectiv poate revela semne ale bolii subiacente care a dus la formarea colecţiei pleurale:

- Prezenţa edemelor periferice, distensia venelor jugulare, zgomote cardiace auxiliare (galop S3) pot sugera o insuficienţă cardiacă
- Edemul poate fi şi o manifestare a sindromului nefrotic, a bolii pericardice sau, dacă se asociază cu coloraţia galbenă a patului unghial - sindromul unghiilor galbene
- Prezenţa steluţelor vasculare cutanate şi a ascitei sunt sugestive pentru ciroză hepatică
- Adenopatiile sau decelarea unei mase palpabile pot indica prezenţa unei neoplazii

6. Diagnostic pozitiv

Toracocenteza trebuie efectuată întotdeauna în cazul revărsatelor noi, care nu au o cauză evidentă, dacă există o cantitate suficientă de lichid care să permită efectuarea procedurii în condiţii de siguranţă. Simpla observaţie este acceptabilă dacă o etiologie benignă este probabilă, cum ar fi de exemplu în contextul unei insuficienţe cardiace, o pleurezie virală sau un istoric recent de intervenţie chirurgicală toracică sau abdominală.

Discriminarea dintre un revărsat pleural de tip transsudativ față de un revărsat de tip exsudativ se face de obicei cu ajutorul testelor de laborator. Totuși, uneori aspectul macroscopic al lichidului prelevat prin toracocenteză poate ridica suspiciunea anumitor tipuri de exsudate:

- Aspectul franc purulent indică prezența unui empiem pleural
- Mirosul putrid sugerează un empiem cu anaerobi
- Un aspect alb lăptos, opalescent al lichidului pleural sugerează un chilotorax, cel mai adesea rezultat în urma obstrucției limfatice printr-un proces neoplazic sau unor leziuni la nivelul ductului toracic posttraumatic sau postchirurgical
- Lichidul pleural franc hemoragic poate fi rezultatul unor traumatisme, boli neoplazice, sindromului postpericardiotomie sau afectării pleurale din boala azbestozică. De obicei este necesară efectuarea hematocritului din proba de lichid pleural. Valori > 50% față de nivelul hematocritului periferic definește un hemotorax, a cărui prezență impune frecvent inserția unui tub de toracostomie
- Colorația neagră a lichidului pleural sugerează un număr limitat de etiologii posibile, incluzând infecția cu Aspergillus niger sau Rizopus oryzae, melanomul malign, cancerul pulmonar fără celule mici, ruptura unui pseudochist pancreatic sau empiem cu conținut de cărbune

În mod normal, lichidului pleural are urnătoarele caracteristici:

- este un ultrafiltrat plasmatic clar având originea în pleura parietală
- pH = 7.60 - 7.64
- conținut proteic < 2% (1-2 g/dL)
- celularitate < 1000 leucocite/mm^3
- conținut de glucoză similar cu cel plasmatic
- LDH < 50% din LDH-ul plasmatic

Primul pas în stabilirea etiologiei unui revărsat pleural este clasificarea lui ca și transsudat sau exsudat. Deşi au fost propuse de-a lungul timpului mai multe teste biochimice care să diferențieze transsudatele de exsudate, testele propuse inițial de către Light și colaboratorii au devenit criterii standard.

Lichidul pleural este considerat *exsudat* dacă cel puțin unul dintre criteriile de mai jos este îndeplinit, iar în absența lor, este un *transsudat*:

1. Proteine pleurale/proteine serice > 0.5
2. LDH pleural/LDH seric > 0.6
3. LDH pleural > 2/3 din limita superioară normală a nivelului seric al LDH

Evaluarea acestor criterii impune măsurarea simultană a proteinelor și LDH-ului atât în ser cât și în lichidul pleural. Totuși, o meta-analiză efectuată pe 1448 de pacienți sugerează că următoarele determinări concomitente din lichidul pleural ar putea avea o sensibilitate și specificitate comparabile cu cele ale criteriilor lui Light în discriminarea transsudatelor de exsudate:

- LDH pleural > 0.45 din limita superioară normală a nivelului seric al LDH
- Colesterol pleural > 45 mg/dL
- Proteine pleurale > 2.9 g/dL

Judecata clinică trebuie utilizată însă atunci când rezultatele testelor din lichidul pleural indică valori apropiate de valorile prag.

Criteriile lui Light și colaboratorii și alte criterii alternative identifică corect aproape toate revărsatele de tip exsudativ, dar clasifică greșit aproximativ 20-25% din transsudate ca și exsudate, de obicei la pacienții aflați pe tratament de durată cu diuretice pentru insuficiență cardiacă (posibil datorită efectului de concentrare al diurezei asupra nivelului proteinelor și LDH-ului din spațiul pleural). Aplicând criteriul diferenței dintre nivelul proteinelor serice și pleurale < 3.1 g/dL, mai degrabă decât raportul lor (> 0.5), poate fi identificată mai corect prezența unui exsudat la acești pacienți. Deși nivelul albuminei pleurale nu se dozează în mod obișnuit, un gradient al albuminei

serice față de albumina pleurală < 1.2 g/dL, permite deasemenea o identificare mai corectă a exsudatelor la acești pacienți.

În plus, anumite studii au dovedit că nivelul pleural al N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) este crescut în colecțiile pleurale datorate insuficienței cardiace congestive. Mai mult, nivelul pleural al NT-proBNP s-a demonstrat a fi superior nivelului pleural al BNP ca și marker al revărsatelor pleurale secundare insuficienței cardiace. De aceea, în instituțiile unde acest test este disponibil, un nivel crescut al NT-proBNP (definit în diverse studii ca și valori >1300-4000 ng/L) poate ajuta la confirmarea insuficienței cardiace ca și cauză a unei colecții pleurale cronice idiopatice.

Într-un articol mai recent de tip evaluare sistematică, atât un nivel al colesterolului pleural > 55 mg/dL cât și un LDH pleural > 200 U/L au prezentat ambele probabilitate pozitivă și negativă mai bune decât criteriile lui Light în distingerea exsudatelor de transsudate.

Teste biochimice din lichidul pleural

Nivele ale LDH-ului pleural > 1000 UI/L sugerează empiem, revărsat pleural malign, pleurezie reumatoidă sau paragonimioză pleurală. LDH-ul pleural crește și în revărsate pleurale date de pneumonia cu Pneumocystis jiroveci (anterior, P. carinii). În aceste cazuri, diagnosticul este sugerat de un raport LDH pleural/LDH seric > 1, cu un raport proteine pleurale/proteine serice < 0.5.

Adițional, se recomandă măsurarea de rutină a glucozei și pH-ului în timpul toracocentezei inițiale. O concentrație scăzută a glucozei pleurale (30-50 mg/dL) sugerează un revărsat malign, o pleurezie TB, ruptură esofagiană sau pleurită lupică. Concentrația foarte scăzută a glucozei pleurale (< 30 mg/dL) restrânge și mai mult spectrul etiologiilor posibile la pleurezie reumatoidă sau empiem.

Nivelul pH-ului din lichidul pleural are o corelație bună cu nivelul glucozei pleurale. Un pH pleural < 7.30 în contextul unui pH arterial normal este cauzat de aceleași afecțiuni enumerate mai sus pentru situația când glucoza pleurală este scăzută. Totuși, în cazul revărsatelor pleurale parapneumonice, un pH pleural scăzut este un predictor mai bun pentru apariția complicațiilor (care necesită drenaj pleural) decât nivelul scăzut al glucozei pleurale. Astfel, un pH pleural < 7.1 – 7.2 indică necesitatea unui drenaj pleural de urgență, în timp ce o valoare a pH-ului de 7.3 sugerează că revărsatul pleural poate fi manageriat doar cu antibiotice pe cale sistemică.

În unele rapoarte, prezența unui pH pleural < 7.3 la pacienți cu pleurezii maligne a fost asociată cu o atingere pleurală mai extinsă, un randament mai bun al examenului citologic, o eficiență mai redusă a pleurodezei și o supraviețuire mai scăzută.

Manipularea probelor de lichid pleural trebuie făcută cu atenție, ca și în cazul probelor de sânge arterial prelevate pentru măsurarea pH-ului. Lichidul pleural trebuie recoltat în seringi heparinizate și, în mod ideal, transportat la gheață și prelucrat în decurs de 6 ore. Totuși, anumite studii au demonstrat că dacă este recoltat în seringi heparinizate, lichidul pleural nu-și modifică semnificativ pH-ul în decurs de câteva ore, chiar dacă este păstrat la temperatura camerei. În consecință, măsurarea pH-ului nu ar trebui anulată atunci când nu este posibilă prelucrarea rapidă a probelor pentru simplul motiv că probele nu au fost transportate la gheață, în condițiile în care prelevarea lichidului pleural s-a făcut în mod corect.

Celularitatea lichidului pleural

Dacă un exsudat este suspectat clinic sau este confirmat de testele biochimice, probele de lichid pleural trebuie obligatoriu trimise la laborator pentru măsurarea celularității totale și diferențiale, pentru examen microbiologic și citologic.

Limfocitoza lichidului pleural, cu valori ale limfocitelor > 85% din totalul celulelor nucleate, sugerează TB, limfom, sarcoidoză, pleurezie reumatoidă cronică, sindromul unghiilor galbene sau chilotorax. Valori ale limfocitelor pleurale de 50-70% din celulele nucleate sugerează o afecțiune malignă.

Eozinofilia lichidului pleural (ELP), cu valori ale eozinofilelor > 10% din celulele nucleate se întâlneşte în aproximativ 10% din revărsatele pleurale şi nu se corelează cu eozinofilia din sângele periferic. ELP este cauzată cel mai adesea de prezenţa aerului sau sângelui în spaţiul pleural. Sângele din spaţiul pleural care generează ELP poate fi rezultatul unei embolii pulmonare cu infarct sau unei pleurezii azbestozice benigne. Eozinofilia pleurală poate fi asociată şi cu afecţiuni non-maligne, incluzând boli parazitare (în mod special paragonimioza), infecţii fungice (coccidioidomicoză, criptococoză, histoplasmoză) şi diverse medicamente.

Prezenţa ELP nu exclude posibilitatea unui revărsat malign, mai ales în populaţiile de pacienţi cu prevalenţă crescută a neoplaziilor. În schimb, eozinofilia pleurală face improbabil diagnosticul de pleurezie TB, precum şi progresia unui revărsat parapneumonic spre un empiem.

Celulele mezoteliale pot fi regăsite în proporţii variabile în majoritatea pleureziilor, dar prezenţa lor la valori > 5% din totalul celulelor nucleate face diagnosticul de TB mai puţin probabil. Valori mult crescute ale celulelor mezoteliale, mai ales în revărsatele sangvinolente sau eozinofilice, sugerează embolia pulmonară ca şi cauză probabilă a revărsatului pleural.

Examenul bacteriologic şi citologic

Însămânţarea lichidului pleural infectat pe medii de cultură uzuale oferă un rezultat pozitiv în aproximativ 60% din cazuri. Randamentul diagnostic este chiar mai scăzut atunci când este vorba despre germeni anaerobi, dar poate fi îmbunătăţit prin însămânţarea lichidului pleural direct în flacoanele de hemocultură.

Suspiciunea de pleurezie neoplazică se ridică la pacienţi cu istoric de cancer sau în cazul evidenţierii unor revărsate de tip exsudativ cu predominanţa limfocitelor, mai ales dacă şi aspectul macroscopic este hematic. Demonstrarea invaziei tumorale a pleurei se face cel mai simplu prin efectuarea examenului citologic din lichidul pleural.

Dacă lichidul pleural obţinut prin toracocenteză are aspect hematic, probele care se trimit la laborator trebuie recoltate în seringi heparinizate (1 mL de heparină 1:1000 per 50 mL de lichid pleural). Dacă probele nu pot fi procesate în prima oră, ele trebuie păstrate la frigider.

Randamentul examenului citologic variază între 60 şi 90%, depinzând de extensia invaziei tumorale a pleurei şi de tipul histologic al tumorii primitive. Examenul citologic este pozitiv în 58% dintre revărsatele pleurale date de un mezoteliom.

Sensibilitatea examenului citologic nu se corelează foarte bine cu volumul de lichid pleural testat. O cantitate mai mare de 50-60 mL de lichid pleural trimisă pentru examenul citologic nu creşte randamentul analizei în urma preparării prin citocentrifugare directă, iar o cantitate de aproximativ 150 mL este suficientă dacă se folosesc atât citocentrifugarea cât şi prepaparea blocurilor celulare în parafină.

Markerii tumorali, cum ar fi antigenul carcinoembrionar (ACE), Leu-1 şi mucina, sunt sugestive pentru pleurezii maligne (în special adenocarcinoame) dacă valorile din lichidul pleural sunt foarte crescute. Totuşi aportul lor diagnostic este limitat atunci când valorile sunt normale sau uşor crescute, datorită sensibilităţii scăzute.

Pleurezia tuberculoasă

Este de obicei suspectată la pacienţi cu istoric de contact TB sau test PPD pozitiv şi la pacienţi cu revărsate exsudative cu predominanţa limfocitelor, mai ales dacă celulele mezoteliale sunt în proporţie de < 5%.

Deoarece majoritatea revărsatelor pleurale tuberculoase rezultă în urma unei reacţii de hipersensibilitate la Mycobacterium mai degrabă decât prin invazia microbiană a pleurei, examenul microscopic direct (Ziehl-Neelsen) este rareori diagnostic (< 10% din cazuri), iar cultura pe mediile specifice este pozitivă în mai puţin de 65% din cazuri. În schimb, utilizarea concomitentă a examenului histopatologic şi a culturii din ţesutul pleural obţinut prin biopsie, creşte randamentul diagnostic pentru TB la 90%.

Valorile crescute ale adenozin deaminazei (ADA) în lichidul pleural > 43 U/mL susțin diagnosticul de pleurezie TB, dar acest test are o sensibilitate de doar 78%. Astfel, valori ale ADA pleurale < 43-50 U/mL nu exclud diagnosticul de pleurezie TB.

Concentrații ale interferonului gamma > 140 pg/mL în lichidul pleural sunt de asemenea diagnostice pentru pleurezia TB, dar din păcate acest test nu este disponibil în practica clinică curentă.

Teste de laborator adiționale

Teste specifice adiționale sunt justificate atunci când se suspectează anumite etiologii. De exemplu, determinarea nivelului amilazei în lichidul pleural se impune în cazul suspiciunii originii pancreatice sau a rupturii esofagiene sau în situația în care un revărsat pleural unilateral stâng rămâne nediagnosticat după efectuarea testelor uzuale. De remarcat că amilaza din lichidul pleural poate fi crescută și în contextul unei boli neoplazice. O analiză adițională a izoenzimelor amilazei poate face distincția între originea pancreatică a revărsatului (diagnosticat prin prezența izo-enzimelor pancreatice crescute în lichidul pleural) și alte etiologii.

Nivelul trigliceridelor și colesterolului trebuie măsurat în lichidul pleural atunci când aspectul macroscopic alb lăptos al acestuia ridică suspiciunea unui chilotorax sau pseudochilotorax.

Testele imunologice, incluzând anticorpii antinucleari și factorul reumatoid din lichidul pleural, trebuie luate în considerare atunci când există suspiciunea unei colagenoze.

Radiografia toracică

Colecțiile pleurale mai mari de 175 mL por fi evidențiate pe radiografia toracică standard (incidență postero-anterioară, poziție ortostatică) ca și opacifierea sinusului costo-frenic. Pe radiografiile efectuate în poziție supină, așa cum se întâmplă în mod frecvent în serviciile de terapie intensivă, revărsatele pleurale în cantitate moderată spre mare apar ca o opacifiere omogenă a câmpurilor pulmonare inferioare. Aparenta elevare a hemidiafragmului, deplasarea laterală a domului diafragmatic sau creșterea distanței dintre hemidiafragmul stâng și bula de gaz a stomacului pot sugera prezența unor colecții infrapulmonare.

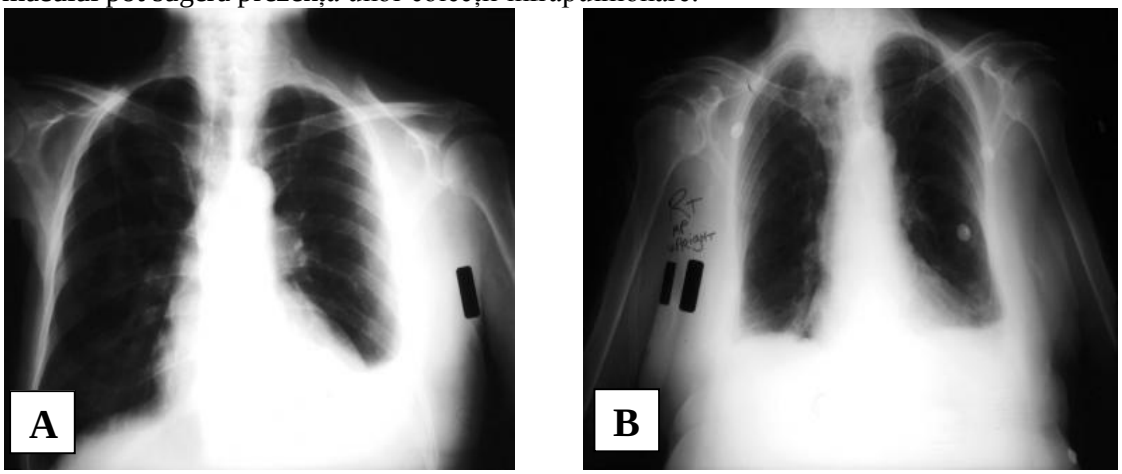


Fig. 2 A. Pleurezie stângă izolată, cu absența vizualizării sinusului costo-frenic stg. B. Revărsat pleural bilateral cu absența vizualizării sinusurilor costo-frenice bilateral (semnul meniscului)

Radiografiile efectuate în decubit lateral detectează cu o mai mare sensibilitate colecțiile pleurale mici. Stratificarea revărsatului pleural pe filmele efectuate în decubit lateral este specifică unei colecții pleurale libere, iar o grosime a stratului de lichid de cel puțin 1 cm este echivalentul unei cantități de ≥ 200 mL, care se pretează pentru o toracocenteză. Absența stratificării colecției pleurale în decubit lateral sugerează o pleurezie închistată sau o altă patologicare determină îngroșarea pleurei. Radiografiile în decubit lateral nu mai sunt necesare în instituțiile unde ultrsonografia este disponibilă la patul bolnavului.



Fig. 3 Radiografie efectuată în decubit stâng lateral, evidențiind o colecție pleurală stângă liberă

Tomografia computerizată și ultrasonografia

Un studiu efectuat pe 41 de pacienți consecutivi cu hidrotorax hepatic a arătat că la acești pacienți aproape întotdeauna se asociază și ascită care poate fi pusă în evidență prin echografie sau tomografie computerizată (CT). Ultrasonografia la patul bolnavului a devenit standardul de îngrijire în multe spitale. Tomografia computerizată cu substanță de contrast trebuie efectuată la toți pacienții cu un revărsat pleural nediagnosticat, cu scopul de a evidenția îngroșări ale pleurei sau semne de invazie ale structurilor învecinate.

Cele două situații care reclamă un diagnostic urgent sunt embolia pulmonară și pleurezia TB. În ambele cazuri, revărsatul pleural este un predictor al morbidității ulterioare. În schimb întârzierea diagnosticării metastazelor la nivelul spațiului pleural are un impact mai redus asupra rezultatelor clinice viitoare.

Angiotomografia devine imperativă atunci când suspiciunea de embolie pulmonară este înaltă.

Toracocenteza diagnostică

Toracocenteza în scop diagnostic trebuie efectuată atunci când etiologia revărsatului pleural este incertă sau când tratamentul etiologic al presupusei cauze nu este eficient. Colecțiile pleurale mici care prezintă un risc în cazul aspirației sau revărsatele pleurale la pacienți clinic stabili, a căror prezență poate fi explicată în contextul unei insuficiențe cardiace congestive sau a unui istoric recent de intervenție chirurgicală toracică sau abdominală, nu necesită efectuarea toracocentezei.

Contraindicațiile relative ale toracocentezei diagnostice includ: volumul mic al colecției pleurale (< 1 cm grosime pe radiografia de decubit lateral), diateză hemoragică sau anticoagulare sistemică, ventilația mecanică sau existența unor leziuni cutanate în zona propusă pentru puncție. Corectarea unei coagulopatii sau trombocitopenii poate să nu fie necesară dacă procedura se efectuează sub ghidaj echografic, de către un clinician experimentat.Ventilația mecanică cu presiune pozitivă la sfârșitul respirației nu crește riscul de pneumotorax după toracocenteză, dar în situația în care plămânul este puncționat accidental crește probabilitatea unor complicații severe (pneumotorax în tensiune sau fistulă bronho-pleurală persistentă). Un pacient necooperant este o contraindicație absolută pentru această procedură.

Printre complicaţiile toracocentezei se numără durerea la locul puncţiei, sângerare cutanată sau internă datorată lezării unei artere intercostale sau puncţionării splinei/ficatului, pneumotorax, empiem, edem pulmonar de reexpansiune, însămânţarea malignă a tractului de toracocenteză sau reacţii adverse asociate anestezicelor folosite în cursul procedurii. Pneumotoraxul complică aproximativ 6% din procedurile de toracocenteză, dar necesită tratament cu tub de drenaj în mai puţin de 2% din cazuri.Trocarele cu diametrul peste 20 G cresc riscul de penumotorax în timpul puncţiei pleurale. Asocierea unei boli pulmonare obstructive cronice sau fibroze pulmonare creşte de asemenea riscul unui penumotorax simptomatic ca şi complicaţie a toracocentezei.

Puncţia pleurală în scop diagnostic poate fi efectuată de obicei în siguranţă la pacienţii care au un revărsat liber în marea cavitate pleurală şi care nu au contraindicaţii relative pentru această procedură. Locul puncţionării este ales în funcţie de imaginea radiografică, fiind localizat cu 1-2 spaţii intercostale inferior de limita superioară a matităţii determinată prin percuţie. În anumite situaţii, este necesar ghidajul echografic sau tomografic.

Utilizarea ghidajului echografic la patul bolnavului creşte semnificativ probabilitatea de a obţine lichid pleural şi scade riscul de pneumotorax. Efectuarea unei radiografii de control post puncţie poate să nu fie necesară, mai ales dacă se foloseşte echografia pentru a exclude prezenţa unui pneumotorax.

După dezinfectarea prealabilă a locului de puncţionare cu clorhexidina (de preferat) sau cu soluţii iodate (în prezent nu se mai recomandă) şi plasarea de câmpuri sterile, se anesteziază pielea, periostul şi pleura parietală cu soluţie de lidocaină 1% folosind un trocar cu grosimea de 25 G. Dacă nu se obţine lichid pleural cu un trocar scurt, se continuă anestezierea cu un trocar lung de 4 cm şi diametrul de 22 G. La pacienţii care au un ţesut celular subcutanat bogat reprezentat poate fi folosit un trocar spinal lung de 8 cm, cu diametrul de 22 G pentru anestezierea ţesuturilor profunde şi aspirarea de lichid pleural.

Poziţionarea corectă pentru toracocenteză trebuie confirmată prin aspirarea de lichid pleural prin trocarul de 25 sau 22 G, înainte de introducerea unor trocare sau catetere cu diametru mai mare. Dacă lichidul pleural nu poate fi aspirat cu uşurinţă, procedura trebuie întreruptă şi reluată sub ghidaj echografic sau CT.

Nu există un consens cu privire la cantitatea de lichid care trebuie extrasă în cursul unei toracocenteze diagnostice, dar de obicei 20 – 100 mL de lichid sunt suficienţi pentru analizele uzuale şi cultură.

Este de preferat ca pacientul să aibă o poziţie ortostatică, aşezat pe un scaun, şi să nu fie aplecat înainte, deoarece lichidul pleural se deplasează anterior spre sinusurile costo-frenice şi creşte riscul de puncţionare a ficatului sau splinei. La pacienţii debilitaţi sau intubaţi care nu pot şedea în poziţie ortostatică, lichidul pleural poate fi obţinut prin puncţionare deasupra coastei VIII, pe linia axilară medie spre linia axilară posterioară. Pentru evitarea puncţionării ficatului sau splinei, trocarul nu trebuie inserat mai jos de coasta IX. La astfel de pacienţi, ghidajul imagistic poate fi necesar.

Administrarea suplimentară de oxigen este frecventă în cursul toracocentezei:

1. pentru a echilibra hipoxemia datorată modificării raportului de ventilaţie-perfuzie pe măsură ce lichidul pleural este extras

2. pentru a facilita rezorbţia aerului din pleură, dacă un pneumotorax apare ca şi complicaţie a procedurii.

Frecvenţa complicaţiilor toracocentezei este mai scăzută dacă procedura este efectuată de un clinician cu experienţă şi mai ales dacă se foloseşte ghidajul echografic. În consecinţă, la pacienţii cu risc crescut de complicaţii, la cei care au contraindicaţii relative pentru toracocenteză şi la cei care nu pot şedea în poziţie ortostatică, procedura ar trebui să fie efectuată de către un clinician calificat şi cu experienţă.

La pacienţii asimptomatici, fără complicaţii ale toracocentezei (pasaj unic al trocarului fără aspirare de aer), nu e necesară efectuarea unei radiografii expiratorii post procedură pentru a

exclude un pneumotorax. Totuşi, radiografia toracică de control în inspir este recomandată la pacienţii susceptibili de a dezvolta revărsate pleurale simptomatice recidivante, pentru stabilirea unui nou prag de referinţă.

Pleureziile exsudative idiopatice

În ciuda evaluărilor prin toracocenteze diagnostice repetate, aproximativ 20% dintre revărsatele pleurale exsudative rămân nediagnosticate.

Câteva indicii spre diagnostic care pot fi trecute uşor cu vederea includ:

1. Expunerea ocupaţională la azbest în urmă cu 10-20 de ani, care ar putea sugera o pleurezie benignă azbestozică;

2. Administrarea de nitrofurantoin, amiodaronă sau medicamente care pot induce un sindrom lupic;

3. Hidrotorax hepatic nerecunoscut la un pacient cu ascită minimă sau nedetectabilă.

La pacienţii cu revărsat pleural nediagnosticat după prima evaluare, îndeplinirea tuturor cele 6 criterii clinice enumerate mai jos este un predictor al unei evoluţii benigne, nefiind necesară nici o altă evaluare suplimentară:

- Pacientul este stabil clinic
- Nu prezintă scădere ponderală
- Test PPD negativ şi valorile adenozin deaminazei (ADA) pleurale sunt < 43 U/mL
- Pacientul este afebril
- Celularitatea lichidului pleural indică < 95% limfocite
- Colecţia pleurală ocupă < 50% din hemitorace

Prin continuarea investigaţiilor, o etiologie specifică incluzând neoplaziile, poate fi evidenţiată în aproximativ 20% din cazurile cu revărsate pleurale exsudative nediagnosticate. La aceşti pacienţi trebuie cântărite riscurile şi beneficiile urmăririi unei strategii diagnostice care implică folosirea unor proceduri din ce în ce mai invazive, având în vedere probabilitatea redusă de a evidenţia o etiologie curabilă.

Ar fi important de reţinut câteva aspecte:

- Bronhoscopia – este indicată doar dacă pacientul are leziuni parenchimatoase pulmonare sau hemoptizie
- Abordul chirurgical pentru diagnosticul unui revărsat pleural – include toracoscopia video-asistată (pleuroscopia) şi toracotomia deschisă, permite vizualizarea directă şi biposia pleurală, având ca rezultat evidenţierea etiologiei în 92% din cazurile de revărsate pleurale de tip exsudativ care rămân nediagnosticate după evaluarea medicală iniţială; mortalitatea intraoperatorie este < 0.5%.
- Toracoscopia medicală – acolo unde este disponibilă, poate avea atât un rol diagnostic, cât şi terapeutic; drenajul complet al revărsatului pleural şi scleroza cu talc pot fi efectuate în timpul acestei proceduri
- Întrucât explorarea chirugicală prin toracoscopie sau toracotomie atrage cu sine riscurile anesteziei generale, în cele mai multe centre medicale această abordare este rezervată pacienţilor simptomatici şi anxioşi datorită unui potenţial diagnostic de boală incurabilă

Biopsia pleurală

Trebuie luată în considerare doar atunci când există suspiciunea unei tuberculoze sau boli neoplazice. Toracoscopia medicală efectuată pe pacientul în sedare conştientă şi sub anestezie locală s-a impus ca o metodă de diagnostic prin care se poate preleva sub control vizual direct un specimen bioptic din pleura parietală la cazurile de pleurezii exsduative nediagnosticate.

Alternativ, biopsia pleurală cu ac închis este o manevră oarbă, care însă poate fi efectuată la patul bolnavului.

Toracoscopia medicală are un randament diagnostic mai bun în cazul bolilor neoplazice. Rezultatul biopsiei pleurale oarbe ajută în diagnosticul a doar 7-12% din pleureziile maligne atunci când rezultatul citologiei este negativ. În schimb, în cazul pleureziei tuberculoase, randamentul bopsiei pleurale oarbe (examen histopatologic plus cultură) este la fel de bun ca cel al toracoscopiei şi prin urmare, este o metodă alternativă utilă pentru diagnosticul acestei afecţiuni atunci când este disponibilă.

Un studiu randomizat care a comparat toracoscopia medicală cu biposia pleurală cu ac decupant ghidată CT (CT-CNPB) nu a găsit diferenţe semnificative statistic ale sensibilităţii diagnostice între celor două metode. Studiul a inclus 124 de pacienţi cu pleurezie exsudativă care nu au putut fi diagnosticaţi prin analiza citologică a lichidului pleural. În concluzie, cercetătorii au recomandat folosirea CT-CNPB ca metodă diagnostică de primă intenţie la pacienţii care prezintă îngroşări ale pleurei sau leziuni evidenţiate la examenul CT şi folosirea toracoscopiei medicale la pacienţii al căror examen CT evidenţiază doar lichid pleural, precum şi la cei care ar putea să aibă afecţiuni pleurale benigne, exceptând tuberculoza.

8. Diagnostic diferenţial

În diagnosticul diferenţial al revărsatelor pleurale de tip transsudat trebuie luate în considerare următoarele entităţi:

- Insuficienţa cardiacă (cea mai frecventă)
- Ciroza hepatică
- Sindromul nefrotic
- Dializa peritoneală
- Hipoproteinemia
- Glomerulonefrita
- Sindromul de venă cavă superioară
- Intervenţii chirurgicale cardiace (procedura Fontan)
- Urinotoraxul
- Scurgerea de lichid cefalo-rahidian în spaţiul pleural

Diagnosticul diferenţial al pleureziilor exsudative trebuie să includă:

- Neoplaziile
- Pneumonia
- Tuberculoza
- Embolia pulmonară
- Infecţiile fungice
- Pseudochistul pancreatic
- Abcesul intra-abdominal
- Post intervenţii chirurgicale de tip by-pass aorto-coronarian
- Post sindrom de injurie cardiacă
- Boala pericardică
- Sindromul Meigs
- Sindromul de hiperstimulare ovariană
- Pleurita reumatoidă
- Lupusul eritematos sistemic
- Pleurezia indusă medicamentos
- Pleurezia secundară bolii azbestozice
- Sindromul unghiilor galbene
- Uremia
- Plămânul blocat
- Chilotoraxul
- Pseudochilotoraxul
- Sindromul de detresă respiratorie acută

- Pahipleurita
- Mezoteliomul malign
- Hipotiroidismul

Alte cauze posibile de revărsat pleural sau care pot mima o pleurezie sunt:
- Insuficiența cardiacă congestivă și edemul pulmonar
- Injuriile diafragmatice
- Ruptura esofagului
- Hipotiroidismul și coma mixedematoasă
- Neoplasmul bronho-pulmonar
- Pancreatita
- Febra Q
- Poliartrita reumatoidă

9. Tratament

În revărsatul pleural de tip transsudat tratamentul se adresează întotdeauna cauzei primare. Drenajul trebuie realizat în cazul revărsatelor pleurale masive, recidivante care afectează în mod semnificativ funcția respiratorie.

În cazul revărsatelor pleurale exsudative, abordarea terapeutică depinde de etiologia subiacentă a revărsatului pleural. Pneumoniile, neoplasmele și tuberculoza pulmonară sunt cauzele cele mai frecvente de revărsat pleural exsudativ, restul fiind clasate drept idiopatice.

Se recomandă ca revărsatele pleurale complicate și empiemele să fie drenate pentru prevenirea pahipleuritei. În cazul revărsatelor de etiologie malignă drenajul se realizează în scop paliativ, necesitând uneori pleurodeză pentru prevenirea recurențelor.

Doar o mică proporție din revărsatele pleurale sunt cauzate de medicamente, care se asociază de obicei cu revărsat pleural de tip exsudativ. Identificarea precoce a acestei cauze iatrogene elimină necesitatea altor investigații suplimentare, tratamentul constând în sistarea medicației incriminate. Medicamentele cel mai des asociate acestui tip de reacție sunt: procainamida, hidralazina, quinidina (medicamente care induc un sindrom lupus-like), nitrofurantoin, dantrolen, metisergida, procarbazina și metotrexat.

O metaanaliză și evaluare sistematică pe 19 studii clinice observaționale a arătat că drenajul revărsatului pleural la pacienții ventilați mecanic nu prezintă complicații și aparent, îmbunătățește oxigenarea. Nu există date care să susțină sau să infirme beneficiile clinice pe termen lung asupra duratei ventilării și spitalizării.

Revărsatul pleural parapneumonic

Dintre cauzele mai frecvente de revărsat pleural exsudativ, etiologia parapneumonică trebuie luată în considerare în primă instanță. Chiar și sub terapie cu antibiotice, revărsatul pulmonar infectat se poate coagula rapid și se poate organiza formând aderențe fibroase care necesită ulterior decorticare chirurgicală.

Prin urmare, tendința evolutivă a revărsatului pleural spre complicații trebuie identificată rapid prin evaluarea caracteristicilor lichidului pleural, pentru a stabili necesitatea evacuării de urgență prin tub toracic de drenaj. Evoluția spre complicații este mai frecventă în pneumoniile cu germeni anaerobi decât în pneumoniile comunitare tipice. Indicațiile pentru drenajul de urgență sunt:

1.lichid pleural cu aspect franc purulent
2. pH-ul lichidului pleural < 7.1 – 7.0
3.pleurezie închistată
4.examen bacteriologic pozitiv la microscopie sau cultură

Pacienții care nu întrunesc condițiile enumerate mai sus pentru drenaj pe tub, au în general o evoluție clinică favorabilă sub terapie antibiotică în decursul unei săptămâni. Evoluția clinică stagnantă sau deterioarea stării pacientului impune reevaluarea prin CT toracic și/sau ecografie pleurală și, la nevoie, repetarea tentativei de drenaj.

Pleureziile maligne

Revărsatele pleurale de etiologie malignă indică de regulă o boală incurabilă cu morbiditate semnificativă şi prognostic infaust, media de supravieţuire fiind < 1 an. Pentru unii pacienţi, drenajul revărsatelor maligne, masive, ameliorează dispneea cauzată prin presiunea exercitată de către lichidul pleural asupra diafragmului şi peretelui toracic. Acest tip de pleurezii recidivează la > 90% din pacienţi, impunând toracocenteze repetate, pleurodeze sau montarea de catetere de drenaj cu tunelizare subcutană, care permit pacienţilor efectuarea drenajului pleural în caz de nevoie la domiciliu. La pacienţii care prezintă sindromul de "plămân blocat" datorită revărsatului pleural malign, folosirea cateterelor subcutane este de primă intenţie, asigurând o ameliorare eficace a simptomatologiei. La pacienţii care nu prezintă fenomene de "plămân blocat", o altă opţiune terapeutică o reprezintă pleurodeza (cunoscută şi ca scleroză pleurală), prin care se poate preveni recurenţa revărsatelor simptomatice.

Într-un studiu non-randomizat din 2012, 34 de pacienti care au ales montarea de catetere subcutane pentru revărsate pleurale maligne, au avut o durată de spitalizare mai scurtă, o rată de recurenţă a revărsatelor mai mică şi o îmbunătăţire rapidă a calităţii vieţii, raportat la 31 de pacienţi care au ales pleurodeza cu talc.

Pleurezia tuberculoasă

Pleurezia TB este de obicei auto-limitată, însă trebuie luat in calcul faptul ca 65% din pacienţii cu pleurezie TB prezintă o reactivare a bolii in decurs de 5 ani. De aceea tratamentul empiric anti-TB se recomandă în toate cazurile şi poate fi iniţiat chiar şi înaintea confirmării bacteriologice, dacă există suficiente argumente clinice, cum ar fi prezenţa unui revărsat pleural de tip exsudativ cu predominanţa limfocitelor, la un pacient cu test PPD pozitiv.

Chilotoraxul

Revărsatul pleural chilos este de obicei tratat prin dietă şi mijloace chirurgicale. Studiile sugerează însă că şi analogii de somatostatină pot avea un rol în reducerea acumulării de lichid chilos în spaţiul pleural.

Regimul igieno-dietetic

Restricţia aportului de lipide poate fi utilă în tratamentul chilotoraxului, deşi această metodă terapeutică rămane controversată. Drenajul repetat al acestor pleurezii poate provoca limfopenie şi depleţia rapidă a depozitelor de grăsime şi proteine. Limitarea aportului oral de grăsimi poate încetini acumularea de lichid chilos în pleură la unii pacienţi. Hiperalimentaţia sau nutriţia parenterală totală pot contribui la păstrarea depozitelor nutriţionale, dar această recomandare este păstrată pacienţilor a căror etiologie subiacentă poate beneficia de un tratament definitiv.

Tratamentul farmacologic

Terapia farmacologică a revărsatului pleural depinde de etiologia afecţiunii. De exemplu, terapia medicamentoasă include nitraţi şi diuretice pentru insuficienţa cardiacă congestivă şi edemul pulmonar, antibiotice în caz de revărsate pleurale parapneumonice şi empiem sau anticoagulante în caz de embolie pulmonară.

Antibioterapia trebuie iniţiată precoce atunci când se suspicionează prezenţa unor revărsate pleurale parapneumonice sau empieme şi revărsate pleurale asociate perforaţiei esofagiene sau abceselor intraabdominale.

Selecţia de antibiotice trebuie făcută pe baza microorganismelor potenţial cauzatoare şi a tabloului clinic general. Întrucât există o mare varietate de molecule individuale sau combinate, trebuie luate în considerare vârsta pacienţilor, comorbidităţile, durata bolii, condiţiile de trai (persoane instituţionalizate) şi sensibilitatea locală a microorganismelor. Spectrul antimicrobian trebuie să acopere în general şi organismele anaerobe. Opţiunile terapeutice cuprind clindamicina,

peniciline cu spectru larg, imipenem. Uneori, în funcţie de starea clinică a pacientului, este necesar avizul unui specialist în boli infecţioase.

O atenţie specială trebuie acordată interacţiunilor dintre medicamente, efectelor adverse şi patologiei pre-existente.

Antibiotice

Terapia antimicrobiană empirică trebuie să fie comprehensivă şi să acopere toţi patogenii potenţiali în contextul clinic dat.

Ampicilină + sulbactam – această combinaţie interferează în sinteza peretelui celular bacterian în timpul replicării active, având un efect bactericid pe organismele susceptibile şi reprezentând o alternativă la amoxicilină, când administrarea orală este dificilă. Ampicilina/sulbactam-ul acoperă microorganismele cutanate, flora enterică şi anaerobii, dar nu reprezintă alegerea ideală pentru patogenii nosocomiali.

Imipenem + cilastatin – este utilizat în tratamentul infecţiilor cu microorganisme multiple, atunci când alţi agenţi antimicrobieni utilizaţi mai frecvent nu au un spectru suficient de larg sau sunt contraindicaţi datorită toxicităţii potenţiale.

Piperacilină + tazobactam – această combinaţie conţine o penicilină anti-pseudomonazică şi un inhibitor de beta-lactamază. Ea inhibă biosinteza mucopeptidelor din peretele celular, fiind eficientă în timpul etapei de multiplicare activă.

Clindamicina – este un lincosamid utilizat în tratamentul infecţiilor stafilococice ale dermului sau ţesuturilor moi. Este deasemenea eficientă împotriva streptococcilor aerobi şi anaerobi (cu excepţia enterococilor). Clindamicina inhibă creşterea bacteriană, probabil prin blocarea disocierii acidului ribonucleic de transfer (tRNA) de ribozomi, stopând astfel sinteza de proteine ARN-dependente.

Piperacilina – inhibă biosinteza mucopeptidelor din peretele celular şi etapa de multiplicare activă şi are activitate antipseudomonazică.

Vasodilatatoarele – aceşti agenţi sunt utilizaţi pentru abilitatea lor de a scădea presarcina.

Nitroglicerina este o terapie de primă intenţie pentru pacienţii care nu sunt hipotensivi, asigurând o reducere excelentă a presarcinii. Dozele mai mari provoacă o uşoară reducere şi a postsarcinii. Nitroglicerina este un medicament cu debut rapid şi o durată de actiune scurtă (ambele într-un interval de câteva minute), asigurând un efect clinic rapid, dar şi o discontinuare rapidă a acestuia în situaţii clinice adverse.

Diureticele de ansă scad volumul plasmatic şi edemul prin creşterea diurezei.

Furosemidul creşte excreţia de apă prin interferenţa cu sistemul cotransportor de legare a clorurii, aceasta determinând mai departe inhibiţia reabsorbţiei de sodiu şi clor în ansa Henle ascendentă şi tubul renal distal.

Anticoagulantele sunt folosite în tratamentul tulburărilor trombembolice curente sau în prevenţia recurenţelor acestora, având drept mecanism inhibiţia trombogenezei.

Heparina augmentează activitatea antitrombinei III şi previne conversia fibrinogenului în fibrină. Nu induce liza cheagului, dar poate inhiba trombogeneza. Heparina previne de asemenea refacerea cheagului după fibrinoliza spontană. În cazul în care se utilizează heparină nefracţionată, timpul de tromboplastina parţial activată (aPTT) nu ar trebui verificat decât la 6 ore de la administrarea bolusului iniţial de heparină, valorile ridicate sau scăzute pe parcursul acestui interval de timp nefiind relevante.

Tratamentul chirurgical

Intervenţia chirurgicală este adesea indicată în revărsatele parapneumonice care nu pot fi drenate adecvat prin catetere cu diametru mic, dar poate fi folosită atât în scop diagnostic cât şi terapeutic, pentru realizarea sclerozei pleurale în revărsatele exsudative.

Pleurodeza prin insuflarea de talc direct pe suprafaţa pleurală utilizând toracoscopie videoasistată este o alternativă la metoda instilării de pudră de talc direct prin cateter.

Decorticarea se impune atunci când există membrane pleurale groase, rigide care restricționează ventilația și cauzează dispnee refractară sau progresivă. Pleureziile parapneumonice cronice, închistate, necesită manevre chirurgicale complexe pentru drenarea lichidul pleural loculat și obliterarea spațiului pleural.

Shunturile pleuroperitoneale implantate chirurgical sunt o altă metodă viabilă de tratament pentru revărsate pleurale recurente, simptomatice, de obicei din cadrul unei boli neoplazice, dar și în abordarea terapeutică a revărsatelor chiloase. Cu timpul, shunturile se pot defecta, necesitând reintervenții chirurgicale și sunt mai greu tolerate de pacienți.

Mai rar, intervenția chirurgicală este necesară pentru închiderea defectelor diafragmatice (prevenind astfel acumularea repetată de colecții pleurale la pacienții cu ascită) sau pentru ligatura ductului toracic și împiedicarea reacumulării revărsatelor chiloase.

Drenajul revărsatelor pleurale complicate necesită în mod obișnuit consultarea cu un pneumolog, un radiolog intervenționist sau un chirurg toracic, în funcție de localizarea revărsatului sau de starea clinică a pacientului.

Toracocenteza terapeutică

Toracocenteza terapeutică este o manevră utilă de evacuare a unei cantități mari de lichid pleural în scopul ameliorării dispneei și prevenirii inflamației și formării aderențelor fibroase în revărsatele parapneumonice.

Pe lângă recomandările enumerate în capitolul anterior în privința toracocentezei diagnostice, trebuie luate în considerare și urmatoarele aspecte:

1. Pentru evitarea riscului de pneumotorax în timpul extragerii unei cantități mari de lichid, se preferă utilizarea unui cateter care poate fi montat cu ajutorul unor trocare special proiectate pentru a facilita această manevră și care sunt disponibile comercial. Alternativ, se mai pot utiliza truse speciale de ace de puncție declanşate prin arc, cu vârf bont, pentru a evita perforația țesutului pulmonar
2. Se indică monitorizarea oxigenării atât pe parcursul cât și după efectuarea toracocentezei deoarece hipoxia se poate instala uneori după evacuarea lichidului pleural, datorită modificărilor de perfuzie și ventilație provocate de re-expansionarea plămânului. Din acest motiv se poate lua în considerare administrarea suplimentară de oxigen în timpul procedurii
3. Drenajul pleural trebuie limitat la cantități moderate pentru a evita edemul pulmonar generat de re-expansionarea pulmonară și pentru prevenirea pneumotoraxului. Dispneea se ameliorează de obicei odată cu evacuarea de aproximativ 400 - 500 mL de lichid pleural, limita maximă recomandată fiind de 1000 - 1500 mL în cadrul unei ședințe de toracocenteză. O alta strategie profilactică este monitorizarea presiunii pleurale prin manometrie, care permite evacuarea unor cantități mai mari de lichid pleural, cu condiția ca presiunea intrapleurală să fie menținută la o valoare de > – 20 cm H_2O. În practică însă, această metodă este rareori folosită de clinicieni.

Apariția durerii sau senzației de presiune toracică în timpul manevrei de evacuare indică o limitare a expansiunii plămânului, motiv pentru care procedura trebuie oprită imediat.

Dimpotrivă, tusea, simptom frecvent întâlnit în cursul extragerii de lichid pleural, nu este o indicație de oprire a procedurii decât dacă pacientul acuză discomfort.

Poziționarea mediastinală și blocajul pulmonar

Poziția mediastinului pe radiografia toracică poate fi un predictor al beneficiului toracocentezei. Deplasarea mediastinului în direcția opusă revărsatului pleural indică presiune pleurală pozitivă și compresiunea plămânului ipsilateral, situație în care toracocenteza poate aduce ameliorarea ventilației plămânului afectat.

În schimb deplasarea mediastinului înspre zona cu revărsatul pleural este sugestivă unei obstrucții endobroșice, care va împiedica re-expansionarea pulmonară la evacuarea lichidului pleural, sau unui plămân încapsulat în aderențe pleurale cronicizate. Fenomenul de „plămân blocat”

în contextul unui revărsat pleural de etiologie malignă este cauzat cel mai adesea de un mezoteliom sau un neoplasm pulmonar primitiv. La acești pacienți, tentativele de toracocenteză terapeutică de obicei nu ameliorează dispneea, datorită incapacității plămânului de a se reexpansiona. De fapt, încercările de drenaj a lichidului pleural la acești pacienți pot duce la instalarea hidropneumotoraxului.

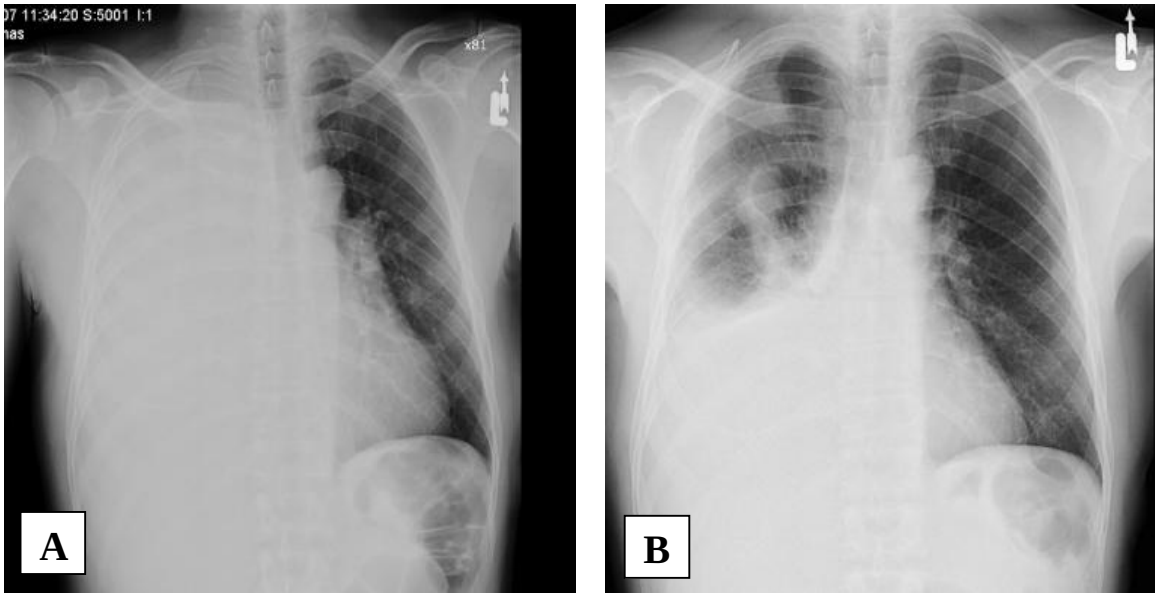


Fig. 4 A. Pleurezie dreaptă masivă cu deplasarea spre stânga a mediastinului. B. Pleurezie dreaptă după drenaj parțial, cu ameliorarea deplasării spre stânga a mediastinului.

Pleurotomia și drenajul pleural

Deși revărsatele parapneumonice libere de obicei pot fi drenate prin toracocenteză terapeutică, colecțiile parapneumonice complicate sau empiemele necesită drenaj prin tub de toracostomie.

În mod tradițional, tuburile de dren de calibru mare (20-36 F) au fost utilizate în evacuarea lichidului pleural dens și pentru liza aderențelor din empieme. Însă aceste tuburi de dren sunt greu tolerate de unii pacienți și pot fi dificil de inserat corect în spațiul pleural. Pe de altă parte, s-a demonstrat că drenajul realizat prin tuburi de dren cu diametru mic (7–14 F) montate la pat sau sub ghidaj radiografic asigură o evacuare lichidană adecvată. Aceste tuburi provoacă mai puțin discomfort și sunt mai ușor de inserat la nivelul colecției de lichid pleural. Utilizând presiune de sucțiune de 20 cm H_2O și curățând tubul cu ser fiziologic la fiecare 6-8 ore se poate preveni ocluzia acestor catetere de diametru mic.

Montarea de catetere pleurale suplimentare, sub ghidaj radiografic și injectarea de substanțe fibrinolitice (streptokinază, urokinază, alteplază) prin cateterul pleural sunt necesare uneori pentru drenajul revărsatelor pleurale multiloculate.

Un studiu randomizat efectuat pe 210 pacienți cu infecții pleurale a demonstrat că instilarea de alteplază si DNază a avut ca efect îmbunătățirea drenajului revărsatelor pleurale, reducerea necesității intervențiilor chirurgicale, scurtarea duratei de spitalizare și o scădere a markerilor inflamatori din lichidul pleural, comparativ cu placebo.

Pleurodeza

Pleurodeza presupune instilarea unui agent iritant în spațiul pleural cu scopul de a induce un sindrom inflamator care să ducă la crearea de punți fibroase între foița parietală și cea viscerală, obliterând astfel spațiul pleural. Pleurodeza este cel mai adesea folosită în revărsate pleurale recurente de etiologie malignă (neoplasm pulmonar, neoplasm ovarian sau mamar metastazat).

Datorită speranței de viață limitată a acestor pacienți, țelul acestei terapii este de ordin paliativ, reducând discomfortul pacientului, durata de spitalizare și costurile totale.

Pacienții cu indice de performanță scăzut (scor Karnofsky < 70) și speranță de viață < 3 luni nu trebuie tratați prin efectuarea pleurodezei, ci mai degrabă ambulator prin toracocenteze repetate, la nevoie. Din nefericire, revărsatele pulmonare se refac rapid, iar riscul de complicații crește cu fiecare toracocenteză.

Pacienții care prezintă fenomenul de „plămân blocat" prin revărsate de etiologie malignă nu sunt candidați ideali pentru toracocenteze repetate, acestea neproducând ameliorarea simptomatologiei respiratorii, dar nici pentru pleurodeză, deorece foițele viscerale nu pot rămâne suprapuse îndeajuns pentru a se putea fibroza și închide spațiul pleural. Cel mai bun tratament pentru pleureziile recidivante la asemenea pacienți îl reprezintă montarea de catetere subcutane, care permit evacuarea de lichid pleural la nevoie la domiciliu.

O evaluare sistematică din 2006 a arătat că în pleurodeză, rotirea pacienților printr-o serie de poziții prestabilite nu a fost necesară pentru a asigura distribuția uniformă a agenților sclerozanți solubili în spațiul pleural. În plus, studiul a arătat că nici prelungirea duratei de drenaj după instilarea de agenți sclerozanți, nici montarea de tuburi de dren cu diametru mai mare nu au un rol în creșterea eficienței pleurodezei.

Șansele de reușită ale pleurodezei depind de drenajul complet al spațiului pleural înainte de efectuarea sclerozei și de reexpansiunea completă a plămânului pentru a facilita apoziția celor două foițe pleurale după efectuarea sclerozei. Studii făcute pe animale sugerează că utilizarea de corticoizi sistemici poate reduce inflamația în timpul sclerozei și poate duce la eșecul pleurodezei.

Agenții sclerozanți

Diverși agenți, incluzând talcul, doxiciclina, sulfatul de bleomicină (Blenoxane), sulfatul de zinc și clorhidratul de quinacrină pot fi utilizați pentru sclerozarea spațiului pleural și pot preveni eficient recurența revărsatelor pleurale maligne.

Talcul este cel mai eficient agent sclerozant disponibil pe piață și poate fi administrat sub formă de suspensie prin tuburi de dren toracice sau catetere pleurale.

Deși o evaluare sistematică a arătat că insuflarea de talc direct pe cale toracoscopică este mai eficientă decât administrarea suspensiei de talc, un alt studiu prospectiv din 2005 la pacienți cu pleurezii maligne nu a găsit diferențe semnificative ale eficacității celor 2 metode. De menționat că particulele de talc tind să producă ocluzia punctelor de drenaj la cateterele cu diametru mic, de aceea cateterele folosite în pleurodeza cu talc ar trebui să măsoare cel puțin 10-12 F în diametru.

Doxiciclina și bleomicina sunt de asemenea eficiente la majoritatea pacienților și au avantajul că pot fi administrate mai ușor prin catetere cu diametru mic. În schimb, sunt inferioare ca eficacitate în raport cu talcul, iar prețul este considerabil mai mare.

Toți agenții sclerozanți pot produce febră, dureri toracice și grețuri. Talcul produce rareori reacții adverse importante cum ar fi empieme și injurie pulmonară acută, aceasta din urmă părând a fi legată de mărimea particulelor și cantitatea de talc injectat în timpul pleurodezei.

Unii specialiști consideră că injectarea a 50 ml de clorhidrat de lidocaină 1% înainte de instilarea agentului sclerozant poate contribui la ameliorarea durerii, dar această metodă nu a fost implementată pe scară largă. Terapia cu analgezice suplimentare poate fi necesară în anumite cazuri. După instilarea de agenți sclerozanți, tuburile de dren toracic trebuie clampate timp de aproximativ 2 ore.

Drenajul pleural prin catetere tunelizate subcutane (TPC)

Cateterele subcutane au fost aprobate de FDA in 1997, reprezentând o alternativă validă pentru pleurodeza în revărsatele pleurale de etiologie malignă și unele pleurezii de etiologie benignă. Montarea TPC (tunnelled pleural catheters) poate fi efectuată ambulator, cu posibilitatea de drenaj intermitent la domiciliu, reducând durata de spitalizare la pacienții cu prognostic infast. Spre deosebire de pleurodeză, TPC-urile pot fi utlizate și la pacienții cu pleurezii care prezintă fenomene de „plămân blocat".

În revărsatele pleurale de etiologie malignă, atât pleurodeza cu talc cât şi TPC ameliorează dispneea, cu menţiunea că pleurodeza cu talc necesită o durată de spitalizare mai îndelungată şi un număr mai mare de proceduri pleurale. Prin urmare, TPC reprezintă abordarea terapeutică cu cel mai bun raport cost-beneficiu la pacienţii cu revărsate pleurale de etiologie malignă, dar cu o speranţă de viaţă > 3 luni. Utilizarea combinată de pudraj cu talc prin toracoscopie împreună cu montarea simultană de TPC pentru obţinerea de pleurodeze rapide a înregistrat o rată de success de 92 % şi o rată medie de 1.79 de zile de spitalizare după procedură.

TPC s-a dovedit a fi benefic şi ca metodă paliativă pentru simptomatologia refractară din revărsatele pleurale recidivante cauzate de insuficienţa cardiacă NYHA III şi IV, înregistrând o eficacitate asemănătoare pleurodezei cu talc realizată toracoscopic, precum şi o scădere a numărului de zile de spitalizare, a morbidităţii operatorii şi a ratei de reinternare.

Complicaţiile raportate în utilizarea de TPC includ: defectarea cateterului (9.1%), ocluzia cateterului (3.7%) şi durerea (5.6%). Complicaţiile mai puţin întâlnite, dar semnificative, sunt reprezentate de infecţii (2.8%) şi diseminarea tumorală de-a lungul traseului cateterului (<1%).

Chimioterapia sistemică nu creşte riscul de infecţie pleurală şi poate fi utilizată la aceşti pacienţi.

10. Evoluţie şi prognostic

Prognosticul revărsatelor pleurale variază în funcţie de substratul etiologic. Totuşi, adresarea timpurie în serviciile medicale şi obţinerea promptă a unui diagnostic şi tratament adecvat are drept consecinţă o scădere semnificativă a ratei complicaţiilor.

Morbiditatea şi mortalitatea în pleurezii sunt direct influenţate de cauza bolii generatoare (şi de stadiul ei, acolo unde se aplică) la momentul prezentării, precum şi de rezultatul testelor biochimice din lichidul pleural.

Ratele de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu pneumonie şi revărsat pleural de însoţire sunt mai ridicate decât la pacienţii care au doar pneumonie. Pleureziile parapneumonice, recunoscute şi tratate prompt, se rezolvă de obicei fără sechele semnificative. În schimb, în absenţa tratamentului sau cu un tratament inadecvat, revărsatul parapneumonic se poate complica cu pahipleurită constrictivă, empiem sau chiar sepsis.

Dezvoltarea unei pleurezii maligne se asociază cu un prognostic rezervat, cu o mediană a ratei de supravieţuire de 4 luni şi o supravieţuire medie < 1 an. Cea mai frecventă neoplazie asociată la bărbaţi este cancerul pulmonar, în vreme ce la femei predomină cancerul mamar.

Supravieţuirea medie variază între 3 şi 12 luni, în funcţie de tipul de neoplasm.

Pleureziile secundare unor forme de cancer care răspund mai bine la chimioterapie, cum ar fi limfomul sau cancerul mamar, au o probabilitate de supravieţuire mai bună comparativ cu pleureziile secundare unui cancer bronhopulmonar sau unui mezoteliom malign.

Rezultatele examenului biochimic şi citologic din lichidul pleural pot fi de asemenea indicatori de prognostic. De exemplu, un pH mai scăzut al lichdiului pleural se asociază adesea cu o încărcătură tumorală mai mare şi un prognostic mai prost.

Bibliografie

1. Boka K, Soo Hoo GW, Rubins J. Drugs & Diseases. Pulmonology. Pleural effusions. (Updated: Dec 28, 2018)
2. Diaz-Guzman E, Dweik RA. Diagnosis and management of pleural effusions: a practical approach. *Compr Ther*. 2007 Winter. 33(4):237-46.
3. Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin. *Clin Chest Med*. 2006 Jun. 27(2):285-308.
4. Sahn SA. The value of pleural fluid analysis. *Am J Med Sci*. 2008 Jan. 335(1):7-15.
5. Beers SL, Abramo TJ. Pleural effusions. *Pediatr Emerg Care*. 2007 May. 23(5):330-4; quiz 335-8.
6. Yinon Y, Kelly E, Ryan G. Fetal pleural effusions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Feb. 22(1):77-96.
7. Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Jul. 7(4):180-2.
8. Sahn SA. The differential diagnosis of pleural effusions. West J Med. 1982 Aug. 137(2):99-108. [Full Text].
9. Light RW. The undiagnosed pleural effusion. *Clin Chest Med*. 2006 Jun. 27(2):309-19.
10. Culotta R, Taylor D. Diseases of the pleura. Ali J, Summer WR, Levitzky MG, eds. *Pulmonary Pathophysiology*. 2nd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2005. 194-212.
11. Askegard-Giesmann JR, Caniano DA, Kenney BD. Rare but serious complications of central line insertion. *Semin Pediatr Surg*. 2009 May. 18(2):73-83.
12. Garcia-Vidal C, Carratalà J. Early and late treatment failure in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Apr. 30(2):154-60.
13. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology*. 2008 Jan. 13(1):5-20.
14. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouvelekis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration*. 2008. 75(4):361-71.
15. Froudarakis ME. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration*. 2008. 75(1):4-13.
16. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Straus SE. Does this patient have a pleural effusion? *JAMA*. 2009 Jan 21. 301(3):309-17.
17. Kalantri S, Joshi R, Lokhande T, Singh A, Morgan M, Colford JM Jr, et al. Accuracy and reliability of physical signs in the diagnosis of pleural effusion. *Respir Med*. 2007 Mar. 101(3):431-8.
18. Saraya T, Light RW, Takizawa H, Goto H. Black pleural effusion. *Am J Med*. 2013 Jul. 126(7):641.e1-6.
19. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972 Oct. 77(4):507-13.
20. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest*. 1997 Apr. 111(4):970-80.
21. Light RW. Use of pleural fluid N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in diagnosing pleural effusion due to congestive heart failure. *Chest*. 2009 Sep. 136(3):656-8.
22. Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C, Sanchez-Paya J, Hernandez L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med*. 2001 Jun 15. 110(9):681-6.
23. Burgess LJ. Biochemical analysis of pleural, peritoneal and pericardial effusions. *Clin Chim Acta*. 2004 May. 343(1-2):61-84.
24. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Hoffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2006 Jul. 28(1):144-50.
25. Porcel JM, Martinez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest*. 2009 Sep. 136(3):671-7.
26. Wilcox ME, Chong CA, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does this patient have an exudative pleural effusion? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2014 Jun 18. 311(23):2422-31.
27. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax*. 2011 Aug. 66(8):658-62.
28. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, Pratter M, Klump W. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest*. 2009 Apr. 135(4):999-1001.
29. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest*. 2010 Jan. 137(1):68-73.
30. Sakuraba M, Masuda K, Hebisawa A, Sagara Y, Komatsu H. Pleural effusion adenosine deaminase (ADA) level and occult tuberculous pleurisy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Oct. 15(5):294-6.
31. Gurung P, Goldblatt M, Huggins JT, et al. Pleural Fluid Analysis, Radiographic, Sonographic and Echocardiographic Characteristics of Hepatic Hydrothorax. *Chest*. 2011 Jan 27.
32. Patel PA, Ernst FR, Gunnarsson CL. Ultrasonography guidance reduces complications and costs associated with thoracentesis procedures. *J Clin Ultrasound*. 2012 Mar-Apr. 40(3):135-41.
33. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest*. 2013 Feb 1. 143(2):532-8.
34. Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, Daniels CE. Reducing iatrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero-risk environment. *Chest*. 2009 May. 135(5):1315-20.

35. Feller-Kopman D. Therapeutic thoracentesis: the role of ultrasound and pleural manometry. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Jul. 13(4):312-8.
36. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis*. 2013 Sep. 5 Suppl 4:S413-9. [Full Text].
37. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010 Jun. 137(6):1362-8.
38. Goligher EC, Leis JA, Fowler RA, et al. Utility and safety of draining pleural effusions in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011 Feb 2. 15(1):R46.
39. Shebl E, Paul M. Parapneumonic, Pleural Effusions And Empyema Thoracis. 2018 Jan. [Full Text].
40. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest*. 2000 Oct. 118(4):1158-71.
41. Efthymiou CA, Masudi T, Thorpe JA, Papagiannopoulos K. Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung. Five-year experience of PleurX tunnelled catheters. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Dec. 9(6):961-4.
42. Fysh ET, Waterer GW, Kendall P, Bremner P, Dina S, Geelhoed E, et al. Indwelling Pleural Catheters Reduce Inpatient Days over Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion. *Chest*. 2012 Mar 8.
43. Feller-Kopman D, Parker MJ, Schwartzstein RM. Assessment of pleural pressure in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 2009 Jan. 135(1):201-9.
44. Cafarotti S, Dall'Armi V, Cusumano G, et al. Small-bore wire-guided chest drains: safety, tolerability, and effectiveness in pneumothorax, malignant effusions, and pleural empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar. 141(3):683-7.
45. Safiyeh M, Huang D. New strategies to manage complicated pleural effusions. *Crit Care*. 2012 May 22. 16(3):312.
46. West SD, Davies RJ, Lee YC. Pleurodesis for malignant pleural effusions: current controversies and variations in practices. *Curr Opin Pulm Med*. 2004 Jul. 10(4):305-10.
47. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD002916.
48. Rodriguez-Panadero F, Romero-Romero B. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Jul. 17(4):269-73.
49. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg*. 2000 Feb. 69(2):369-75.
50. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 May. 29(5):829-38.
51. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005 Mar. 127(3):909-15.
52. [Guideline] Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug. 65 Suppl 2:ii32-40.
53. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011 Jan. 26(1):70-6. [Full Text].
54. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jun 13. 307(22):2383-9.
55. Puri V, Pyrdeck TL, Crabtree TD, et al. Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg*. 2012 Aug. 94(2):374-9; discussion 379-80. [Full Text].
56. Reddy C, Ernst A, Lamb C, Feller-Kopman D. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: a pilot study. *Chest*. 2011 Jun. 139(6):1419-23.
57. Freeman RK, Ascioti AJ, Mahidhara RS. A propensity-matched comparison of pleurodesis or tunneled pleural catheter in patients undergoing diagnostic thoracoscopy for malignancy. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jul. 96(1):259-63: discussion 263-4.
58. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest*. 2000 Jan. 117(1):73-8.
59. Meriggi F. Malignant Pleural Effusion: Still A Long Way To Go. *Rev Recent Clin Trials*. 2018 Dec 3.
60. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Jul. 15(4):380-7.
61. Khaleeq G, Musani AI. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions. *Respir Med*. 2008 Jul. 102(7):939-48.

20. PATOLOGIA PLEURALĂ

Cristian Oancea, Vastag Zsolt

I. Pneumotoraxul

1. Definiţie şi etiologie

Pneumotoraxul reprezintă acumularea de aer în cavitatea pleurală însoţită de colabarea parţială sau totală a plămânului. Acest eveniment poate fi spontan (primar sau secundar), iatrogen sau posttraumatic.

Pneumotoraxul spontan primar apare la un subiect fără antecedente pulmonare, iar cel secundar reprezintă o complicaţie a unei boli pulmonare deja existente (emfizem, boli obstructive cronice, patologii interstiţiale difuze, sarcoidoză, pneumoconioze, neoplazii, infecţii, etc.).

Pneumotoraxul iatrogen reprezintă o complicaţie a unei manevre diagnostice (toracocenteză) sau terapeutice (drenaj pleural).

Pneumotoraxul posttraumatic este consecinţa unei contuzii sau plăgi toracice care prezintă o soluţie continuitate la nivelul arborelui traheobronşic, parenchimului pulmonar, peretelui toracic sau a esofagului.

2. Fiziopatologie

Cantitatea de aer pătrunsă la nivelul pleurei va conduce la apariţia unei cavităţi reale de dimensiune invers proporţională cu cea plămânului. Colabarea plămânului cu mai mult de 25% din volumul acestuia este acompaniată de aparitia hipoxiei.

Pneumotoraxul hipertensiv apare prin formarea unei „valve" unidirecţionale ce se deschide în inspir şi se închide în expir, realizând o presiune mai crescută în cavitatea pleurală decât cea din atmosferă. Acest eveniment va conduce la deplasarea mediastinului controlateral, apariţia şuntului, hipoxie şi reducerea debitului cardiac cu hipotensiune până la colaps.

Evoluţia pneumotoraxului (exceptând cel hipertensiv) este spre resorbţie lentă prin difuziunea gazelor din spaţiul pleural către sistemul venos subpleural. Odată cu resorbţia aerului scade presiunea în cavitatea pleurală, iar pulmonul se reexpansionează. Aceste mecanisme depind însă de volumul de aer acumulat, starea pleurei, precum şi de starea parenchimului. O pahipleurită va afecta difuziunea gazelor, iar un parenchim pulmonar lezat va avea o elasticitate redusă, deci o viteză mai mică a reexpansionării. Dacă aerul din cavitatea pleurală nu se resoarbe, tendinţa va fi spre apariţia unui hidropneumotorax.

Leziunile cele mai frecvente care conduc la apariţia pneumotoraxului sunt blebs-urile şi bulele. Blebs-urile sunt un tip emfizem interstiţial caracterizat de aparitia unor colecţii aeriene subpleurale cu un diametru mai mic de 2 cm şi sunt rezultatul distrugerii peretilor alveolelor pulmonare subpleurale sau paraseptale. Aceste colecţii aeriene subpleurale sunt bine delimitate de parenchimul pulmonar şi cel mai adesea sunt situate la nivelul apexului pulmonar sau a segmentului apical inferior. Bulele sunt acumulări aeriene cu diametru ce depăşeşte 2 cm, care apar prin distrugerea septurilor interalveolare în plin parenchim şi pot însoţii orice formă de emfizem.

Între mecanismele cele mai fercvent întâlnite de producerea unui pneumotorax se regăsesc variaţiile de presiune intrabronşice şi intratoracice, care vor conduce la balonizarea şi ruptura blebs-urilor şi a bulelor apicale odată cu expunerea la presiuni atmosferice scăzute.

3. Tablou clinic

Simptomatologia debutează brusc, în urma unui efort de tuse, strănut sau efort fizic, cu junghi toracic care se ameliorează după câteva ore, dispnee şi uneori tuse seacă. Intensitatea simptomatologiei variază mult în funcţie de cantitatea de aer acumulată în cavitatea pleurală. De menţionat ar fi că unii pacienţi sunt complet asimptomatici, iar la alţii nu poate fi identificat un eveniment declanşator.

Examenul obiectiv evidențiază diminuarea amplațiilor respiratorii la nivelul hemitoracelui afectat, lipsa de transmitere a vibrațiilor vocale, la percuție hipersonoritate sau timpanism, iar la ascultație diminuarea sau chiar abolirea murmurului vezicular, uneori fiind percepută și frecătura pleurală.

4. Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe anamneză, examen obiectiv și investigații paraclinice. Radiografia toracică confirmă suspiciunea clinică, evidențiind colapsul pulmonar, care poate fi parțial sau total, și o bandă de hipertransparență ce separă pleura viscerală de peretele toracic. Sunt situații când este greu de diferențiat pe radiografia toracică standard un pneumotorax de un emfizem bulos sau de un chist aeric. Computer tomografia toracică pune în evidență nu doar pneumotoraxul, dar și eventuala etiologie a acestuia sau alte leziuni pulmonare.

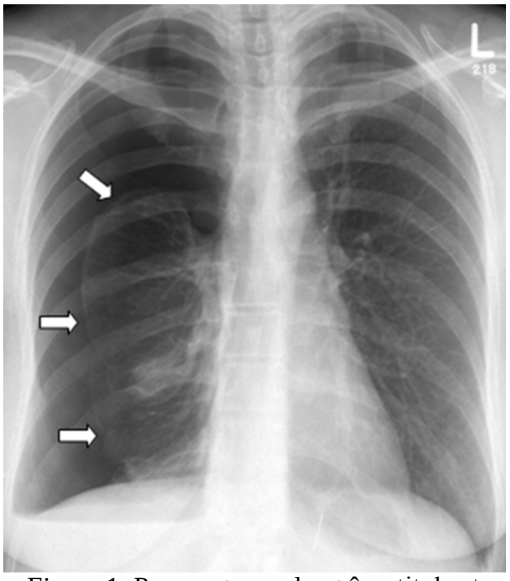


Figura 1. Pneumotorax drept însoțit de atelectazie pulmonară dreaptă. În ciuda reducerii volumului pulmonar, densitatea plămânului drept nu este crescută. Lobul inferior drept menține contactul cu cu mediastinul datorită ligamentului pulmonar inferior.

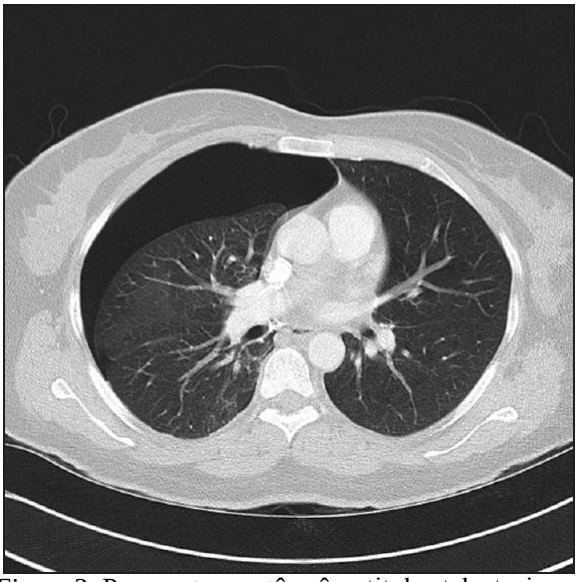


Figura 2. Pneumotorax stâng însoțit de atelectazie pulmonară stângă.

Puncția toracică cu anestezie locală pune diagnosticul de certitudine în cazul lipsei investigațiilor imagistice, ajutând și la evacuarea aerului din cavitatea pleurală. Toracoscopia este de multe ori folosită atât ca metodă diagnostică, cât și terapeutică prin evidențierea efectivă a leziunilor.

Pneumotoraxul trebuie diferențiat de pneumonie, pleurezie, miocardite, edem pulmonar acut, embolie pulmonară, care pot fi însoțite de asemenea de durere cu caracter de junghi și dispnee. Totodată, nu trebuie uitată și patologia abdominală superioară precum: colecistită acută, pancreatită acută, ulcer gastric perforat.

5. Evoluție și complicații

Evoluția pneumotoraxului depinde de mărimea acestuia, în general evoluând spre vindecare. Printre complicațiile care pot surveni menționăm cronicizarea (definită ca lipsa reexpansiunii plămanului colabat după 3 săptămâni), hidropenumotoraxul, pneumomediastimul sau hemotoraxul.

Pneumotoraxul hipertensiv este considerat o urgență medico-chirurgicală, fiind obligatoriu drenajul acestuia într-un timp cât mai scurt. În lipsa drenajului, acesta va evolua spre colaps pulmonar și chiar deces.

6. Tratament

Tratamentul pneumotoraxului este fie conservator (non-chirurgical) fie chirugical, în funcție de mărimea acestuia. Tratamentul non-chirurgical se adresează pneumotoraxurilor de mici dimensiuni și presupune simpla urmărire a pacientului sau drenaj printr-o pleurotomie minimă. Tratamentul chirugical se efectuază prin tehinică laser sau toracoscopie video asistata (VATS) sau clasică. Acesta are ca scop explorarea parenchimului pulmonar, cu rezecția bulelor si prevenirea astfel a recidivelor.

II. Tumorile pleurale

Tumorile pleurale primare au o frecvență mai redusă decât cele pulmonare, de cele mai multe ori fiind vorba de diseminări metastatice a altor neoplazii. Tumorile pleurale primare se clasifică în tumori fibrinoase localizate (benigne sau maligne) și mezotelioame pleurale difuze maligne.

1. Tumorile pleurale fibrinoase localizate benigne au o etiologie incertă, originea lor considerându-se a fi celulele mezenchimale ale țesutului mezotelial adiacent. Ele se dezvoltă la nivelul pleurei viscerale, sunt solitare, ovoidale, cu aspect pedunculat sau sesil. Acestea nu au legătură cu expunerea la azbest. Pot cauza simptome precum tuse, dispnee, durere, dar în peste 50% din cazuri pacienții sunt asimptomatici. Rar pot duce la apariția unui sindrom febril, a pleureziei, hipoglicemiei sau a galactoreei. Diagnosticul este stabilit pe baza investigațiilor imagistice (radiografie toracică și/sau CT toracic) și a toracoscopiei diagnostice. În timpul toracoscopiei, examenul extemporaneu va stabilii diagnosticul de certitudine si va exclude alte tipuri de tumori. Tratamentul este chirurgical si presupune rezecția tumorii.

2. Tumorile pleurale fibrinoase localizate maligne au de asemena o etiologie neclară. Spre deosebire de cele benigne, acestea sunt localizate la niveulul scizurilor, pe pleura parietală sau chiar în parenchim. Simptomatologia acuzată de peste două treimi din pacienți cuprinde: dispnee, tuse, durere, la care se pot adăuga osteoartropatii, un sindrom febril prelungit sau hipoglicemii. La acești pacienți sunt întâlnite mai frecvent pleureziile, uneori fiind asociate și eroziuniile costale. Diagnosticul de certitudine este stabilit la fel ca și în cazul tumorilor pleurale benigne, prin biopsia/examenul extemporaneu care relevă prezența celulelor neoplazice. Tratamentul este tot chirurgical, cu excizia largă a formațiunii tumorale, urmată de radioterapie.

3. Mezoteliomul pleural difuz malign

Definiție și etiologie

Mezoteliomul pleural malign (MPM) este neoplazia pleurală cea mai frecvent întâlnită si este un cancer agresiv, cu un prognostic rezervat. Se descrie o predominanță la sexul masculin astfel încât în populația generală incidența este de 2 cazuri la 1 milion de femei și 15 cazuri la 1 milion de bărbați. Vârsta medie la care se diagnostichează boala este de aproximativ 60 de ani. Incidența la ora actuală este în ușoară creștere, din cauza latenței de până la 50 de ani de la expunerea la azbest.

În patogenia mezoteliomului malign un factor de risc cert este expunerea profesională la azbest, obiectivată la mai mult de 80% din cazurile dezvoltate la sexul masculin, dar la mai puțin de 50% din cele apărute la persoanele de sex feminin. În țările dezvoltate incidența patologiilor legate de expunerea la azbest tinde spre zero, datorită limitării folosirii acestuia (interzis în Europa), pe când în țările în curs de dezvoltare se continuă utilizarea lui.

Contactul cu azbestul se poate produce pe șantiere, în fabrici, mine sau chiar anumite clădiri de locuințe. Datorită proprietăților lui, azbestul a fost utilizat timp de multi ani la izolarea termică, pentru obținerea cimentului sau chiar la fabricarea autovehiculelor.

Un alt factor de risc pentru apariția MPM este expunerea la radiații (investigații radiologice sau radioterapie). Cu toate că mulți dintre pacienții cu MPM sunt fumători, nu s-a putut stabili clar o corelație între această neoplazie și fumat.

Tumora se dezvoltă în special în pleura diafragmatică. În evoluție procesul neoplazic se poate extinde spre diafragm, parenchimul pulmonar, mediastin, peretele toracic, vasele saguine, sau sistemul osos. Tumora apare mai ales sub formă de noduli de dimensiuni reduse, care în timp invadează și țesuturile adiacente. Aspectul histopatologic al tumorii este de multe ori heterogen și poate să imite multe alte forme de cancer. Sunt descrise trei subtipuri principale de MPM: epitelioid, sacromatoid și bifazic.

Tablou clinic

Tabloul clinic nu este unul caracteristic, însă până la 90% din pacienți acuză dispnee și durere toracică. Aproximativ jumătate dintre ei asociază și pleurezie. Odată cu progresia bolii, scade capacitatea de expansionare a plămânilor, dispneea se agravează, apare tusea și scăderea ponderală. Unii pacienți pot fi asimptomatici o perioadă de timp, fiind incidental diagnosticați cu MPM în urma efecturării investigațiilor pentru alte patologii.

Examenul obiectiv al pacientului poate aduce un aport în orientarea diagnostică, dar nu există semne specifice bolii. La ascultația pulmonară, murmurul vezicular poate fi mult diminuat sau chiar abolit în prezența revărsatului pleural.

Nu trebuie omis faptul că acest neoplasm se poate asocia cu sindromul de venă cavă superioară, cu sindromul Horner sau cu plexopatia brahială astfel încât, semnele și simptomele acestor sindroame trebuiesc evaluate la fiecare caz în parte.

Investigații paraclinice

Evaluarea paraclinică în scop diagnostic include efectuarea de radiografii toracice, ecografie pleurala, CT toracic, analize sanguine, analiza citologica a lichidului pleural obținut în urma toracocentezei, precum și toracotomia exploratorie și diagnostică.

Radiografia toracică standard nu este înalt sugestivă pentru MPM, aceasta cel mai adesea identificand o colectie lichidiana pleurala. Evaluarea prin computer tomografie toracică este superioară radiografiei și pune în evidență îngroșarea neregulată a pleurei, prezența unor mase/ nodulii pleurali în asociere cu colecția lichidiană.

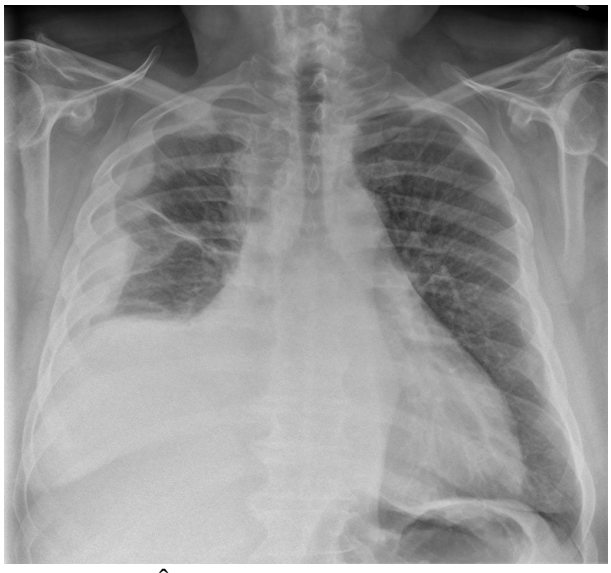


Figura 3. Îngroșare pleurală circumferențială la nivelul hemitoracelui drept, cu pierderi substanțiale de volum pulmonar.

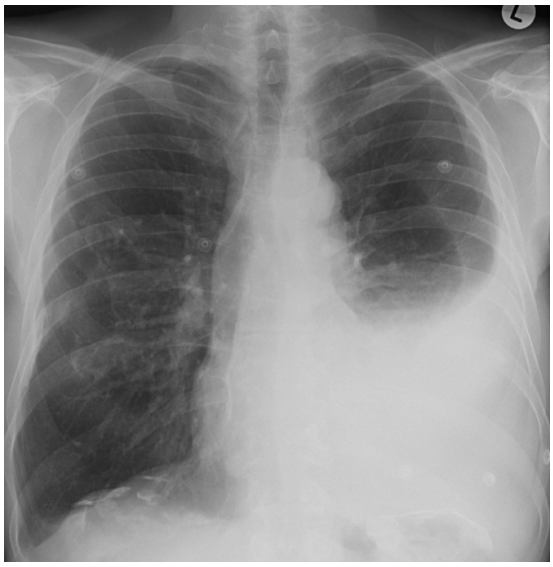


Figura 4. Revărsat pleural stâng de dimensiuni moderate. Plăci pleurale calcificate bilaterale sugestive pentru expunere la azbest.

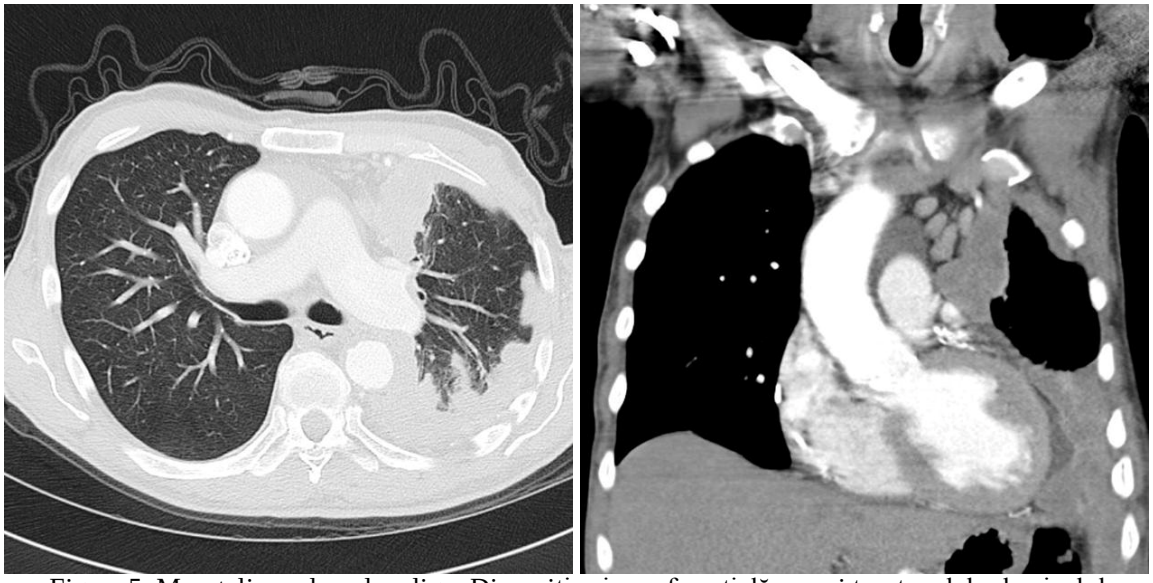


Figura 5. Mezoteliom pleural malign. Dispoziție circumferențială a unui țesut nodular la nivelul plămânului stâng acompaniată de reducerea volumului pulmonar, ascensiunea hemidiafragmului, deplasarea mediastinului și prezența adenopatiilor mediastinale.

Toracocenteza urmată de analiza citologică a lichidului pleural poate stabilii diagnosticul de malignitate prin identificarea celulelor atipice. Totuși, în multe dintre mezotelioame lipsesc aceste atipii citologice, astfel neputându-se diferența de o patologie benignă.

Au fost analizați o serie de markeri tumorali care deși nu sunt specifici pentru mezoteliom, pot să orienteze diagnosticul. Aceștia sunt Fibulina-3, Mesothelina si Cyfra 21. Antigenul carcino-embrionar (CEA) poate fi utilizat pentru exluderea diagnosticului de MPM, datorită faptului că valorile acestuia nu sunt crescute în mezoteliomul malign.

Toracoscopia este investigația care permite observarea directă a pleurei și obținerea unei probe bioptice. Ea poate fi efectuată atât ca o pleuroscopie, cât și ca intervenție chirurgicală toracică asistată video (VATS).

Diagnostic

În vederea stabilirii diagnosticului pozitiv de MPM trebuie avut în vedere următorii pași:

- anamneză țintită, în special legată de istoricul expunerii la azbest;
- efectuarea computer tomografiei toracice;
- obținerea unei biopsii pleurale în vederea stabilitirii diagnosticului de certitudine (mai ales la pacienții cu pahipleurite, pleurezii unilaterale, calcificări pleurale).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rând cu metastazele pleurale din cadrul altor neoplazii, acesta fiind de multe ori dificil de făcut din cauza heterogenității mezoteliomului malign. Revărsatul pleural din MPM trebuie diferențiat de pleureziile din alte patologii.

Tratament

Tratamentul se face în funcție de stadializarea TNM, statusul de performanța ECOG, vârsta pacientului și comorbiditățile asociate. În stadiile incipiente, se poate tenta intervenția chirurgicală de rezecție, dar studiile efectuate până în prezent nu au arătat că acestă metodă ar aduce beneficii considerabile pacienților. Chimioterapia cu agenți pe bază de platină și antifolați este adresată mezoteliomul nerezecabil. Radioterapia poate fi luată în calcul la pacienții care acuză dureri toracice în scop paliativ.

În ciuda eforturilor terapeutice actuale, MPM rămâne o neoplazie cu un prognostic deosebit de rezervat. Supraviețuirea medie la 1 an pentru pacienții care au beneficiat de tratament este de 40%, iar la 5 ani de doar 9 %. În lipsa terapiei, speranța de viață este de 6-12 luni. Urmărirea pacienților se face prin controale periodice, cu evaluarea clinică și paraclinică specifică.

Cu toate că nu există o metodă de screening specifică a mezoteliomului malign, pacienții cu expunere cunoscută la azbest trebuie urmăriți și informați cu privire la riscul dezvoltării acestui neoplasm, pentru a se adresa medicului încă de la apariția primelor simptome.

4. Tumori pleurale secundare

Metastazele pleurale sunt mult mai des întâlnite decât tumorile pleurale primare și aproape orice tip de neoplazie, idiferent de localizare, se poate însoții de aceste determinari secundare. Metastazele pleurale afecează de obicei atât pleura parietală, cât și cea viscerală. Cel mai frecvent tip histopatologic care este însoțit de aceste diseminări secundare este adenocarcinomul, iar cele mai întâlnite cinci situsuri primare de la care provin sunt:

- neoplasmul bronhopulmonar (până la 40% din metastazele pleurale)
- neoplasmul mamar (până la 20%)
- cancerul ovarian
- limfomul
- cancerul gastric

Tabloul clinic este caracterizat în special de dispnee, tuse, durere toracică (mai ales în inspir profund), inapetență și scădere ponderală. Apariția pleureziei este cel mai comun semn al prezenței metastazelor pleurale, iar odată cu creșterea volumului revărsatului pleural apare tahipneea și insuficiența respiratorie.

Pentru stabilirea diagnosticului se efectuează o serie de investigații paraclinice. Radiografia toracică poate pune în evidență pleurezia. Tomografia computerizată toracică este însă mult mai sensibilă, putând evidenția atât metastazele cât și poate conduce la identificarea tumorii primare (daca acesta este localizată în segmentul toracic). Puncția pleurală este de folos pentru a evacua lichidul pleural și a reduce astfel simptomatologia aferentă. Analiza citologica a lichidului extras pune diagnosticul de certitudine si determina tipul histopatologic. Toracoscopia este manevra prin care se pot preleva biopsii pentru examenul anatomo-patologic în vederea stabilirii diagnosticului, mai ales când tumora primară nu este încă depistată.

Tratamentul se adreseaza cancerului primar și include chimioterapia, radioterapia și mai recent imunoterapia. În cazul pleureziilor recidivante, se poate apela la pleurodeză pentru a împiedica refacerea lichidului pleural.

Fiind diseminari secundare alte altor cancere, se înțelege că stadiul bolii este IV și prognosticul este în general rezervat, supraviețuirea fiind în strânsă legătură cu tipul tumorii primare.

Bibliografie:

1. Cordoș I. – Pneumotoraxul spontan în „Pneumologie” sub redacția Miron Alexandru Bogdan, Editura Universitară Carol Davila, 2008, capitolul 33 pg. 331-334.
2. Janssen J. - Pneumothorax and pneumomediastinum in ERS Handbook, Respiratory Medicine ediția 3, by Paolo Palange și Gernot Rohde, European Respiratory Society 2019, Ch. 16 – Pleural and mediastinal diseases, pg. 666-670.
3. P. Baas, D. Fennell , K. M. Kerr, et al - Mezoteliomul pleural malign: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnostic, tratament și urmărire, în Journal of Radiotherapy and Medical Oncology, Ann
4. als of Oncology 00: 1-9, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv.19944We
5. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. Bull World Health Organ 2011; 89: 716–724.
6. Guo J, Yang W, Zhang H, Zhang Y, Wei R, et al. Pleura Metastasis from Adrenal Neuroblastoma. (2016) Andrology-Open Access. doi:10.4172/2167-0250.1000162
7. Bonnin N, El Karak F, Droz JP, Flechon A. Pleural metastasis in a patient with bladder cancer. (2008) Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 26 (2): 329-30. doi:10.1200/JCO.2007.13.9865
8. Churg A, Roggli VL, Galateau-Salle F et al. Tumours of the pleura: mesothelial tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds): Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC, 2004, World Health Organization Classification of Tumours 10: 128–136
9. Bridda A., Padoan I., Mencarelli R., et al - Peritoneal Mesothelioma: A Review Bridda A., Padoan I., Mencarelli R., et al - Peritoneal Mesothelioma: A Review MedGenMed. 2007; 9(2): 32, Published online 2007 May 10, PMCID: PMC1994863

21. PATOLOGIA MEDIASTINULUI

Ovidiu Burlacu, Ioan Adrian Petrache

Mediastinul este definit ca structura anatomică situată intratoracic între cei doi plămâni. Are o structură compartimentată şi conţine toate organele intratoracice cu excepţia celor doi plămâni şi a pleurelor. Varietatea de structuri anatomice prezente la nivelul mediastinului face ca şi patologia mediastinală să fie importantă şi extrem de variată.

Pentru a putea înţelege pe deplin patologia mediastinală, simptomatologia şi fiziopatologia acesteia, este important să înţelegem noţiunile anatomice de bază şi împărţirea anatomică a structurilor anatomice prezente la acest nivel.

1. Compartimentarea mediastinului

De-a lungul istoriei au fost făcute nenumărate împărţiri anatomice ale mediastinului, pe compartimente. Astfel, au fost descrise compartimentarea mediastinului împărţiri pe 3, 4 sau chiar 6 compartiment. Prima clasificare acceptată ca fiind o clasificare ce îmbină criterii chirurgicale, topografice şi anatomo-patologice a mediastinului este cea a lui Shields elaborată în 1972 şi publicată în 1992 pentru prima oară.

Această clasificare reuneşte trei compartimente:

a. compartimentul anterior – situat între stern şi planul reprezentat de pericard şi vasele mari;

b. compartimentul visceral – mărginit anterior de compartimentul anterior şi posterior de faţa anterioară a coloanei vertebrale; superior se deschide apertura toracica superioară, iar inferior este mărginit de diafragm şi comunică cu abdomenul prin cele trei orificii diafragmatice: aortic, esofagian si cav.

c. şanţurile para-vertebrale – situate lateral, de o parte şi de alta a coloanei vertebrale, mărginite posterior de unghiurile costo-vertebrale.

Criteriile luate în consideraţie în elaborarea acestei clasificări o fac să fie la ora actuală cea mai folosită în centrele de chirurgie toracică de la nivel mondial; mai mult, o dată cu dezvoltarea tehnicilor de explorare imagistică toracică aceste repere au primit şi criterii imagistice clare, care demonstrează utilitatea acestei împărţiri.

2. Structurile mediastinale

Pot fi împărţite sistematic în următoarea clasificare:

1. Timusul
2. Structurile endocrine:
    a. Tiroida mediastinală
    b. Paratiroida mediastinală
    c. Paraganglionii mediastinali
3. Structurile limfatice:
    a. Ganglionii parietali
    b. Ganglionii mediastinali şi rutele limfatice
    c. Ductul toracic
4. Structurile neurogene:
    a. Nervii frenici
    b. Nervii vagi
    c. Lanţurile simpatice dorsale
    d. Nervii spinali dorsali
    e. Paraganglionii mediastinali

5. Structuri circulatorii
    a. Cordul şi pericardul
    b. Aorta toracică
    c. Arterele pulmonare
    d. Venele pulmonare
    e. Trunchiurile venoase brahio-cefalice
    f. Vena cavă superioară
    g. Vena azygos
    h. Vena hemiazygos
6. Structuri digestive
    a. Esofagul
7. Structuri aeriene
    a. Traheea mediastinală
    b. Bronşiile principale
8. Alte tipuri de ţesuturi mediastinale
    a. Ţesutul grăsos
    b. Ţesutul fibros
    c. Celule musculare
    d. Celule germinale
    e. Celule hematopoetice
    f. Celule mezenchimale pluripotente
    g. Celule epiteliale rare.

Toate aceste structuri complexe prezente la nivelul mediastinului pot fi punctul de plecare pentru o gamă largă de procese patologice mediastinale care vor fi sistematizate în cele ce urmează.

3. Patologia mediastinală

3.1. Patologia congenitală mediastinală cuprinde o serie de afecţiuni care au la bază anomalii anatomice congenitale:

- *agenezia şi atrezia traheală,* reprezentată de absenţa unei porţiuni din trahee. În mod obişnuit, capătul distal al traheei prezintă comunicare cu esofagul. Este o afecţiune care are drept consecinţă insuficienţă respiratorie severă instalată imediat după naştere şi este de obicei fatală.
- *diverticulul traheal* este o prelungire laterală a traheei care se termină în fund de sac, de obicei pe partea dreaptă; prezintă structură identică cu cea a traheei. O formă particulară este reprezentată de sindromul Mounier – Kuhn, sau traheo-bronho-megalia, caracterizată de asocierea de diverticuli traheali, dilatări traheale şi bronşiectazii.
- *bronşia traheală* definită ca o bronşie anormală ce ia naştere din trahee şi se distribuie unui lob sau teritoriu pulmonar normal.
- *ageneziile bronşice* apar atunci când o bronşie se termină în fund de sac, teritoriul pumonar deservit fiind ocupat de o retenţie mucoidă cu hierinflaţie compensatorie a parenchimului pulmonar adiacent).
- *bronşia esofagiană* caracterizată de emergenţa unei bronşii lobare sau segmentare direct din esofag, asociată sau nu cu maflormaţii vasculare sau cu prezenţa unor sechestraţii pulmonare.
- *stenozele bronşice congenitale* duc la apariţia fenomenelor de retenţie mucoidă la nivelul parenchimului pulmonar distal, cu apariţia unor fenomene infecţioase recurente. Tratamentul acestor stenoze poate fi efectuat prin plasarea de stenturi prin tehnici bronhoscopice(8) sau rezecţii segmentare bronşice asociate sau nu cu rezecţii pulmonare.
- *fistulele bronho-biliare congenitale* sunt extrem de rare, definite ca o comunicare patologică între arborele bronşic şi arborele biliar. În literatură au fost descrise extrem de puţine cazuri.

3.2. Patologia mediastinală infecţioasă

Mediastinul unui individ sănătos este o cavitate sterilă. Orice contaminare septică la nivelul mediastinului sau a organelor mediastinale poate avea consecinţe catastrofale asupra pacientului care prezintă acest tip de patologie.

Dintre bolile infecţioase mediastinale cele mai important în a fi amintite sunt tuberculoza mediastinală (tuberculoza ganglionară, morbul Pott) şi mediastinitele acute, subacute şi cronice.

3.2.1. Tuberculoza mediastinală îmbracă în principal două forme anatomo-clinice: poliadenopatiile mediastinale şi latero-cervicale de etiologie bacilară în tuberculoza ganglionară şi abcesul paravertebral toracic.

Simptomatologia clinică în aceste afecţiuni este polimorfă, putem întâlni pacienţi asimptomatici sau oligosimptomatici, tabloul clinic fiind dominat în principal de manifestările sistemice specifice tuberculozei – scădere ponderală, subfebrilităţi, tuse însoţită sau nu de hemoptizie.

În unele cazuri examenul clinic obiectiv poate decela prezenţa unor adenopatii latero-cervicale sau supraclaviculare cu dimensiuni peste 1 cm, nedureroase, de consistenţă dură sau cu fluctuenţă. Aceste lanţuri adenopatice patologice sunt evidente şi la examenul imagistic (CT cervical şi toracic) şi pot să se continue cu existenţa adenopatiilor la nivelul tuturor grupelor ganglionare mediastinale, asociate sau nu cu leziuni pulmonare, care pot pune în discuţie diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni ce pot să prezinte adenopatii mediastinale (sarcoidoza mediastinală, limfoamele, tumorile primitive mediastinale sau tumori de vecinătate – neoplasmul bronho-pulmonar).

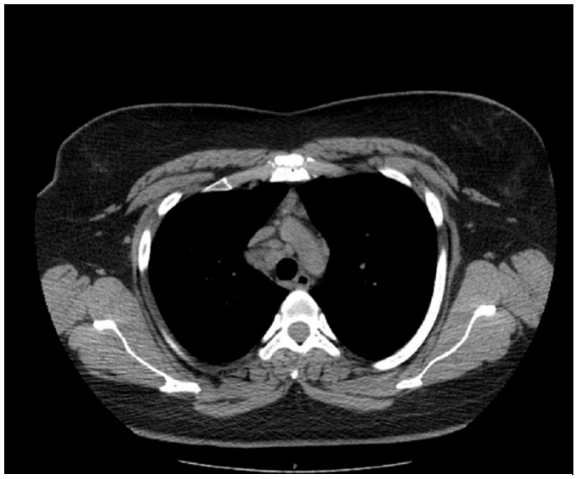


Fig. 1 : Adenopatii mediastinale de etiologie tuberculoasă – aspecte CT.

Singura modalitate de precizare a diagnosticului acestor pacienţi rămâne biopsia ganglionară, care poate fi efectuată utilizând mai multe procedee, în funcţie de starea generală a pacientului, patologia asociată, statusul chirurgical al pacientului (dacă pacientul a mai suferit intervenţii chirurgicale la nivelul regiunii de biopsiat.

Din aceste metode, reamintim:

- *Biopsia ganglionară latero-cervicală sau supraclaviculară* rezervată adenopatiilor extratoracice
- *Puncţia biopsie transtoracică ghidată CT* , o metodă minim invazivă care constă în introducerea sub ghidaj tomografic a unui ac special cu cameră de recoltare tisulară, procedeu prin care se poate preleva o cantitate suficientă de ţesut limfatic necesară stabilirii diagnosticului de tuberculoză chiar şi la pacienţii cu stare generală proastă, care nu ar tolera alte tipuri de proceduri diagnostice.

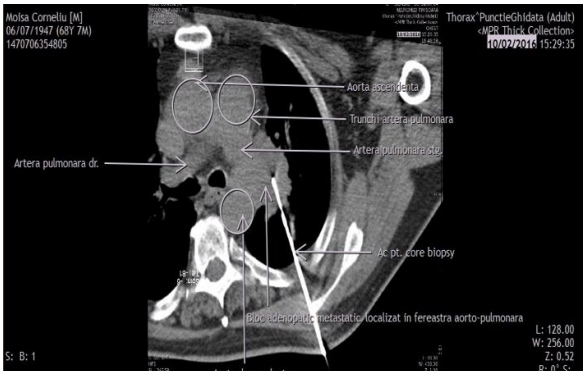


Fig. 2: Adenopatii mediastinale de etiologie tuberculoasă – aspecte CT – puncţie biopsie ghidată..

- *Puncția prin aspirație cu ac fin trans-traheală sau trans-bronșică ghidată ecografic utilizând procedee endoscopice de tip EBUS (endo-bronchial ultrasound),* metodă relativ nouă, constă în biopsii realizate endoscopic cu un bronhoscop special, prevăzut la capătul distal cu un transducer care identifică ecografic adenopatiile para-traheale sau peri-bronșice și permite puncționarea acestora trans-parietal. Permite recoltarea de țesut pentru examen citologic și puroi pentru teste bacteriologice specifice. În combinație cu testele cutanate se constituie ca o metodă valoroasă de diagnostic.
- *Puncția prin aspirație cu ac fin trans-esofagiană ghidata ecografic utilizând procedee endoscopice de tip EUS (esophageal ultrasound)* este o metodă similară cu EBUS, însă biopsia este realizată trans-esofagian, permițând biopsierea grupelor ganglionare mediastinale inferioare (stațiile 8 și 9).
- *Mediastinoscopia trans-cervicală* este o procedură chirurgicală minim invazivă extraordinar de importantă pentru evaluarea histopatologică a grupelor ganglionare mediastinale. Este o metodă folosită în special în stabilirea diagnosticului și stadializarea mediastinală (criteriul N în stadializarea TNM), însă valoarea diagnostică în tuberculoza ganglionară mediastinală este dovedită. Poate explora aproape toate grupele ganglionare mediastinale: stațiile 1L, 1R, 2L, 2R, 3A, 3P, 4L, 4R, 7 prin mediastinoscopie Carlens. Stațiile 5 și 6 pot fi explorate prin mediastinoscopia de tip Ginsberg, cu abord pre-vascular. Avantajul mediastinoscopiei este tocmai această gamă largă de stații ganglionare ce pot fi biopsiate, în unele cazuri identificându-se leziuni concomitente tuberculoase și maligne la nivel mediastinal.
- *Procedee exploratorii trans-toracice minim invazive VATS (video-assisted thoracic surgery – toracoscopia).* Tehnică minim invazivă chirurgicală care abordează mediastinul prin abord trans-toracic, utilizând echipamente moderne video de rezoluție înaltă. Este rezervată în special cazurilor care au leziuni pulmonare asociate pentru că permite explorarea suplimentară a plamânului pe partea explorată.

În ceea ce privește abcesul paravertebral, acesta este diagnosticat de cele mai multe ori prin examinare tomografică, apărând ca o formațiune pseudo-tumorală de șanț costo-vertebral cu consistență lichidiană ce asociază distrucții osoase, punctul de plecare al infecției în acest caz fiind vertebra. Tratamentul acestor abcese este chirurgical, printr-o gamă largă de proceduri care variază de la drenajul ghidat până la drenajul deschis al acestuia, în funcție de gravitate, la care se asociază obligatoriu chimioterapia tuberculostatică.

3.2.2. Mediastinitele

Sunt infecții deosebit de grave ale mediastinului, care prezintă o rată uriașă de mortalitate, și care pot avea o evoluție fulminantă, în special dacă infecția se produce cu germeni gram negativi.

Se împart în:

- *Mediasitinite acute primare* sunt rare, pot apărea în asociere cu epiglotite, faringite, pneumonii etc.
- *Mediastinite acute secundare* sunt cele mai frecvente. Se produc prin efracționarea mucoaselor sau barierelor anatomice la nivelul mediastinului. Cea mai frecventă formă este reprezentată de mediastinita acută necrotico-descendentă.
- *Mediastinite subacute* sunt forme mai blânde de boală și reunesc totalitatea modificărilor inflamatorii la nivelul mediastinului după infecție cu Histoplasma, M. tuberculosis, Actinomyces,
- *Mediastinite cronice* care cuprind mediastinita cronică granulomatoasă și scleroasă.

Cervico-mediastinita acuta necrotico-descendentă este o entitate des întâlnită în practica chirurgului toracic în țări precum România. Reprezintă mediastinita cu punct de plecare cervical, fie odontogen, fie infecții în sfera ORL – amigdalite acute, epiglotite acute etc. Calea de propagare intratoracică este reprezentată de punctele slabe cervicale, adică locul de pătrundere intratoracică a formațiunilor anatomice cervicale: fascia pretraheală, fascia carotidiană și fascia para-esofagiană. Aceste trei căi de propagare a infecției determină grade variabile de severitate a bolii. Au fost descrise diseminări în plan anterior (fascia pre-traheala, pericarotidiană) și în plan posterior (fascia para-esofagiană). Anatomia spațiilor mediastinale face ca diseminarea în plan paraesofagian (posterior) să se facă mai rapid și mai profund în mediastin, lucru care face ca severitatea bolii să fie mai mare și implicit supraviețuirea mai mică.



Fig. 3: Cervico-mediastinită acută necrotico-descendentă – momentul prezentării

Etiologia este reprezentată în special de flora mixtă aerobă/anaerobă, cel mai des responsabili pentru infecție sunt *Streptococul beta hemolitic, Fusobacteriile, Peptostreptococcus, Stafilococul auriu, Haemophilus, Provettela, Bacterioides melanogeticus, Chlamydia, E. Coli, Enterococcus faecalis etc.*

Diagnosticul clinic este dificil de stabilit. În general pacienții prezintă simptomatologie specifică infecției primare, urmată în câteva ore (de la 12 – 48 de ore) de apariția durerii cervicale, disfagie, odinofagie, trismus, febră, împăstare tegumentară și eritem local la nivelul tegumentului regiunii cervicale anterioare și/sau toracice anterioare. Starea generală a pacientului se poate degrada rapid și apar semnele de șoc septic.

Radiografia toracică poate surprinde o lărgire a mediastinului superior sau semne de pneumomediastin. Examinarea paraclinică de elecție care certifică diagnosticul și stabilește extensia infecției și calea de propagare este tomografia computerizată de regiune cervicală și toracică.

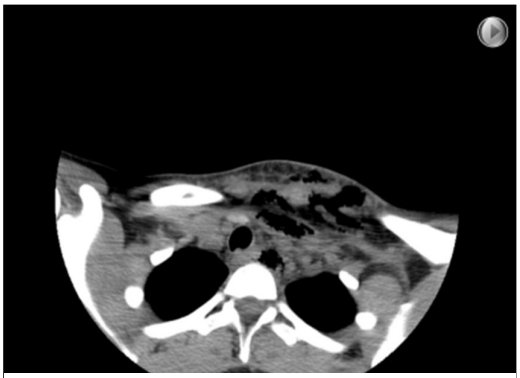


Fig. 4: Cervico-mediastinită acută necrotico-descendentă – momentul prezentării – aspect CT

Aceasta identifică abcesul de regiune cervicală, infiltrația tisulară cu ștergerea imaginilor grăsoase normale, absența adenopatiilor, prezența bulelor de gaz, certifică prezența pio-pericardului sau a empiemului bilateral.

Tratamentul antibiotic cu antibioterapie în spectru larg și tratamentul chirurgical de urgență reprezintă cheia supraviețuirii acestor pacienți. Tratamentul chirurgical trebuie să fie precoce și agresiv. Se practică cervicotomie lărgită cu deschiderea tuturor spațiilor cervicale, necrectomie, lavaj și drenajul cavităților, mediastinotomie anterioară și posterioară. Dacă infecția evidențiată tomografic coboară sub nivelul T4, toracotomia și mediastinotomia lărgită, atât anterior cât și posterior de la apertura toracică superioară până la diafragm și drenajul mediastinal sunt obligatorii. Dacă CT-ul evidențiază colecții intrapleurale bilaterale se poate institui drenaj pleural contralateral.

Postoperator pacientul este monitorizat în ATI, plaga cervicală va fi toaletată zilnic cu soluții antiseptice și antibiotice până când apare țesutul de granulație și plaga poate fi închisă.



Fig. 5: Cervico-mediastinită acută necrotico-descendentă – plagă cervicală, aspect postoperator la 4 zile (stânga) și 14 zile (dreapta)

3.3. Pneumomediastinul

Este definit ca acumularea de aer la nivelul mediastinului. Etiologia pneumomediastinului este polimorfă:

- Etiologie infecțioasă (asocierea cu mediastinitele)
- Iatrogenia – rupturi traheale post intubație, barotraumă secundară ventilației cu presiune pozitivă în patologie pulmonară bacteriană sau virală(COVID 19) rupturi esofagiene post endoscopie, perforație esofagiană, consecutiv EBUS/EUS etc.
- Ingestia de corpi străini sau alimente dure (osul de pește), sindrom Boerhaave
- Pneumotorax spontan masiv
- Pneumotorax spontan minim la pacienți cu sindrom aderențial pleuro-pulmonar bogat reprezentat
- Manevra Valsalva forțată

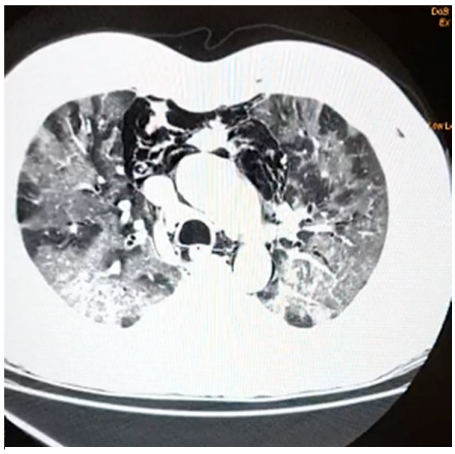


Fig. 6: Pneumomediastin spontan la un pacient cu infecție SARS-Cov 2

Diagnosticul pozitiv este stabilit tomografic, această examinare putând evalua gravitatea pneumomediastinului.

Tratamentul variază în funcție de dimensiunea pneumomediastinului şi de simptomatologia clinică. Unii pacienți beneficiază de tratament conservator în cazul în care pneumomediastinul este mic și simptomatologia clinică este minimă. Pacienții cu pneumomediastin în cantitate mare beneficiază de cervicotomie transversală de degajare, cu drenaj mediastinal pasiv pe langhete de latex sau meșe cu betadină.

3.3. Sindromul de venă cavă superioară

Se produce prin perturbarea circulației la nivelul venei cave superioare, cu impact fiziopatologic asupra întregului sistem cav superior. Cauza apariției acestui sindrom este împiedicarea întoarcerii venoase fie prin compresiune extrinsecă a VCS în afecțiuni benigne (guşa plonjantă mediastinală, adenopatii mediastinale în sarcoidoză, anevrisme de aortă etc.) fie prin invazie vasculară în cadrul tumorilor mediastino-pulmonare.

Simptomatologia clinică variază în funcţie de gradul de compresiune/invazie şi de locul în care acestea se produc: obstrucţia unui trunchi brahio-cefalic va determina simptomatologie mai blândă decât obstrucţia VCS. De asemenea, obstrucţia VCS deasupra de v. Azygos va determina simptomatologie mai blândă decât obstrucţia VCS asociată cu obstrucţia v. Azygos.

Clinic, pacientul prezintă distensia venelor toracice, a venelor gâtului, edem facial şi cervical, edem al membrelor superioare şi trunchiului, cianoză, gât gros. Pacienţii acuză dispnee, presiune la nivelul gâtului, cefalee, dureri toracice, retrosternale, tulburări neurologice, sincopă.



Fig. 7: Pacient cu sindrom de venă cavă superioară. Se observă circulaţia colaterală venoasă şi cianoza tegumentară specifice SVC.

Paraclinic, la radiografia toracică se poate evidenţia o lărgire a opacităţii mediastinale. Radiografia este orientativă, examenul imagistic de elecţie este CT toracic cu administrare de substanţă de contrast care poate evalua gravitatea diagnosticului, poate identifica cauzele apriţiei acestui sindrom (compresiuni, tromboze, tumori mediastinale sau mediastino-pulmonare) şi trasează strategia de tratament.

Tratamentul este adresat în principal cauzei obstrucţiei vasculare. În cazul compresiunii extrinseci prin patologie benignă, îndepărtarea obstacolului duce la remiterea simptomatologiei.

În cazul tumorilor maligne se poate institui tratament antiinflamator şi depletiv prin plasarea unui cateter în sistemul venos inferior pe care se administrează corticosteroizi şi depletive cerebrale pentru scăderea edemului cerebral. Se poate tenta radioterapia de decompresiune, ulterior se realizează biopsia şi tratamentul oncologic în funcţie de rezultatul histopatologic.

3.4. Tumorile mediastinului

Mediastinul este punctul de plecare al unei game largi de formaţiuni tumorale. Thomas Shields sistematizează tumorile mediastinale astfel:

a. tumori de compartiment mediastinal anterior: timoam, teratom, limfom, limfangiome, hemangioam, lipom, fibrom, fibrosarcom, chist timic, adenom paratiroidian, tiroidă mediastinală aberantă.

b. tumorile compartimentului visceral: chist enterogenic, limfom, chiste pleuro-pericardice, granulom, hamartomul limfoid, chist mezotelial, chist neuroenteric, paragangliom, feocromocitom, chist de canal toracic

c. tumori de şanţ paravertebral: schwanom, neurofibrom, schwanom malign, ganglioneurom, ganglioneuroblastom, neuroblastom, paragangliom, feocromocitom, fibrosarcom, limfom.

Bibliografie

1. Horvat T (Insititulul OB. Tratat de Chirurgie vol. 4, Chirurgie Toracica. 1st ed. Popescu I, editor. bucuresti: Editura Academiei Romane; 2008. 647–661 p.
2. Shields TW. The mediastinum, its compartments, and the mediastinal lymph nodes. In: General Thoracic Surgery: Seventh Edition. 2011.
3. Liu W, Deslauriers J. Mediastinal Divisions and Compartments. Thoracic Surgery Clinics. 2011.
4. Carter BW, Tomiyama N, Bhora FY, De Christenson MLR, Nakajima J, Boiselle PM, et al. A modern definition of mediastinal compartments. J Thorac Oncol. 2014;
5. Madan K, Das CJ, Guleria R. Posterior tracheal diverticulosis. J Bronchol Interv Pulmonol. 2014;
6. Al-Mubarak HF, Husain SA. Tracheobronchomegaly - Mounier-Kuhn syndrome. Saudi Medical Journal. 2004.
7. Okuda M, Huang C long, Masuya D, Yokomise H. Lobar bronchial atresia demonstrating a cystic lesion without overinflation. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2006;
8. Nakajima T, Yoshino I. Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Kyobu Geka. 2018;
9. Günlemez A, Tugay M, Elemen L, Türker G, Gürcan NI, Demir H, et al. Surgical Experience in a Baby With Congenital Broncho-Biliary Fistula. Ann Thorac Surg. 2009;
10. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. American Family Physician. 2005.
11. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian Journal of Medical Research. 2004.
12. Burlacu O, Cozma G, Tunea C, Voiculescu V, Miron I, Petrache I. Puncția transtoracică ghidată CT - alternativă minim invazivă în diagnosticul și stadializarea neoplasmului bronho-pulmonar. In Craiova; 2016.
13. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kirsten DK. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany: A clinical review. Chest. 2002;
14. Puri R, Vilmann P, Sud R, Kumar M, Taneja S, Verma K, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the evaluation of suspected tuberculosis in patients with isolated mediastinal lymphadenopathy. Endoscopy. 2010;
15. Ardengh JC, Bammann RH, de Giovani M, Venco F, Parada AA. Endoscopic ultrasound-guided biopsies for mediastinal lesions and lymph node diagnosis and staging. Clinics. 2011;
16. Jacob B, Parsa R, Frizzell R, Mearns A, Smith P. Mediastinal tuberculosis in Bradford, United Kingdom: The role of mediastinoscopy. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;
17. Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. Eur J Cardio-thoracic Surg. 1998;
18. Solak O, Sayar A, Metin M, Erdoğu V, Çuhadaroğlu S, Turna A, et al. The coincidence of mediastinal tuberculosis lymphadenitis in lung cancer patients. Acta Chir Belg. 2005;
19. Reddy RC, Mathew M, Parameswaran A, Narasimhan R. A case of concomitant Hodgkin's lymphoma with tuberculosis. Lung India. 2014;
20. Petrache I, Cozma G, Tunea C, Voiculescu V, Miron I, Brihac D, et al. Rolul toracoscopiei in diagnosticul și stadializarea mediastinului. In: Conferința Națională de Chirurgie Toracică cu participare internațională. Galați; 2017.
21. Athanassiadi KA. Infections of the Mediastinum. Thoracic Surgery Clinics. 2009.
22. Charbonneau H, Maillet JM, Faron M, Mangin O, Puymirat E, Le Besnerais P, et al. Mediastinitis due to Gram-negative bacteria is associated with increased mortality. Clin Microbiol Infect. 2014;
23. Petrache I, Voiculescu V, Tunea C, Cozma G, Miron I, Butas M, et al. P-239DISSEMINATION PATHWAY OF ODONTOGENIC DESCENDING NECROTIC MEDIASTINITIS INFLUENCES SURVIVAL AND AGGRESSIVENESS OF SURGICAL APPROACH. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;
24. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. The Lancet Infectious Diseases. 2020.
25. Wang W, Gao R, Zheng Y, Jiang L. COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. J Travel Med. 2020;
26. Hildebrandt J. Pneumomediastinum. In: Pearls and Pitfalls in Thoracic Imaging: Variants and Other Difficult Diagnoses. 2011.
27. Klein-Weigel PF, Elitok S, Ruttloff A, Reinhold S, Nielitz J, Steindl J, et al. Superior vena cava syndrome. Vasa - European Journal of Vascular Medicine. 2020.
28. Sonavane SK, Milner DM, Singh SP, Abdel Aal AK, Shahir KS, Chaturvedi A. Comprehensive imaging review of the superior vena cava. Radiographics. 2015.
29. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes. N Engl J Med. 2007;

22. TUMORILE BRONHOPULMONARE BENIGNE

Camil Mihuța, Emanuela Tudorache

1. Generalități

Conform noii clasificări a Organizației Mondiale a Sănătății, tumorile bronho-pulmonare benigne pot fi clasificate în tumori epiteliale, tumori mezenchimale și alte proliferari celulare cu aspect tumor-like. În general, caracteristicile imagistice ale tumorilor benigne de căi respiratorii mari sunt nespecifice, însă unele tipuri pot prezenta caracteristici imagistice definitorii.

Patologia benignă pulmonară poate apărea la toate vârstele, fără a exista diferențe între sexe, apărând cu o frecvență de sub 5%.

2. Definiție și caracteristici

Auzirea cuvântului „tumor" în mod natural poate provoca frică. Cu toate acestea, „tumora" reprezintă o acumulare anormală de țesut care apare atunci când celulele se divid prea repede sau nu își urmează ciclul apoptotic așa cum ar fi în mod normal.

Tumorile benigne au câteva caracteristici fundamentale:

- Nu sunt agresive și nu vor metastaza în alte părți ale organismului.
- Cresc lent în volum și se opresc la un moment dat sau pot să se micșoreze spontan.
- De obicei nu pun viața în pericol.
- Se pot extinde, pot produce compresiuni pe țesuturile din apropiere, dar nu vor invada, distruge sau înlocui alte țesuturi.

Tumorile benigne ale căilor respiratorii sunt, așadar, proliferări celulare lipsite de potențialul de metastazare, de obicei de origine epitelială (papiloame, adenoame, tumori mucoepidermiode), care afectează sistemul respirator și pun în pericol viața bolnavului prin creșterea în volum care duce la compresiunea organelor vecine, la apariția inflamației și a atelectaziilor.

3. Etiopatogenia

Etiopatogenia tumorilor benigne pulmonare nu este încă pe deplin cunoscută.

Tumorile benigne pulmonare pot avea origine în țesutul *epitelial*, acestea fiind reprezentate de: papilom, tumori mucoepidermoide sau adenom bronșic; în țesutul *conjunctival* (cele mai frecvente) fiind reprezentate de: fibrom, lipom, condrom, angiom și hamartom; sau de *țesut nervos* (Tabelul 1).

Clasificare morfopatologică

Tabel 1. Clasificare morfopatologică a tumorilor benigne pulmonare

Tumorile Conjunctive	**Tumorile Epitaliale**	**Tumorile Nervoase**	**Tumorile Disembrionare**
Fibrom	Papilom	Neurofibrom intrapulmonar	Teratom
Condrom	*Granulom		
Lipom	Adenom bronșic	Tumori neurogene	Hamartom
Miom			
Angiom			

*Granulom (polpi la granița dintre benignitate și malignitate)

4. Tumori bronhopulmonare benigne de origine epitelială

Papilomul

Poate fi localizat unic la nivelul pulmonului cât şi concomitent la nivelul traheei sau a laringelui. În ceea ce priveşte aspectul macroscopic, pe cale endobronşică tumora este pediculată cu suprafaţă largă de implantare, de culoare rozată sau albicioasă. Rezecţia acesteia este uşoară dar prezintă risc ridicat de recidivă. O formă aparte a acestei proliferări este reprezentată de *Papilomatoza traheobronşică*. Aceasta prezintă un risc de transformare malignă ridicat şi un prognostic rezervat datorită infecţiei, sângerării sau obstrucţiei.

Papilomul bronşic (granulom)

Cunoscut şi sub denumirea de granulom bronşic, este o formaţiune tumorală de natură inflamatorie, de dimensiuni scăzute. Este foarte frecvent în rândul pacienţiilor cu antecedente de infecţii bronşice repetate sau tuberculoză gangliobronşică.

Diagnosticul se stabileşte în urma bronhoscopiei cu biopsie pentru examenul histopatologic care pune în evidenţă hipertrofia glandelor bronşice. Manifestările clinice sunt silenţioase sau absente, dar pot apărea stenoze bronşice cu atelectazii.

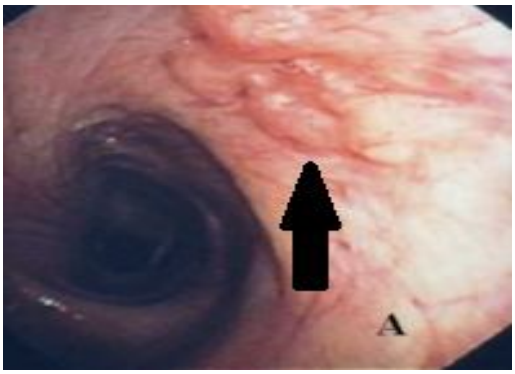


Figura 1. Explorare endobronşică – granulom bronşic.

Adenomul bronşic

Se încadrează la limita dintre malignitate şi benignitate, fiind clasificat în trei varietăţi de adenom bronşic: *carcinoidul, cilindromul* şi *tumora mucoepidermoidă*.

Carcinoidul bronşic şi traheal

Este o tumoră neuroendocrină dezvoltată în celulele Kulchitzchy ale sistemului APUD (celule care au proprietăţi metabolice de amino-precursori absorbiţi si decarboxilaţi).

Este frecvent în rândul persoanelor tinere, dar poate să apară la orice vârstă. Debuteză prin episoade hemoptoice cu tablou pneumonic.

Tabloul clinic este format din: tuse, hempotizie, wheezing (cauză a obstrucţiei bronşice). Radiologic se abservă imagini de atelectazie şi bronşiectazii localizate. Sindromul carcinoid este caracterizat de accese prelungite de flush, edem facial, sindrom diareic, anxietate, vărsături, transpiraţii, febră, hipertensiune arterială, tahicardie, tremurături care pot avea o durată de ore şi chiar zile. Totuşi aceste manifestări pot fi prevenite prin administrare de Prednison 15-40mg/zi.

Atelectazia este imaginea care caracterizează acest tip tumoral. Endoscopic, în formele tipice, formaţiunea este de obicei rotundă, cu marginic regulate, intens vascularizată şi strălucitoare dar poate avea aspect şi polilobat cu baza largă de implantare.

Carcinoidul bronşic poate fi împărţit în:

a) Carcinoid comun - proximal care obstruează total sau parţial lumenul bronhiei lobare segmentare şi carcinoid comun - distal, frecvent asimptomatic, descoperit cel mai adesea întâmplător.

b) Carcinoid atipic neuroendocrin are caracter malignizant şi metastatic.

Tratamentul tumorilor carcinoide este chirurgical şi cât mai conservator cu putinţă. Sunt de preferat rezecţiile limitate lobare şi segmentare. Evoluţia este în general foarte bună post chirurgical cu o rată de supravieţuire la 10 ani de 94%.

Ar mai fi de menţionat în acest subcapitol: Cilindromul sau carcinoidul adenochistic cu mare potenţial de malignizare şi localizre traheală cât şi carcinoidul neuroepidermoid localizat la nivelul bronhiilor mari.

5. Tumori bronhopulmonare benigne de origine mezenchimală

Acest tip histologic de ţesut este cel mai frecvent întâlnit în rândul tumorilor benigne pulmonare, fibromul fiind cea mai frecventă formaţiune din totalul de 5-10% a formaţiunilor benigne. În majoritatea cazurilor, acest tip invadează peretele bronşic având expresie clinică bronşică. Din această categorie fac parte: fibromul pulmonar, condromul, osteomul pulmonar, lipomul, leiomiomul şi hemangiomul pulmonar.

Fibromul pulmonar

Poate avea localizre endotraheală, endobronşică sau intrapulmonară. În cazul localizărilor endotraheale sau endobronşice aspectul este pediculat, cu suprafaţă netedă, de culoare alb-sidefie cu diametru de până în 3 cm. În cazul localizării intrapulmonare, tumora se dezvoltă în parenchimul pulmonar, poate ajunge în dimensiune până la 15 cm în diametru şi este de consistenţă dură.

Clinic, fibromul intratraheal sau endobronşic este mult mai zgomotos, cu manifestări precoce ca wheezing, tuse iritativă, dispnee, în timp ce fibromul intrapulmonar este descoperit radiologic întâmplător, fiind asimptomatic chiar şi la dimensiuni crescute.

Imagistic, fibromul intrapulmonar are aspect rotund/ovalar, fiind greu de diferenţiat de un tuberculom sau o metastază unică.

Tratamentul este exclusiv chirurgical, în cazul tumorilor cu localizre endotraheală/bronşică rezecţia se face pe cale bronhoscopică

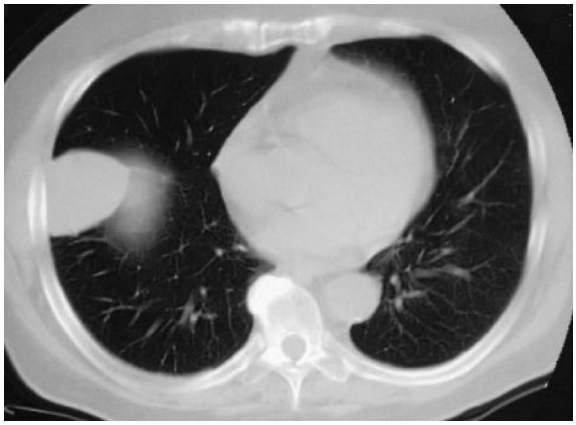


Figura 2. Tomografie computeriazată toracică, secţiune axială în fereastra de vizualizare a parenchimului pulmonar: fibrom pulmonar placat la pleură.

6. Tumori bronhopulmonare benigne de origine nervoase

Condromul pulmonar

Se dezvoltă din ţesutul cartilaginos al bronhiilor. Simptomatologia se manifestă doar când tumora invadează lumenul bronşic dar menifestările sunt necaracteristice. Examenul histologic este cel care precizează diagnosticul. Tratamentul este exclusiv chirurgical.

Osteomul pulmonar

Este rezultatul osificării unor leziuni cicatriciale pulmonare sau ca metaplazie osoasă a unor tumori conjunctivale.

Leiomiomul

Este o tumoră rară, mai frecventă la sexul feminin. Poate avea localizare traheală, bronşică sau intrapulmonară. Simptomatologia constă în: hemoptizie, tuse şi infecţii repetate. În cadul examenului radiologic toracic pot apărea opacităţi rotunde, bine delimitate, unice, iar în cazul localizărilor bronşice - atelectazii. Se poate ridica problema unui „leiomiom benign metastazat" în cazul raportăriilor la sexul feminin şi de fibrom uterin în antecedete.

Leiomiomul intrabronşic are aspect nodular, cu bază largă de implantare. În forma intraparenchimatoasă se prezintă de aspectul unei tumori încapsulate, care poate ajunge la dimensiuni de 10-15 cm diametru. Tratamentul constă în exereză chirurgicală conservatoare.

Lipomul pulmonar

Este o tumoră rară, cu origine în ţesutul grăsos al peretelui bronşic, localizată mai ales la nivelul bronhiilor mari. De obiceei rotundă, colorată alb-gălbui, de dimensiuni reduse, încapsulată. Poate fi localizată intrapulmonar extrem de rar fiind situată subpleural.

Hemangiomul pulmonar

Este o malformaţie vasculară congenitală, dar cu aspect radiologic de tumoră pulmonară.

Anatomopatologic se descriu două forme: hemangiomul cavernos şi hemangiomul capilar, localizat intraparenchimatos. Cianoza, dispneea şi tusea cu expectoraţie sero-mucuasă sau hemoptică sunt principalele manifestări clinice, în funcţie de importanţa şuntului arterio-venos.

Macroscopic, sunt formaţiuni neîncapsulate, bine delimitate, pereţii fiind constituiţi din vene şi artere dilatate. La nivelul anevrismelor arteriovenoase se pot produce rupturi care produc hemoptizii.

Angiografia de contrast pulmonară poate stabilii diagnosticul de hemangiom pulmonar.

O formă excepţională este hemangiomul sclerozant care apare în medie în jurul vârstei de 40 de ani. Este adesea asimptomatică şi mai frecventă la femei. Evoluţia spontană constă în creşterea progresivă a tumorii cu un timp de dublare foarte lung.

Neurinoamele şi neurofibroamele

Sunt tumori rare, pot fi unice sau multiple. De obicei sunt localizate centrohilar sau parahilar intraparenchimatos dar pot avea şi localizare subpleurală. Diagnosticul se stabileşte pe baza examenului histopatologic. Aceste tipuri de tumori pot fi întâlnite în *neurofibromatoza generalizată Recklinghausen*. Rezecţia chirurgicală se impune cînd aceste tumori ating dimensiuni mari şi determină tulburări mecanice de ventilaţie.

Tumorile neurogene

Tumorile neurogene se pot împărţi în trei categorii derivate din locul de proveniență: nervii periferici, ganglionii simpatici şi ganglionii parasimpatici (localizate mai frecvent în mediastin).

De menţionat ar fi cele care provin din nervii periferici, acestea fiind reprezentate de Schwanom şi neurofibrom. De obicei, cei mai mulţi pacienţi sunt asimptomatici dar au fost descrise şi cazuri de parestezii şi dureri datorate compresiilor pe structurile adiacente. Imagistic aceste tumori sunt bine delimitate, de formă sferică sau lobulată care pot atinge dimensiuni mari.

7. Tumori bronhopulmonare benigne disembrioplazice

Teratomul pulmonar

Este o tumoră foarte rară. Se poate dezvolta intraparenchimatos sau mediastinal cu extensie pulmonară secundară. Poate fi împărţit în două forme: *Chistul dermoid* (forma cea mai frecventă), cu diametru variabil 10-15 cm, cu un conţinut lichidian vâscos şi cu resturi embrionare. În timp poate fistuliza şi produce infecţii.

A doua formă este *blastomul pulmonar* (teratomul solid) dezvoltat din celulele care aparţin unei componente embrionare.

Hamartomul pulmonar

Este constituit din toate ţesuturile peretelui bronşic şi este cea mai frecventă tumoră benignă.

Simptomatologia este nespecifică şi foarte variată. De cele mai multe ori pacientul acuză tuse, dureri toracice, hemoptizie sau dispnee. Hamartomul pulmonar se poate clasifica în două tipuri: *hamartomul parenchimatos* (adesea asimptomatic) şi *hamartomul bronşic* care provoacă tuse, hemoptizie şi infecţii repetate.

Din punct de vedere radiologic, hamartomul intraparenchimatos are aspect unei opacităţi rotunde, unice, uneori lobulate, de dimensiuni mici. Diagnosticul poate fi precizat prin puncţie transtoracică bioptică.

În ceea ce priveşte hemartoamele endobronşice examenul radiologic toracic poate pune în evidenţă o atelectazie lobară, segmentară, o opacitate uneori excavată sau o suprainfecţie a unui lob prin obstrucţie. Pentru un diagnostic adecvat este necesară bronhoscopia rigidă pentru obţinerea unui fragment bioptic corespunzător.

8. Tumori bronhopulmonare benigne particulare

În următoarea secţiune vom descrie trei tipuri de forme particulare încadrate ca fiind tumori pulmonare benigne: Granuloamele plasmocitare, Tumorile Abrikossof şi Boala Castelman.

Granuloamele plasmocitare

Denumite şi pseudotumori inflamatoare, sunt constituite din proliferarea plasmocitelor şi a elementelor reticuloendoteliale. Nomenclatura acestora este dată de tipul histologic a celulelor constituente: xantrom, histiocitofibrom, fibroxantrom sau pseudotumoră inflamatorie.

Pot să apară la orice vârstă, simptomatologia fiind reprezentată de tuse, dureri toracice sau hempotizii.

Radiografia toracică pune în evidenţă o opacitate rotundă, periferică, slab delimitată, iar uneori poate exista o atingere pleurală în periferie. Examenul histopatologic se poate obţine prin biopsie endobronşică sau puncţie transtoracică. Evoluţia spontană a tumorii este spre creştere progresivă cu invazia structurilor adiacente în special a mediastinului.

Tratamentul constă în exereza chirurgicală, cu evoluţie favorabilă şi fără recidive.

Tumorile Abrikossof

Sunt tumori cu celule granuloase, cu histiogeneză incertă. Pot surveni la orice vârstă. Acest tip tumoral se dezvoltă la nivelul bronhiilor şi au extensie de la peretele bronşic la parenchimul pulmonar adiacent.

Radiografie toracică este de cele mai multe ori normală, dar endoscopic se decelează o tumoră de dimensiuni mici, sesilă, de culoare albicioasă, puţin infiltrată. În general tumora este asimptomatică dar poate produce semne de obstrucţie bronşică.

Evoluţia este foarte lentă, fără potenţial de malignizare. Tratamentul chirurgical se aplică doar atunci când obstrucţia bronşică obligă la exereza tumorii.

Boala Castelman

Denumită şi hipertrofia angiofoliculară, se caracterizează printr-o creştere şi proliferare exagerată a celulelor din sistemul limfatic. Chiar dacă boala Castleman nu este propriu-zis o neoplazie malignă, o formă a acestei boli (cunoscută sub numele de Boala Castleman multicentrică) are foarte mult în comun cu limfomul, iar în stadiile avansate, foarte mulţi pacienţi vor dezvolta limfoame.

Clinic există forme localizate și forme multicentrice. Formele localizate sunt în principal cu localizare toracică și mediastinală. Apare în special la persoanele tinere sub 30 ani, asimptomatici în 95% din cazuri, diagnosticul apare este întâmplător. Biologic se decelează sindrom inflamator, hipergammaglobulinemie și mai rar sindrom nefrotic în forma plasmocitară.

Forma multicentrică apare la vârstnici, majoritatea pacienților prezentând febră, transpirații nocturne, fatigabilitate, inapetență, scăderea ponderală neintenționată, ganglioni limfatici măriți și hepato-splenomegalie.

Nu este deocamdată clar care sunt cauzele exacte ale Bolii Castleman. Cu toate acestea, o infecție cauzată de virusul numit virusul herpetic uman 8 (HHV-8) este asociată cu tipul Multicentric.

Tratamentul constă cel mai frecvent în polichimioterapie care are eficacitate moderată.

Bibliografie

1. Tratat de Pneumologie, Miron Bogdan, Editura Universitară ”Carol Davila” 2008.
2. Krumar and Clark`s Clinical Medicine – Tenth Edition, Elsevier 2021.
3. ERS Handbook of Respiratory Medicine 2nd Edition, publisher European Respiratory Society, 2013.
4. Clinical Respiratory Medicine, 4th Revised, Stephen G. Spiro, 2012.
5. Medicina Interna Vol I, Viorel Șerban, editura Excelsior, 1995.
6. Semeiologie Medicală, Dan Georgescu, editura Național, 2008.
7. Harrison Pneumologie și Terapie Intensivă, Ediția a II-a, Joseph Loscalzo, Editura ALL 2017.
8. https://www.humanitas.net/ro/diseases/boala-castleman/

23. NEOPLASMUL BRONHOPULMONAR

Emanuela Tudorache, Gabriel Bălă

La ora actuală, la nivel mondial, neoplasmul bronhopulmonar reprezintă cea mai frecventă cauză de mortalitate prin cancer. Rata mortalității este mai crescută în țările dezvoltate și este asociată cu consumul de tutun. Din cauza diagnosticului tardiv, doar 10% din pacienți pot fi tratați curativ.

Factori de risc

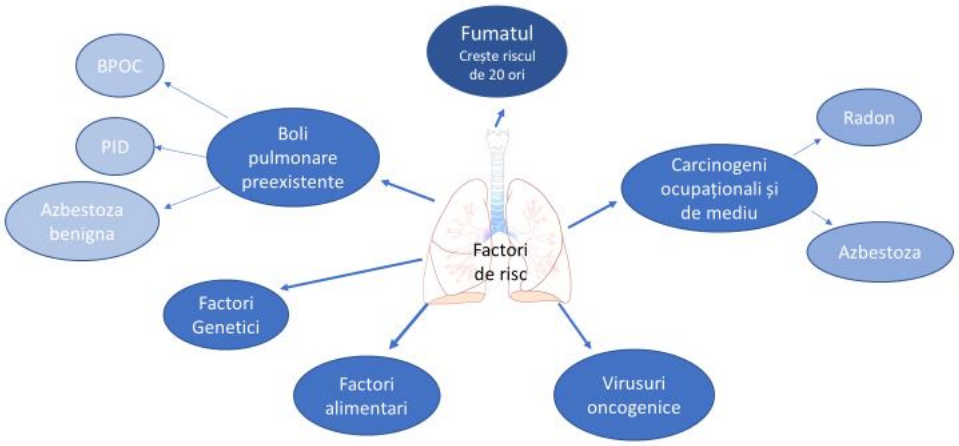


Figura 1. Factorii de risc ai neoplasmului bronhopulmonar

1. ***Fumatul***

Este principalul factor de risc pentru dezvoltarea neoplasmului bronhopulmonar. Se asociază cu aproximativ 80-90% din decesele prin cancer pulmonar.

Compoziția fumului de țigară este foarte complexă. Doar gudronul este format din aproximativ 3500 de compuși dintre care majoritatea sunt cancerigeni. Mai mult, chiar și fumătorii pasivi au un risc semnificativ de a dezvolta această neoplazie. Se consideră că dacă un fumator activ cosumă 20 de țigări în aceași încăpere cu un alt subiect, în mod pasiv acesta din urmă, va inhala fumul echivalent a 8 țigări. Renunțarea la fumat la persoanele diagnosticate cu cancer pulmonar în stadiu incipient este corelată cu un prognostic mai bun.

2. ***Factorii genetici***

Apariția acestei neoplazii în rândul nefumătorilor cu antecedente familiale de cancer pulmonar, sau a subiecților tineri, fără expunere profesională, susține ipoteza unui determinism genetic implicat în aparția acestei boli. Studiile au arătat că persoanele care au antecedente familiale de neoplasm bronhopulmonar, au un risc de două ori mai mare de a dezvolta cancer pulmonar decât populația generală.

3. ***Expunerea profesională***

Expunerea profesională la carcinogeni de tip azbest, radon, siliciu, arsenic, beriliu, clorometil, eteri, crom, nichel, cobalt sau clorură de vinil, crește riscul de apariție a CBP. Dintre aceștia, azbestul este prima cauză profesională a cancerului pulmonar, cât și a mezoteliomului pleural. Expunerea la azbest amorsează carcinogeneza prin inducerea unui răspuns inflamator cronic, și determinarea unor mutații ADN. De asemenea, azbestul este un factor de risc major pentru dezvoltarea mezoteliomului pleural.

4. ***Patologii pulmonare preexistente***

- Bronhopneumopatia obstructivă cronică: pacienții cu limitarea fluxului de aer sunt mai predispuși pentru dezvoltarea neoplasmului bronhopulmonar.
- Pneumopatii interstițiale difuze
- Azbestoza pulmonară benignă

5. ***Infecțiile virale***

ADN-ul retroviral și ADN-ul papilomavirusului uman au fost găsite în majoritatea cazurilor de carcinom cu celule scuamoase. ADN-ul retroviral a fost găsit și în cazuri de adenocarcinom.

6. ***Alimentația***

Studiile au arătat o corelație între consumul scăzut de fructe și legume și CBP. Concentrații serice scăzute de beta-caroten, vitamina A,C,E și seleniu au fost asociate cu un risc crescut de dezvoltare a cancerului pulmonar, acestea fiind substanțe protectoare cu efect antioxidant.

7. ***Poluarea aerică***

Poluarea industrială și gazele de eșapament ale vehiculelor determină eliberarea în atmosferă a unor microparticule cancerigene precum monoxidul de carbon (CO), hidrocarburi aromatice policiclice, dioxid de azot (NO2), dioxid de sulf (SO2), benzen, particule ultrafine (PM 2.5um), etc.

Carcinogeneza

Patogeneza cancerului bronhopulmonar implică acumularea de anomalii moleculare multiple pe o perioadă lungă de timp. Între perioada de expunere la noxe și apariția manifestarilor clinice, pot să treacă chiar zeci de ani. Carcinogenii acționează asupra celulelor epiteliului bronșic ducând la apariția unor mutații genetice, cu activarea oncogenelor promotoare și inactivarea genelor supresoare tumorale. În timp, celula inițială, prin mutații succesive și dezvoltarea unor atipii, dobândește caractere de malignitate. Aceste celule vor prolifera necontrolat și vor duce la apariția unor țesuturi cu caractere modificate, numite leziuni preneoplazice: hiperplazie, displazie, metaplazie. Treptat, pe masură ce leziunile preneoplazice dobândesc capacitatea de invazie și metastazare, vor apărea leziunile maligne.

Morfopatologie

Evoluția, prognosticul și răspunsul la diferite tipuri de tratament, depinde de tipul histopatologic al tumorilor. Acestea se împart în 2 mari tipuri: carcinoame fără celule mici (NSCLC= non small-cell carcinoma) și carcinoame cu celule mici (SCLC= small cell carcinoma).

- ***Carcinomul scuamos (epidermoid)*** reprezintă aproximativ 35% din cazurile de CBP. Este strâns corelat cu expunerea la fumul de țigară. Apare cel mai frecvent la nivel central (bronhii mari), având de obicei un aspect vegentant, conopidiform. Invadează pereții bronșici în profunzime și se extinde în parenchimul pulmonar. Poate obstrua bronhia și va duce la apariția unei atelectazii sau a unei pneumonii retrostenotice. Tumorile în special de mari dimensiuni pot asocia necroză centrală, care imagistic se va traduce printr-o cavernă „în chenar". Uneori aceste tumori vor fi diagnosticate în urma unui episod de hemoptizie care poate fi datorat unor hemoragii intratumorale sau erodării de către masa tumorală a pereților vasculari din vecinătate. Metastazele apar în general tardiv.
- ***Adenocarcinomul*** reprezintă aproximativ 40% din cazurile de CBP și este forma care apare preponderent la femei și la nefumători. Se dezvoltă mai frecvent la nivel periferic, din epiteliul alveolar și bronșiolar. Simptomele locale sunt mai reduse decât în formele cu expresie centrală. Metastazează pe cale limfatică și hematogenă.

Tabel 1. Subtipuri ale adenocarcinomului

Subtipuri ale adenocarcinomului
Acinar
Papilar
Bronhioloalveolar
Adenocarcinom solid cu formare de mucină
Tipuri histopatologice mixte

- ***Carcinomul cu celule mari*** reprezintă aproximtiv 10-15% din cazurile de CBP, iar localizarea este predominant periferică, cu apariția unor mase tumorale ce pot ajunge la dimensiuni mari de peste10 cm.
- ***Carcinomul cu celulele mici*** reprezintă aproximativ 10-15% din cazurile de CBP și este forma cea mai agresivă, cu invazie rapidă a formațiunilor mediastinale. Masa tumorală apare în general central, fiind de consistență moale, cu necroze și hemoragii. Stenoza bronșică este însă tardivă. Se asociază frecvent cu sindroame paraneoplazice. Metastazează precoce și multicentric (hepatic, cerebral, sistem osos) fapt care duce la descoperirea sa deja în formă diseminată, inoperabilă.

Manifestări clinice

Simptomele cancerului pulmonar sunt tardive și adesea nespecifice, întârziind astfel diagnosticul. Anamneza și examenul obiectiv trebuie să includă următoarele:

a. Simptome și semne determinate de leziunea tumorală primară

- *Tusea* reprezintă unul dintre simptomele cele mai frecvente (90%) și este în general seacă, persistentă, și non-responsivă la tratament. Apare mai frecvent în cancerele centrale. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza ei sunt diverse: iritația fibrelor nervoase, obstrucție sau compresie bronșică, infecție secundară, infiltrarea pleurei. Deși mulți fumători tușesc, bolnavii de cancer pulmonar admit de obicei o schimbare a caracterului tusei lor.
- *Durerea toracică* poate fi prezentă la 25%-50% dintre pacienți la momentul diagnosticului. Tinde să fie surdă, persistentă și rămâne la nivelul aceleași regiuni. Apare secundar invaziei pleurale/sistemului osos sau extinderii mediastinale.
- *Hemoptizia* poate fi inaugurală, de intensitate variabilă și poate fi persistentă sau recurentă. Aceasta apare în urma erodării vaselor de către tumoră.
- *Dispneea* apare tardiv și este mai frecventă în formele centrale.
- *Stridorul* poate reflecta o obstrucție endoluminală. Apare în urma compresiunii sau obstruării traheei sau a bronhilor mari.
- *Infecțiile secundare* se produc în urma obstruării lumenului bronșic de către procesul tumoral, cu stagnarea secrețiilor și suprainfecție, determinând ulterior pneumonii sau abcese retrostenotice.

b. Simptome și semne determinate de diseminarea intratoracică a tumorii

- *Disfonie* prin compresiunea/invazia nervului laringeu recurent;
- *Disfagie* prin compresiunea/invazia esofagului;
- *Sindrom de vena cavă superioară* prin compresiunea/invazia acesteia de către tumoră cu apariția edemului „în pelerină”, cianozei, venectaziilor, cefaleei. Edemul poate provoca și deficite funcționale ale laringelui sau faringelui, contribuind la tuse, dispnee, disfonie și disfagie.

- *Sindromul Pancoast-Tobias* caracterizează semnele şi simptomele unui neoplasm pulmonar situat apical, care erodează arcul costal şi invadează plexul brahial homolateral, cu apariţia unui sindrom algic şi atrofierea musculaturii membrului superior.
- *Sindromul Claude-Bernard-Horner* apare prin extinderea tumorii care conduce la compresia simpaticului cervical şi apariţia triadei: mioză, enoftalmie şi ptoză palpebrală;
- *Ascensiunea hemidiafragmului* dată de paralizia nervului frenic;
- *Pleurezie* prin invadarea directă a pleurei sau prin blocarea drenajului limfatic ganglionar (frecvent hemoragică).
- *Pericardită* prin extensie pericardică;
- *Erodare costală* cu fracturi pe os patologic**.**

c. Simptome şi semne determinate de metastazarea la distanţă

Cancerul pulmonar poate metastaza în orice organ. Pacienţii cu metastaze au adesea simptome sistemice nespecifice: anorexie, pierdere ponderală sau astenie. Cele mai comune situsuri de metastazare sunt: creier, ficat, glandele suprarenale, sistemul osos.

- *Metastazele hepatice* sunt adesea însoţite de fatigabilitate, astenie şi pierdere ponderală. Prezenţa acestora se asociază cu un prognostic rezervat.
- *Metastazele osoase* sunt însoţite de dureri sau apariţia unor fracturi pe os patologic. Cutia toracică şi corpii vertebrali sunt mai frecvent afectaţi, dar orice os poate fi implicat.
- *Metastazele cerebrale:* determină sindrom de hipertensiune intracraniană, confuzie, tulburări de personalitate, convulsii.

Sindroamele paraneoplazice

Sunt determinări nonmetastatice ale cancerului. Se caracterizează prin secreţia de către tumoră a unor hormoni, peptide şi pot precede cu câteva luni decelarea tumorii. Dispar după tratament şi reapar în caz de recidivă. Sunt date cel mai frecvent de către SCLC.

- *Endocrine* - hipercalcemia, sindrom Cushing, secreţie inadecvată de ADH cu hiponatriemie severă, sau secreţie inadecvată de ACTH;
- *Osoase* - osteoartropatie hipertrofică, hipocratism digital;
- *Neurologice* - **s**indrom Eaton–Lambert (afectarea joncţiunii neuromusculare prin eliberarea pre-sinaptică a acetilcolinei şi apariţia miasteniei la nivelul braţelor şi a coapselor, xerostomie), neuropatie senzitivă subacută, degenerare cerebeloasă subacută, sindrom cerebelos, miopatie proximală, dermatomiozită, polimiozită;
- *Hematologice* - anemie, tromboflebite migratorii, eozinofilie;
- *Colagen-vasculare* – polimiozită, dermatomiozită, tromboflebită migrans, endocardită non-bacteriană;
- *Cutanate* - Acanthosis nigricans;
- *Renale* - glomerulonefrită, sindrom nefrotic;
- *Anorexie, scădere ponderală, caşexie.*

Investigaţii paraclinice

a. Teste imagistice

Radiografia toracică postero-anterioară şi profil sunt de obicei primele teste imagistice efectuate de către un pacient care este simptomatic. Acesta poate decela (figurile 1-4):

- Opacitate hilară: omogenă, cu contur infiltrativ. Poate fi dată de tumoră în asociere sau nu cu adenopatie hilară.
- Nodul pulmonar solitar, devine evident de la diametrul de 1cm. Omogen, bine delimitat.
- Opacitate parenchimatoasă de dimensiuni variabile. Neomogenă, nesistematizată, cu contur boselat sau spiculi.

- Caverna „în chenar” cu pereți groși, neregulați. Apare prin necrozarea zonei centrale a tumorii.
- Opacități micronodulare: multiple, cu contur șters, de intensitate subcostală, inegale între ele.
- Atelectazie: opacitate de o anumită extindere, omogenă, cu contur clar, retractilă față de țesuturile din jur (mediastin, diafragm).
- Focare de condensare apărute distal de obstrucția bronșică (retrostenotice).
- Revărsat pleural.

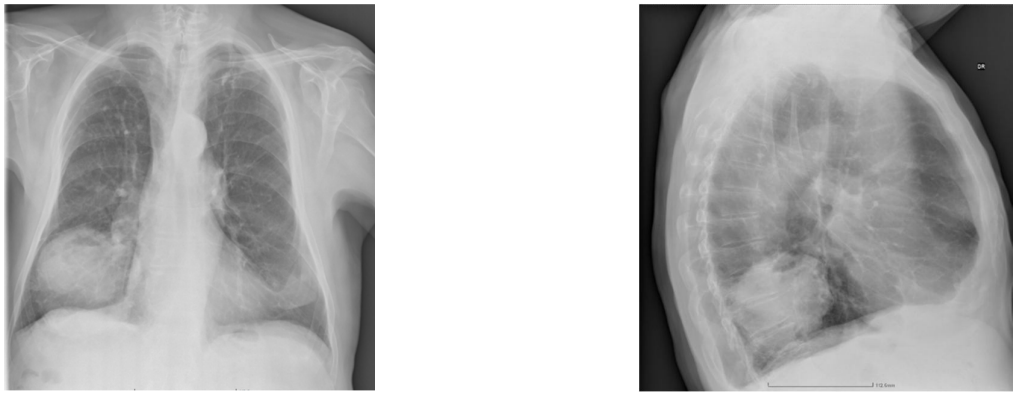


Figura 2. CBP periferic, de lob inferior drept. Macro-opacitate excavată cu arie de hipertransparență excentrică. Diagnosticul diferențial se face cu pneumonia abcedată.

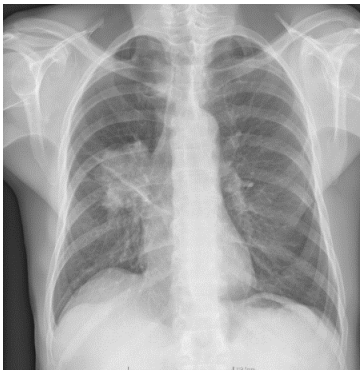


Figura 3. Neoplasm bronhopulmonar centro-hilar drept. Macroopacitate hilară cu contur polilobat, spiculat de tip infiltrativ.

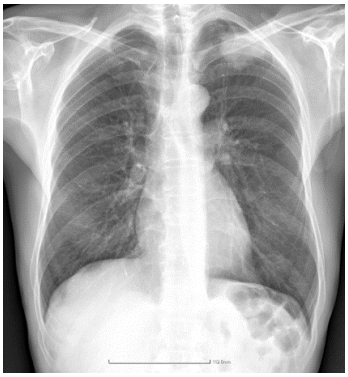


Figura 4. Macro-opacitate apicală stângă. Diagnosticul diferențial se face cu infiltratul pulmonar din infecția cu Mycobacterium Tuberculos (MTB).

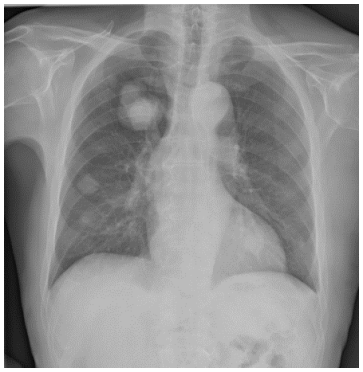


Figura 5. Metastaze pulmonare. Multiple opacități nodulare bine conturate, cu proiecție pulmonară dreaptă și retrocardiac stânga. Diagnosticul diferențial principal se face cu chistele hidatice pulmonare necomplicate.

CT helicoidal (helicoid low dose CT) crește rata de detecție a leziunilor suspecte, de mici dimensiuni și necalcificate comparativ cu radiografia toracică facilitând diagnosticul în stadii incipiente a cancerului bronhopulmonar.

Computer Tomografia (CT) cu substanță de contrast a segmentului toracic este indicată în prezența unui tablou clinic și a unei radiografii toracice care ridică suspiciunea unui proces proliferativ. Această investigație este importantă pentru excluderea unor diagnostice diferențiale dar și pentru stadializarea CBP (localizare, dimensiunile masei tumorale primare,

decelarea unor mase adenopatice sau metastaze pulmonare, pleurale, de sistem osos sau mediastinale).

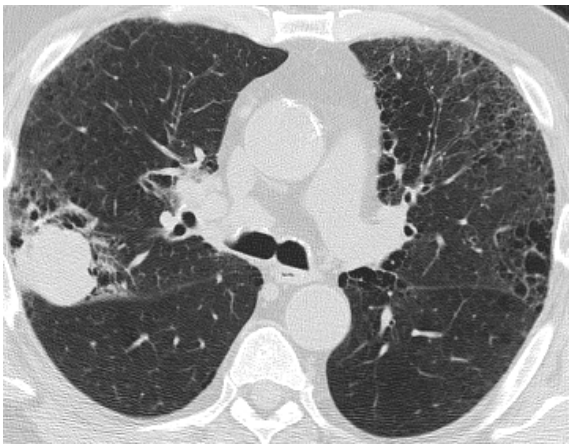


Figura 6. Formațiune tumorală lob superior drept

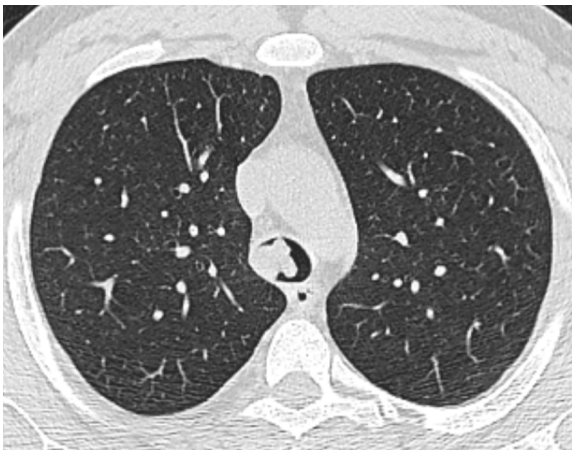


Figura 7. Formațiune tumorală endotraheală

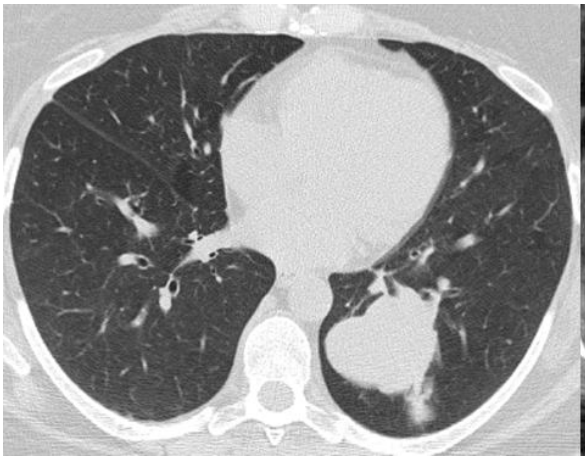


Figura 8. Formațiune tumorală lob inferior stâng. Fereastră pulmonară.

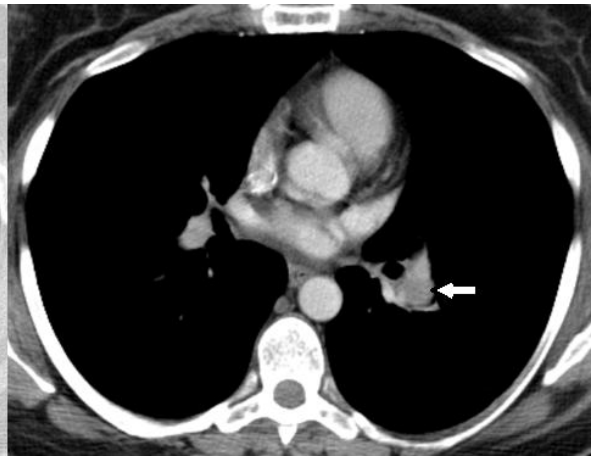


Figura 9. Formaţune tumorală lob inferior stâng. Fereastră mediastinală.

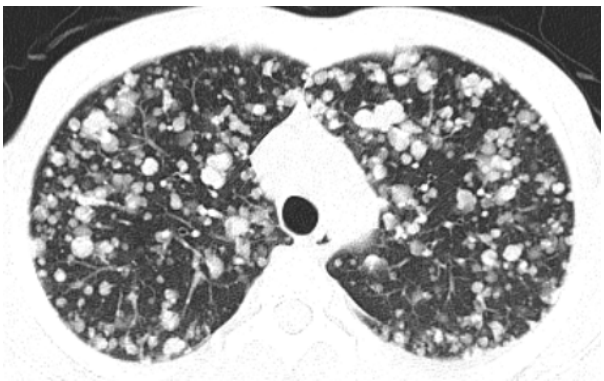


Figura 10. Multiple opacități nodulare bine conturate diseminate pe ambele câmpuri pulmonare. Metastaze pulmonare.



Figura 11. Opacităţi de tip reticulonodular, cu îngroşări nodulare ale septurilor interlobulare, noduli centrolobulari mici, linii şi poligoane septale. Limfangită carcinomatoasă.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) este o tehnică imagistică modernă care detectează activitatea metabolică intensă a celulelor de tip tumoral. Substanța utilizată pentru această investigație este glucoză marcată radioactiv cu fluor (18F) – fluorodeoxiglucoză – prescurtat FDG. Scanarea nu este doar a unui singur segment, ci a întregului organism. Această investigație are un rol esențial în stadializarea pacienţilor consideraţi eligibili pentru intervenţie chirurgicală cu viză curativă, respectiv a celor eligibili pntru radioterapie radicală. Este de asemenea utilă pentru caracterizarea nodulului pulmonar solitar > 1 cm la pacienții la care biopsia e neconcludentă sau contraindicată, sau pentru descrierea unor mase mediastinale greu abordabile prin mediastinoscopie. Pe lângă acestea, are o contribuție semnificativă în cazul suspiciunii de recidivă.

Rezonanța magnetică nucleară este utilizată doar pentru evaluarea tumorilor apicale cu o posibilă invazie a plexului brahial şi pentru evaluarea invaziei sistemului osos**.**

Ultrasonografia toracică se utilizează pentru ghidarea toracocentezelor evacuatorii sau a biopsiilor pleurale. Poate fi utilizată de asemenea pentru ghidarea unor biopsii pulmonare sau pentru puncționarea adenopatiilor cervicale.

b. Investigații pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea tipului histopatologic

Bronhoscopia

Confirmarea diagnosticului de CBP se face strict prin examen histopatologic astfel încât bronhoscopia este indispensabilă în această patologie. Este de asemenea utilă în stadializarea bolii (vezi capitolul 3). Bronhoscopic pot fi întâlnite următoarele aspecte macroscopice:

- Tumori endobronșice care pot avea aspect conopidiform, polilobat, cu zone de necroză, bine vascularizate, care determină obstrucții traheale/bronșice;
- Infiltrația neoplazică a mucoasei bronșice, secundară unei mase tumorale infiltrative;
- Compresiuni extrinseci, fără invazia mucoasei bronșice, determinate de mase tumorale sau adenopatii care pot determina obstrucții traheale/bronșice incomplete sau complete.

Vizualizarea directă a tumorii, permite efectuarea biopsiei bronșice, cu examinarea histopatologică a țesutului recoltat, la care se pot asocia brosajul şi aspiratul bronșic cu examinare citologică. Tehnicile bronhoscopice moderne permit recoltarea țesutului dincolo de limita vizuală, prin intermediul biopsiilor transbronșice, a punctiilor ganglionare transbronșice sub control fluoroscopic, respectiv a ecoendoscopiei bronșice (EBUS). Acestea permit confirmarea și stadializarea CBP.

Tehnicile utilizate pentru prelevarea endoscopică a probelor biologice în leziunile de vecinătate sunt:

- Biopsia cu forceps prin vizualizarea directă a formațiunii tumorale și prelevarea de țesut de la nivelul leziunilor centrale.
- Brosajul bronșic (periaj) este folosit în general în cazul unor leziuni centrale, vizibile bronhoscopic.
- Aspiratul bronșic presupune instilarea a 10 ml ser fiziologic la nivelul arborelui traheo-bronșic, iar din lichidul recuperat se efectuează examen citologic. Sensibilitatea tehnicii este însă destul de redusă (28-90%) chiar și pentru leziunile endoscopice vizibile.
- Lavajul bronho-alveolar care permite prelevarea de celule libere și compus acelular de la suprafața epiteliului respirator distal, prin instilarea a 100-200 ml ser fiziologic într-un anumit teritoriu. Este utilizată pentru leziunile pulmonare periferice, atât pentru diagnostic cât și pentru monitorizarea afecțiunilor de la nivel alveolar însă în cazul patologiei neoplazice este rar practicat având un randament de confirmare diagnostică foarte scăzut.

- Puncția aspirativă transbronșică se poate efectua în cadrul brohoscopiei rigide (TBNA) sau în asociere cu ecografia transbronșică (EBUS-FNA) pentru a evalua prezența unei invazii a ganglionilor limfatici.
- Puncția biopsie pulmonară transbronșică are un randamaent crescut dacă este asociată ecografiei transbronșice (EBUS-TBNA). Aceasta permite stadializarea CBP, biopsierea unor leziuni periferice, peribronșice sau mediastinale.

Bronhoscopia cu autofluorescență poate detecta precoce carcinoamele în situ. Cu toate acestea rămâne controversată utilizarea acestei investigații ca metodă de screening a CBP în grupele de risc.

Bronhoscopia intervențională permite și manevre terapeutice minim invazive, cu viză paliativă, precum rezecția și dezobstrucția bronșică sau stentarea bronșică.

Examenul citologic al sputei

Nu este recomandat ca metodă de screening, având o sensibilitate relativ scăzută chiar dacă se utilizează imunocolorația celulelor epiteliale cu atipii.

Puncția-biopsie transtoracică

Se practică de obicei sub ghidaj ecografic sau CT. Este o modalitate rapidă și relativ sigură de confirmare a diagnosticului de cancer pulmonar, în special a formelor periferice, inabordabile prin alte tehnici mai puțin invazive.

Mediastinoscopia și toracoscopia

Permit vizualizarea directă a hemitoracelui afectat, prelevarea de probe bioptice, respectiv stadializarea CBP prin evaluarea adenopatiilor.

Progresele majore în tratamentul cancerului pulmonar NSCLC implică necesitatea obținerii unor unei cantități mai mare de țesut patologic pentru examenul molecular. Prin urmare, este important să se recolteze un număr mai mare de fragmente tisulare la bronhoscopie, să se realizeze citoblocuri din proba aspirată în timpul EBUS-TBNA respectiv să se utilizeze ace cu diametru mai mare la biopsia transtoracică ghidată CT.

c. Investigații de laborator

Markerii tumorali

Nu constituie metode de screening/diagnostic în CBP, dar pot fi utilizați pentru monitorizarea terapeutică a pacienților cu CBP: CYFRA 21-1 (fragmentul citokeratinei 21-1), CEA (antigenul carcinoembrionar), NSE (enolaza neuron specifică).

Teste imunohistochimice

Adesea fragmentele tisulare recoltate în timpul biopiei au dimensiuni foarte mici și sunt dificil de apreciat din punct de vedere histopatologic, necesitând investigații imunohistochimice. Acestea sunt recomandate în diagnosticul diferențial dintre NSCLC și SCLC, respectiv între subtipurile de NSCLC, precum și între mezotelioame pleurale și adenocarcinoame. Totodată, permit diferențierea dintre tumora primară și metastază.

Biopsia lichidă

Este o investigație noninvazivă, care se bazează pe detecția ADN-ul tumoral circulant având o utilitate clinică extinsă și putând acționa ca metodă complementară pentru biopsiile tisulare, pentru monitorizarea recurenței tumorilor sau a rezistenței la tratament.

Tabel 2. Etapele evaluării clinice , lipsește un e in titlul din tabel

Etapele evaluării clinice
1. Evaluarea clinică completă, inclusiv evaluarea specifică: • vârsta; • indicele de performanţă/condiţia medicală generală; • comorbidităţi; • simptomatologie; • adenopatii superficiale, mai ales cervicale; • noduli cutanaţi; • sindrom de venă cavă superioară • sindrom Horner; • sindroame paraneoplazice
2. Interpretarea radiografiei pulmonare
3. EKG
4. Testele biologice: hemoleucograma, teste de coagulare, analize biochimice uzuale
5. Teste funcționale respiratorii
6. Investigaţiile necesare pentru diagnosticul histopatologic şi stadializare: • CT toracic, abdominal superior+/- cerebral (în mod ideal ar trebui efectuate înainte de bronhoscopie); • bronhoscopie; • alte investigaţii necesare, bazate pe evaluarea clinică

(Adaptat după Ghid pentru managementul cancerului pulmonar)

Diagnostic diferențial

a. Tumoră pulmonară benignă

Este frecvent asimptomatică, descoperită incidental în urma unor investigații de rutină. Radiologic: opacitate rotund-ovalară cu contur bine delimitat, omogenă și cu dinamică lentă.

b. Pneumonia

Debutul este acut prin febră, frison, junghi toracic, tuse cu expectorație mucopurulentă, dispnee ± mialgii, artralgii etc. Radiologic se decelează un focar de condensare cu bronhogramă aerică, ce respectă scizurile. Paraclinic asociază în general leucocitoză cu neutrofilie și creșterea markerilor de inflamație. În urma administrării antibioterapiei, are loc o resorbție a procesului pneumonic.

c. TBC pulmonară

Debutul este insidios, dominat de semne și simptome generale (astenie, scădere ponderală marcată, transpirații nocturne, subfebrilități vesperale). Leziunile pulmonare au aspect polimorf (leziuni infiltrative, nodulare, cavitare), localizate predominant la nivelul lobilor superiori și au o dinamică lentă. Examenul de spută este în general pozitiv, cu identificarea *Mycobacterium tuberculosis* la microscopie și/sau cultură. Leziunile se resorb lent/fibrozează în urma administrării tratamentului antituberculos.

d. Abces pulmonar

Debut de tip pneumonic cu stare generală alterată, astenie, anorexie, febră, tuse cu expectorație fetidă, durere toracică, uneori hemoptizie. Radiologic în faza de constituire, se evidențiază o opacitate omogenă, cu contur estompat. În faza de supurație, apare o imagine cavitară cu pereți groși și nivel hidro-aeric. Paraclinic asociază leucocitoză cu neutrofilie și creșterea markerilor de inflamație. În urma administrării antibioterapiei are loc resorbția lentă a abcesului.

e. Chistul hidatic

Clinic se manifestă prin tuse seacă, iritativă, dispnee progresivă, durere toracică. Ruptura chistului duce la exteriorizarea conținutului său cu expectorarea unui lichid clar ”în apă de stâncă” (vomică hidatică). Radiologic se pot decela una sau mai multe opacități rotund ovalare, omogene și de dimensiuni variabile. Asociază frecvent chisturi hepatice, iar în ser se evidențiază Ac. anti *Tenie echinococcus*.

f. Bronopneumonia (diagnostic diferențial cu metastazele pulmonare)

Debutul este acut prin febră, frison, stare generală alterată. Radiologic se decelează opacități de dimensiuni variate, multiple, localizate bilateral, asimetric. Paraclinic: leucocitoză cu neutrofilie și creșterea markerilor inflamatori. Tabloul clinic și paraclinic se remite sub tratament antibiotic.

Evaluarea stării medicale generale

Indicele de performanță se evaluează pe scala ECOG sau prin Indicele Karnovsky

Tabel 3. Indicele de performanță ECOG. (Adaptat după Ghid pentru managementul cancerului pulmonar)

Indicele de performanță ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (sau scorul Zubord): 0 indică starea perfectă de sănătate și 5 indică decesul	
0	Niciun simptom. Poate efectua toate activitățile în mod normal și fără restricții.
1	Simptome minime. Este restricționat în activitățile fizice care necesită efort mare, dar este deplasabil și poate efectua o muncă ușoară.
2	Deplasabil și capabil de a se îngriji singur, însă incapabil de a face orice muncă. Se mișcă și nu stă în pat mai mult de 50% din timpul în care este treaz.
3	Capabil doar în mod limitat de a se îngriji pe sine. Obligat să stea în pat sau în scaun mai mult de 50% din timpul în care e treaz.
4	Complet incapacitat și nu poate să se îngrijească pe sine deloc. Complet obligat să stea în pat sau pe scaun.
5	Decedat.

Tabel 4. Indexul Karnovsky. (Adaptat după Ghid pentru managementul cancerului pulmonar)

Indexul Karnovsky – 100 indică starea perfectă de sănătate și 0 reprezintă decesul	
Status	**Scor**
Normal, fără acuze, fără semne de boală	100
Poate efectua activitățile normale, semne și simptome minime de boală	90
Activitate normală, efectuată cu ceva efort, unele semne de boală	80
Se îngrijește pe sine, nu poate desfășura activitățile normale sau muncă activă	70
Necesită ajutor în mod ocazional, dar poate să se îngrijească de majoritatea nevoilor personale	60
Necesită ajutor considerabil și îngrijire medicală frecventă	50
Incapacitat, necesită îngrijire specială și ajutor	40
Incapacitat sever, spitalizarea este indicată, dar moartea nu este iminentă	30
Foarte bolnav, necesită spitalizare de urgență și măsuri suportive	20
Muribund, progresie rapidă a bolii	10
Decedat	0

Pneumologul, chirurgul toracic și oncologul trebuie să țină cont starea de sănătate a pacienților atunci când optează pentru o metodă de tratament, indiferent că e vorba de chirurgie, chimioterapie, radioterapie, terapii țintite, imunoterapie sau intervenții paliatve. Pentru mulți dintre acești pacienți ele pot fi destul de provocatoare și este imperios necesar să se pună în balanță potențialele beneficii și riscurile acestor intervenții.

Stadializare

Stadializarea clinică TNM (cTNM) se bazează pe evaluarea extensiei anatomice a bolii şi foloseşte o serie de date obţinute în urma anamnezei, a examenului clinic, a explorărilor imagistice (RX torace, CT, PET-CT), endoscopice (bronhoscopia, ecoendoscopia), precum şi a altor investigaţii complementare (mediastinoscopia, toracoscopia, toracocenteza) care contribuie la o stadializare precisă.

Stadializarea TNM cu cele 3 componente care descriu extensia anatomică a tumorii: T-pentru extensia şi dimensiunea tumorii primitive, N-pentru afectarea ganglionilor limfatici, M- pentru determinările secundare la distanţă.

Tabel 5. Stadializarea TNM a cancerului pulmonar ediţia a 8-a

T-tumora primară	
Tx	tumora primară nu poate fi evaluată sau tumora este diagnosticată prin prezenţa celulor maligne în spută sau aspirat bronşic, dar nu se vizualizează imagistic sau bronhoscopic.
T0	Fără evidenţa tumorii primare
Tis	Carcinom in situ
T1	Dimensiunea tumorii ≤ 3cm, înconjurată de plămân intact sau pleură viscerală, fără evidenţierea bronhoscopică a unei invazii tumorale proximal de bronhia principală
T1mi	Adenocarcinom minim invaziv
T1a	Dimensiunea tumorii ≤ 1cm sau tumoră superficială în căile aerice centrale
T1b	Dimensiunea tumorii > 1cm, dar ≤2cm
T1c	Dimensiunea tumorii > 2cm, dar ≤3cm
T2	Dimensiunea tumorii > 3cm , dar ≤5cm sau tumoră de orice dimensiune care: -implică bronhia principală, indiferent de distanţa faţă de carină, dar nu şi carina sau -invadează pleura viscerală sau -asociază atelectazie sau o pneumonită obstructivă care se extinde până la hil, implicând fie o parte a plămânului sau întregul plămân
T2a	Dimensiunea tumorii > 3cm, dar ≤4cm
T2b	Dimensiunea tumorii > 4cm, dar ≤5cm
T3	Dimensiunea tumorii > 5cm, dar ≤7cm sau tumoră de orice dimensiune care invadează peretele toracic/pericardul parietal/nervul frenic sau prezenţa unor noduli pulmonari sateliţi în acelaşi lob cu tumora primară.
T4	Dimensiunea tumorii > 7cm sau orice tumoră care invadează direct oricare din următoarele (inclusiv tumorile superioare „sulcus”): mediastinul, diafragmul, cordul, vasele mari, nervul laringeu recurent, carina, traheea, esofagul, coloana vertebrală sau prezenţa unor noduli tumorali în lobi ipsilaterali diferiţi de cel în care se regăseşte tumora primară.
N-afectare ganglionară	
Nx	ganglionii limfatici nu pot fi vizualizaţi
N0	fără metastaze ganglionare limfatice
N1	metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali peribronhiali şi/sau în ganglionii hilari
N2	metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali mediastinali sau în ganglionii subcarinari
N3	metastaze în ganglionii limfatici controlaterali mediastinali sau hilari sau în ganglionii ipsilaterali/controlaterali scaleni sau supraclaviculari
M-metastaze la distanţă	
M0	Fără metastaze la distanţă
M1	Metastaze la distanţă prezente
M1a	Noduli tumorali separaţi în lob controlateral, tumoră cu noduli pleurali sau revărsat pleural/pericardic malign
M1b	O singură metastază extratoracică într-un singur organ
M1c	Metastaze extratoracice multiple în unul sau mai multe organe

Tabel 6. Stadializare TNM ediția a 8a

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Tratament

Tratamentul neoplasmului bronhopulmonar, mai ales al NSCLC, a înregistrat progrese semnificative, ca urmare a rezultatelor cercetării fundamentale, care s-au reflectat în predicţia răspunsului la tratament şi în dezvoltarea terapiilor ţintite. Tratamentul se efectuează în funcţie de tipul histologic, stadiul bolii, afecţiunile asociate şi prognostic. Acesta include intervenţia chirurgicală, chimioterapia, radioterapia, terapia moleculară țintită și imunoterapia, efectuate în scop curativ sau paliativ.

Tratamentul chirurgical are cel mai mare potenţial curativ în NSCLC. Acestă intervenție necesită o atentă evaluare preoperatorie prin diferite investigații precum:

- Spirometrie cu test de bronhodilatație
- Factorul de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCO)
- Analiza gazelor sangvine
- Testare cardio pulmonară (VO2 max)
- Scintigrafia de perfuzie

Rezecția anatomică asociată cu limfadenectomia reprezintă gold-standardul la ora actuală. Chirurgia toracoscopică video-asistată (VATS) devine o alternativă la chirurgia clasică la pacienții cu tumori de dimensiuni mici.

Lobectomiile sunt alternative viabile la pneumonectomie, cu condiția să se poată realiza o rezecție completă. Segmentectomiile ar putea fi aplicate pacienților cu risc operator crescut și care prezintă tumori <2 cm în diametru.

În cazul unei pneumectomii, se estimează ca aceasta va fi ușor tolerată dacă valoarea preoperatorie a FEV1 post-bronhodilatator este mai mare de 2L. Dacă valoarea FEV1 post-bronhodilatator preoperator e mai mică de 2L, atunci valoarea FEV1 post-operator (ppo) se calculează pe baza rezultatelor scintigrafiei de perfuzie.

În cazul unei lobectomii se estimează FEV1 post-operator dacă valoarea acestuia este mai mare decât 40% din normal sau mai mare decât 800 ml, iar valoarea DLCO este normală atunci intervenţia chirurgicală va fi tolerată. Atunci când DLCO este însă alterată, exereza chirurgicală va fi mai slab tolerată.

Cele mai practicate rezecţii sunt lobectomiile, datorită faptului că nu afectează major performanţa respiratorie a pacientului. Este de evitat pneumectomia dreaptă. Aceasta poate fi adesea înlocuită de lobectomii cu rezecţii brohoplastie. Este obligatorie efectuarea limfadenectomiei ipsilaterale.

Deşi SaO2 <90% reprezintă un predictor al complicațiilor perioperatorii, intervenția chirurgicală nu este contraindicată în caz de hipoxemie. Evoluția postoperatorie a PaO2 poate varia. În prima fază, hipoxemia postoperatorie poate fi semnificativă în primele 3 zile, dar se poate ameliora pe termen lung.

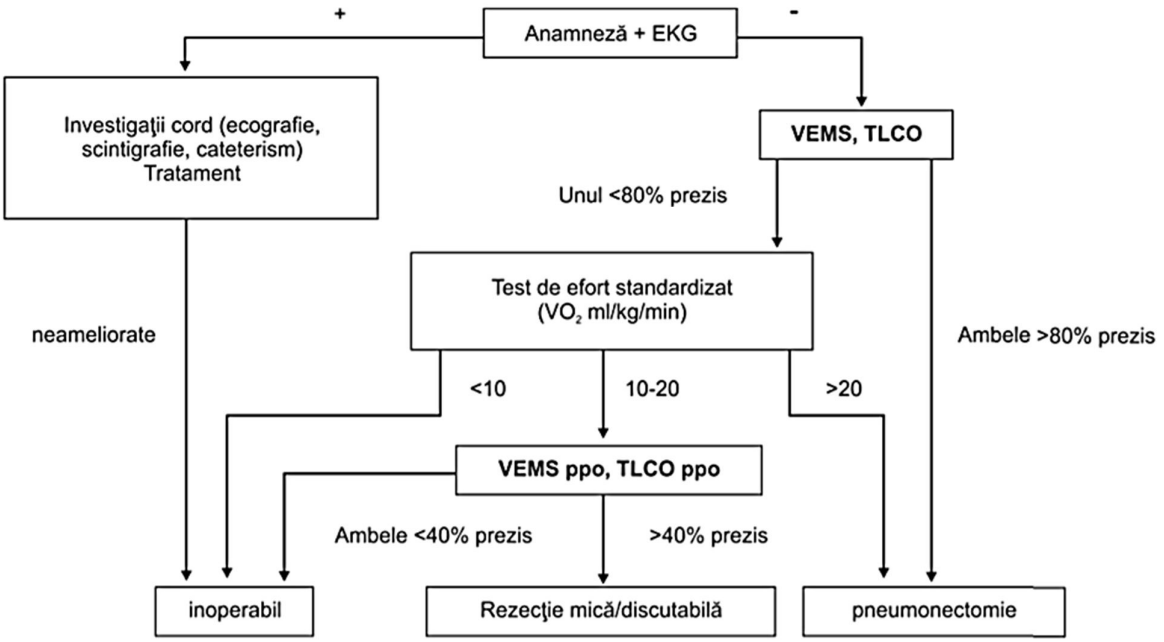


Figura 12. Evaluarea preoperatorie (după Ghid pentru managementul cancerului pulmonar).

În ultimii ani au fost descoperite anumite mutații genetice în adenocarcinoamele pulmonare: mutaţii activatoare ale EGFR (epidermal growth factor receptor, prezente la aproximativ 10% dintre pacienți), rearanjări ale genei ALK (anaplastic lymphoma kinase, prezente la aproximativ 4% dintre pacienți) sau mutaţii ale KRAS (la 20-25% din cazuri). Identificarea acestor mutații a condus la dezvoltarea unor *terapii moleculare ţintite*: inhibitori de tirozin-kinaze anti-EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) și inhibitori ai ALK (Crizotinib, Ceritinib) adresate pacienților cu NSCLC avansat (III B sau IV). Pentru pacienții cu mutaţii KRAS până în prezent nu există niciun medicament specific.

Pe lângă terapiile moleculare ţintite, *imunoterapia* prin inhibitorii punctelor de control (Nivolumab, Pembrolizumab) a demonstrat o prelungire a supravieţuirii acestor pacienți. Sunt eligibili pentru această metodă de tratament pacienții ai căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) > 50% și care nu asociază mutaţii EGFR sau ALK. Aceasta poate fi utilizată ca monoterapie sau în asociere cu chimioterapia.

Există o serie de contraindicaţii relative ale terapiei oncologice specifice precum formele severe de BPOC, boala ischemică coronariană severă, angina instabilă, insuficiența cardiacă decompensată preum și caşexia.

Tratamentul cancerelor non-microcelulare

Stadiul I-II

Tratamentul electiv cu scop curativ este cel ***chirurgical***. Intervenţia este precedată de o evaluare a stării de sănătate, a comorbidităților și de o examinare funcțională pulmonară extinsă, pentru estimarea funcției pulmonare postoperatorii și a posibilelor complicaţii. Tipul intervenției chirurgicale depinde de extensia bolii, statusul de performanţă, rezerva funcţională respiratorie şi statusul cardiovascular.

Tratamentul citostatic adjuvant (cisplatin+vinorelbină, cisplatin+etoposid) îmbunătăţeşte supravieţuirea la 5 ani. Radioterapia stereotaxică este indicată în NSCLC stadiul I la pacienții cu contraindicaţie chirurgicală sau care refuză intervenţia.

Stadiul III

La pacienții aflați în stadiul III B se poate apela la inhibitori de tirozin-kinază respectiv la imunoterapie, dacă sunt eligibili pentru aceste metode de tratament.

Chimioterapia neoadjuvantă aduce beneficii în NSCLC stadiul III, iar combinaţiile citostatice sunt similare celor adjuvante.

Radioterapia adjuvantă este indicată în NSCLC rezecat incomplet sau stadiul IIIA-N2.

Chimio-radioterapia neoadjuvantă constituie o opţiune terapeutică în NSCLC local-avansat potenţial rezecabil.

Stadiul IV

La pacienții cu NSCLC prima linie de tratament la cei eligibili este imunoterapia. Altă opțiune pentru pacienții cu boală avansată, recurentă sau metastatică, cu mutaţii activatoare EGFR sau cu rearanjări ALK, sunt inhibitorii tirozin-kinazici ai EGFR, respectiv inhibitori ai ALK. Se poate întâlni o rezistenţă primară la acești inhibitori mai ales la cei care asociază mutaţii KRAS şi rearanjări ALK. Rezistența dobândită la inhibitorii tirozin-kinazici ai EGFR se asociază cu mutaţii ale EGFR, cea mai comună fiind T790M. O altă opțiune este combinarea Bevacizumabului (anticorp monoclonal anti-VEGF) cu chimioterapia (paclitaxel/carboplatin).

Terapia de întreţinere este recomndată la pacienții cu NSCLC avansat, după 4-6 cicluri de chimioterapie de linia I, la care nu se remarcă o progresie a bolii sub tratamentul de inducţie. La pacienții cu NSCLC cu progresie clinică sau imagistică după prima linie de chimioterapie/ inhibitori de tirozin-kinază, se recomandă terapie de linia a doua (chimioterapie sau inhibitori de tirozin-kinază).

Pentru boala oligometastatică, radioterapia stereotaxică poate fi luat în considerare într-o abordare multimodală.

Paliația este destinată celor care nu răspund la niciuna dintre liniile enunțate mai sus, și are ca scop îmbunătățirea calității vieții. Radioterapia paliativă poate fi utilizată pentru a trata durerea, hemoptizia, sindromul de venă cavă superioare și metastazele cerebrale.

Tratamentul cancerelor microcelulare

Până în 2017 stadializarea acestui subtip de cancer era diferită: boală limitată la un hemitorace și boală extinsă. În prezent se recomandă utilizarea aceleași stadializări ca și pentru NSCLC**.**

Chimioterapia care asociază cisplatin cu etoposide este recomandată ca primă linie de tratament. La cei cu prognostic slab sau cu status de performanță sever afectat se poate asocia carboplatin cu etoposide.

Iradierea craniană profilactică este recomandată la cei cu răspuns la chimioterapie. Aceasta previne apariţia determinărilor secundare cerebrale şi este asociată cu o creştere a supravieţuirii şi a calităţii vieţii. Chimio-radioterapia concomitentă precoce este superioară terapiei secvenţiale.
Paliația este destinată celor care nu răspund la chimio-radioterapie.

Terapii minim-invazive:

- în cazul obstrucţiei simptomatice a căilor respiratorii, se poate recurge la dezobstrucţie endoscopică ± plasare de stenturi;
- în compresia de venă cavă superioară se pot monta stenturi vasculare;
- revărsatele pleurale recurente pot fi tratate prin pleurodeză, cu agenți sclerozanți precum talcul.

Prognostic

În ciuda progreselor terapeutice, supraviețuirea în cancerul bronho-pulmonar rămâne una modestă de 15% pentru toate stadiile. Este mai bună în cazul pacienților la care s-a practicat intervenție chirurgicală cu scop curativ.

Factori de prognostic pentru stadii inoperabile sunt: indicele de performanță ECOG/ Karnovsky, prezența simptomatologiei la momentul diagnosticului, tipul histopatologic.

Screening

Spre deosebire de alte neoplazii, în care metodele de screening sunt utilizate cu succes de mulți ani, în cancerul bronhopulmonar acest subiect rămâne unul controversat. În SUA se recomandă screeningul anual prin low-dose CT al adulților considerați a fi grupă de risc: vârsta cuprinsă între 55-80 de ani, care au un istoric de fumat de cel puțin 30 PA, care sunt fumători activi sau au renunțat la acest viciu de mai puțin de 15 ani. În Europa, acest tip de screening nu este încă aprobat în majoritatea țărilor, din cauza unei lipse de definire clară a grupurilor țintă și a unui raport relativ modest de cost-eficiență.

Forme particulare de cancer pulmonar

Nodulul pulmonar solitar

Este reprezentat de o opacitate nodulară sub 3cm, înconjurată de parenchim pulmonar sănătos și care nu se asociază cu alte leziuni toracice (adenopatii mediastinale sau hilare, atelectazie, pleurezie). Adesea, este descoperit întâmplător și este dificil de apreciat caracterul benign sau malign.

Diagnosticul histopatologic este obligatoriu în cazul creșterii în dimensiuni a nodulului/ dacă acesta este mai mare de 10 mm / ridică o suspiciune înaltă de malignitate.

În cazul nodulilor pulmonari solitari cu dimensiunea de 8-10 mm este recomandată monitorizarea prin CT torace (la 3, 6, 12 și 24 luni) în următoarele situații:

- Probabilitatea de neoplazie este foarte scăzută
- Nodulul pulmonar nu este hipermetabolic la examenul PET-CT și nu are valori mai mari de 15 UH la CT
- Nu se poate realiza o biopsie și nodulul nu este hipermetabolic la PET-CT
- Alegerea pacientului

Dacă în urma monitorizării CT pentru cel puțin 2 ani, imaginile sunt stabile sau nodulul este calcificat, având caracter benign, nu se recomandă efectuarea unor investigații suplimentare.

Confirmarea histopatologică prin biopsie transtoracică sau transbronșică la pacienții operabili este recomandată în următoarele situații:

- Discordanța între datele clinice obținute și probabilitatea de malignitate
- Necesitatea diagnosticării unei tumori presupuse benigne
- Alegerea pacientului

Diagnosticul chirurgical este recomandat în următoarele situații

- Nodul hipermetabolic
- Probabilitate de neoplazie crescută
- Alegerea pacientului

Toracoscopia este preferată atunci când localizarea nodulului pulmonar este periferică. În cazul în care un nodul excizat prin toracoscopie se dovedește a fi malign la examenul extemporaneu, rezecția pulmonară împreună cu evidarea ganglionară se recomandă a fi efectuate în timpul aceluiași act operator.

Tumora Pancoast Tobias

Tumora Pancoast numită și tumora de șanț pulmonar superior, se dezvoltă la nivel apexului pulmonar, invadând țesuturile înconjurătoare (coaste, vertebre, nervi, vase sangvine).

Expresia clinică a acestei tumori este sindromul Pancoast-Tobias care se caracterizează prin:

- Durere localizată la nivelul umărului, cu iradiere la nivelul axilei și scapulei
- Atrofie la nivelul mușchilor mâinii și brațului de partea respectivă
- Scăderea forței și a sensibilității membrului superior
- Sindrom Horner caracterizat prin ptoză palpebrală, mioză, semianhidroză, enoftalmie
- Compresia vaselor de sânge cu edem

Carcinomul non-microcelular este cea mai frecventă cauză a sindromului Pancoast-Tobias. Aceste tumori sunt descoperite în faze avansate (T3 sau T4), atunci când produc simptome dominate de durere prin invazia pleurei, peretelui toracic, a structurilor nervoase, a corpilor vertebrali sau a ganglionilor.

Tratamentul de elecție este cel chirurgical. Există o serie de contraindicații ale rezecției chirurgicale:

- Existența metastazelor extratoracice
- Invazia ganglionilor mediastinali
- Invazia plexului brahial cu deficit motor sau senzitiv în suprafața inervată de nervului median și radial
- Invazia canalului spinal vertebral

Bibliografie

1. Akhtar N, Bansal JG. Current Problems in Cancer 2017
2. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. 2019(e)ko ;7(15):1–9.
3. Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. Radiat Oncol 2016
4. Corrales L, Scilla K, Caglevic C, Miller K, Oliveira J, Rolfo C. Immunotherapy in Lung Cancer: A New Age in Cancer Treatment. 65–95 or.
5. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. 2015(e)ko;1:1–16.
6. Guidelines ECP. Clinical and Organizational Factors in 3rd ed: American College of Chest Physicians. 2013(e)ko ;(May):121–41.
7. Hinton J, Cerra-franco A, Shiue K, Shea L, Aaron V, Billows G, et al. Superior vena cava syndrome in a patient with locally advanced lung cancer with good response to definitive chemoradiation: a case report. J Med Case Rep 2018(e)ko ;1–6.
8. Hofman P. Liquid biopsy for early detection of lung cancer. 2017(e)ko ;73–8.
9. Hoseok I, Cho J. Lung Cancer Biomarkers 1. arg. Advances in Clinical Chemistry. Elsevier Inc.; 2015. 1–64 or
10. Tudorache PDV. Curs de pneumologie. Romania: Voicu Tudorache;
11. Robert J. Mason, Arthur Slutsy, John F.Murray Jay A. Nadel, Michael Gotway Robert, MURRAY & NADEL'S TEXTBOOK OF RESPIRATORY MEDICINE, SIXTH EDITION. 2015(e)ko ;6.
12. Jones JH, Li A, Smith SK, Roy L, Fras AM. Conservative Management of Neuropathic Pain in a Patient With Pancoast-Tobias Syndrome: 2018(e)ko ;11(2):29–31.
13. Juan MMO, Reguart AIN, Carcereny JMTE, Campelo RG. SEOM clinical guidelines for the treatment of non‐small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019(e)ko ;21(1):3–17.
14. Pi C, Zhang M, Peng X, Zhang Y, Xu C, Zhou Q. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: a key role in the future of personalized medicine? 2017(e)ko ;0(0).
15. Pulmonar C. Ghid pentru managementul cancerului pulmonar. 2015
16. Ruysscher D De, Popat S, Peters S, Felip E, Group GW. clinical practice guidelines clinical practice guidelines. 2013(e)ko ;21(February 2002):1–7.
17. Schil PE Van, Hellmann MD, Peters S, Guidelines E. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019.
18. Tumors L, Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, et al. The 2015 World Health Organization Classification Journal of Thoracic Oncology [2015(e)ko ;10(9):1243–60.
19. Waqar SN, Morgensztern D. SC. Pharmacogy and Therapeutics [Internet]. 2017
20. Rami-Porta, R., et al., The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol, 2014. 9(11): p. 1618-24.

24. PATOLOGIA CONGENITALĂ PULMONARĂ

Ovidiu Burlacu, Ioan Adrian Petrache, Dragoș Brihac

Malformațiile congenitale pulmonare sunt extrem de rare, ele reunind un grup polimorf de afecțiuni, cu gravitate variabilă în funcție de volumul parenchimului pulmonar malformat. Cele mai comune malformații congenitale pulmonare sunt:

- Agenezia pulmonară unilaterlă;
- Agenezia pulmonară bilaterală;
- Aplazia pulmonară;
- Hipoplazia pulmonară primară și secundară;
- Emfizemul lobar congenital;
- Chistul bronhogenetic;
- Malformațiile chistice adenomatoide;
- Sechestrația pulmonară;
- Malformații arterio-venoase.

1. Agenezia pulmonară

Este definită ca absența în totalitate a parenchimului pulmonar prin lipsa de dezvoltare a mugurelui pulmonar în viața intrauterină. Dacă este bilaterală este incompatibilă cu viața. Tabloul clinic este variabil, pacienții pot fi asimptomatici, oligosimptomatici sau pot prezenta wheezing, insuficiență respiratorie acută, dacă se asociază alte malformații (cel mai frecvent cardiace). În literatură prezența acestei malformații a fost asociată cu prezența altor modificări malformative ipsilaterale.

Diagnosticul este stabilit imagistic, prin tomografie computerizată. Ecografia cardiacă este obligatorie pentru identificarea eventualelor malformații asociate.

2. Aplazia pulmonară

Este o afecțiune similară cu agenezia. Pacienții cu această afecțiune nu prezintă parenchim și vase pulmonare, însă diferența este prezența unei bronșii care se termină orb și care poate fi cauza unor infecții recurente ale plămânului sănătos. Tratamentul chirurgical este reprezentat de îndepărtarea bronșiei afectate.

3. Hipoplazia pulmonară primară și secundară

Este caracterizată de o dezvoltare pulmonară precară, cu număr scăzut de alveole și un raport masă pulmonară/greutate mult scăzut. Este clinic manifestă imediat după naștere și este caracterizată de insuficientă respiratorie acută ce nu răspunde la administrarea de oxigen. Prezintă rată mare de mortalitate. Hipoplazia secundară este consecutivă unor afecțiuni care determină subdezvoltarea pulmonară de tipul oligohidroamniosului, displazii oasoase toracice cu scăderea în dimensiuni a acestuia, diafragm elevat, leziuni intratoracice ce exercită efect de masă asupra plămânului, anomalii de vascularizație pulmonară, sindrom Down, izo-imunizare Rh etc.

4. Emfizemul lobar congenital

Este determinat de supradistensia postnatală a unui segment/lob pulmonar, care apare de obicei în prima lună de viață. Este diagnosticat în primele luni de viață. Clinic, apare un grad de insuficiență respiratorie variabilă, în funcție de cantitatea de plămân afectată. Hemitoracele afectat poate apărea bombat de partea afectată, iar stetacustic murmurul vezicular poate fi diminuat sau abolit.

Radiografia toracică simplă ridică suspiciunea, însă diagnosticul de certitudine și evaluarea lezională le realizează tomografia computerizată.

Tratamentul de elecție este rezecția teritoriului pulmonar afectat.

5. Chistul bronhogenetic

Chistul bronhogenetic este o afecțiune chistică dezvoltată la nivelul arborelui bronșic, cu origine histologică în epiteliul de tip respirator, fibre cartilaginoase și musculare. Poate fi localizată la nivelul unei bronșii, mediastinal sau intra-parenchimatos.

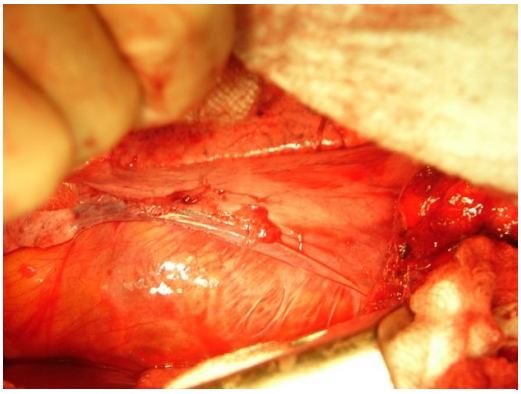


Figura 1. Chist bronhogenetic – aspect intraoperator.

Aceste chiste par a se forma dintr-un mugure primitiv aberant. Dacă acest mugure apare devreme în viața intrauterină chistul va avea localizare mediastinală, dacă dezvoltarea chistului apare mai târziu, atunci cel mai probabil chistul se va dezvolta intrapulmonar.

Chistul bronhogenetic poate fi diagnosticat la orice vârstă, întrucât dacă nu se manifestă imediat postnatal, poate fi asimptomatic toată viața, fiind diagnosticat incidental cu ocazia unui control imagistic de rutină, sau dacă se realizează o creștere dimensională ce determină compresiuni și devine simptomatic.

Aceste chisturi pot fi diferențiate greu de abcese pulmonare sau empieme dacă nu au o localizare clară mediastinală.

Diagnosticul este stabilit cu certitudine prin explorări imagistice. Pe radiografia simplă apare ca o opacitate bine delimitată, centrohilară sau mediastinală cu caractere de benignitate, dar diagnosticul de certitudine este greu de precizat doar folosind această explorare. CT-ul toracic tranșează diagnosticul.

Este o patologie prin excelență chirurgicală, tratamentul chirurgical cuprinde mai multe procedee, din care amintim ablația completă a chistului (de preferat dacă este posibilă). Unele formațiuni chistice sunt greu sau imposibil de separat de structurile învecinate, ceea ce face foarte riscantă disecția acestuia. Acestor cazuri le sunt rezervate procedeele de ablație parțială chistică, cu etalarea pereților chistici nerezecabili și distrugerea epiteliului secretant. Variantele intrapulmonare beneficiază de rezecții segmentare sau lobare.

Cazurile asimptomatice pot beneficia de tratament conservator și supraveghere imagistică, pentru a micșora riscul de malignizare sau de drenaj prin puncție transbronșică EBUS.

6. Malformațiile chistice adenomatoide

Sunt determinate de dezvoltarea anormală a structurilor bronșiolare. Poate avea aspect imagistic chistic sau de tumoră solidă.

Criteriile de diagnostic histologic sunt enumerate mai jos:

- Creșterea structurilor respiratorii terminale – chiste cu epiteliu cilindric sau pseudostratificat;
- Creșterea parietală chistică a țesutului elastic;
- Modificări polipoide la nivelul mucoaselor;
- Nu sunt prezente elemente cartilaginoase în peretele chistului;
- Celule mucoase prezente;
- Absența inflamației.

Ca şi în cazul chistului bronhogenetic, formele simptomatice imediat postnatal sunt mai grave, existând şi forme oligosimptomatice sau asimptomatice. Se poate asocia la pacienţii simptomatici cu apariţia unui pneumotorax prin creşterea presiunii intrapulmonare printr-un efect de valvă.

Au fost descrise şi malignizări ale acestor malformaţii, de aceea pacienţilor asimptomatici diagnosticaţi cu această malformaţie li se recomandă rezecţia pulmonară, de regulă lobectomia.

Progresul înregistrat în obstetrică şi ginecologie a făcut posibil diagnosticul antenatal şi tratamentul chirurgical antenatal.

7. Sechestraţia pulmonară

Este o malformaţie caracterizată de prezenţa unui teritoriu pulmonar aberant, care nu prezintă sistem bronşic deschis, iar circulaţia arterială este asigurată de o arteră cu origine în circulaţia sistemică, nu în cea pulmonară.

Se cunosc două forme de sechestraţie pulmonară:

- Sechestraţia intralobară (25% din cazuri) cu dezvoltarea anomaliei în interiorul unui lob;
- Sechestraţia extralobară (75% din cazuri) cu dezvoltarea extrapulmonară, sechestrul având propria pleură viscerală, cu ram arterial provenit din aorta toracică sau chiar abdominală.

Etiologia se presupune a fi apariţia unui mugure respirator aberant, care se dezvoltă separat de plămâni, împreună cu vascularizaţia sa proprie.

Simptomatologia este variabilă, la noii născuţi se poate manifesta un grad de insuficienţă respiratorie, cu tulburări de tip nutriţional şi de creştere. La adulţi poate fi asimptomatică sau poate avea formă clinică prin apariţia unor infecţii respiratorii repetate, supuraţii la nivelul leziunii sau suprainfecţie fungică sau mycobacteriană. Vascularizaţia aberantă poate fi cauza de şunt stânga-dreapta şi insuficienţă cardiacă.

Diagnosticul pozitiv poate fi pus incidental în viaţa adultă la pacienţii asimptomatici sau prin explorări imagistice la pacienţii cu simptomatologie nespecifică.

Radiografia toracică evidenţiază de obicei o opacitate triunghiulară situată între lobii inferiori şi diafragm, iar tomografia cu substanţă de contrast poate tranşa diagnosticul, identificând vasul arterial aberant cu originea în circulaţia sistemică. Suplimentar pot fi efectuate aortografii, ecografia Doppler, examen IRM.

Tratamentul este chirurgical, se realizează rezecţia acestor formaţiuni prin toracotomie sau VATS (video-assisted thoracic surgery), sechestraţiile subdiafragmatice fiind abordate prin laparotomie sau laparoscopie. Formele intralobare beneficiază de rezecţii pulmonare reglate sau sub formă de pană (wegde resection).

În tratamentul chirurgical al sechestraţiilor este foarte importantă o disecţie minuţioasă a vascularizaţiei, ţinând cont de originea sistemică a arterei. Orice accident vascular la acest nivel este dificil de controlat, vasul arterial lezat putând să se retracte intraabdominal sau mediastinal.

8. Malformaţiile arterio-venoase

Se pot clasifica în:

- Agenezia şi stenozele arterelor pulmonare;
- Fistulele arterio-venoase;
- Anevrismul congenital de arteră pulmonară;
- Anomalii de întoarcere venoasă – sindromul scimitar;
- Varicele pulmonare;
- Limfangiectazia pulmonară congenitală.

Bibliografie:

1. De A. Agenesis of the lung-a rare congenital anomaly of the lung. Acta Med Iran. 2013;
2. Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Yokoi A, Okata Y, et al. Pediatric cardiothoracic surgery in patients with unilateral pulmonary agenesis or aplasia. Ann Thorac Surg. 2014;
3. Cunningham ML, Mann N. Pulmonary agenesis: A predictor of ipsilateral malformations. Am J Med Genet. 1997;
4. Biyyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe MK. Congenital lung abnor malities: Embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic pathologic correlation. Radiographics. 2010;
5. Cotten CM. Pulmonary hypoplasia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2017.
6. Fowler DJ, Gould SJ. The pathology of congenital lung lesions. Semin Pediatr Surg. 2015;
7. Ruggeri G, Maffi M, Destro F, Lima M. Congenital lobar emphysema. In: Pediatric Thoracic Surgery. 2013.
8. Tempe DK, Virmani S, Javetkar S, Banerjee A, Puri SK, Datt V. Congenital lobar emphysema: Pitfalls and management. Ann Card Anaesth. 2010;
9. Laberge JM, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. Semin Pediatr Surg. 2005;
10. Patel SR, Meeker DP, Biscotti C V., Kirby TJ, Rice TW. Presentation and management of bronchogenic cysts in the adult. Chest. 1994;
11. Ribet ME, Copin MC, Gosselin B. Bronchogenic cysts of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;
12. Kirmani B, Kirmani B, Sogliani F. Should asymptomatic bronchogenic cysts in adults be treated conservatively or with surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;
13. A. M, J. B, S. O. ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND-GUIDED TRANSBRONCHIAL NEEDLE ASPIRATION OF A BRONCHOGENIC CYST. Chest. 2019;
14. Horvat T (Insititulul OB. Tratat de Chirurgie vol. 4, Chirurgie Toracica. 1st ed. Popescu I, editor. bucuresti: Editura Academiei Romane; 2008. 647–661 p.
15. Durell J, Lakhoo K. Congenital cystic lesions of the lung. Early Human Development. 2014.
16. Cruz-Martínez R, Cruz-Lemini M, Gratacós E. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. In: Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, 2nd Edition. 2017.
17. MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, Sheppard MN, Corrin B, Nicholson AG. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. American Journal of Surgical Pathology. 2003.
18. Krákorová G, Bøízová, Šafránek J, Mukenšnabl P, Ferda J. Pulmonary sequestration. Stud Pneumol Phthiseologica. 2018.

25. TULBURĂRILE RESPIRATORII ÎN TIMPUL SOMNULUI

Ştefan Mihăicuţă

Generalităţi

Medicina Somnului este o ramură nouă multidisciplinară, foarte complexă, care cuprinde peste 80 de entităţi patologice, cele mai frecvente fiind, în ordinea prevalenței:

- Insomnia (10-15% din populație);
- Sindromul de apnee în somn (3-17%);
- Sindromul mișcărilor periodice ale membrelor inferioare și a picioarelor neliniștite (4%);
- Tulburările de ritm circadian (2-6%).

Tulburările respiratorii în timpul somnului se referă la:

- Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO);
- Sindromul de apnee în somn de tip central (SASC) cu respirația de tip Cheynne – Stokes;
- Sindromul de obezitate-hipoventilație (SOH).

Sindromul de apnee în somn de tip central

Este reprezentat prin oprirea sau reducerea tranzitorie a respirației din cauza absenței intermitente a stimului central al respirației. Sub 5% dintre persoanele din laboratoarele de somn au SAS predominant central.

Prevalența este crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară, accident vascular cerebral, afecțiuni neuromusculare, SOH, utilizatorii de droguri opioide.

Factorii de risc crescut sunt reprezentați de vârsta peste 6 ani, genul masculin, insuficiența cardiacă severă, hipocapnia, fibrilația atrială.

Tratamentul constă în oxigen, acetozalamidă și ventilația prin presiune pozitivă, în special servo-ventilația.

Sindromul de obezitate-hipoventilație

Hipoventilația indusă de somn se caracterizează prin creșterea $PaCO_2$ peste 45 mmHg și se asociază cu depresia respiratorie iatrogenică, alterarea conductanție nervilor respiratori, boli musculare, deformări ale cutiei toracice și obezitatea severă.

SOH este reprezentată de asocierea a trei entități: obezitatea (IMC peste 30 kg/m^2), o tulburare a respirației în timpul somnului cu hipersomnolență diurnă, și hipercapnia, în absența altor boli respiratorii. SOH este cea mai frecventă formă actuală de sindrom de hipoventilație.

Somno-poligrafia nocturnă este necesară pentru stabilirea diagnosticului, împreună cu gazometria matinală.

Prima linie de tratament în SOH este ventilația non-invazivă (VNI). La cei cu $PaCO_2$ peste 50 mmHg, se suplimentează cu O_2. La pacienții cu $PaCO_2$ sub 50 mmHg, prima linie poate fi CPAP pe mască nazală împreună cu O_2.

SASO va fi descris în continuare în acest capitol.

Sindromul de apnee în somn

1. <u>Definiție</u>

SASO reprezintă o afecțiune manifestată prin episoade recurente de colaps respirator complet (apnee) sau parțial (hipopnee) în timpul somnului, cu durată de peste 10 secunde, mai mult de 5/h de somn, însoţite de microtreziri, >3% scăderea oxigenului (hipoxemie) față de inițial şi oscilaţii semnificative ale presiunii intratoracice, toate acestea afectând activitatea sistemului nervos simpatic, tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă.

2. Epidemiologie

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv este o boală care afectează aproximativ 10-17% din bărbați, 3-9% din femei, 2-3% din copii respectiv 25-30 % din șoferii profesioniști.

3. Patogeneza, factori de risc, etiologie

Fiziopatologia este multifactorială. Contribuţia factorilor implicaţi este variabilă şi heterogenă, fiind descrise mai multe fenotipuri patogenice şi clinice. Factorii implicaţi sunt:

- existența de căi aeriene îngustate cu tendința de colaps în somn;
- musculatura căilor aeriene superioare cu răspuns inadecvat şi tonus scazut;
- tendința de microtrezire ca răspuns la tulburarile respiratorii;
- sistem hipersensibil de control al respirației.

O cauză majoră de obstrucție a căilor aeriene superioare o constituie obezitatea, deoarece în aceasta condiție apar depozite adipoase locale şi infiltrarea lipidică a limbii.

Retrognaţia, micrognaţia, hipoplazia mandibulară, macroglosia, hipertrofia amigdaliană, deplasarea inferioară a hioidului şi uvula hipertrofică pot duce toate la îngustarea calibrului căilor aeriene superioare. Pe lângă acestea, polipii nazali, deviaţia septului nazal şi congestia nazală pot agrava SASO.

Există un risc crescut de a dezvolta hipertensune arterială, accident vascular cerebral şi infarct miocardic la acești pacienți, prezentând astfel morbiditatate şi mortalitate cardiovasculară ridicate. Se asociază indirect şi cu rezistenţa la insulină, diabetul zaharat şi sindromul metabolic, iar pacienţii netrataţi prezintă un risc mai mare de accidente rutiere.

4. Clinica

Evaluarea clinică

Pacientul cu SASO poate fi caracterizat astfel: bărbat supraponderal care acuză sforăit zgomotos, senzaţie de sufocare în timpul nopţii, nicturie, somnolenţă marcată în timpul zilei şi o uşoară deteriorare cognitivă, cu un istoric de apnee sesizate de aparţinători în timpul somnului şi posibile efecte asupra sistemului cardiovascular. Totuși, SASO este o afecțiune heterogenă cu o variată simptomatologie diurnă şi nocturnă (Tabelul 1). În general, simptomele SAS se dezvoltă în ani şi progresează odată cu creşterea în greutate, înaintarea în vârstă şi la menopauză. Diagnosticul SAS necesită o evaluare combinată a elementelor clinice alături de un studiu obiectiv în timpul somnului.

Tabel 1. Simptomele şi semnele apneei obstructive în timpul somnului.

Simptome în timpul nopţii	Simptome în timpul zilei
Apnee raportate	Somnolenţă marcată în timpul zilei
Sforăit	Fatigabilitate
Senzaţie de sufocare nocturnă	Gură uscată dimineaţa
Somn neodihnitor	Cefalee matinală
Sete în timpul nopţii	Deficit de concentrare
Enurezis nocturn	Iritabilitate, schimbări de dispoziţie
Transpiraţii nocturne	
Congestie nazală	
Hipersalivaţie	
Reflux gastro-esofagian	
Disfuncție erectilă	

4.1 Simptomele nocturne

Pentru o evaluare corectă a pacienţilor cu suspiciunea de SASO este important să fie chestionaţi partenerii, care pot aduce informaţii suplimentare importante bazate pe observarea directă a pacientului în timpul somnului. Relatarea partenerului include adesea identificarea şi

descrierea sforăitului, constatarea apneelor şi/sau a unor simptome diurne ca somnolenţă, tulburări de memorie, atenţie şi concentrare.

a. Sforăitul

Sforăitul este cel mai frecvent întâlnit simptom în cadrul SASO, apărând în peste 95% din cazuri. Sforăitul este cauzat de îngustarea căilor aeriene superioare, acest fapt demonstrând fiziopatologia afecţiunii. Totuşi sforăitul are o valoare predictivă scăzută din cauza unei prevalenţe ridicate în populaţia generală. În general, sforăitul este mai zgomotos în decubit dorsal şi se reduce sau dispare în decubit lateral sau decubit ventral.

Din punct de vedere practic, sforăitul reprezintă o problemă dacă apare în mai mult de două nopţi pe săptămână, este destul de zgomotos încât să fie auzit din alte încăperi, îl obligă pe partener să se mute într-o cameră separată, apare şi în decubit lateral şi în decubit dorsal, şi este asociat cu alte simptome ale SASO, cum ar fi somnolenţă marcată în timpul zilei sau tulburări neurocognitive.

b. Apnee raportate

Adesea partenerii pacienţilor relatează faptul că aceştia au pauze în respiraţie în timpul somnului şi pot oferi informaţii importante referitoare la caracteristicile şi frecvenţa pauzelor respiratorii. Apneele raportate sunt mult mai puţin frecvente în cazul femeilor cu SASO.

c. Senzaţia de sufocare în timpul nopţii

Mulţi pacienţi cu SASO relatează că se trezesc sufocându-se sau sunt cuprinşi de panică în timpul nopţii.

d. Insomnia

Majoritatea pacienţilor cu SASO prezintă dificultăţi în a adormi, iar perioada de latenţă a somnului înregistrată obiectiv în timpul examinării polisomnografice este tipic mai scurtă decât în cazul pacienţilor care nu prezintă perturbări ale respiraţiei în timpul somnului. Totuşi, unii pacienţi acuză insomnie, care reflectă mai degrabă percepţia lor asupra trezirilor recurente şi somnului agitat.

e. Alte simptome nocturne

Nicturia, enurezisul, hipersalivaţia, refluxul gastro-esofagian, diaforeza şi impotenţa sunt simptome mai puţin frecvente. Terapia efectivă cu presiune pozitivă continuă (CPAP) reduce apariţia acestor simptome, sugerând astfel o relaţie cauzală între acestea şi SASO.

4.2 Simptome diurne

a. Somnolenţa diurnă marcată

Somnolenţa este un fenomen omniprezent, fiind considerat simptomul unor afecţiuni somatice, psihiatrice şi primare ale somnului, dar de asemenea este o stare normală fiziologică. Somnolenţa patologică este reprezentată prin omniprezenţa acesteia (în narcolepsie), absenţa acesteia (în insomnie) sau apare în stări asociate cu o somnolenţă diurnă marcată (cel mai frecvent SASO). În încercarea de a restabili fluxul de aer prin căile respiratorii îngustate în cazul unei apneei obstructive, pacientul depune eforturi respiratorii progresive până când se trezeşte din somn şi îşi reia respiraţia normală. Trezirile frecvente din somn conduc la fragmentarea somnului cu reducerea duratei somnului cu mişcări rapide ale globilor oculari (REM) şi a somnului cu unde lente (Stadiul N3). Simptomele progresează gradat şi mulţi pacienţi nu sunt conştienţi de această problemă până în momentul în care activitatea şi performanţele le sunt afectate sever. Astfel, doar o pătrime dintre pacienţii cu SASO acuză somnolenţa ca fiind principalul simptom, în timp ce ~ 50% acuză lipsa energiei, oboseala şi epuizarea ca simptome de bază. Dată fiind creşterea riscului de accidente de două până la trei ori la pacienţii cu SASO, este importantă recunoaşterea somnolenţei pentru diagnosticul şi evaluarea severităţii afecţiunii respiratorii din timpul somnului.

b. Alte simptome diurne

Pacienţii acuză adesea simptome diurne ca şi fatigabilitate, afectarea memoriei, modificarea personalităţii, greţuri matinale, cefalee matinală, automatism comportamental şi depresie.

Examenul fizic

Multiple studii imagistice, care utilizează tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară, fluoroscopia şi reflexia sunetului, au demonstrat că pacienţii cu SASO prezintă un orificiu faringian îngust cu îngustarea maximă situată la nivelul velofaringelui. În timpul stării de veghe, structura cea mai îngustă a căilor aeriene superioare la pacienţii cu SASO determină o creştere a reactivităţii musculare menţinându-se astfel deschise. Aceste mecanisme de protecţie sunt diminuate sau chiar abolite în timpul somnului, determinand creşterea predispoziţiei spre colaps a porţiunii înguste a căilor aeriene superioare. Obezitatea şi deformaţiile craniofaciale sunt factorii cei mai des incriminaţi în reducerea calibrului căilor aeriene superioare (Tabelul 2).

Tabel 2. Caracteristici fizice asociate cu creşterea riscului de a dezvolta SASO la adulţi.

Bărbaţi
Postmenopauză la femei
Obezitatea, obezitatea centrală îndeosebi
Anomalii anatomice ale căilor aeriene superioare: retrognaţia, micrognaţia, hipoplazia mediofacială sau mandibulară, macroglosia, hipertrofia amigdaliană, deplasarea inferioară a tiroidei şi uvula hipertrofică
Hipertensiunea arterială: HTA rezistentă la medicaţie şi menţinerea unei tensiuni arteriale crescute în timpul nopţii prin măsurarea pe 24 de ore a tensiunii arteriale
Boli cardiovasculare: boala cardiacă ischemică, infarctul miocardic sau insuficienţa cardiacă
Sindromul metabolic cu sau fără diabet de tip II

a. Obezitatea

Obezitatea este obişnuit întâlnită, fiind considerată unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru SASO. 70% dintre subiecţii cu un indice de masă corporal (IMC) ≥ 40 kg/m^2 suferă de SASO.

Circumferinţa gâtului şi IMC se corelează cel mai bine cu prezenţa şi severitatea SASO. Pacienţii cu SASO au un diametru intern îngust al căilor aeriene superioare, în special în porţiunea distală, acest fapt sugerând că aceşti pacienţi au o circumferinţă a gâtului crescută din cauza excesului de ţesut adipos de la acest nivel. Excesul de ţesut adipos de la nivelul zonei anterolaterale a gâtului până la nivelul căilor aeriene superioare se întâlneşte atât la pacienţii obezi cât şi la cei normoponderali cu SASO. În general, pacienţii cu o circumferinţă a gâtului mai mică (< 37 cm) prezintă un risc mai redus de a dezvolta SAS, spre deosebire de pacienţii cu o circumferinţă a gâtului mai mare (> 43 cm) care prezintă un risc semnificativ mai ridicat.

b. Anatomia capului şi gâtului

Retrognaţia, micrognaţia, hipoplazia mandibulară, macroglosia, hipertrofia amigdaliană, deplasarea inferioară a hioidului şi uvula hipertrofică pot duce toate la îngustarea calibrului căilor aeriene superioare. Pe lângă acestea, polipii nazali, deviaţia septului nazal şi congestia nazală pot agrava SAS. Unele sindroame ereditare rare pot fi corelate cu un risc crescut de dezvoltare a SAS la copii, de exemplu sindroamele Pierre Robin, Treacher Collins, Alpert, Hurler, Hunters, Down şi Prader-Willi. Cel mai distinctiv semn descoperit la examenul fizic al pacientului cu SASO este reprezentat de îngustarea nespecifică a orofaringelui, cu sau fără exces de ţesut adipos în jurul gâtului.

5. Modele clinice predictive

În general, modelele clinice predictive se bazează pe combinarea semnelor şi simptomelor unei boli date, cu scopul de a confirma prezenţa bolii, prin utilizarea unei proceduri de testare standard. Acest concept presupune ca datele obţinute din anamneză şi examenul obiectiv să poată fi folosite pentru diagnosticul polisomnografic al SASO. Modelele clinice predictive includ variabile antropometrice alături de recunoaşterea unei respiraţii anormale în timpul somnului (ex.

sforăit, apnee, senzaţie de sufocare şi/sau dispnee). S-a demonstrat că modelele clinice predictive pentru SASO au o sensibilitate ridicată (76-96%), dar specificitate redusă (13-54%).

6. Obiectivarea somnolenţei

Evaluarea somnolenţei însumează un număr de teste:

- Evaluarea subiectivă utilizând chestionare standardizate (ex. Scala Epworth, Scala Stanford);
- Determinarea timpilor de reacţie sau a timpului necesar îndeplinirii unor activităţi standard (ex. Trail Making Test, Mackworth Clock Test and Psychomotor Vigilance Test);
- Electroencefalograma (EEG) – măsurători de bază ale latenţei somnului şi/sau a abilităţii de a rămâne treaz în anumite condiţii (ex. Multiple Sleep Latency Test (MSLT), Maintenance of Wakefulness Test (MWT).

a. Scala Epworth

Scala Epworth este cel mai des utilizată pentru evaluarea afectării activităţii din timpul zilei, în special pentru a descrie somnolenţa la pacienţii cu SASO. A fost concepută pentru a putea măsura abilitatea pacientului de a rămâne treaz sau probabilitatea de a aţipi în timpul unor activităţi din timpul zilei (tabelul 3). Acest chestionar conţine opt întrebări referitoare la apariţia unor perioade de somn neintenţionat în timpul unor activităţi monotone din viaţa de zi cu zi. Avantajul acestei scale constă în a reprezenta media predispoziţiei către somn. Un scor ≥10 din 24 de puncte indică o somnolenţă clinic relevantă, fiind necesare investigaţii suplimentare. Este important faptul că un scor <10 puncte nu exclude o afectare a stării de veghe.

Tabelul 3. Scala Epworth pentru evaluarea somnolenţei.

Care este probabilitatea de a aţipi sau a adormi în următoarele situaţii, comparativ cu faptul de a vă simţi doar obosit? Aceasta se referă la modul de viaţă obişnuit din ultimul timp. Chiar dacă nu v-aţi aflat în una din aceste situaţii, încercaţi să vă imaginaţi cum v-ar afecta.	
Situaţie	Probabilitate de a aţipi
Stând şi citind Uitându-vă la televizor Stând, inactiv, într-un loc public Ca pasager într-o maşină timp de o oră Odihnindu-vă după-masă Stând şi discutând cu cineva Stând liniştit după prânz fără să fii consumat alcool Într-o maşină, la stop pentru câteva minute în trafic	
Utilizaţi următoarea scală pentru a alege cea mai potrivită cifră pentru fiecare situaţie: 0: nu aţipesc niciodată; 1: şanse minime de a aţipi; 2: şanse moderate de a aţipi; 3: şanse mari de a aţipi.	

b. Scala Stanford

Scala Stanford reflectă starea actuală de somnolenţă, în momentul efectuării chestionarului. Chestionarul constă într-o scală de şapte puncte cu o descriere verbală a diferitelor stadii ale somnolenţei şi implică o analiză introspectivă a pacientului asupra somnolenţei, care este verificată la subiecţii control. Însă pacienţii cu somnolenţă cronică nu pot evalua corect nivelul propriu de somnolenţă. În acest sens, se foloseşte cu predilecţie la nivel de cercetare, unde este utilizată pentru a estima în timp nivelul somnolenţei diurne sau pentru evaluarea efectelor terapiei CPAP asupra somnolenţei diurne.

c. MSLT şi MWT

Măsurătorile obiective ale somnolenţei diurne marcate includ pupilometria, activităţi bazate pe performanţă şi MSLT. American Association of Sleep Medicine (AASM) consideră MSLT ca fiind standardul în evaluarea obiectivă a somnolenţei. Metoda are ca scop determinarea latenţei somnului ca evaluare obiectivă a somnolenţei diurne marcate. Trebuie efectuată o polisomnografie în timpul nopţii dinaintea efectuării MSLT pentru a evalua calitatea şi cantitatea somului din timpul nopţii.

SASO sau alte cauze ale unui somn agitat trebuie diagnosticate sau tratate înainte de evaluarea MSLT. MSLT constă într-o serie de 5 până la 20 de minute de somn într-un interval de două ore. Pacienţii sunt rugaţi să încerce să doarmă într-o cameră întunecată, cu un montaj pentru înregistrare similar celui utilizat în timpul polisomnografiei efectuată în noaptea precedentă. Media latenţelor individuale reprezintă scorul MSLT. Un scor <5 min denotă somnolenţă diurnă marcată; persoanele adulte sănătoase au o latenţă medie a somnului de 10-20 min. Latenţe ale somnului de 5-10 min indică somnolenţă moderată fără o patologie bine definită şi fără consecinţe. Cea mai recentă clasificare internaţională a afecţiunilor legate de somn a determinat o latenţă medie a somnului < 8 min ca fiind criteriu de diagnostic al somnolenţei.

Spre deosebire de MSLT, care evaluează abilitatea subiectului de a adormi, MSW evaluează abilitatea individului de a sta treaz într-un ambient liniştit pentru o anumită perioadă de timp. MWT poate fi utilizat pentru a evalua răspunsul la terapia cu CPAP a pacienţilor cu SAS şi este de asemenea util în demonstrarea abilităţii de a sta treaz în scopul angajării sau pentru siguranţă. Montajul pentru înregistrarea MWT este acelaşi cu cel utilizat pentru MSLT. Spre deosebire de MSLT, pacientul este instruit să stea în şezut şi nu culcat în pat si, cel mai important, să stea treaz. Este recomandat să se efectueze patru probe a câte 40 minute, cu o pauză de 2 ore între fiecare dintre probe. Începutul perioadei de somn survine odată cu trecerea a cel puţin 15 secunde de somn fără întrerupere. Studiul se încheie după 40 minute fără iniţierea somnului.

Păstrarea stării de veghe pe tot parcursul celor patru evaluări a câte 40 minute în cadrul MWT demonstrează capacitatea maximă de a sta treaz a pacientului, iar AASM a numit-o standard „perspectivă corespunzătoare pentru indivizii a căror activitate necesită cel mai înalt nivel de siguranţă”. Utilizând aceeaşi bază de date, o latenţă medie a somnului <8.0 minute în cadrul celor 40 minute ale MWT a fost considerată anormală, iar valorile de 8-40 minute au o semnificaţie incertă.

7. Investigații, strategie diagnostică/diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv de SASO se bazează pe 3 etape importante:

7.1 Evaluarea simptomatologiei:

- Simptomele diurne
- Simptomele nocturne (pe baza chestionarelor și a anamnezei clinice)

7.2 Evaluarea istoricului clinic și a investigațiilor:

- Comorbidități
- Medicamentație
- Examinarea fizică
- Teste diagnostice (TA, ECG, gaze sanguine, etc)

7.3 Teste specifice:

- Teste funcționale diurne
- Evaluare polisomnografică nocturnă

SASO - Criterii diagnostic ICSD-2 (AASM 2005)

A. Cel puțin unul:

1. Episoade de somn neintenționat în veghe, somnolență diurnă excesivă, somn neodihnitor, oboseală sau insomnie.

2. Treziri cu senzații de sufocare, apnee, înecare.

3. Partenerul raportează sforăit zgomotos, apnee, sau ambele în somn .

B. PSG arată:

1. ≥5 evenimente respiratorii (apnee, hipopnee, sau RERAs)/h somn.

2. Prezența efortului respirator în timpul evenimentelor respiratorii.

SAU

C. PSG arată:

1. ≥15 evenimente respiratorii (apnee, hypopnee, sau RERAs)/h somn.

2. Prezența efortului respirator în timpul evenimentelor respiratorii.

D. Afecțiunea nu poate fi explicată prin alte tulburări de somn, afecțiuni medicale sau neurologie, medicamente sau abuz de substanțe.

8. Clasificarea sindromului de apnee în somn

Există trei tipuri principale de apnee în somn, și anume:

8.1 **Apneea obstructivă**, cea mai frecventă (imaginea). În funcție de numărul apneelor raportate prin index de apnee-hipopnee (IAH), SASO se clasifică în:

- SASO ușoară: 5-14 episoade/oră;
- SASO moderată: 15-29 episoade/oră;
- SASO severă: peste 30 episoade/oră.

8.2 **Apneea centrală**, care apare atunci când creierul nu trimite semnale corespunzătoare musculaturii care controlează respirația, cu absența concomitentă a respirației și a efortului respirator. Poate fi:

a. idiopatică (SASC primar);

b. secundară:

- Respirația Cheyne-Stokes (în insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral),
- Respirația periodică la altitudini mari,
- Droguri.

Exista doua tipologii ale sindromului de apnee în somn de tip central (SASC), și anume:

- Hipercapnic sau hipoventilație alveolară - secundară afectării centrale a respirației sau prin afectarea musculaturii respiratorii.
- Eucapnic sau Hipocapnic - în special asociat respirației Cheyne-Stokes din insuficienta cardiacă (IC) sau alte boli vasculare.

Respirația Cheyne-Stokes reprezintă:

- ≥ 5 apnee/hiponee centrale/h la adulți asociată cu simptome;
- coexistă cu apnee/hipopnee centrale/mixte, din care peste 50% sunt evenimente centrale;
- pattern ventilator crescendo-descrescendo +/- apnee centrale.

8.3 **Apneea mixtă**, când coexistă cele doua tipuri, obstructive și centrale.

Apneele complexe reprezintă apariția persistentă de apneei centrale după remiterea apneelor obstructive sub tratamentul CPAP/BiPAP. Aceste apnee centrale apar în timpul titrării cu success cu CPAP, nu în timpulul diagnosticului. Dispariția apneelor obstructive duce la instalarea hiperventilației care determină reflexul Hering-Breuer. Acesta limitează inspirul la atingerea unui anumit nivel de expansiune toracică. Prevalența estimată este de aproximativ 10% din TRS. Se tratează de obicei cu ventilație servo-asistată (ASV).

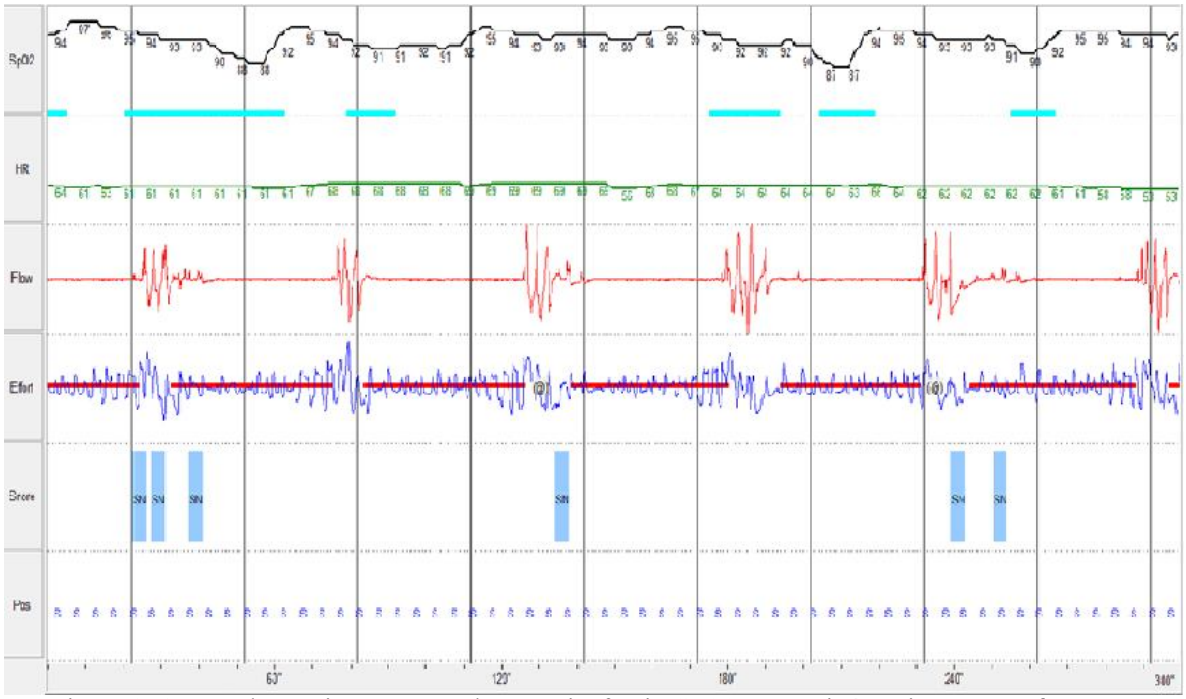


Figura 1. Apnee obstructive, repetate desaturări, sforait. SpO2- saturația în oxigen, HR – frecvența cardiacă, Flow – flux aerian, Effort- efort toraco-abdominal, Snore- sforăit, Pos- poziția corpului.

9. Evaluarea polisomnografică nocturnă

Diagnosticul obiectiv se realizează cu ajutorul a patru tipuri diferite de aparate de analiză a somnului, în funcție de numărul canalelor și de prezența sau absența unui technician (Tabelul 4).

Tabel 4. Tipuri de aparate de analiză a somnului.

Tip	**Sistem de monitorizare**	**Parametri măsurați**
1	PSG standard în laborator cu tehnician	Minim 7 canale, EEG, EOG, MG, ECG/FC, flux, efort respirator, SaO2
2	PSG în laborator, completă, fără tehnician	Minim 7 canale, EEG, EOG, MG, ECG/FC, flux, efort respirator, SaO2
3	PG 4-8 canale	Minim 4 canale, flux efort respirator, FC, SaO2
4	1-3 canale	1-2 canale, SaO2 și/sau flux

Diagnosticul SASO se realizează cu un somno-poligraf (PG) portabil cu ≥ 4 canale: SaO2, flux, efort respirator, frecvența cardiacă și poziția corpului.

Somno-poligrafele portabile sunt eficiente, dar cu personal calificat și la cei cu probabilitate pre-test înaltă pentru SASO. Sunt utile în special la cei fără comorbidități importante. Validarea manuală este obligatorie.

Somno-poligrafele cu mai puțin de 3 canale nu sunt suficente pentru diagnosticul majorității cazurilor, însă în prezent există noi tehnologii în lucru pentru dispozitive cu puține canale și eficiență crescută.

Standardul de aur în diagnostic rămâne polisomnografia standard în laboratorul de somnologie, supravegheată de un tehnician.

Parametri înregistrabili sunt reprezentați de**:** 8 canale pentru electro-encefalografie (EEG), 2 canale pentru electro-oculografie (EOG), 3 canale pentru electro-cardiografie (ECG), 2 canale pentru electro-miografie (EMG) bărbie și 2 EMG pentru membrele inferioare, fluxul respirator pe canulă nazală, presiunea şi fluxul nCPAP/BiPAP, sforăitul cu un microfon laringian, efortul toracic şi abdominal, poziţia corpului, pulsul periferic şi SaO_2, senzorul de lumină pentru a măsura timpul în pat. Validarea manuală este obligatorie, iar achiziția semnalelor de tip EEG permite stadializarea somnului (Figura 2).

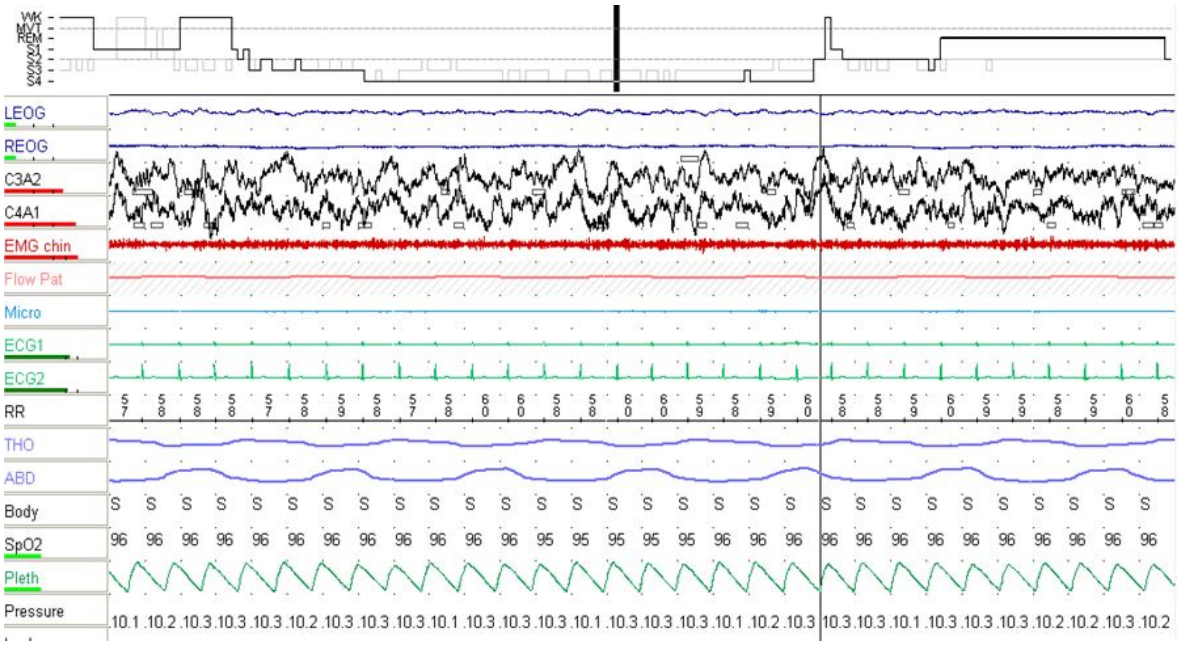


Figura 2. Polisomnografie nocturnă asistată cu titrare CPAP.

10. Diagnosticul diferențial

a. Somnolența diurnă excesivă

Trebuie diferențiată la cei cu igiena inadecvată a somnului prin somn insuficient, neregulat, munca în ture, exces de substanțe psihotrope. Drogurile și excesul de alcool pot cauza hiperosmnie tranzitorie. Depresiile atipice se pot asocia cu hipersomnolență. Narcolepsia este asociată cu atacuri scurte și neașteptate de somn asociate unor situații cum ar fi vorbitul, șofatul, mesele. Sindromul oboselii cronice se poate asocia cu stare de somnolență crescută diurnă.

b. Dispneea nocturnă

Dispneea paroxistică nocturnă datorată insuficienţei cardiace poate avea unele caracteristici similare apneei, inclusiv senzaţia de sufocare. Cu toate acestea, pacienţii cu insuficienţă cardiacă acuză dispnee prelungită şi ortopnee alături de dispneea de efort, pe baza căreia poate fi făcut diagnosticul diferenţial.

11. Particularități clinice a SASO în diverse populații. Complicații

Diagnosticul poate fi omis la un pacient cu simptomatologie atipică. Fiind o afecţiune des întâlnită şi care poate fi tratată cu succes, screeningul pentru SASO ar trebui inclus în examinarea clinică de rutină în cazul femeilor cu risc, în vârstă, pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă (ICC), unele afecţiuni endocrine şi boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Diferenţele în prezentarea clinică a SASO între bărbaţi şi femei constă în nerecunoaşterea diagnosticului la femei, fiind necesară astfel o atenţie deosebită. Simptomele tipice SASO sunt mai puţin definitorii odată cu înaintarea în vârstă şi în prezenţa unor comorbidităţi.

a. Diagnosticul la femei

SAS rămâne nediagnosticat la femei, în mare parte din cauza: diferenţelor legate de conturarea simptomelor, diferenţelor în tolerarea simptomelor şi suspectării SAS în rare situaţii la femei. Femeile acuză mai frevent decât bărbaţii insomnie, picioare neliniştite, depresie, coşmaruri, palpitaţii în timpul nopţii şi halucinaţii.

Unele dintre sindroamele somatice funcţionale se întâlnesc mai frecvent la femei, cum sunt: sindromul de oboseală cronică, fibromialgia, sindromul de colon iritabil şi migrena, acestea fiind asociate cu forme uşoare de SAS şi sindromul de rezistenţă a căilor aeriene superioare.

b. Sarcina

Aproximativ 10% dintre femeile însărcinate pot prezenta un risc de a dezvolta SAS. Modificările fiziologice legate de sarcină, cum sunt creşterea progresivă în greutate, deplasarea spre superior a diafragmei şi modificările hormonale, supun femeia gravidă unui risc crescut de a dezvolta SASO. Hiperemia indusă de estrogen şi edemul mucoasei nazofaringiene pot contribui la îngustarea căilor aeriene superioare. Simptomele tipice ale SASO, ca şi somnul neodihnitor, somnolenţa diurnă marcată, oboseala şi incapacitatea de concentrare, sunt mai puţin specifice în cazul femeilor gravide deoarece acestea prezintă frecvent afectarea somnului şi activitate redusă în timpul zilei din cauza unor alte fundamente. Totuşi, sforăitul este prezent frecvent la gravide şi se agravează în al treilea trimestru de sarcină.

c. Vârsta

Prevalenţa afectării respiraţiei în timpul somnului creşte odată cu vârsta. Unele mecanisme au fost puse la baza creşterii prevalenţei SASO odată cu înainterea în vârstă, cum ar fi modificările în mecanica faringelui, reducerea dimensiunii faringelui, modificările funcţiei muşchilor căilor aeriene superioare şi instabilitatea respiratorie. În timp ce unii pacienţi în vârstă prezintă semnele şi simptomele tipice SASO, alţii pot prezenta simptome neobişnuite, iar diagnosticul poate fi omis. Simptomele care necesită o atenţie deosebită includ afectarea funcţiei cognitive, deficit de atenţie, nicturie şi afecţiuni oftalmologice.

Efectele negative ale SASO forma severă asupra funcţiei cognitive constă în deficit de atenţie şi concentrare, întârzierea răspunsului la stimuli vizuali şi verbali, afectarea gândirii secvenţiale şi afectarea dexterităţii manuale. Multe dintre demenţe, cum sunt boala Alzheimer şi boala Parkinson, determină degenerarea unor arii cerebrale răspunzătoare de reglarea funcţiei respiratorii, pacientul fiind astfel supus unui risc crescut de a dezvolta SASO. Demenţa şi SASO sunt larg răspândite în populaţia vârstnică şi pot coexista la unii pacienţi. Diagnosticul trebuie avut în vedere în cazul pacienţilor vârstnici, inclusiv cei cu boală Alzheimer, mai ales datorită faptului că aceştia tolerează terapia cu CPAP nazal relativ bine.

d. Insuficienţa cardiacă congestivă

Studiile epidemiologice confirmă prevalenţa crescută a afectării respiraţiei în timpul somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă (ICC). Prezenţa apneelor atât obstructive cât şi centrale este asociată cu o morbiditate şi mortalitate crescute în cazul acestor pacienţi, iar IAH reprezintă un marker de prognostic puternic pentru următoarele evenimente cardiace. Este important faptul că tratamentul SASO coexistent cu ICC cu CPAP reduce tensiunea arterială sistolică şi îmbunătăţeşte funcţia sistolică ventriculară stângă. La pacienţii care prezintă în acelşi timp şi apnee de tip cental în timpul somnului, terapia CPAP poate îmbunătăţi şi fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi supravieţuirea posttransplant cardiac în cazul în care este suprimată la scurt timp după iniţiere.

Prezentarea clinică a pacienţilor cu ICC şi cu afectarea respiraţiei în timpul somnului este mai puţin caracteristică decât în cazul pacienţilor care prezintă doar SASO. Istoricul bolii şi examenul fizic sunt mai puţin sugestive pentru diagnostic, rata obezităţii fiind mai scăzută în rândul pacienţilor cu ICC decât în cazul celor cu SASO forma comună. De asemenea, pacienţii care prezintă concomitent ICC şi SASO sau apnee de tip central în timpul somnului nu acuză somnolenţă diurnă marcată, posibil datorită activităţii crescute a sistemului nervos simpatic. La pacienţii care prezintă ICC, afectarea respiraţiei în timpul somnului este asociată cu efecte adverse severe, însă reversibilitatea SAS cu ajutorul terpiei CPAP reduce factorii de prognostic negativ ai ICC.

e. Boala renală în stadiu terminal

Afectarea respiraţiei în timpul somnului este larg răspândită în cadrul pacienţilor cu boală renală terminală, iar prezenţa şi severitatea simptomelor SASO necesită o atenţie deosebită la pacienţii supuşi hemodializei. Patogeneza SASO la această categorie de pacienţi este legată în principal de factori specifici bolii renale în stadiu terminal, cum sunt retenţia hidrică şi stadiul uremic ce se pot asocia cu îngustarea faringiană.

Pacienţii nu prezintă întotdeauna tabloul clinic tipic SASO. Aceşti pacienţi nu sunt în mod obişnuit obezi, neputând fi stabilită o asociere între IMC şi severitatea SASO. Eficienţa somnului este scăzută la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, parţial datorită prevalenţei crescute a sindromului picioarelor neliniştite care determină trezirea din somn a pacientului de mai multe ori în timpul nopţii şi datorită insomniei primare. Astfel, somnolenţa diurnă la aceşti pacienţi are o etiologie multifactorială.

f. Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

BPOC şi SASO sunt afecţiuni des întâlnite. Prevalenţa afectării respiraţiei în timpul somnului la pacienţii cu BPOC este crescută, de asemenea fiind crescută şi prevalenţa BPOC la pacienţii cu SASO. Coexistenţa celor două afecţiuni (sindromul overlap) poate fi prezentă în 0,5-1% din populaţia cu vârsta > 40 de ani.

Mulţi dintre pacienţii cu BPOC formă severă acuză somn neodihnitor datorită tusei din timpul nopţii, dispneei, utilizării medicamentelor şi efectelor înaintării în vârstă asupra somnului. Comparativ cu pacienţii care prezintă doar BPOC, cei care suferă şi de SASO au un scor de somnolenţă Epworth mai mare, un timp total de somn redus, eficienţă a somnului redusă şi un index de treziri crescut. Calitatea somnului la pacienţii cu BPOC fiind influenţată de prezenţa SASO, dar nu este influenţată de severitatea obstrucţiei căilor aeriene.

Riscul crescut de deces şi necesitatea spitalizării pacienţilor datorită exacerbărilor BPOC a fost raportat la pacienţii cu sindrom overlap, iar reducerea SASO prin terapia CPAP a determinat creşterea ratei de supravieţuire şi scăderea numărului de internări a acestei categorii de pacienţi.

g. Afecţiuni endocrine

- **Acromegalia**

Prevalenţa SASO în acromegalie este de 19-93%. În acromegalie, colapsul faringian inspirator din timpul somnului se datorează în cea mai mare parte hipertrofiei ţesutului muscular para- şi retrofaringian şi limbii de dimensiuni mari, şi într-o măsură mult mai mică dispunerii ţesutului adipos din jurul căilor aeriene superioare. Visceromegalia, datorată acromegaliei, determină complicaţii severe cardiovasculare şi respiratorii, iar coexistenţa SASO creşte riscul decesului prin insuficienţă cardiorespiratorie la aceşti pacienţi.

- **Hipotiroidismul**

Prevalenţa hipotiroidismului în rândul pacienţilor cu SASO este 1-3%, dar SASO poate surveni la 50-100% dintre pacienţii care suferă de hipotiroidism, în special la cei cu mixedem. Extravazarea albuminei şi mucopolizaharidelor în ţesuturile căilor aeriene superioare, miopatia hipotiroidiană şi scăderea travaliului respirator, alături de guşa care comprimă căile aeriene superioare sunt considerate ca posibile mecanisme care determină apariţia SASO în hipotiroidism. Durata apneei şi desaturarea în oxigen a hemoglobinei sunt corelate cu nivelul tiroxinei. Testele pentru investigarea funcţiei tiroidiene trebuie avute în vedere la indivizii la care SASO nu este atât de sever încât să explice prezenţa simptomelor sau la cei a căror stare nu se ameliorează după terapia eficientă a SAS.

- **Sindromul şi boala Cushing**

Prevalenţa SASO la pacienţii cu boală Cushing este de 18-32%. Scăderea forţei musculare şi reducerea contractilităţii muşchilor geniohioid şi genioglos, creşterea în greutate şi dispoziţia centripetă a ţesutului adipos la nivelul gâtului, inclusiv spaţiile parafaringiene, faţă, trunchi şi talie pot conduce la dezvoltarea SAS la aceşti pacienţi. Caracteristicile bolii Cushing, ca şi fatigabilitatea, insomnia şi o serie de sindroame psihiatrice, incluzând psihoza francă şi depresia majoră, se pot agrava în prezenţa concomitentă a SAS.

h. Sindromul metabolic şi diabetul zaharat

Prevalenţa sindromului metabolic în rândul pacienţilor recent diagnosticaţi cu SASO variază între 40 şi 60% în populaţia europeană. Relaţia dintre SASO şi afecţiunile metabolice este bidirecţională. Pe de o parte, obezitatea şi acumularea ţesutului adipos la nivelul zonei gâtului creşte tendinţa de colabare a căilor aeriene superioare; pe de cealaltă parte, activitatea crescută a sistemului nervos simpatic legată de SASO şi efectele directe ale hipoxemiei determină modificarea efectelor insulinei şi afectarea metabolismului glucidic. Tabloul clinic al pacienţilor care prezintă SASO şi sindrom metabolic este similar. A fost demonstrată îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină la pacienţii cu sindrom metabolic după tratamentul SASO cu CPAP.

i. Hipertensiunea arterială şi SASO

Prevalenţa HTA la pacienţii cu SAS0 variază de la 35% până la peste 80% şi este influenţată de severitatea SASO. Peste 60% din subiecţii cu un IAH de peste 30 au prezentat HTA. SASO este recunoscut a fi cea mai comună cauză a HTA rezistente la tratament definită ca absenţa normalizării TA în ciuda administrării a 3 sau mai multe medicamente anti hipertensive, din care unul fiind diuretic. La pacienţii cu SASO şi HTA rezistentă la tratament s-au observat fluctuaţii mari ale TA în timpul somnului comparativ cu persoanele normotensive. Tratamentul SASO îmbunătăţeşte controlul TA sugerând astfel rolul major al SASO în patogeneza HTA rezistente la tratament.

Creşterea TA sistemice este observată la sfârşitul fiecărui episod de apnee. Printre mecanismele implicate în patogeneza vârfurilor hipertensive nocturne, hipoxia intermitentă are un rol important. Înregistrările activităţii sistemului nervos simpatic în timpul somnului sugerează o creştere a frecvenţei şi duratei în timpul apneei cu abolirea bruscă la reluarea ventilaţiei. Vârfurile hipertensive coincid cu cele mai mici valori ale saturaţiei oxigenului şi se asociază cu vasoconstricţie periferică. La pacienţii cu SASO forma moderată până la severă, valorile tensionale post apnee sunt corelate cu severitatea hipoxemiei nocturne.

SASO previne scăderea fiziologică a activităţii simpatice şi TA în timpul somnului. La persoanele cu SAS, TA creşte la sfârşitul fiecărui episod de apnee datorită hipoxiei indusă de activarea simpatică şi microtreziri. Scăderea funcţiei baroreceptorilor a fost observată în timpul somnului şi poate contribui la hiperactivitatea simpatică şi creşterea TA.

12. Complicatii

a. Cardiovasculare

Sunt frecvente aritmiile din timpul somnului precum blocurile atrioventriculare, mai acestea se corelează cu scăderea oxihemoglobinei sub valori de 60%. Cu cât hipoxemia este mai severă, creşte gravitatea tulburărilor de ritm nocturne. Asocierea bolii coronariene favorizează apariţia crizelor anginoase nocturne sau a infarctului miocardic.

Hipertensiunea arterială este adesea asociată cu obezitatea din SASO, cu numărul de apnee-hipopnee, cu o creştere a activităţii simpaticului ca urmare a obstrucţiei recidivante a cailor aeriene superioare. În cazul unei hipertensiuni maligne care este rezistentă la tratament, trebuie căutată şi prezenţa unui SASO. De asemenea există şi o asociere dintre SASO şi accidentele vasculare cerebrale (AVC), riscul de AVC la pacienţii cu SASO crescand de 3 ori.

b. Respiratorii

Complicaţiile respiratorii apar ca urmare a insuficienţei respiratorii, determinată de instalarea hipercapniei diurne; 10-20% din SASO prezintă hipercapnie şi hipoxemie, valoarea desaturării fiind legată de volumele pulmonare. Asocierea BPOC este un factor generator de insuficienţă respiratorie.

c. Endocrinde şi metabolice

Prevalenţa crescută a sindromului de insulin-rezistenţă, a diabetului, stimularea simpatică (prin nivele crescute de adrenalină şi noradrenalină), a dislipidemiilor şi a tolerenţei scăzute la glucoză, raspunsul anormal la hormonul de crestere sau cortizol sunt câteva dintre modificările care au fost întâlnite la pacienţii cu SASO.

d. Tulburarile neuropsihice

Tulburările neuropsihice sunt generate de fragmentarea somnului, cu alterarea funcției cognitive; acestea devin probleme grave pentru pacient și societate atunci când utilizarea unui utilaj sau automobile necesită o perfectă coordonare.

13. Tratamentul sindromului de apnee în somn

Pentru o persoană obeză care suferă de SASO, cel mai simplu tratament este să scadă în greutate. Terapia de elecție este prin presiune pozitivă continuă pe mască nazală în timpul somnului. De asemenea există diferite proteze sau intervenții chirurgicale care ameliorează SASO. În prezent, nu există medicație care să trateze sau să îmbunătățească SASO.

a. Dispozitive de avansare mandibulară

Aceste dispozitive personalizate au obiectivul de a avansa ușor mandibula, crescând volumul căilor superioare și ameliorând SASO. Sunt indicate la pacienți simptomatici cu forme ușoare-moderate sau la cei cu forme severe cu toleranță limitată la CPAP. 65% din pacienți obțin o scădere cu 50% a IAH. În plus, reduc sforăitul, somnolența excesivă, riscul cardiovascular și ameliorează funcțiile neuro-psihologice. Reacțiile adverse, cum ar fi durerile dentare sau mandibulare, sunt rare. Complianța imediată este mare, dar la peste 2 ani scade la 50%.

b. Chirurgia

Înainte de introducerea tratamentului cu CPAP, traheostomia era eficientă în scăderea TA la adulți și copii. Azi se recomandă intervenții chirurgicale de tip conservativ în sfera ORL care urmăresc creșterea volumului căilor aeriene superioare și reducerea presiunii de închidere.

- **Uvulo-palato-faringoplastia** produce reducerea obstrucției prin scurtarea uvulei, reducerea palatului moale și sutura posterioară a pilierilor faringieni anteriori și posteriori. Datorită efectele adverse serioase și ireversibile, este înlocuită prin intervenții conservatoare de tip rezecții și remodelări laser de uvulă, chirurgia septului nazal, amigdalectomie.
- **Osteotomia cu avansare maxilo-mandibulară** are ca obiectiv repoziționarea mai în față a maxilarului și a mandibulei pentru a lărgi spațiile retrolinguale și retropalatale. Este rar utilizată, în centre specializate, mai ales la cei cu micrognație și retrognație cu răspuns minimal sau intoleranță la CPAP.
- **Adenotonsilectomia** este prima linie de tratament la copii.
- **Stimularea electrică a genioglosului** cu pacemaker implantat este o metodă nouă, utilă la pacienți foarte selectați, dar scumpă și aplicabilă în puține centre la nivel mondial.
- **Chirurgia bariatrică** este indicată la cei cu obezitate morbidă (IMC peste 40kg/m^2). Diferite tehnici sunt folosite: plicaturare gastrică, balon gastric, rezecție tip gastric sleeve, bypass gastric. Peste 50% din pacienți au ameliorări semnificative, deși mulți necesită continuarea terapiei cu CPAP.

c. Presiunea pozitiva continuă pe mască nazală sau oro-nazală (CPAP)

Cel mai eficient tratament pentru apneea severă este terapia cu CPAP (continuous positive airway pressure). Dispozitivele sunt minicompresoare computerizate care trimit aerul printr-un tub și o mască la nivelul nasului și a gurii. Acesta deschide căile respiratorii, în special la nivelul hipo-faringelui, prevenind colapsul părților moi.

Utilizarea CPAP în timpul somnului în SASO reduce semnificativ somnolența diurnă excesivă și fragmentarea somnului, ameliorând funcțiile neuro-cognitive cum ar fi capacitatea de concentrare, atenție și de învățare.

CPAP are indicație în tratamentul edemului pulmonar acut cardiogen. De asemeni, poate reduce apneele centrale la cei cu insuficiență cardiacă cronică cu nivele crescute de PaCO2.

Deoarece există o corelație între valoarea TA și riscul cardiovascular, chiar și modificări mici ale TA induse de tratament pot contribui la creșterea speranței de viață la cei cu formă severă

a SASO în tratament cu CPAP. Principalul efect al utilizării acute a CPAP-ului fix sau auto-adjustabil este scăderea variabilităţii TA şi FC în timpul somnului (Figura 3 şi 4). La pacienţii cu SASO şi HTA refractară sau insuficienţă cardiacă utilizarea acută a CPAP-ului a determinat scăderea TA sistolice.

CPAP ameliorează sindromul metabolic, scade rezistența la insulină, precum și nivelele de TNF-alfa, IL-6, proteina C reactivă.

Aderența la tratamentul cu CPAP poate fi o problemă, rata acesteia variind între 50-60% la un an, determinând scăderea efectului terapeutic, mulți pacienți ramânând cu risc crescut de a dezvolta comorbidități cardiovasculare.

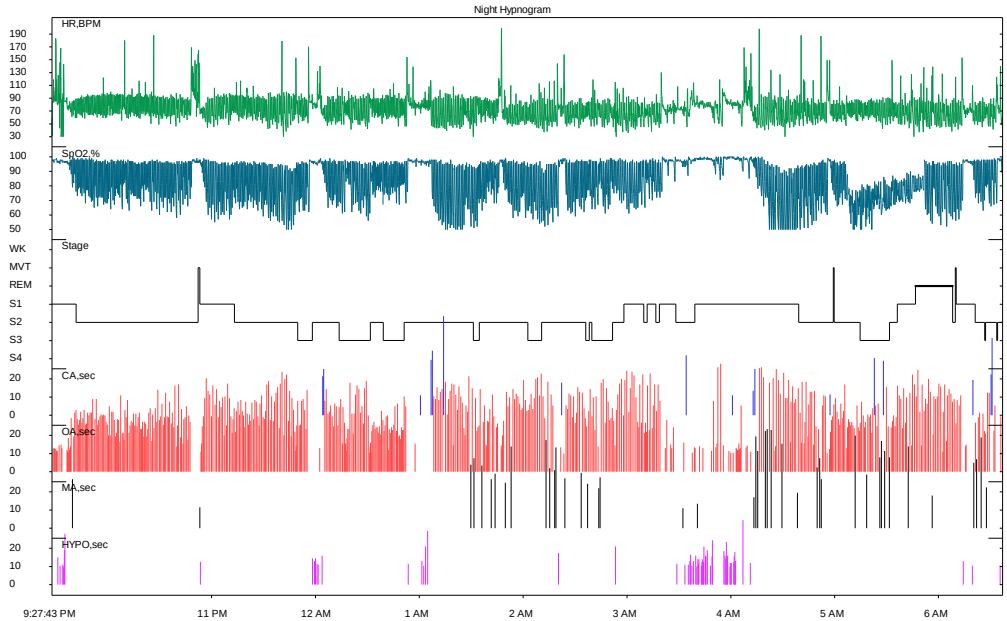


Figura 3. Hipnograma. SAS forma severă, înainte de tratament. Cu verde frecvența cardiacă cu reversibilitate marcată, episoade de tahicardie paroxistică. Cu albastru saturația în oxigen, cu scăderi repetate severe. Cu negru, stadiile somnului, cu somn fragmentat, REM redus. Cu rosu, frecvente apnei obstructive cu IAH 88/h.

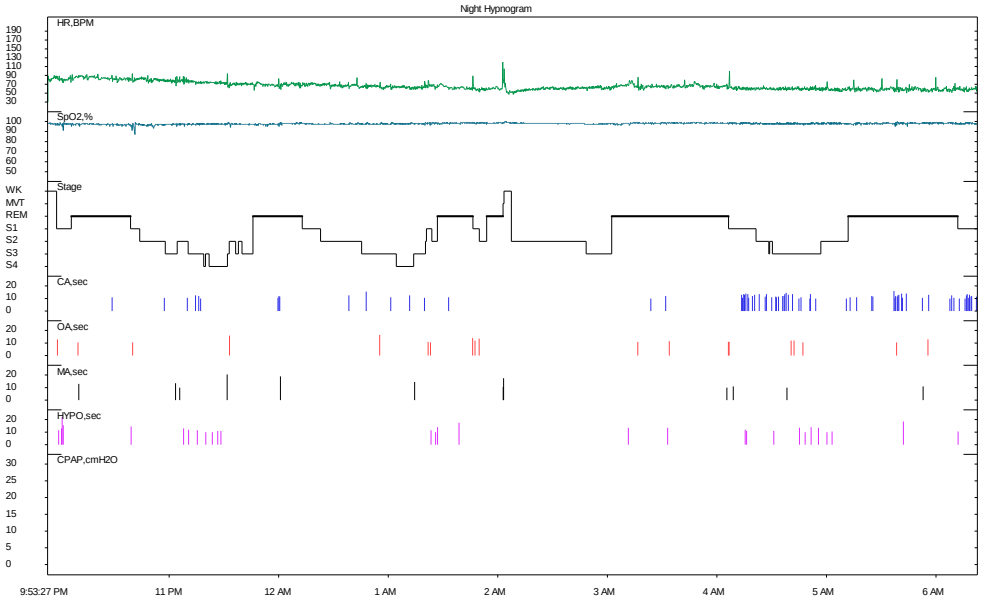


Figura 4. Hipnograma. SAS forma severă, după tratament. Ameliorare semnificativa frecvența cardiacă, saturația în oxigen, calitatea somnului, indice de apnee – hipopnee 4/h.

d. Medicație

Mai multe medicamente au fost încercate: protriptilină (antidepresiv triciclic), paroxetină (inhibitor de recaptare a serotoninei), mirtazapină (antagonist de receptor de serotonină), teofilina (anticolinergic), însă niciunul nu a avut rezultate imprtante, motiv pentru care nu sunt recomandate. Acetazolamida este eficientă în tratarea unor forme de apnee centrală dar nu are efect in SASO.

Bibliografie:

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1217–1239.
2. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2147–2165.
3. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y, et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case–control study. Eur Respir J 2006; 27: 564–570.
4. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1447–1451.
5. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea–hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046–1053.
6. Rodenstein D. Sleep apnea: traffic and occupational accidents – individual risks, socioeconomic and legal implications. Respiration 2009; 78: 241–248.
7. Engleman MH, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59: 618–622.
8. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 154–160.
9. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd Edn. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
10. Phillips B, Naughton MT. Clinical presentation. In: Phillips B, Naughton MT, eds. Obstructive Sleep Apnea. Oxford, Health Press, 2004.
11. Young T, Hutton R, Finn L, et al. The gender bias in sleep apnea diagnosis: are women missed because they have different symptoms? Arch Intern Med 1996; 156: 2445–2451.
12. Engleman HM, Hirst WS, Douglas NJ. Underreporting of sleepiness and driving impairment in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. J Sleep Res 1997; 6: 272–275.
13. Hein H. Objectifying sleepiness. In: Randerath SJ, Sanner BM, Somers VK, eds. Sleep Apnea. Prog Respir Res. Basle, Karger, 2006; 35: pp. 43–46.
14. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000; 284: 3015–3021.
15. Flemons WW, McNicholas WT. Clinical prediction of the sleep apnea syndrome. Sleep Med Rev 1997; 1: 19–32.
16. P Palange, A.K Simonds, Respiratory Medicine 2nd Edition- ERS handbook, editors P Palange, A.K Simonds, European Respiratory Society 2013.
17. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, Levy P, Mihaicuta S, Nobili L, Riemann D, Puertas Cuesta FJ, Raschke F, Skene DJ, Stanley N, Pevernagie D; Executive Committee (EC) of the Assembly of the National Sleep Societies (ANSS); Board of the European Sleep Research Society (ESRS), Regensburg, Germany. J Sleep Res. 2012 Aug;21(4):357-68.
18. Mihaicuta S, GroteL. Clinical picture and diagnosis- in Sleep Medicine Textbook, Editors – in Chief: Claudio Bassetti, Zoran Dogas, Philippe Peigneux, pag 233-250, European Sleep Research Society 2014.
19. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L, Hedner J, Kohler M, Martinez-Garcia MA, Mihaicuta S, Montserrat J, Pepin JL, Pevernagie D, Pizza F, Polo O, Riha R, Ryan S, Verbraecken J, McNicholas WT.Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. Eur Respir J. 2018 Sep 16;52(3).
20. David M.S. Larisa-Marina, Sindromul de apnee în somn - particularități la pacientul vârstnic,UMFT, 2018

26. PNEUMOPATIILE INTERSTIŢIALE DIFUZE

Daniel Trăilă, Ovidiu Fira-Mlădinescu

Cadrul general

Pneumopatiile interstiţiale difuze (PID) cuprind un grup heterogen de boli pulmonare capabile de afectare difuză a parenchimului pulmonar, generând grade diferite de inflamaţie, fibroză şi distorsiune arhitecturală. Procesele patologice, deşi iniţiate la nivelul interstiţiului pulmonar, în mod frecvent includ şi spaţiul alveolar, căile respiratorii mici, vasele sau pleura.

Există descrise peste 200 de entităţi, majoritatea boli rare, care generează un spectru extrem de larg de aspecte patologice, clinice şi evolutive, cu o suprapunere considerabilă. Deoarece pot exista diferenţe dramatice prognostice şi terapeutice între aceste entităţi, diagnosticul precis este esenţial pentru managementul pacientului.

Cea mai organizată şi sistematizată abordare diagnostică utilizează clasificarea Consensului Internaţional adoptat de către American Thoracic Society/European Respiratory Society în 2013 (Figura 1).

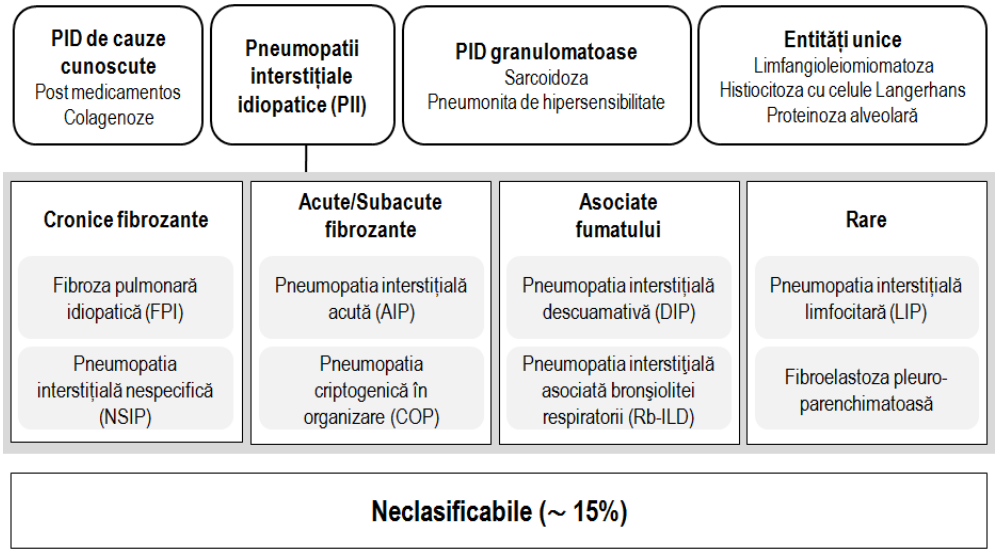


Figura 1. Clasificarea pneumopatiilor interstiţiale difuze.

Aceasta clasificare combină patternul histopatologic cu datele clinice şi imagistice în vederea stabilirii diagnosticului final. Procesul diagnostic este multidimensional şi dinamic, integrarea datelor clinico-radiologico-patologice necesitând discuţii multidisciplinare prin participarea specialiştilor pneumolog, radiolog, anatomopatolog, reumatolog, chirurg toracic.

Spectrul pneumopatiilor interstiţiale idiopatice (PII)

1. Fibroza pulmonară idiopatică (FPI)

FPI cea mai frecventă pneumopatie interstiţială idiopatică, se remarcă printr-un prognostic deosebit de sever (supravieţuire medie de 3.5 ani). Este o boală fibroproliferativă limitată pulmonar, de cauză necunoscută, caracterizată prin patternul histopatologic şi/sau imagistic de pneumopatie interstiţială uzuală (UIP).

Cu o prevalenţă estimată între 14 şi 28 cazuri la 100 000 de locuitori, FPI face parte din categoria bolilor rare. Afectează vârstnicii (predominant bărbaţii), cazurile sub 50 de ani fiind rare. Simptomele sunt reprezentate de dispnee progresivă de efort şi tuse cronică neproductivă. Ralurile crepitante inspiratorii bazal bilateral (in "velcro") sunt prezente invariabil încă din stadiile incipiente ale bolii. Hipocratismul digital este prezent la ~50% din pacienţi.

Boala progresează către insuficienţă respiratorie restrictivă şi deces. Rata declinului funcţional este variabilă şi impredictibilă, în medie înregistrându-se o scădere a FVC de 200 ml/an.

1.1 Patogeneza FPI. Factori de risc

Factorul patogen major este reprezentat de injuria repetată a celulei epiteliale alveolare care conduce la o activare epitelială aberantă, creând un mediu profibrotic cu acumulare de fibroblaşti şi miofibroblaşti producatori de colagen (Figura 2).

Etapele implicate în iniţierea şi progresia fibrozei sunt:

a. Debutul fibrozei este caracterizat de injurii subclinice repetate care generează lezare epitelială alveolară şi distrucţie a membranei bazale alveolo-capilare;
b. Acest proces este urmat de reepitelizare defectivă, recrutare-proliferare-diferenţiere miofibroblastică şi formarea matricii extracelulare;
c. Procesele de reparare prin apoptoză şi fagocitoza celulelor mezenchimale sunt disfuncţionale, având ca rezultat acumularea excesivă de matrice extracelulară cu remodelare progresivă şi distrucţie pulmonară.

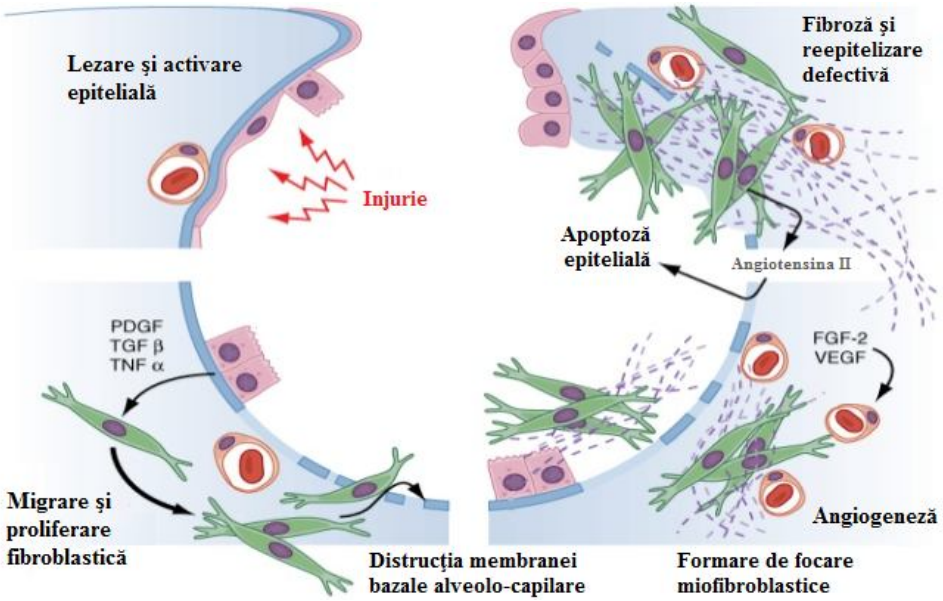


Figura 2. Etape patogenice în dezvoltarea fibrozei pulmonare.

Evenimentele patogenice implicate în dezvoltarea fibrozei pulmonare pot fi declanşate de numeroşi factori (autoimunitate, virusuri, particule, fum de ţigară) ce provoacă injurie repetitivă a epitelilului alveolar. La indivizi susceptibili genetic injuria activează semnale celulare ce determină dezechilibrul unei societăţi de mediatori profibrotici şi antifibrotici. Aceştia modulează procese de recrutare-proliferare-diferenţiere miofibroblastică având ca rezultat expansiunea matricii extracelulare şi fibroză progresivă.

Numeroase studii au relatat o asociere puternică între fumat şi FPI. Descrierea FPI apare în literatura medicală abia în a doua jumatate a secolului 20, sugerând ca este o boală relativ recentă, posibil ca o consecinţă directă a empidemiologiei fumatului, evoluţia prevalenţei FPI suprapunându-se cu cea a cancerului pulmonar şi a BPOC-ului.

Predispoziţia genetică pentru FPI este sugerată de agregarea familială a unor cazuri, mutaţiile părând să aibă un model de transmitere autosomal dominant cu penetranţă variabilă, sugerând că o singură genă disfuncţională poate fi responsabilă pentru apariţia bolii.

Cazurile de pneumopatie interstiţială famililală au fost corelate cu mutaţiile genelor proteinelor surfactantului SP-C şi SP-A2 care au ca efect acumularea de propeptide în pneumocitele de tip II, rezultând astfel injuria celulară prin mecanismul stresului reticulului endoplasmatic. Aceste mutaţii sugerează că celule epiteliale alveolare de tip II reprezintă populaţia celulară centrală în iniţierea şi progresia bolii.

Mutaţiile complexului telomerazic sunt cele mai frecvente defecte moleculare detectate la pacienţii cu fibroză pulmonară familială. Telomeraza este o reverstranscriptază care menţine integritatea telomerilor, contrabalansând efectele diviziunii celulare şi ale ″îmbătrânirii" materialului genetic celular, senescenţa, apoptoza şi instabilitatea genetică. Mutaţiile genelor telomerazei dezvăluie posibile mecanisme legate de turnover-ul celular prin scurtarea telomerelor în toate celulele somatice. Proliferarea celulelor epiteliale pulmonare consecutiv injuriei recurente în prezenţa acestor mutaţii, conduce la scurtarea telomerelor, urmată de senescenţă odată atinsă lungimea critică.

Mutaţiile genelor corelate până acum cu pneumopatiile interstiţiale famililale explică însă doar aproximativ 20% din cazuri, fiind chiar mai rar întâlnite în FPI sporadică (4%). Astfel, la majoritatea cazurilor, mutaţiile genetice responsabile ramân încă neidentificate.

1.2 Patternul histologic caracteristic pentru FPI este cel de **pneumopatie interstiţială uzuală (UIP)** constituit din zone de fibroză alveolară retractilă însoţite de conglomerate de fibroblaşti, modificări microchistice “în fagure de miere” şi tracţiuni asupra bronhiolelor (Figura 3). În cadrul aceleiaşi biopsii, zonele afectate alternează cu regiuni normale. Cele mai afectate sunt regiunile pulmonare bazale şi periferice (subpleural).

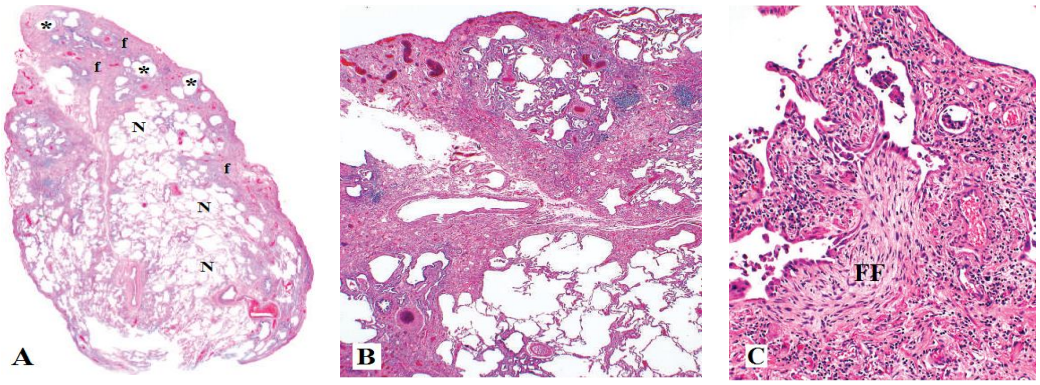


Figura 3. Patternul histopatologic de pneumopatie interstiţială uzuală.
A. Aspect heterogen, cu arii de fibroză (f) şi modificări chistice (*) alături de parenchim normal (N). **B. C.** Focare fibroblastice (FF): fibroblaşti şi miofibroblaşti subepiteliali proliferativi.

Identificarea aspectului histopatologic de UIP este fundamental pentru diagnosticul FPI (Tabelul 1). UIP este întâlnită frecvent şi în alte PID incluzând bolile de ţesut conjunctiv, pneumonita de hipersensibilitate, toxicitatea medicamentoasă şi azbestoza (prin mecanisme inflamatorii cronice ce induc modificări structurale pulmonare severe). Semnificaţia clinică (prognostică) a UIP în cadrul acestor entităţi diferă însă semnificativ comparativ cu FPI. Astfel, în aceste situaţii aspectul histopatologic trebuie considerat UIP-like, pentru a diferenţia aspectul UIP-idiopatic devoltat prin mecanismele patogenice specifice FPI.

Tabel 1. Criterii histopatologice pentru pneumopatia interstiţială uzuală.

UIP	UIP probabil	UIP indetreminat	Diagnostic alternativ
1. Fibroză marcată/ dezorganizare arhitecturală, ± fagure de miere cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală 2. Prezenţa afectării focale a parenchimului pulmonar prin fibroză 3. Prezenţa focarelor fibroblastice 4. Absenţa aspectelor non-diagnostice pentru UIP sugerând un diagnostic alternativ (coloana 4)	1. Fibroză marcată/ dezorganizare arhitecturală, ± fagure de miere 2. Absenţa, sau a afectării focale, sau a focarelor fibroblastice, dar nu absenţa ambelor 3. Absenţa aspectelor non-diagnostice pentru UIP sugerând un diagnostic alternativ (coloana 4) SAU 4. Doar modificări de tip fagure de miere‡	1. Afectare difuză sau focală a parenchimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamaţie interstiţială 2. Absenţa altui criteriu pentru UIP (coloana 1) 3. Absenţa aspectelor non-diagnostice pentru UIP sugerând un diagnostic alternativ (coloana 4)	1. Membrane hialine* 2. Pneumonie în organizare*# 3. Granuloame# 4. Infiltrat inflamator celular marcat la distanţă de zonele cu fagure de miere 5. Modificari predominant la nivelul căilor aeriene 6. Alte aspecte sugestive pentru un diagnostic alternativ

* Se poate asocia cu exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice; # Granuloame izolate sau ocazionale şi/sau componente minime de pneumonie în organizare pot coexista rar cu aspectul de UIP; ‡ Această situaţie reprezintă boală fibrotică în stadiu avansat în care au fost prelevate segmente modificate chistic. Aceste arii pot fi evitate bioptic prin evaluare HRCT preoperatorie.

1.3 Patternul imagistic. Elementele HRCT frecvent întâlnite în pneumopatia interstiţială uzuală sunt opacităţi reticulare, bronşiectazii şi broşiolectazii de tracţiune, şi microchiste în fagure de miere. Distribuţia leziunilor este predominant bazală bilaterală şi subpleurală, periferică. Deşi se întâlnesc frecvent şi opacităţi de tip ground-glass, acestea sunt mai puţin extensive decât opacităţile reticulare (Tabelul 2, Figura 4). Fagurele de miere este elementul definitor pentru UIP şi trebuie să fie prezent pentru un diagnostic imagistic cert. Patternul UIP imagistic este înalt sensibil pentru prezenţa patternului UIP histopatologic, având o valoare predictivă pozitivă de 90%-100%. Astfel, într-un cadru clinic adecvat, prezenţa patternului UIP imagistic elimină necesitatea confirmării bioptice.

Tabel 2. Criteriile HRCT pentru patternul UIP.

UIP	UIP probabil	UIP indeterminat	Diagnostic alternativ
- Distribuţie predominant bazală şi subpleurală; distribuţia este adesea heterogenă* - Fagure de miere ± bronşiectazii / bronşiolectazii periferice de tracţiune# ** Variaţii de distribuţie: ocazional difuză, poate fi asimetrică.* *# Elemente CT suprapuse: ground-glass fin, pattern reticular, osificare pulmonară*	- Distribuţie predominant bazală şi subpleurală; distribuţia este adesea heterogenă* - Pattern reticular cu bronşiectazii periferice de tracţiune sau bronşiolectazii - Poate asocia ground-glass uşor	- Distribuţie predominant bazală şi subpleurală - Reticulaţie subtilă; poate asocia ground-glass fin sau distorsiune ("pattern UIP incipient") - Aspecte CT şi/sau distribuţie a fibrozei care nu sugerează nicio etiologie specifică ("adevărat indeterminat")	- Elemente sugestive pentru un alt diagnostic: • Elemente CT: – Chiste – Mozaicism marcat – Ground-glass predominant – Micronoduli extensivi – Noduli centrilobulari – Condensări • Distribuţie predominant: – Peribronhovasculară – Perilimfatică – Superioară/Medio-pulmonară • Alte: – Plăci pleurale (azbestoză) – Esofag dilatat (colagenoze) – Eroziuni claviculare distale (poliartrită reumatoidă) – Adenopatii extensive – Pleurezii, pahipleurită (colagenoze/post-medicamentos)

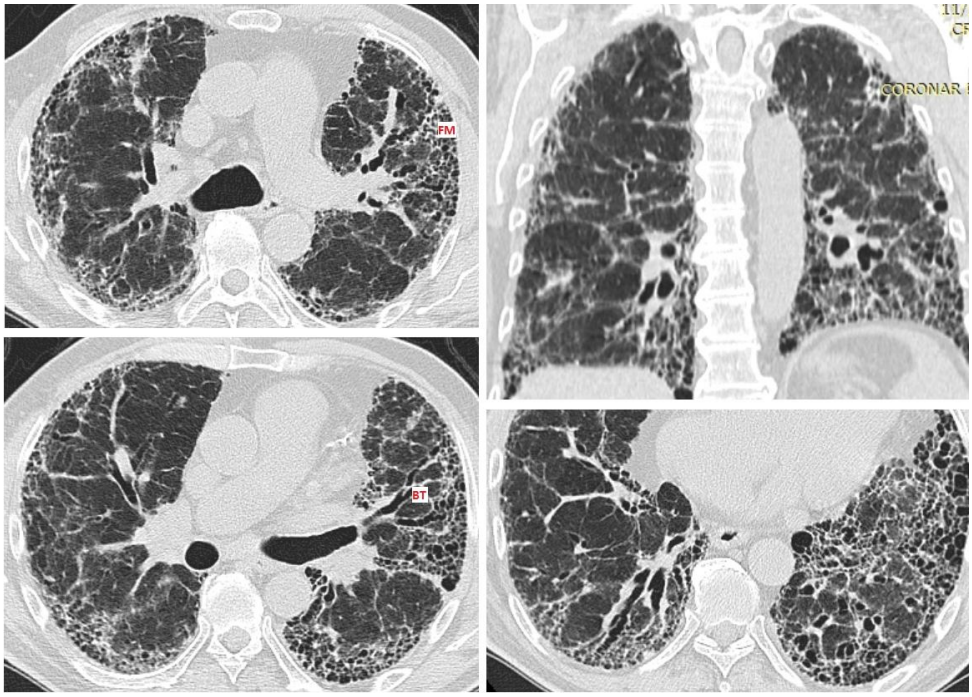


Figura 4. HRCT Torace: Pattern UIP.
Opacităţi reticulare şi modificări microchistice în fagure de miere (FM), cu distribuţie subpleurală, bazal bilateral, asociate cu bronşiectazii de tracţiune (BT).

1.4 Criterii de diagnostic în FPI:

a. Excluderea altor cauze cunoscute pentru PID (expunere la factori domestici, ocupaţionali sau de mediu, colagenoze, toxicitate medicamentoasă), şi oricare dintre criteriile b) sau c):
   b. Prezenţa patternului UIP imagistic;
   c. Combinaţii specifice între patternurile imagistice şi histopatologice la pacienţii eligibili pentru biopsia pulmonară chirurgicală (Figura 5).

Suspiciune FPI		Patternul histopatologic			
		UIP	UIP probabil	UIP indeterminat	Diagnostic alternativ
Patternul HRCT	UIP	FPI	FPI	FPI	Dg non FPI
	UIP probabil	FPI	FPI	FPI (Dg probabil)	Dg non FPI
	UIP indeterminat	FPI	FPI (Dg probabil)	Indeterminat	Dg non FPI
	Diagnostic alternativ	FPI (Dg probabil) /Dg non FPI	Dg non FPI	Dg non FPI	Dg non FPI

Figura 5. Diagnosticul FPI bazat pe datele imagistice şi histopatologice.

Algoritmul diagnostic al FPI este redat în Figura 6. Excluderea cauzelor cunoscute de fibroză pulmonară reprezintă un factor cheie în procesul diagnostic. Chiar în prezenţa patternului UIP histopatologic, diagnosticul definitiv necesită excluderea pneumonitei de hipersensibilitate, bolilor de ţesut conjunctiv, toxicităţii medicamentoase sau azbestozei, aceste entităţi putând mima FPI. Confidenţa diagnostică este crescută prin discuţie multidisciplinară (DMD) între pneumologi, radiologi şi patologi cu experienţă în diagnosticul PID.

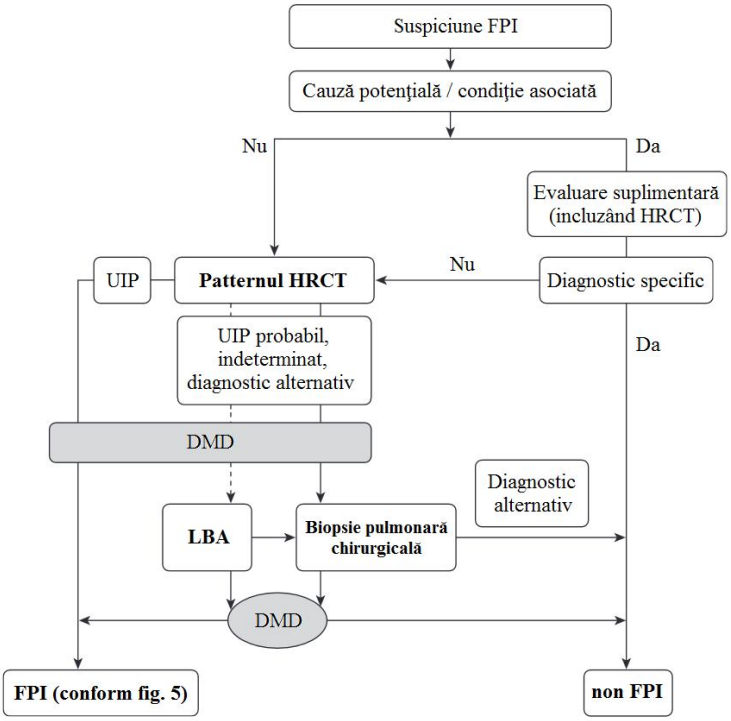


Figura 6. Algoritm diagnostic pentru FPI.

1.5 Evoluţie. Stadializare. Prognostic

Evoluţia FPI este variabilă, istoria naturală a bolii putând urma câteva trasee distincte: (1) deteriorare funcţională lentă cu agravarea progresivă a dispneei, (2) deteriorare şi progresie rapidă către deces sau (3) perioade de stabilitate relativă intercalate de episoade de declin respirator acut (exacerbări) (Figura 7). Se presupune că boala prezintă o perioadă asimptomatică îndelungată, media duratei de la debut până la diagnostic fiind de aproximativ 2 ani. Mortalitatea se corelează direct cu întârzierea stabilirii diagnosticului.

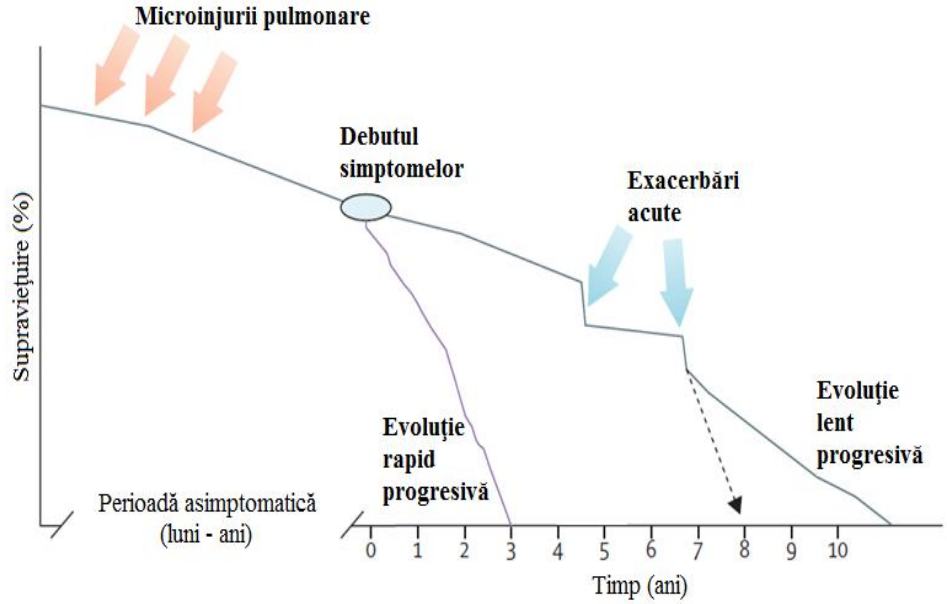


Figura 7. Istoria naturală a fibrozei pulmonare idiopatice.

Deşi evoluţia bolii este dificil de prezis la momentul diagnosticului, o serie de elemente clinice se asociază cu un risc crescut de mortalitate (Tabelul 3).

Tabel 3. Factori asociaţi cu risc crescut de mortalitate la pacienţii cu FPI.

Factori bazali	***Factori longitudinali***
– Gradul dispneei	– Agravarea dispneei
– DL_{CO} <40% prezis	– Scăderea FVC cu >10 % valoare absolută
– Desaturare SpO_2 <88% în timpul 6MWT	– Scăderea DL_{CO} cu >15% valoare absolută
– Extensia leziunilor de "fagure de miere"	– Agravarea scorului de fibroză la HRCT
– Prezenţa hipertensiunii arteriale pulmonare	

Indexul compozit GAP (acronim de la Gender, Age şi Physiology) combină datele demografice cu parametrii funcţionali pentru predicţia supravieţuirii, fiind mai precis decât utilizarea unor factori singulari (Tabelul 4).

Tabelul 4. Scorul GAP. Mod de calcul şi mortalitatea asociată. Punctele sunt atribuite fiecărei variabile pentru a obţine scorul total.

Predictor				**Punctaj**
G	***Sex***		Femeie	0
			Bărbat	1
A	***Vârsta***		≤ 60 ani	0
			61-65 ani	1
			> 65 ani	2
P	***Funcţia respiratorie***	FVC % din prezis	> 75%	0
			50-75%	1
			< 50%	2
		DL_{CO} % din prezis	> 55	0
			36-55%	1
			≤ 35%	2
			Bolnav incapabil de evaluare datorită simptomatologiei	3

Stadiu GAP	**I**	**II**	**III**
Scor	0-3	4-5	6-8
Mortalitate			
la 1 an	5.6%	16.2%	39.2%
la 2 ani	10.9%	29.9%	62.1%
la 3 ani	16.3%	42.1%	76.8%

1.6 Complicaţii şi comorbidităţi asociate FPI

O serie de condiţii pot influenţa istoria naturală a bolii: boala de reflux gastroesofagian, exacerbările acute, emfizemul, hipertensiunea pulmonară, sindromul obstructiv de apnee în somn şi depresia reprezintă complicaţii şi comorbidităţi prevalente în FPI, cu impact negativ asupra morbidităţii şi a mortalităţii.

a. Boala de reflux gastro-esofagian. Microaspiraţia cronică a conţinutului gastric poate genera leziuni pulmonare repetitive subclinice, fiind considerată un factor de risc pentru fibroza pulmonară. Rolul refluxul gastroesofagian (RGE) în patogeneza fibrozei pulmonare este susţinut de prevalenţa crescută (66% - 87%) la pcienţii cu FPI. RGE se poate dezvolta şi ca o consecinţă a bolii fibrotice pulmonare progresive prin distorsiunea arhitecturală şi tracţiunea structurilor mediastinale cu afectarea sfincterului esofagian inferior.

Utilizarea medicaţiei anti-reflux este asociată cu atenuarea modificărilor radiologice de fibroză pulmonară şi este un factor independent de prelungire a supravieţuirii la pacienţii cu FPI. Evitarea alimentaţiei înaintea somnului poate fi benefică, refluxul acid fiind exagerat de poziţia pronă sau supina.

b. Exacerbarea acută a FPI este definită prin deteriorarea rapidă a bolii, după o perioadă de stabilitate relativă, în absenţa infecţiei, insuficienţei cardiace, tromboembolismului pulmonar sau a altor cauze identificabile. Afectează un subset important de pacienţi fiind estimată la 5-10% din cazuri. Criteriile de diagnostic cuprind declinul acut (în mai puţin de 30 de zile) manifestat prin: (1) agravarea severă şi neexplicată a dispneei, (2) agravarea hipoxemiei (scăderea PaO_2 > 10 mmHg), (3) opacităţi radiologice noi, de tip geam mat bilateral şi/sau condensare, suprapuse aspectului de fond de tip reticular sau fagure de miere caracteristic FPI, (4) lipsa infecţiei pulmonare (aspirat endotraheal sau lavaj bronholo-alveolar), (5) excluderea diagnosticelor alternative (insuficienţă ventriculară stângă, tromboembolism pulmonar, alte cauze de leziune pulmonară acută), (6) aspect histopatologic de leziune alvelolară difuză sau pneumonie de organizare.

Exacerbarile FPI au un prognostic sever, fiind frecvent evenimente terminale (mortalitate > 60% în episodul acut şi > 90% în următoarele 6 luni). Deşi nu există evidenţe clare, antibioterapia cu spectru larg şi corticoterapia în doză mare (metilprednisolon intravenos, 0.5-1 g/zi pentru 3 zile) reprezintă tratamentul utilizat la majoritatea pacienţilor. Prezenţa nivelurilor crescute de D-Dimeri plasmatici la pacienţii cu FPI, sugerează prezenţa unui sistem hemostatic activat. Tratamentul anticoagulant este justificat de asocierea dintre tromboembolismul venos (embolism pulmonar şi tromboză venoasă profundă) şi PID, fiind demonstrat efectul favorabil al tratamentului combinat anticoagulant şi corticoterapic în supravieţuirea pacientilor cu exacerbare acută a FPI.

c. Emfizemul asociat FPI. Coexistenţa fibrozei pulmonare cu leziuni emfizematoase la acelaşi pacient determină un sindrom clinic distinct caracterizat prin dispnee severă de efort, afectarea severă a schimbului gazos, disproporţionată comparativ cu volumele pulmonare relativ normale, şi risc crescut pentru dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (Tabelul 5).

Tabelul 5. Profilul pacienţilor cu fibroză pulmonară asociată cu emfizem.

Prevalenţă:	- până la 35% din pacienţii cu FPI
Predominant bărbaţi	- vârsta medie 65 ani - istoric fumat > 40 pachete-an)
Aspect imagistic caracteristic:	- emizem lobi superiori (centrilobular şi/sau panlobular) - fibroză lobi inferiori
Profil funcţional caracteristic:	- volume pulmonare statice şi dinamice conservate - afectarea severă a transferului gazos pri nmembrana alveolo-capilară - desaturare severă la efort
Complicaţii:	- hipertensiune pulmonară precapilară (risc de HTP precapilară ~ 50%, mai mare comparativ cu pacienţii cu FPI sau emfizem) - risc crescut pentru cancer pulmonar - risc crescut pentru injurie pulmonară acuta post rezecţie pulmonară

Simptomele şi morbiditatea se datorează dezvoltării HTP precapilare. Terapia medicamentoasă nu a demonstrat efecte semnificative, oxigenoterapia şi transplantul pulmonar fiind singurele măsuri rezonabile în managementul HTP din cadrul fibrozei pulmonare asociate cu emfizem.

d. Hipertensiunea pulmonară asociată PID. Prevalenţa HTP în cadrul PID variază larg în funcţie de forma şi severitatea afecţiunii pulmonare primare, prezenţa acesteia fiind un predictor al mortalităţii. Entităţile cel mai frecvent asociate cu HTP sunt colagenozele, în special sclerodermia sistemică (45%), sarcoidoza (5.7 până la 73.8%), fibroza pulmonară idiopatică (până la 84%) şi histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (până la 100% în boala avansată).

Deoarece prezenţa HTP, chiar în formă uşoară, influenţează semnificativ prognosticul pacienţilor cu PID, se recomandă screeningul HTP coexistente. Cateterismul cardiac drept rămâne standardul de aur pentru diagnosticul HTP.

Tratamentul HTP asociat PID este ghidat de contextul clinic, mecanismul patologic, severitatea hipertensiunii şi rezultatele testelor de vasodilataţie. Terapiile disponibile cuprind măsuri generale (oxigenoterapie, diuretice, anticoagulante, digoxin) şi medicaţie vasoactivă.

Tratamentul bolii pulmonare interstiţiale reprezintă o componetă importantă în managementul HTP asociate. Corticoterapia poate ameliora hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu sarcoidoză, iar unii pacienţi cu HTP asociată colagenozelor răspund la tratamentul combinat cu corticoizi şi ciclofosfamidă.

Oxigenoterapia este considerată „standard of care" pentru pacienţii cu desaturare semnificativă, vasoconstricţia hipoxică fiind un potenţial mecanism patogenic pentru dezvoltarea HTP în PID. Deoarece hipoxemia intermitentă poate să nu fie evidentă în repaus, testul de mers de 6 minute şi oximetria nocturnă detectează desaturarea la efort sau nocturnă. Oxigenoterapia cu debit mic (2 l/min) timp de 16 ore pe zi determină scăderea PAP, fiind indicată în prezenţa PaO_2 <65 mmHg în repaus, sau în scăderea tranzitorie în timpul nopţii a SaO_2 sub 85%.

Utilizarea agenţilor terapeutici specifici HTP nu este aprobată pentru pacienţii ce aparţin grupelor 3 şi 5 din clasificarea Dana Point, fiind cazul tuturor PID. De notat că în HTP asociată FPI, opţiunile de tratament specific testate recent în trialurile clinice (ambrisentan, macitentan, bosentan, sildenafil) s-au dovedit neeficiente.

HTP asociată PID reprezintă indicaţie pentru transplantul pulmonar. Evaluarea pentru transplant trebuie considerată în momentul diagnosticului, acesta fiind ultima posibilitate terapeutică pentru pacienţii cu deteriorarea severă şi progresivă a HTP sau a pneumopatiei interstiţiale difuze subiacente.

e. Cancerul pulmonar asociat fibrozei pulmonare. Numeroase studii au raportat un risc crescut pentru cancerul pulmonar la pacienţii cu fibroză pulmonară, cu o incidenţă de cinci ori mai mare faţă de populaţia generală, acesta reprezentând 10% din cauzele de deces în FPI. Localizarea carcinoamelor pulmonare, periferică, în lobii inferiori, în concordanţă cu distribuţia leziunilor fibrotice, implică procesul inflamator şi metaplazia scuamoasă bronhiolară în patogeneza cancerului pulmonar.

Distribuţia tipurilor histopatologice nu diferă faţă de populaţia generală, carcinomul scuamocelular fiind cel mai frecvent (47%) la bărbaţi, iar adenocarcinomul cel mai frecvent la femei (64%). Neoplaziile sincrone au fost deasemenea raportate mai frecvent la pacienţii cu FPI, cele mai comune asociaţii find între carcinomul cu celule mici şi adenocarcinom.

Timpul mediu de supravieţuire după diagnosticul de cancer pulmonar la pacienţii cu FPI este de 13.1 luni. Pacienţii cu FPI şi rezectie chirurgicală pentru cancer pulmonar au rate semnificativ mai mari de mortalitate şi morbiditate, exacerbarile acute post-operatorii fiind cauza majoră de deces.

f. Tulburările în timpul somnului. Desaturarea, trezirile frecvente şi aritmiile sunt probleme frecvente în timpul somnului la pacienţii cu PID. Scăderea capacităţii pulmonare totale, ce reflectă severitatea restricţiei pulmonare, predispune pacienţii la tulburări de somn în special în timpul perioadei REM vulnerabile. Apneea de somn obstructivă este prevalentă la pacienţii cu FPI (>80%) şi frecvent subdiagnosticată. Evaluarea somnului şi polisomnografia trebuie să facă parte din strategia de management a pacienţilor cu FPI.

g. Sindromul depresiv. Simptomele de depresie sunt frecvente la pacienţii cu PID (prevalenţă de 21% în FPI), fiind strâns corelate cu dispneea, durerea, calitatea somnului şi capacitatea vitală forţată. Este recomandat screeningul pacienţilor cu PID pentru depresie, măsurile terapeutice adresate acestei comorbidităţi fiind importante prin impactul asupra dispneei şi a calităţii vieţii.

1.7 Tratamentul FPI

În prezent, nu există tratament curativ pentru FPI. Scopul principal al tratamentului este de a ameliora simptomele şi de a stabiliza sau de a reduce rata de progresie a bolii.

a. Terapia medicamentoasă

Două molecule, **pirfenidona** (agent antifibrotic) şi **nintedanib** (inhibitor de tirozin kinază), au demonstrat eficienţă similară în reducerea declinului funcţional şi prelungirea supravieţuirii pacienţilor cu FPI.

Studiile randomiate au demonstrat că tratamentul cu pirfenidonă a redus semnificativ declinul FVC, îmbunătăţind distanţa de mers la 6MWD cu 50 m, iar riscul de progresie a bolii a scăzut cu 38% comparativ cu grupul placebo. Riscul mortalităţii prin FPI în timpul tratamentului a scăzut cu 60% comparativ cu grupul placebo, în timp ce riscul de mortalitate pentru toate cauzele a scăzut cu 37%. Nintedanib a arătat o reducere cu 68% a ratei anuale de declin a FVC şi o reducere a numărului de exacerbări acute în comparaţie cu pacienţii netrataţi.

Ambele molecule prezintă un grad cert de activitate la nivelul fibroblaştilor (proliferare, diferenţiere, producţia de componente ale matricii extracelulare) şi de inhibiţie a citokine profibrotice cum ar fi TGF-β.

Tratamentul trebuie individualizat după o discuţie atentă cu pacientul privind rezultatul terapiei şi efectele adverse potenţiale ale medicamentelor. Ambele medicamente pot genera simptome gastro-intestinale semnificative. Diareea este un efect advers comun al nintedanibului, în timp ce greaţa, dispepsia şi vărsăturile au fost observate mai frecvent la pirfenidonă. Pirfenidona poate provoca recţie de fotosensibilizare şi erupţie cutanată la expunerea la lumina directă a soarelui.

b. Terapia nonfarmacologică

La pacienţii cu FPI hipoxemia indusă de efortul fizic reprezintă un factor major de limitare a toleranţei la efort. Hipoxemia nocturnă este deasemenea frecventă, având un impact negativ asupra calităţii vieţii. Deşi există puţine evidenţe pentru beneficii asupra supravieţuirii, **oxigenoterapia de lungă durată (OLD)** este recomandată pacienţilor cu hipoxemie semnificativă în repaus (evidenţe indirecte provenite de la pacienţii cu BPOC).

Programele de reabilitare pulmonară îmbunătăţesc capacitatea de efort şi ameliorează simptomatologia, însă beneficiile nu sunt susţinute la 6 luni de la terminarea reabilitării. Astfel, deoarece la pacienţii cu FPI efectele unui reabiltării pulmonare diminuă rapid, antrenamentul fizic trebuie să facă parte din rutina zilnică a pacientului.

Programele de reabilitare pulmonară pot include consiliere antifumat, asistenţă psihosocială, gestionarea simptomatologiei şi managementul exacerbărilor, prevenţia şi managementul infecţiilor respiratorii, consiliere nutriţională, pregătire pentru transplant pulmonar şi pentru perioada de reabilitare post-transplant.

Transplantul pulmonar reprezintă singura opţiune pentru pacienţii cu progresie rapidă şi risc crescut de mortalitate în următorii 2 ani, îmbunătăţind supravieţuirea pacienţilor în stadiu avansat al bolii. Supravieţuirea medie post transplant pentru pacienţii cu FPI este estimată la 4.5 ani.

Deşi nu există date clare pentru ghidarea momentului transplantului, au fost propuse criterii bazate pe gradul afectării DLco şi identificarea fenotipului rapid progresiv. Astfel transplantul pulmonar trebuie luat în considerare în prezenţa evidenţelor imagistice sau histopatologice pentru patternul UIP şi unul dintre următoarele elemente: DLco <39% din prezis, scăderea CVF >10% în ultimele 6 luni, desaturare sub 88% la 6MWT, extensia modificărilor în fagure de miere la examenul HRCT >50% din parenchimul pulmonar.

2. Pneumopatia interstiţială nespecifică (NSIP)

NSIP este o pneumopatie interstiţială cu caractere histopatologice, clinice şi imagistice distincte. Este acceptată ca entitate idiopatică, deşi în majoritatea cazurilor este o manifestare asociată colagenozelor (în special sclerodermiei sistemice), pneumonitelor de hipersensibilitate şi toxicităţii medicamentoase. Histopatologic se caracterizează prin grade variate de inflamaţie interstiţială şi fibroză, cu distribuţie uniformă. Se descriu 2 tipuri histologice: NSIP celulară (inflamaţie cronică interstiţială) şi NSIP fibrozantă (fibroză interstiţială uniformă cu arhitectură pulmonară păstrată). Afectează mai ales femeile între 40 şi 50 de ani, cu simptome similare FPI, dar cu evoluţie lentă şi prognostic favorabil pe termen lung.

Imagistic, NSIP se caracterizează iniţial prin opacităţi de tip ground-glass extensive, bilaterale, frecvent asociate cu reticulaţii, dar fără fagure de miere (Figura 8). Anomaliile parenchimatoase interesează zonele pulmonare inferioare şi se asociază cu scăderea volumului lobilor inferiori. Odată cu progresia bolii, extensia opacităţilor ground-glass se reduce, dezvoltându-se un pattern reticular, uneori asociat cu modificări în fagure de miere. Aspecte ce sugerează NSIP faţă de UIP la aceşti pacienţi includ: prezenţa bronşiectaziilor de tracţiune extensive fără sau cu modificări minime de fagure de miere; la aproximativ 40% din pacienţii cu NSIP, opacităţile reticulare "cruţă" spaţiul imediat subpleural la nivelul zonei posterioare a lobilor inferiori, o regiune în care în UIP dezvoltă în mod tipic modificări în fagure de miere.

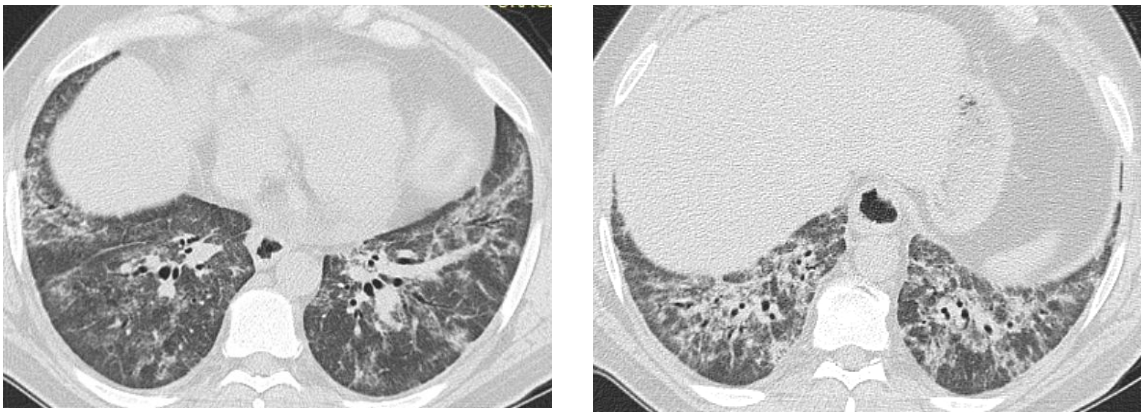


Figura 8. Pattern NSIP. Opacităţi ground-glass cu distribuţie peribronhovasculară bazal bilateral, asociate cu opacităţi reticulare şi bronşiectazii de tracţiune, dar fără modificări microchistice în fagure de miere.

Pacienţii răspund de obicei bine la terapia imunosupresoare sugerând etiologia autoimună a NSIP. Tratamentul poate consta exclusiv în corticoterapie sistemică în doză medie sau mare (30-60 mg/zi). La pacienţii care nu răspund la monoterapia cu corticosteroid se poate asocia un imunosupresor (ciclofosfamidă sau azatioprină). Durata tratamentului nu este definită, se poate discuta de un tratament pentru toată viaţa.

3. Pneumopatia interstiţială acută (AIP) este o entitate extrem de severă (mortalitate >50%) cu manifestări clinice, radiologice şi histopatologice asemănătoare cu sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Afectează în principal pacienţi între 50 şi 60 de ani, anterior sănătoşi, ce dezvoltă hipoxemie rapid progresivă cu evoluţie tipic către ventilaţie mecanică.

În faza iniţială, exudativă, HRCT evidenţiază opacităţi bilaterale de tip ground-glass sau condensări progresive, predominant bazale, dar deseori cu distribuţie difuză (Figura 9). Frecvent există o delimitare clară între leziunile alveolare şi parenchimul aparent normal, cu generarea unui aspect geografic. Ulterior, în faza de organizare, AIP este asociată cu distorsiune bronhovasculară şi bronşiectazii de tracţiune. Supravieţuitorii au în general un prognostic bun pe termen lung (similar cu SDRA). Tratamentul este în principal suportiv, corticoterapia sistemică fiind eficientă în faza acută.

4. Pneumopatia în organizare (OP) reprezintă un răspuns inflamator nespecific al plamânului la o mare varietate de injurii (boala vasculară de colagen, infecţii, boală intestinală inflamatorie, radioterapie, post-medicamentos, post-transplant). În cazul pneumopatiei în organizare criptogenică (COP) etiologia nu este cunoscută. Histopatologic se caracterizează prin prezenţa unui ţesut de granulaţie în ductele alveolare şi alveole, asociat cu infiltrat inflamator mononuclear şi macrofage cu citoplasma spumoasă. În bronşiolele respiratorii pot fi prezenţi polipi inflamatori (alcătuiţi din ţesut de granulaţie inflamator nespecific).

Aspectul HRCT caracteristic OP sunt procese de condensare multiple, de obicei bilaterale, cu distribuţie peribronşică şi/sau subpleurală. Datorită predominanţei subpleurale acestea pot mima pneumonia eozinofilică cronică, însă distribuţia peribronşică este înalt sugestivă pentru OP. Procesele de condensare prezintă deseori o distribuţie perilobulară generând un aspect poligonal şi/sau semnul haloului inversat (condensări inelare cu zonă centrală de tip ground-glass) (Figura 10). Deşi opacităţile ground-glass sunt prezente la majoritatea cazurilor, acestea apar în asociere cu procesele de condensare, fiind rar leziunea predominantă.

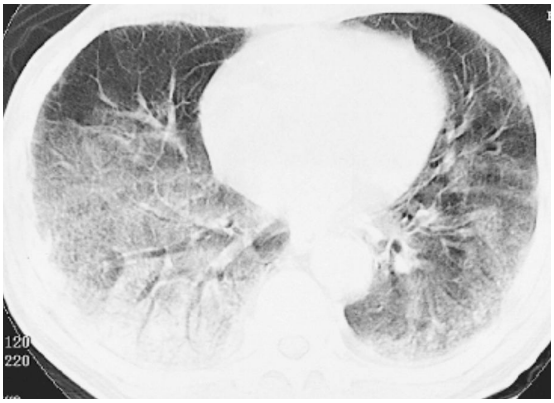
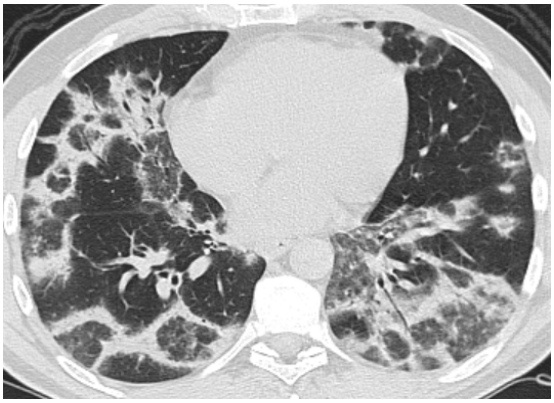


Figura 9. AIP


Figura 10. OP

5. Bronşiolita respiratorie asociată pneumopatiei interstiţiale difuze (RB-ILD) şi **pneumonia interstiţială descuamativă (DIP)** sunt manifestări clinice diferite ale aceleiaşi consecinţe fiziopatologice asociate fumatului. Fumătorii activi prezintă invariabil bronşiolită respiratorie ce este considerată o reacţie fiziologică la fumul de ţigară, şi care, la unii dintre pacienţi, devine suficient de extensivă pentru a genera boală pulmonară interstiţială.

Atât RB-ILD, cât şi DIP demonstrează acumulare de macrofage pigmentate peribronşic şi în spaţiul alveolar. Spre deosebire de bronşolita respiratorie simplă, infiltratul inflamator se extinde în ţesuturile imediat adiacente bronşiolelor respiratorii şi în septurile alveolare. DIP prezintă o acumulare macrofagică alveolară mai pronunţată decât RB-ILD.

Pacienţii prezintă tuse cronică şi dispnee progresivă. Tipic, sunt tineri între 30 şi 40 de ani, cu istoric de fumat activ sau expunere pasivă la fumul de ţigară. Aspectele imagistice caracteristice RB-ILD sunt îngroşarea pereţilor bronşici, emfizem centrilobular, opacităţi ground-glass predominant în câmpurile pulmonare superioare şi noduli centrilobulari (Figura 11). Pot fi identificate arii de hipertransparenţă pulmonară, mai ales în expir, sugestive pentru air trapping.

În DIP se evidenţiază un ground-glass mai difuz, predominant în lobii inferiori, ce se corelează histopatologic cu acumularea intra-alveolară de macrofage şi îngroşarea septelor alveolare (Figura 12). Tratamentul constă în abandonarea fumatului şi corticoterapie sistemică.



Figura 11. RB-ILD

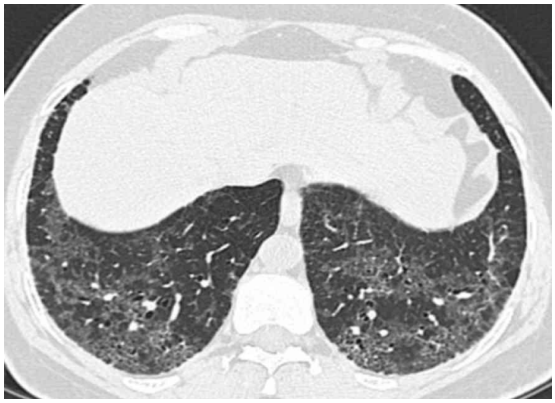


Figura 12. DIP

6. Pneumopatia interstiţială limfocitară (LIP) este o boală limfoproliferativă benignă limitată pulmonar şi caracterizată prin infiltrarea difuză a interstiţiului şi a spaţiior alveolare de către limfocite policlonale, histiocite şi plasmocite.

La majoritatea pacienţilor este asociată cu boli sistemice autoimune (sindromul Sjögren - cea mai frecventă asociere, tiroidita autoimună, ciroza biliară primară) sau cu sindroame de imunodeficienţă (SIDA, hipogamaglobulinemie). Forma idiopatică este considerată extrem de rară. Afectează predominant adulţii cu vârsta medie de 50 de ani (prezenţa LIP la copii este indicativă pentru SIDA). Are predilecție pentru femei, cel mai probabil datorită faptului că LIP apare la pacienți cu boli autoimune, cum ar fi sindromul Sjogren, care este mult mai frecvent la femei.

Dispneea şi tusea se instalează gradual, pe parcursul a mai multor luni. Imagistic se identifică opacităţi de tip ground-glass (difuze), îngroşarea septelor interlobulare (prin afectarea canalelor limfatice), noduli centrilobulari, chiste cu perete subţire (Figura 13). Distribuiţia modificărilor este predominant medio-pulmonară şi bazală. Se asociază frecvent adenopatii mediastinale. Istoria naturală este variabilă, de la rezoluție aproape completă la boală progresivă. Tratamentul corticosteroid este cel mai des utilizat deşi, datorită incidenţei scăzute a bolii, nu există studii clinice randomizate. Alte imunosupresoare (ciclofosfamida, azatioprina, colchicina) au fost utilizate anecdotic. Mai mult de 30% dintre pacienți vor dezvolta fibroză pulmonară terminală în ciuda tratamentului.

7. Fibroelastoza pleuroparenchimatoasă idiopatică (PPFE)

Este o entitate fibrozantă rară care afectează pleura şi parenchimul subpleural, predominant la nivelul lobilor superiori. Este caracterizată histologic prin fibroză subpleurală omogenă şi fibrele elastice abundente, cu inflamație variabilă şi agregate limfoide. HRCT evidenţiază condensări subpleurale dense cu bronşiectazii de tracţiune şi reducerea volumelor lobilor superiori (Figura 14). Afectează adulţii (vârsta medie 57 de ani), fără predilecţie pentru sex. Cu puţin peste 40 de cazuri descrise în literatura de specialitate până în prezent, această entitate a fost asociată cu infecţii, transplant de măduvă osoasă, boli autoimune şi predispoziţie genetică. Simptomele sale sunt nespecifice (tuse neproductivă şi dispnee) şi se consideră că progresează lent (pe parcursul a 10-20 de ani), cu puţine opţiuni terapeutice altele decât transplantul pulmonar.

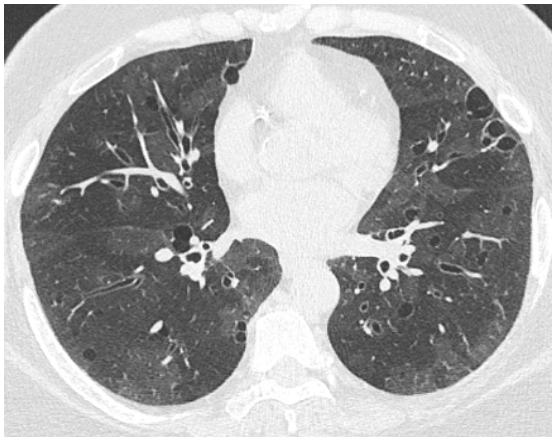


Figura 13. LIP

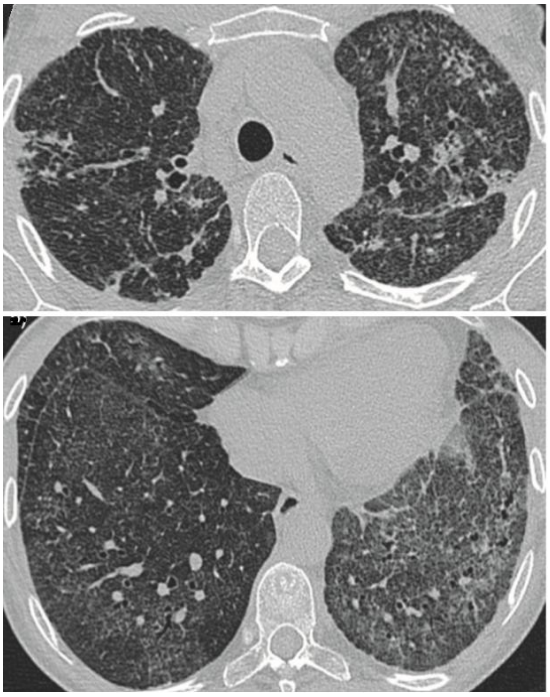


Figura 14. PPFE

Afectarea pulmonară interstiţială asociată colagenozelor

Cuprinde o diversitate histopatologică semnificativă. Spre deosebire de entităţile idiopatice, colagenozele generează frecvent hiperplazie limfoidă şi infiltrat inflamator proeminent. Sunt dificil de încadrat într-un pattern singular datorită afectării mixte interstiţiale, alveolare (pneumonie eozinofilică, hemoragie, proteinoză) şi extra parenchimatoase (pleurală, vasculară, a căilor aeriene) (Tabelul 6).

Tabel 6. Spectrul afectării interstiţiale în bolile de ţesut conjunctiv.

Patternuri histopatologice	ScS	PR	Sjögren	BMTC	PM/DM	LES
UIP	++	++	+	++	++	+
NSIP	++++	+	+	+++	++++	+
OP	+	-	+	-	++	+
LIP	-	-	+++	+	-	-
Hemoragie	-	-	-	-	-	+++
Leziune alveolară difuză	+	+	-	-	+	++

ScS - sclerodermie sistemică; PR - poliartrită reumatoidă; BMTC - boala mixtă de ţesut conjunctiv; PM/DM - polimiozită/dermatomiozită; LES - lupus eritematos sistemic; +/- indică prevalenţa relativă

Imagistic, majoritatea sindroamelor interstiţiale pulmonare din cadrul colagenozelor sunt similare pneumopatiilor interstiţiale idiopatice şi pot fi clasificate utilizând acelaşi sistem. Deşi orice pattern interstiţial poate fi întâlnit în orice boală de ţesut conjunctiv, fiecare colagenoză tinde să fie asociată mai frecvent cu două sau trei patternuri HRCT specifice.

Tabel 7. Patternuri HRCT în afectarea interstiţială asociată colagenozelor.

Sclerodermie difuză	Pneumopatie interstiţială nespecifică (NSIP), Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP), Hipertensiune pulmonară
Poliartrită reumatoidă	Pattern reticular, Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP)
Polimiozită / Dermatomiozită	Pneumopatie interstiţială nespecifică (NSIP), Pneumopatie în organizare (OP)
Sindrom Sjögren	Pneumopatia interstiţială limfocitară (LIP), Bronşiolită foliculară
Lupus eritematos sistemic	Pneumonită lupică acută, Hemoragie pulmonară, Pneumopatie în organizare (OP)
Boala mixtă de ţesut conjunctiv	Pneumopatie interstiţială nespecifică (NSIP), Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP), Pneumopatie în organizare (OP)

Entităţi cu histologie unică/specifică

1. Limfangioleiomiomatoza (LAM)

LAM este o boală multisistemică rară ce afectează predominant femeile aflate la vârstă fertilă. Se caracterizează prin proliferarea nonmalignă a un tip anormal de celule musculare netede (celule LAM). Organizarea şi progresia acestora sub formă de noduli în pereţii căilor aeriene mici, vaselor pulmonare, limfaticelor şi în interstiţiul alveolar conduce la dezvoltarea de chiste la nivelul parenchimului pulmonar. Determinările extrapulmonare includ angiomiolipoame renale şi limfangioleiomioame mediastinale, retroperitoneale sau pelvine. LAM poate fi sporadică sau asociată cu scleroza tuberoasă.

Deşi este o boală multisistemică, simptomele respiratorii predomină fiind reprezentate de dispnee progresivă de efort, fatigabilitate, dureri toracice, tuse, pneumotorax recurent şi chilotorax. HRCT evidenţiază chiste cu perete subţire cu distribuţie difuză pe întraga arie pulmonară (ocazional cu cruţarea vârfurilor pulmonare) (Figura 15). Mai rar se vizualizează îngroşare septală (prin obstrucţie limfatică), ground-glass sau condensări (reprezintă arii localizate de hemoragie pulmonară), opacităţi nodulare şi adenopatii hilare sau mediastinale.

Istoria naturală a LAM se caracterizează prin disfuncţie ventilatorie obstructivă progresivă, pneumotorax recurent şi efuziuni chiloase. Rata de declin a FEV1 este de 75-120 ml/an, similar pacienţilor cu deficit sever de alfa 1-antitripsina. Deşi pacienţii cu LAM au un prognostic incert, câteva studii retrospective estimează o supravieţuire la 10 ani de 71-90%, cu un număr semnificativ de pacienţi care au supravieţuit 20-30 de ani. Rapamicina (Sirolimus), un inhibitor al proliferării fibrelor musculare netede, este singura medicaţie ce a demonstrat eficienţă în reducerea declinului FEV1 şi creşterea calităţii vieţii. LAM are indicaţie de transplant pulmonar.

2. Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans (HCL)

Histiocitoză cu celule Langerhans cu determinare exclusiv pulmonară este o entitate rară (<5% din biopsiile efectuate pentru PID). Fiind asociată cu expunerea la fumul de ţigară în mai mult de 90% din cazuri face adesea obiectul diagnosticului diferenţial cu pneumopatiile interstiţiale asociate fumatului reprezentate de RB-ILD şi DIP. Histopatologic, leziunea caracteristică este reprezentată de celule Langerhans activate, organizate granulomatos şi asociate cu limfocite şi celule inflamatorii, în particular eozinofile şi macrofage.

HCL apare predominant la adulţii tineri, incidenţa maximă fiind între 20 şi 40 de ani. Majoritatea pacienţilor prezintă tuse cronică neproductivă şi dispnee. Pneumotoraxul este întâlnit la un sfert din pacienţi, putând fi recurent. Frecvent sunt prezente simptome constituţionale ce includ fatigabilitate, febră şi scădere ponderală. 5-15% din pacienţi asociază afectare multisistemică: osoasă (durere), hipotalamică (poliurie şi polidipsie), cutanată (rash), hepatică (disconfort abdomminal), adenopatii periferice.

Aspectul HRCT toracic se corelează cu stadiul bolii, variind de la micro-opacităţi nodulare peribronşice la chiste multiple de formă neregulată (Figura 16). HRCT seriate sugerează transformarea chistică a opacităţilor nodulare odată cu progresia bolii. Distribuţia leziunilor

reprezintă elementul cheie în diferenţierea de alte boli pulmonare chistice, în HCL având predilecţie pentru zonele superioare şi medio-pulmonare, cu cruţarea sinusurilor costodiafragmatice. Lavajul bronho-alveolar în care se identifică >5% celule Langerhans este înalt sugestiv pentru HCL. Celulele Langerhans se recunosc prin coloraţia specifică pentru proteina S-100 şi sunt CD1a pozitive.

Evoluţia bolii este foarte variabilă, de la rezoluţie completă până la progresie către insuficienţă respiratorie sau hipertensiune arterială pulmonară secundară. Oprirea fumatului duce la stabilizarea simptomelor la majoritatea pacienţilor. Corticoterapia sistemică sau chimioterapice (vinblastină, metotrexat, ciclofofamidă, etoposid, cladribină) au fost utilizate, deşi niciun tratament nu a fost confirmat ca fiind util şi nu au fost raportate studii terapeutice randomizate. Transplantul pulmonar este indicat în boala progresivă fără răspuns la tratamentele imunosupresoare. S-au descris cazuri de recidivă pe plămânul transplantat la până la 25% dintre pacienţi.

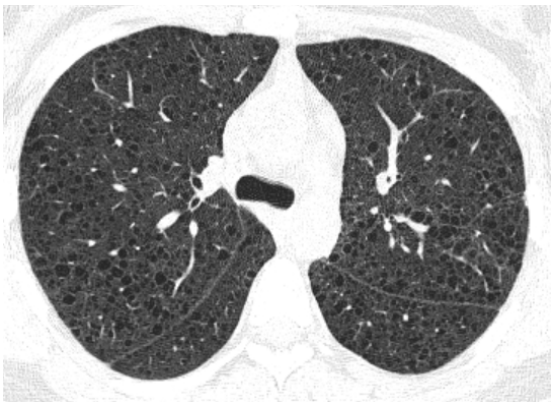


Figura 15. LAM



Figura 16. HCL

Entităţi cu histologie caracteristică

1. Proteinoza alveolară

Este o entitate rară caracterizată prin acumularea în exces de surfactant (material fosfolipoproteic) în spaţiile alveolare. În microscopia optică se identifică numeroase debriuri celulare şi corpusculi acelulari PAS-pozitivi (coloraţia periodic acid Schiff). Este o afecţiune intra-alveolară; structurile interstiţiale sunt normale, fără infiltraţie inflamatorie.

Sunt descrise trei forme: (1) *congenitală* (legată de mutaţii ale genelor surfactantului, mutaţii la nivelul receptorului GM-CSF sau de un defect al transportului membranar al aminoacizilor cationici); (2) *idiopatică* (singura formă asociată cu prezenţa anticorpilor anti GM-CSF, indicând faptul că este o tulburare autoimună); (3) *secundară* (în asociere cu afecţiuni maligne, infecţii, expunere la pulberi de siliciu, aluminiu şi substanţe chimice).

Proteinoza idiopatică constituie >90% din toate cazurile raportate. Are incidenţă maximă între 30 şi 50 ani, afectând mai frecvent bărbaţii (raportul bărbaţi/femei este de 3/1). Simptomatologia este nespecifică, frecvent pacienţii acuzând dispnee progresivă de efort şi tuse neproductivă sau tuse cu expectoraţie gelatinoasă. 1/3 din pacienţii sunt asimptomatici în pofida unor infiltrate alveolare extinse radiologic.

HRCT evidenţiază opacităţi de tip ground-glass distribuite omogen şi bine delimitate de parenchim normal ce generează un aspect geografic. Septurile intralobulare şi interlobulare sunt îngroşate cu aspect poligonal (“crazy paving”) (Figura 17). Lichidul de LBA are un aspect tipic opac sau lăptos (material lipoproteinaceu abundent) cu conţinut mare de macrofage care au fagocitat material PAS pozitiv.

În formele asimptomatice se recomandă monitorizarea pacientului, fiind descrise cazuri de remisiune spontană. Pentru formele moderate şi severe este indicat lavajul pulmonar total.

Transplantul pulmonar este indicat la pacienţii care nu răspund la lavajul terapeutic repetat. Alte tratamente aflate în curs de evaluare sunt: GM-CSF subcutanat, Rituximab, plasmafereză. Nu sunt indicate corticoterapia sistemică sau imunosupresoarele.

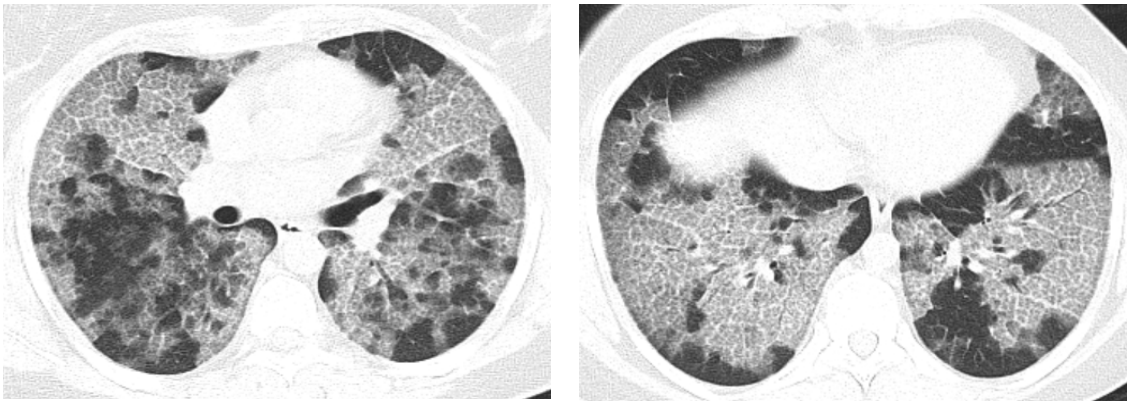


Figura 17. Proteioză alveolară.

2. Sarcoidoza pulmonară

Afectarea pulmonară este frecventă în sarcoidoză fiind întâlnită la aproximativ 90% din pacienţi şi contabilizând cea mai mare parte a morbidităţii şi a mortalităţii asociate bolii. Deşi majoritatea pacienţilor rămân stabili sau experimentează remisiune lentă în primul deceniu după diagnostic, până la 20% din pacienţi dezvoltă boală cronică cu evoluţie fibrozantă a leziunilor granulomatoase.

Sarcoidoza pulmonară este recunoscută pentru diversitatea imagistică prin care se poate manifesta (Tabelul 8), necesitând evaluarea unei liste lungi de diagnostice diferenţiale ce includ limfoamele, tuberculoza şi alte cauze de infiltrate pulmonare cronice.

Tabel 8. Spectrul HRCT al sarcoidozei pulmonare.

Aspecte tipice
Limfadenopatii: hilare, mediastinale (paratraheal dreapta), bilaterale, simetrice, bine delimitate
Noduli: micronoduli cu distribuţie perilimfatică (2-4 mm, bine delimitaţi, bilateral); macronoduli (>5 mm, cu tendinţă la confluare)
Determinare limfangitică: peribronhovascular, subpleural, interlobular
Modificări fibrotice: opacităţi reticulare, distrsiune arhitecturală, bronşiectazii de tracţiune, bronşiolectazii, reducerea volumelor pulmonare
Opacităţi perihilare bilaterale
Distribuţie predominant superioară şi medio-pulmonară a leziunilor parenchimatoase
Aspecte atipice
Limfadenopatie: unilaterală, izolată, la nivelul mediastinului anterior / posterior
Condensări parenchimatoase: opacităţi, conglomerate, noduli pulmonari solitari, opacităţi alveolare confluente
Opacităţi de tip ground-glass
Opacităţi liniare: îngroşarea septelor intralobulare / interlobulare
Modificări fibrochistice: chiste, bule, blepsuri, emfizem, microchiste în fagure de miere cu distribuţie la nivelul câmpurilor pulmonare superioare sau medio-pulmonar
Opacităţi miliare
Afectare bronşică: mozaicism, atelectazie
Afectare pleurală: pleurezie, chilotorax, hemotorax, pneumotorax, plăci pleurale, calcificări

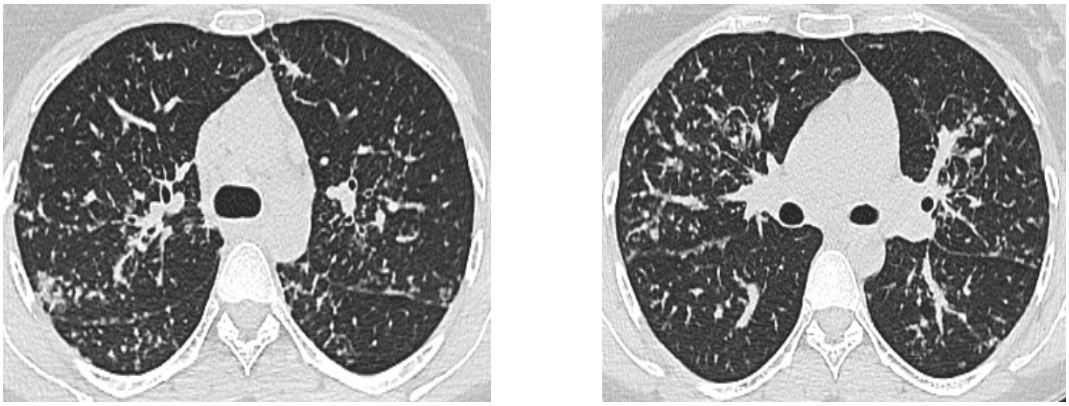


Figura 18. Micronoduli cu distribuţie perilimfatică. Reprezintă cel mai caracteristic aspect imagistic al sarcoidozei pulmonare. Micronodulii sunt localizaţi la nivelul axelor bronhovasculare, septelor interlobulare, fisurilor interlobare, zonelor subpleurale şi centrilobulare. Limfadenopatiile mediastinale, adesea bilaterale şi simetrice, sunt observate în 70-90% din cazuri, predominant în regiunile hilare, subcarinale şi paratraheal dreapta.

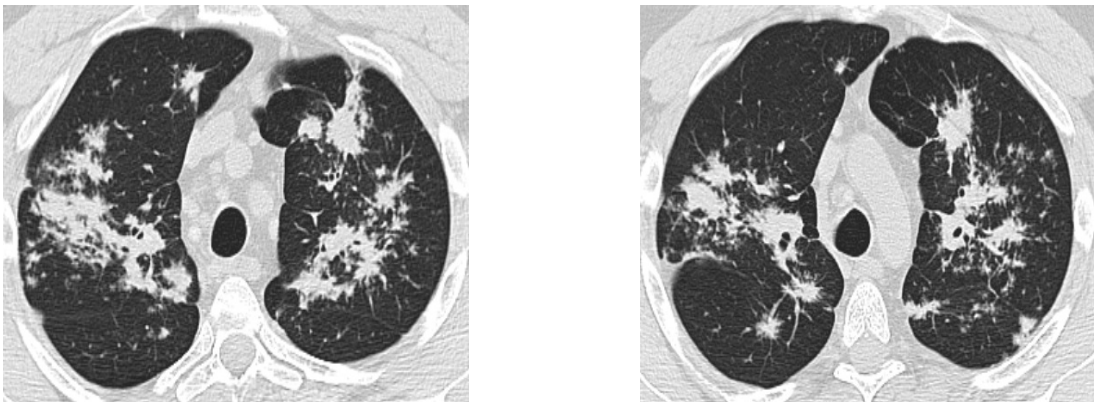


Figura 19. Macronoduli / condensări. Nodulii pot conflua rezultând opacităţi / macronoduli (1-3 cm în diametru) sau arii de condensare cu localizare predilectă la nivelul lobilor superiori și regiunilor perihilare.

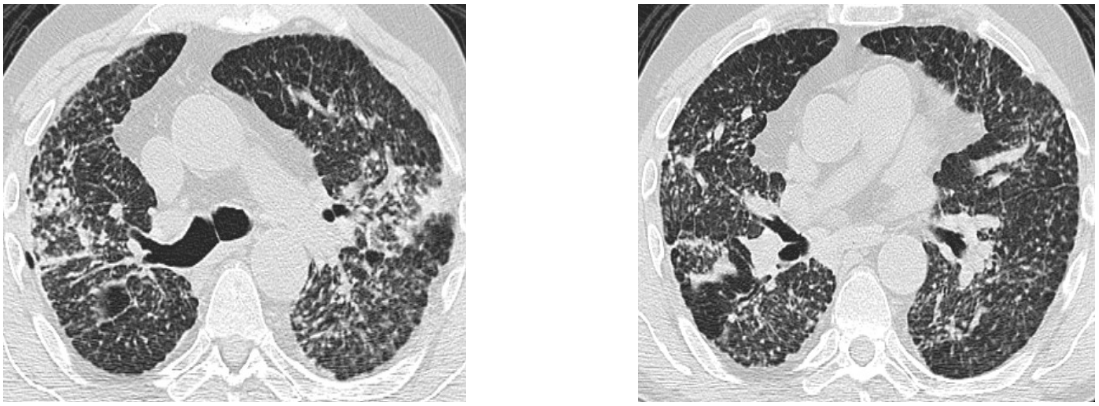


Figura 20. Modifcări fibrotice. Aproximativ 20% din pacienţi dezvoltă fibroză. Distribuţia leziunilor reflectă predilecţia sarcoidozei pentru lobii superiori şi regiunile perihilare. Reducerea volumelor pulmonare este frecventă la nivelul lobilor superiori, cu deplasarea posterioară şi superioară a hilurilor pulmonare. Modificările în fagure de miere interesează zonele pulmonare superioare şi mijlocii, cu cruţarea relativă a bazelor pulmonare.

În ciuda experienţei de peste 50 de ani de utilizare a corticosteroizilor orali, beneficiile acestora pe termen lung rămân neclare. Ghidurile internaţionale recomandă corticosteroizi orali la cazurile cu simptome severe sau progresive. Agenţii imunosupresori alternativi şi transplantul pulmonar rămân opţiuni pentru pacienţii cu boală severă. Reabilitarea pulmonară, oxigenoterapia şi îngrijirea paliativă pot fi adecvate pentru pacienţii cu fibroză pulmonară severă.

3. Pneumonita de hipersensibilitate (PH)

PH este un sindrom inflamator pulmonar generat de expunerea indivizilor susceptibili (genetic) la particule organice mici (sub 5 microni). Au fost identificaţi peste 200 de inductori potenţiali incluzând proteine sau glicoproteine (animale, plante, bacterii, protozoare, fungi, virusuri) sau compuşi chimici cu molecula mică.

PH a fost clasificată în trecut ca o boală ocupaţională deoarece majoritatea raportărilor aveau ca obiectiv locurile de muncă şi antigenele particulare acestora (plamânul de fermier, plamânul lucrătorului de ciuperci, plămânul viticultorului etc). Majoritatea acestor ocupaţii utilizează acum măsuri de protecţie care au redus semnificativ frecvenţa PH în aceste situaţii. Actual, antigenele domiciliare reprezintă principalul mediu de expunere la agenţi comuni.

Manifestarile clinice sunt variabile. Pacientii pot dezvolta simptome episodice respiratorii sau sistemice în relaţie temporală cu expunerea la antigene. Aceste cazuri sunt considerate acute în special dacă sunt asociate cu rezoluţie completă. Alţi pacienţi dezvoltă simptome respiratorii insidios pe parcursul a luni sau ani, cu sau fara simptome sistemice, cel mai probabil fiind expuşi continuu la doze mici de antigene sau au expunere recurentă.

Tabel 9. Formele clinice ale PH.

	Comportamentul clinic	Patternuri HRCT	Patternuri histopatologice
PH acută (inflamatorie) - *sindrom pseudogripal, sindrom febril, dispnee, tuse*	- Rezoluţie completă posibilă - Simptome în relaţie cu expunerea la antigene inductoare; se pot remite complet prin evitarea expunerii	- Opacităţi ground-glass, noduli centrilobulari, mozaicism, air-trapping, condensări (rar) (figura 21)	HP inflamatorie (celulară) – Infiltrat limfoplasmocitar / mononuclear (macrofagic) – Granuloame slab diferenţiate – Celule gigante multinucleate – NSIP celulară
PH cronică - *dispnee progresivă, tuse cronică, fatigabilitate, scădere ponderală, hipocratism*	- Reversibilitate limitată - Risc de progresie	- Fibroză peribronhovasculară, fagure de miere, distorsiune arhitecturală, mozaicism, air-trapping, noduli centrilobulari, cruţarea relativă a bazelor pulmonare (figura 22)	HP fibrotică – UIP – NSIP fibrotică – Pot fi prezente elemente inflamatorii suprapuse fondului fibrotic

Criteriile de diagnostic sunt: (1) istoric şi manifestări clinice de pneumopatie interstiţială difuză; (2) aspect imagistic sugestiv; (3) expunere la un agent recunoscut; (4) prezenţa de anticorpi (precipitine serice specifice); (5) alveolită limfocitară în lichidul de lavaj bronho-alveolar. Diagnosticul PH poate fi dificil, mai ales în forma cronică, datorită similarităţilor cu alte PID, în special cu FPI.

Principala intervenţie terapeutică este evitarea expunerii la antigene inductoare cunoscute sau oculte: perne, sisteme de ventilaţie, cuptoare, aparate de aer condiţionat, filtre, răcitoare evaporative, umidificatoare, dejecţii de păsări în medii exterioare (pervaze, grădini, curţi etc).

Corticoterapia sistemică reprezintă tratamentul farmacologic cel mai utilizat, fiind utilă pentru grăbirea remisiunii simptomelor şi pentru tratamentul pacienţilor intens simptomatici sau cu forme severe. Se iniţiază cu doze de prednison de 0.5 mg/kg (greutate corporală ideală), cu reducerea progresivă a dozelor până la 10 mg/zi pentru 3-6 luni. La pacienţii cu PH cronică, în special la cei cu evoluţie progresivă, poate fi considerată terapia imunosupresoare adiţională cu azatioprină, micofenolat, leflunomidă sau rituximab. Trebuie precizată indicaţia off-label a acestor agenţi datorită absenţei unor studii randomizate în acest context.

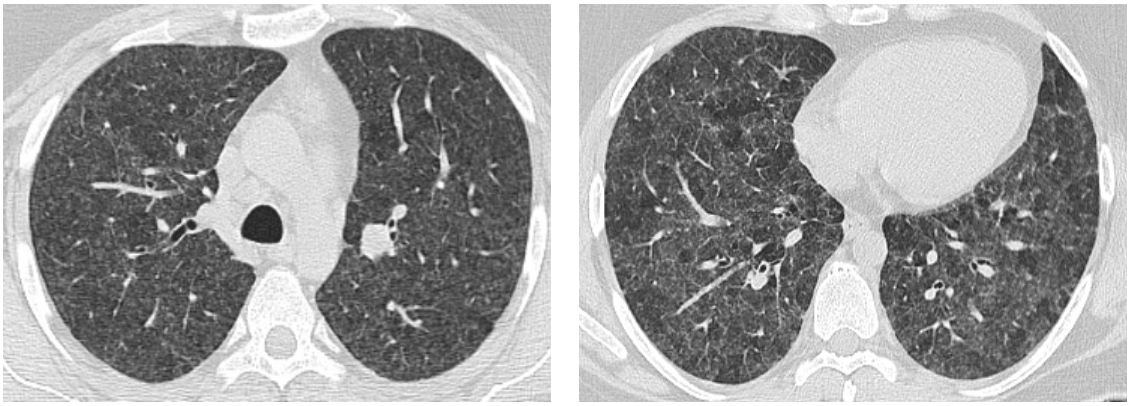


Figura 21. PH acută (pacient, 32 ani, cu expunere la porumbei).

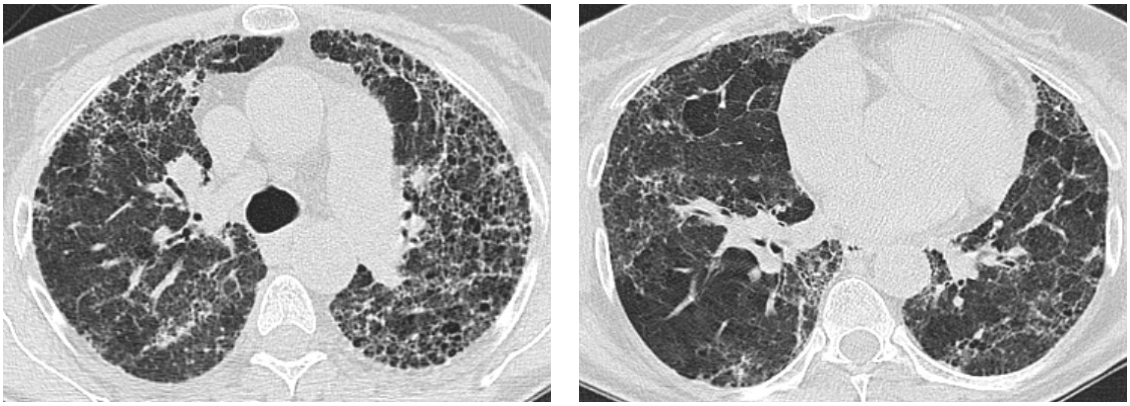


Figura 22. PH cronică (pacientă, 59 ani, cu expunere de lungă durată la antigene aviare).

Evaluarea funcţională pulmonară a PID

Evaluarea funcţională pulmonară reflectă cel mai precis severitatea morfologică a PID, fiind superioară evaluării imagistice sau a simptomatologiei. Astfel, reprezintă cea mai sensibilă metodă de cuantificare a severităţii bolii interstiţiale difuze la diagnostic. Totodată, evaluarea funcţională pulmonară oferă cea mai standardizată abordare pentru cuantificarea obiectivă a progresiei bolii.

1. Profile funcţionale tipice

Disfuncţia ventilatorie restrictivă în asociere cu scăderea DL_{CO} este caracteristică PID fibrozante. Scăderea DL_{CO} este frecvent semnificativ mai mare decât cea a volumelor pulmonare.

În absenţa coexistenţei HTP, nivelurile PaO_2 tind să fie pastrate până în stadiile avansate ale afectării interstiţiale datorită redistribuirii fluxului sanguin prin vasoconstricţie arterială hipoxemică către zonele bine ventilate. Pneumopatia în organizare poate prezenta hipoxemie disproporţionată datorită şuntului sanguin prin vasele dilatate de la nivelul ţesutului pulmonar condensat.

Utilizarea sindromului restrictiv ca biomarker funcţional pentru PID nu este nici suficient de sensibilă, dar nici suficient de specifică. În stadiile iniţiale ale PID volumele pulmonare şi DLco pot fi normale. Sindromul obstructiv se întâlneşte tipic în limfangioleiomiomatoză (LAM) şi histiocitoza cu celule Langerhans (HCL), fiind similar bolii aeriene intrinseci sau emfizemului secundar expunerii la fumul de ţigară. Disfuncţia ventilatorie mixtă este frecvent întâlnită în entităţile în care coexistă implicarea căilor aeriene incluzând sarcoidoza, pneumonita de hipersensibilitate (PH) şi plămânul reumatoid.

2. Şabloane funcţionale complexe

Deoarece în PID coexistă frecvent procese patologice diferite, aspectele funcţionale ale afectării pulmonare pot fi complexe. Acestă problematică se întâlneşte mai frecvent în trei scenarii specifice: asocierea emfizemului cu fibroza pulmonară, dezvoltarea HTP secundar afectării interstiţiale cronice fibrozante şi în mixtura de procese patologice caracteristică bolilor de ţesut conjunctiv (Tabelul 10).

Tabel 10. Şabloane funcţionale determinate de asocierea proceselor patologice.

Fibroză pulmonară Emfizem	– Volume pulmonare normale / disfuncţie ventilatorie restrictivă uşoară sau disfuncţie ventilatorie obstructivă; – Scădere disproporţionată a DL_{CO}/scădere severă a K_{CO}; – Frecvent hipoxemie în repauz sau la efort.
Fibroză pulmonară HTP	– Disfuncţie ventilatorie restrictivă; – Scădere disproporţionată a DL_{CO}, scădere severă a K_{CO}, raport CVF/DL_{CO} crescut; – Frecvent hipoxemie în repauz sau la efort.
Fibroză pulmonară Restricţie extra-parenchimatoasă	– Disfuncţie ventilatorie restrictivă (frecvent severă); – DLco mai puţin scăzut decât anticipat, Kco normal sau crescut; – Gradientul de presiune a oxigenului alveolar/arterial (P(A-a)O_2) poate fi normal.

Emfizemul asociat fibrozei pulmonare generează o scădere disproporţionată a DL_{CO} şi K_{CO}. Acelaşi profil se întâlneşte şi în dezvoltarea HTP în cadrul PID. În ambele scenarii, utilizarea exclusiv a volumelor spirometrice pentru stadializarea sau monitorizarea bolii interstiţiale poate fi înşelătoare, subliniind importanţa evaluării de rutina a DL_{CO}.

Interpretarea modificărilor funcţionale respiratorii este şi mai problematică în bolile de ţesut conjunctiv unde frecvent coexistă procese patologice la nivelul interstiţiului pulmonar, căilor aeriene, vascularizaţiei pulmonare, la nivelul pleurei şi a muşchilor respiratori. Combinaţia fibroză pulmonară şi HTP se poate dezvolta în orice boală de ţesut conjunctiv, fiind în special prevalentă în sclerodermia sistemică. În polimiozită/dermatomiozită afectarea funcţională complexă frecvent se dezvoltă prin coexistenţa pneumopatiei interstiţiale cu afectarea muşchilor respiratori.

3. Evaluarea severităţii bolii şi aprecierea prognosticului

Obiectivele evaluării funcţionale respiratorii sunt cuantificarea severităţii bolii la diagnostic şi detectarea progresiei bolii (Tabelul 11).

Tabel 11. Aspecte cheie în evaluarea funcţionala a PID.

– Nivelurile DL_{CO} reflectă cel mai adecvat severitatea morfologică
– Volumele pulmonare şi nivelurile PaO_2 se corelează slab cu severitatea morfologică
– DLco prezice cel mai bine mortalitatea
– Desaturarea <88% la 6MWT se asociază cu mortalitate crescută în FPI
– Testarea maximala de efort nu are rol în evaluarea de rutină a prognosticului

4. Monitorizarea progresiei bolii

Deşi valorile DL_{CO} au cea mai mare utilitate prognostică la momentul diagnosticului, progresia bolii este mai precis cuantificată prin determinarea seriată a CVF (Tabelul 12).

Tabelul 12. Aspecte cheie în monitorizarea funcţionala a PID.

- Declinul CVF prezice mortalitatea mai bine decât alţi parametrii funcţionali
- Progresia semnificativă a bolii este definită prin scăderea CVF ≥ 10% sau a DL_{CO} ≥ 15%
- Evaluarea ambiilor parametrii funcţionali FVC şi DL_{CO} îmbunătăţesc acurateţea monitorizării
- DL_{CO} este mai sensibil decât FVC în asocierea emfizeum - fibroză pulmonară
- Variabilitatea legată de măsurare este o cauză de declin aparent în bolile lent evolutive
- Testarea maximală de efort şi 6MWT nu au rol în evaluarea de rutină a progresiei PID

Lavajul bronho-alveolar în evaluarea PID

Analiza lichidului de lavaj bronho-alveolar (LBA) reprezintă o parte integrantă al algoritmului diagnostic al PID, putând contura diagnosticul cu sensibilitate şi specificitate mare. Identificarea patternului inflamator permite reducerea diagnosticelor diferenţiale (Tabelul 13). Chiar în situaţiile în care LBA este nondiagnostic, rezultatele pot fi inconsistente cu diagnosticul suspectat, atenţia fiind astfel mutată către investigaţii suplimentare.

Integrarea datelor clinice şi imagistice bolii la momentul efectuării LBA, precum şi a statusului fumatului şi a istoricului expunerilor ocupaţionale sau de mediu, este crucială pentru interpretarea adecvată a analizei lichidului de LBA.

Tabel 13. Boli asociate cu creşterea proporţiei tipurilor celulare în LBA.

Pattern celular limfocitic > 15% limfocite	Pattern celular eozinofilic > 1% eozinofile	Pattern celular neutrofilic > 15% neutrofile
• Sarcoidoza • Pneumopatia interstiţială nespecifică (NSIP) • Pneumonita de hipersensibilitate (PH) • Alveolita medicamentoasă • Colagenoze • Pneumonita de iradiere • Pneumonita criptogenică în organizare (COP) • Boli limfoproliferative	• Pneumonia eozinofilică • Pneumonita medicamentoasă • Transplant măduvă osoasă • Sindromul Churg-Strauss • Astm, bronşită • Infecţii (Pneumocystis, bacterii, virusuri, helminţi) • Aspergiloza bronhopulmonară alergică • Boala Hodgkin	• Colagenoze • Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) • Pneumonia de aspiraţie • Infecţii: bacteriane, fungice • Bronşita • Azbestoza • Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) • Leziune alveolară difuză (DAD)
Patternuri celulare ce sugerează entităţi interstiţiale specifice:		
• Limfocitoza ≥25% - boli granulomatoase (sarcoidoză, pneumonită de hipersensibilitate), NSIP celulară, toxicitate medicamentoasă, pneumopatie interstiţială limfocitară, pneumopatie criptogenică în organizare. • Limfocitoza >50% - pneumonită de hipersensibilitate, NSIP celulară. • CD4/CD8 >4 - înalt specific pentru sarcoidoză în absenţa creşterii proporţiei altor celule inflamatorii. • Eozinofilia >25% - pneumonia eozinofilică acută sau cronică. Pneumoniile eozinofilice se asociază cu o creştere eozinofilică proeminentă. Eozinofilia LBA asociată cu condensări periferice susţine diagnosticul de pneumonie eozinofilică idiopatică sau indusă medicamentos • Neutrofilia >50% - injurie pulmonară acută, exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice (AE-FPI). • >5% celule Langerhans (CD1a pozitive) - histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans (HCL). • lichid opac sau lăptos şi prezenţa de macrofage cu material PAS pozitiv - proteinoză alveolară.		

Profilul citologic întâlnit în fibroza pulmonară idiopatică se caracterizează prin neutrofilie moderată (10-30%) la 70-90% din pacienţi, ce poate asocia eozinofilie (40-60% din pacienţi). Adiţional, la 10-20% din pacienţi, există o limfocitoză moderată.

Citologia LBA nu face parte din evaluarea diagnostică de rutină a pacienţilor cu suspiciune de fibroză pulmonară idiopatică, cea mai importantă utilitate fiind excluderea pneumonitei de hipersensibilitate cronice, sugerată de depistarea unei limfocitoze izolate şi semnificative (>40%).

Bibliografie:

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med, 2018.
2. Steven D Nathan, A Whitney Brown, Christopher S King. *Guide to Clinical Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Adis; 1st ed. 2016 edition.
3. Trăilă Daniel. Predictori clinici în diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice. Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş" din Timişoara. Editura Victor Babeş 2017.
4. Nakamura**,** Hiroyuki**,** Aoshiba, Kazutetsu. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. *Advances in Diagnostic Tools and Disease Management*. Springer Japan 2016.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med, 2013.
6. Robert P. Baughman, Roland M. du Bois. *Diffuse Lung Disease. A Practical Approach.* Springer-Verlag New York 2012.
7. Strâmbu I, Tudorache V. *Ghid de diagnostic şi tratament al pneumopatiilor interstiţiale difuze.* Societatea Română de Pneumologie, Bucureşti 2015.
8. U. Costabel, R.M. du Bois, J.J. Egan. *Diffuse Parenchymal Lung Disease*. Progress in Respiratory Research, Vol. 36, 2007.

27. DETERMINĂRI PULMONARE ÎN COLAGENOZE

Nicoleta Bertici

Colagenozele reunesc un ansamblu divers de boli autoimune ale ţesutului conjunctiv. Acest ţesut are rol structural şi este ubicuitar prezent (în oase, piele dar şi în organele interne), fiind alcătuit din două proteine majore, colagenul şi elastina. Cauzele apariţiei autoagresiunii cronice faţă de aceste proteine structurale nu sunt cunoscute, iar terapiile actuale nu sunt curative. Sunt descrise în prezent peste 80 de boli autoimune, 100 de tipuri de artrită, 200 de afecţiuni ale ţesutului conjunctiv şi 3.000 de boli de piele. Dintre aceste colagenoze afectarea pulmonară este mai frecventă în poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic şi sclerodermie (mai rar în dermatomiozită, poliartrită nodoasă, spondilită ankilozantă etc).

Poliartrita reumatoidă

1. Definiţie

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatorie cronică cu patogenie autoimună, caracterizată printr-o artropatie cu evoluţie deformantă şi distructivă, asociată cu manifestări sistemice multiple. Cauza exactă a PR nu este cunoscută, dar apariţia bolii se pare a fi rezultatul interacţiunii între susceptibilitatea genetică şi triggeri din mediul înconjurator.

2. Incidenţa şi prevalenţa

PR este una dintre cele mai frecvente tulburări autoimune, care afectează aproximativ 1-2% din populaţia din întreaga lume. În România sunt estimate 200.000 de cazuri. Prevalenţa globală a bolii la pacienţii cu vârste cuprinse între 5 şi 100 de ani a fost estimată a fi 0,24%, fiind de aproximativ 2 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, cu incidenţa maximă între 35-50 ani.

3. Tablou clinic

PR este caracterizată prin leziuni progresive ale articulaţiilor şi cu diverse manifestări peri şi extra-articulare. PR poate afecta orice articulaţie, dar se găseşte de obicei în articulaţiile metacarpofalangiene proximale, interfalangiene şi metatarsofalangiene, precum şi la încheieturi şi genunchi. Afectarea articulară şi periarticulară se caracterizează prin tumefacţia articulaţiilor şi sensibilitatea la palpare, cu rigiditate dimineaţa şi limitarea mişcării în articulaţiile implicate. Caracteristic este apariţia insidioasă a durerii cu tumefacţia simetrică a articulaţiilor mici. Deşi orice articulaţie poate fi afectată, articulaţiile distale interfalangiene, sacroiliace şi coloana vertebrală lombară sunt rareori implicate. Simptomele clinice sunt cel mai evidente dimineaţa, când apare rigiditate la nivelul şi în jurul articulaţiilor, care durează cel puţin o oră, această caracteristică fiind tipică de PR. Este un semn subiectiv şi pacientul trebuie să fie atent informat cu privire la diferenţa dintre durere şi rigiditate.

Durerea, oboseala şi deformările asociate poliartritei reumatoide au ca rezultat o reducere semnificativă a calităţii vieţii. Astenia severă, scăderea în greutate, dispneea etc., sunt semne clinice frecvente care pot fi asociate cu manifestări extra-articulare (Tabelul 1). Astfel, pot apărea manifestări oculare (irită, iridociclită, sclerită, scleromalacia perforans, cherato-conjunctivită), manifestări renale (glomerulonefrită mezangială/membranoasă, frecvent fără expresie clinică, amiloidoza renală cu evoluţie îndelungată, afectare iatrogenă în cadrul tratamentului de fond cu săruri de aur, D-penicilamină, ciclosporină, AINS), manifestări cardiace (pericardită, tulburări de conducere, valvulopatii) şi afectarea vasculară (sindrom Raynaud, vasculită reumatoidă, afectarea vasa nervosum - polinevrită senzitivo-motorie paralizantă la membrele inferioare), poliadenopatia

(în vecinătatea articulaţiilor afectate ganglionii sunt hipertrofiaţi reactiv şi regresează în perioadele de remisiune), manifestări musculare (miozită de cauză inflamatorie, atrofii în vecinătatea articulaţiilor afectate induse de repausul articular prelungit, unele medicamente cum sunt cortizonul, antimalaricele).

Tabel 1. Principalele manifestări pleuro-pulmonare în PR.

1. Pleurezia	• uni sau bilaterală, mai frecventă la bărbaţi şi în PR veche; • lichidul pleural este un exudat serocitrin limpede, cu FR şi LDH crescute, complement şi glucoză scăzute; • evoluţie favorabilă sub tratament cu prednisone.
2. Nodulii reumatoizi pulmonari	• sunt opacităţi macro-nodulare unice sau multiple; • asimptomatici; • se pot suprainfecta sau rupe în pleură provocând pneumotorax; • sindrom Caplan: noduli reumatoizi la bolnavi cu PR expuşi la siliciu.
3. Pneumopatia interstiţială difuză (PID) +/- rar vasculopatie-hipertensiune pulmonară	• clinic se manifestă prin dispnee inspiratorie progresivă, tuse; • generează disfuncţie respiratorie restrictivă prin bloc alveolo-capilar; • radiologic/CT: aspect reticulo-nodular până la fagure de miere în bazele pulmonare.

Uneori afectarea pulmonară poate fi indusă şi iatrogen ca urmare a tratamentului PR (de exemplu, Metotrexatul poate induce fibroză şi pancitopenie cu suprainfecţie). Aproximativ 30% până la 40% dintre pacienţii cu PR prezintă alterare funcţională respiratorie. Severitatea afectării pulmonare nu este asociată cu simptomele reumatologice sau cu durata bolii, dar reduce rata de supravieţuire (la pacienţii cu PR şi PID secundară prognosticul este similar cu cel al pacienţilor cu PID idiopatică). Cu toate că PR este mai frecventă la femei, afectarea pulmonară apare mai frecvent la bărbaţii cu boală reumatoidă cronică, factor reumatoid pozitiv şi noduli subcutanaţi. Implicarea pleurală, de obicei asimptomatică, este cea mai frecventă manifestare a bolii pulmonare în PR şi poate apărea concomitent cu nodulii pulmonari sau boala interstiţială. Caracteristicile clinice şi evoluţia fibrozei pulmonare în PR sunt similare cu cele ale fibrozei pulmonare idiopatice.

4. Explorări paraclinice

Probele biologice relevă tipic un sindrom inflamator cronic cu creşterea VSH (în pusee) şi a proteinei C reactive (cel mai fidel test de inflamaţie în PR), uneori prezenţa factorului reumatoid (FR) şi a anticorpilor anti-CCP (peptid ciclic citrulinat). Hemoleucograma relevă adesea anemie normocromă normocitară (prin inflamaţie cronică sau inhibiţie medulară), anemie hipocromă microcitară feriprivă sau anemie hemolitică în forme severe de PR.

Radiografia articulară relevă eroziuni osteo-articulare şi/sau osteopenie articulară. Radiografia pulmonară/CT torace poate decela PID, noduli reumatoizi şi pleurezie. Ecografia articulară este utilă pentru a evalua sinovita şi eroziunile osoase. Spirometria este utilă pentru a monitoriza posibila disfuncţie ventilatorie restrictivă, iar efectuarea DL_{CO} este necesară pentru a cuantifica alterarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară. În anumite situaţii sunt necesare investigaţii complexe de tip RMN, scintigrafie, ecocardiografie, cateterism cardiac etc.

5. Criterii de diagnostic a PR

Afectarea poliarticulară şi valorile anormale ale testelor inflamatorii sistemice sunt cele mai tipice caracteristici care sugereaza PR, dar un diagnostic de certitudine este adesea dificil.

Tabel 2. Diagnosticul pozitiv al PR pe baza criteriilor ACR (American College of Rheumatology) din 1987.

Nr.	Criteriu	Interpretare criterii PR
1.	Redoare matinală cu durată de o oră sau mai mult, înainte de îmbunătățirea maximală.	**Certă**: 4 criterii. **Probabilă**: 3 criterii. **Posibilă**: 2 criterii.
2.	Artrită a 3 sau mai multe arii articulare cu durată de 6 săptămâni.	
3.	Artrită a articulațiilor IFP, MCF cu durată de 5 săptămâni.	
4.	Artrită simetrică.	
5.	Noduli subcutanați.	
6.	Test pozitiv pentru factorul reumatoid.	
7.	Eroziuni radiografice și/sau osteopenie articulară la mâini și/sau articulațiile pumnilor.	

Criteriile ACR inițiale au fost stabilite pentru diagnosticul pacienţilor cu PR constituită, dar ele sunt mai puţin sensibile şi specifice pentru PR precoce. În 2010 au fost stipulate noi criterii ACR/EULAR de clasificare a PR care țin cont de afectarea articulară, serologie (prezența și titrul FR și Ac anti-CCP), durata sinovitei (sub sau peste 6 săptămâni) și reactanții de fază acută (VSH, PCR). Evaluarea activităţii PR se realizează prin calcularea unui indice numit scorul activităţii bolii (DAS - disease activity score), folosit actualmente în toate studiile clinice, precum şi în practica curentă, pentru evaluarea eficienţei terapiei remisive utilizate în această boală.

6. Diagnostic diferențial PR/colagenoze

Tabel 3. Principalele afecțiuni care necesită a fi considerate în diagnosticul diferențial al PR.

Diagnostic diferențial	Caracteristici
LES (lupus eritematos sistemic): sindrom reumatoid identic	- febră mare; - erupție "în fluture"; - poliserozită; - atingere renală; - leucopenie; - Ac-ANA, celule lupice cu titru mare; - Ac. anti ADN dublu catenar – specifici.
Reumatismul articular acut	- antecedente de angină streptococică; - artrită migratorie; - afectare de articulații mari; - semne de cardită, coree, eritem marginat, modificări EKG; - titrul ASLO ridicat.
Poliartrita psoriazică	- leziuni psoriazice cutanate și unghiale; - afectare preferențială de IFD; - liză osoasă importantă: radiologic aspect de "toc în călimară".
Guta cronică poliarticulară	- atacuri de gută în antecedente; - tofi gutoși; - hiperuricemie; - test terapeutic la colchicină pozitiv.
Spondilita anchilozantă – forma periferică	- afectare articulară asimetrică; - preferință pentru articulațiile mari, membre inferioare: - HLA B27 pozitiv; - sacroileită bilaterală - criteriu obligatoriu.

Artrite reactive	- antecedente de uretrită şi diaree; - artrită de articulaţii mari; - preferinţă pentru membrele inferioare; - se asociază cu conjunctivită şi uretrită.
Polimialgia reumatică	- boală a vârstnicilor; - febră; - impotenţă funcţională în centuri; - VSH > 100 mm/oră; - răspunde la doze mari de cortizon.
Osteoartopatia hipertrofică pneumică	- apare în neoplasmul bronhopulmonar, supuraţii pulmonare; - poliartrită asemănătoare cu PR; - hipocratism digital; - periostită osifiantă a oaselor lungi din vecinătatea articulaţiilor afectate.
Alte afecţiuni: artrita TBC, artrite virale/artrite septice, neoplazii - limfoame, leucemii, consum de contraceptive orale, hipo/hipertiroidia, fibromialgia, periartrita calcifiantă, pseudoguta, artropatia hemofilică.	

7. Tratamentul

Într-o colagenoză tratamentul este complex şi interdisciplinar, adaptat severităţii bolii, complicaţiilor şi patologiilor frecvent asociate. Acesta cuprinde: regimul igieno-dietetic, tratamentul medicamentos, tratamentul ortopedic şi chirurgical, kinetoterapie, fizioterapie, electroterapie, precum şi terapia ocupaţională.

Regimul igieno-dietetic în general recomandă evitarea poziţiilor vicioase, regim bogat în vitamine, oligoelemente, acizi graşi polinesaturaţi omega-3, omega-6, restricţie de sare (cortizon, AINS), repaus în perioada puseelor acute în poziţie funcţională pentru diminuarea durerilor articulare şi combaterea contracturii musculare, combaterea infecţiilor, evitarea frigului şi a umezelii.

Tratamentul medicamentos este complex, cu asocieri multiple (Tabelul 4).

Tabel 4. Principalele clase terapeutice utilizate în PR/colagenoze.

Medicamente cu acţiune rapidă, de scurtă durată	- AINS, analgezice; - Corticosteroizi administraţi local sau general.	Reacţii adverse: • Digestive; • Renale; • Cardiovasculare, etc. Factori de risc: vârsta înaintată, istoric de ulcer (± H. pylori), utilizare concomitentă de cortizon şi anticoagulante, trombocitopenie/anomalii plachetare, sarcina, insuficienţa cardiacă/ ciroza/insuficienţa renală, astm/polipoză nazală, alergii etc.
Medicamente cu acţiune lentă, ce pot induce remisiunea – tratament de fond /remisiv al PR	- Antimalarice de sinteză; - Săruri de aur; - D-penicilamina; - Salazopirina; - Metotrexat; - Leflunomid; - Ciclofosfamida; - Azatioprina; - Ciclosporina A.	
Terapia biologică	- Anticorpi anti-TNF-α: • Infliximab (Remicade); • Adalimumab (Humira); • Etanercept (Enbrel). - Anticorpi anti-IL1 – Anakinra; - Anticorpi anti-CD20 – Rituximab; - Anticorpi anti IL6 – Tocilizumab; - Anti T activatori – Abatacept.	

8. Evolutie, complicatii si prognostic

Evoluția PR este cronică, variată, cu pusee de acutizare şi remisiuni. În majoritatea cazurilor boala este severă, progresivă şi autoîntreţinută.

Complicaţiile frecvente în PR sunt infecţiile (prin depresie imună), moartea subită (luxaţia atlanto-axială), amiloidoza renală, complicaţii vasculitice şi cele induse de tratament.

Elemente de prognostic prost sunt prezența nodulilor reumatoizi (la aproximativ 25% din cazuri), vârsta tânără la debut, durata lungă a bolii, multiple leziuni articulare, nevoia de spitalizare, afectarea altor organe.

Răspunsul pozitiv la tratament indică un prognostic mai bun. Speranța de viață a pacienților cu PR este redusă cu 5 până la 10 ani. Persoanele netratate au de două ori mai multe șanse de deces în comparație cu persoanele neafectate de aceeași vârstă. Cauzele frecvente de deces sunt boala cardiovasculară (o treime până la o jumătate din decese) și infecțiile (care sunt asociate cu aproximativ un sfert din decese). De asemenea, este cunoscut faptul că PR este asociată cu riscuri mai mari pentru limfom, anemie, osteoporoză și depresie.

Lupusul eritematos sistemic

1. Definiție

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală cronică autoimună, multisistemică și heterogenă din punct de vedere clinic, caracterizată prin apariția autoanticorpilor împotriva antigenelor nucleare. Anticorpii antinucleari sunt pozitivi la mai mult de 90% dintre pacienții cu LES, dar nu prezintă specificitate. Etiopatogenic sunt posibil implicați factorii genetici și o susceptibilitate individuală la factorii de mediu (expunerea la soare, medicamente, infecții precum virusul Epstein-Barr).

2. Epidemiologie

Prevalența estimată este de 1 la 1000 locuitori, cu un raport femei/bărbați de 10/1, cu predilecție pentru femeile tinere aflate în perioada fertilă, rasa neagră și asiatici.

3. Tablou clinic

Alături de simptome nespecifice ca oboseală, scădere în greutate și febră, înalt sugestiv este rashul malar (eritem în formă de fluture la nivelul nasului și obrajilor) și artrita. Pe măsură ce LES avansează poate cauza nefrită, afectare neurologică, cardiovasculară (sindrom Raynaud, valvulopatii, pericardită, miocardită), hematologică (anemie și trombocitopenie), gastrointestinală și pulmonară.

LES este cea mai frecvantă patologie a țesutului conjunctiv care determină afectare pulmonară. Pleurezia este cea mai comună formă de afectare pulmonară în LES, descrisă la 30% - 50% dintre pacienți. Revărsatul pleural este de obicei în cantitate mică, uni sau bilateral, cu caracter de exudat. Pneumonita acută se manifestă prin dispnee, tuse, febră, hemoptizie, fiind dificil de diferențiat de o embolie sau o infecție, având mortalitate destul de ridicată. Pneumonita cronică sau fibroza interstițială necesită evaluare atentă radiologică prin HRCT și functională (DL_{CO}). Bronșiolita obliterantă cu pneumonită (BOOP) raspunde la corticoterapie, însa este dificil de diagnosticat, uneori necesitând biopsie. Hemoragia alveolară, deși rară, este asociată cu sindromul antifosfolipidic și are o mortalitate ridicată. Hipertensiunea pulmonară este adesea însoțită de sindromul Raynaud. Embolia pulmonară poate fi, de asemenea, asociată cu sindromul antifosfolipidic. Infecțiile pulmonare sunt cauzate de anomaliile imune, dar și de terapia cortizonică și imunosupresoare. Cele mai frecvente infecții întâlnite în LES sunt tuberculoza și infecția cu *Pneumocystis carinii*. Shrinking lung syndrome este o tulburare ventilatorie restrictivă probabil prin disfuncția diafragmului, avand o evoluție îndelungata.

4. Investigații paraclinice

Sunt necesare probele uzuale de laborator, respectiv hemoleucograma (anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie), testele de coagulare și de inflamație (VSH-ul crescut caracterizează boala activă), probele renale (uree, creatinină, analize de urină etc.), dar și teste imunologice speciale (Tabelul 5). În funcție de organele afectate vor fi necesare radiografie toracică/HRCT, spirometrie, DL_{CO}, ecocardiografie, cateterism cardiac etc.

Tabel 5. Teste imunologice în LES.

- Ac ANA sunt prezenți la 90% dintre pacienți; nespecifici; în scop diagnostic.
- Ac anti AND dublu catenar sunt specifici, se asociază cu nefrita.
- Ac anti Sm sunt specifici, necorelați cu activitatea bolii.
- Ac anti RNP sunt nespecifici, asociați cu sindromul Raynaud, HTP, artrita.
- Ac anti Ro, La sunt nespecifici, în LES neonatal, asociat cu manifestari cutanate, sd. Sicca.
- Ac anti proteina P ribozomală sunt specifici, în afectarea SNC, psihoză.
- Ac anti histone în lupusul medicamentos, sunt nespecifici.
- Complementul hemolitic CH50 și C3 scăzute.
- Ac anti-fosfolipidici.

5. Diagnostic pozitiv

Deoarece LES prezintă polimorfism clinic și paraclinic a fost necesară apariția unor criterii de clasificare (ACR/EULAR 2018 – Tabelul 6). Pacienții cu LES trebuie să însumeze cel puțin 10 puncte și toți pacienții trebuie să aibă un titru seric al anticorpilor antinucleari (ANA) de minimum 1:80 (celule HEp2). Dacă pacienții prezintă mai multe criterii dintr-un singur domeniu se va lua în calcul doar criteriul cel mai bine punctat.

6. Diagnostic diferențial – vezi Tabelul 4.

7. Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția este ondulantă cu perioade de remisiune și exacerbări. Complicațiile apar ca rezultat al bolii sau al terapiilor utilizate. LES este considerat factor de risc cu impact major în apariția infarctului miocardic. Corticoterapia în doză mare poate cauza infecții (cauza importantă de morbiditate și mortalitate), diabet zaharat, psihoză, osteoporoză, cataractă, sd. Cushing, dislipidemii. Diagnosticarea precoce și terapiile moderne au îmbunătățit semnificativ prognosticul pe termen lung în LES, dar acesta continuă să aibă un risc semnificativ de morbiditate și mortalitate.

8. Tratament

Obiectivele tratamentului în LES sunt managemantul episoadelor acute amenințătoare de viață, reducerea riscului de acutizare în perioadele relativ stabile, îmbunătățirea calitații vieții și minimalizarea efectelor adverse terapeutice. Antiinflamatoarele nesteroidiene și hidroxiclorochina sunt folosite în formele mai ușoare ale bolii, corticoterapia și terapia imunosupresivă sunt rezervate formelor cu afectarea organelor vitale, iar anticorpii monoclonali anti CD20 sunt utilizați la pacienții cu forme severe, rezistente la terapia convențională.

Tabel 6. Criteriile ACR/EULAR 2018 pentru LES.

Clinic	**Manifestare**	**Puncte**
Constituționale	Febra	2
Cutanate	Alopecie	2
	Ulcerații bucale	2
	Leziuni subacute: rash discoid	4
	Leziuni acute lupice	6
Artrita	Sinovită sau sensibilitate a minimum 2 articulații și ≥ 30min redoare matinală	6
Neurologic	Delir	2
	Psihoză	3
	Convulsii	5
Serozite	Lichid pleural sau pericardic	5
	Pericardită acută	6
Hematologic	Leucopenie	3
	Trombocitopenie	4
	Hemoliză autoimună	4
Renal	Proteinurie > 0,5g/24h	4
	Nefrită lupică clasa II sau V	8
	Nefrită lupică clasa III sau IV	10
Imunologic		
Ac antifosfolipidici	Anticardiolipina IgG >40 GPL	2
	Anti β2GP1 IgG >40U	2
	Anticoagulant lupic	2
Complement	C3 **sau** C4 scăzut	3
	C3 **și** C4 scăzut	4
Ac înalt specifici	Ac anti-dsADN	6
	Ac anti Smith	6

Sclerodermia

1. Definiţie

Boală autoimună a țesutului conjunctiv caracterizată prin vasculopatia vaselor mici, producția de autoanticorpi și depunerea excesivă de colagen în piele și în organele interne.

2. Incidenţa şi prevalenţa

Incidența variază între 3,5 și 16 la milion, fiind mai mare la caucazieni. Prevalența este de 150 – 300 cazuri/milion, raportul pe sexe feminin/masculin este 3-20 la 1, iar vârsta de maximă incidență este între 25–55 ani. La nivel mondial există 2,5 milioane de persoane cu sclerodermie.

3. Tablou clinic

Manifestările clinice sunt determinate de afectarea vasculară și fibroza tisulară extinsă, principalele leziuni implicând pielea și organele interne (plămân, tub digestiv, cord și rinichi).

Debutul este frecvent cu fenomen Raynaud, parestezii, edeme şi leziuni la nivelul mâinilor, poliartralgii, polimiozita (sclerodermatomiozita), disfagia; uneori debutul poate fi visceral (mai rar, dar cu prognostic prost). Afectarea pulmonară este sugerată de apariţia unei dispneei progresiv agravată de tip inspirator, constricţie toracică, tuse, uneori hemoptizie, astenie, intoleranţă la efort etc (Tabelul 7).

Prezenţa PID şi/sau a HTAP într-o sclerodermie agravează evoluţia şi prognosticul bolii (Tabelul 8 cu criteriile de diagnostic, prognostic). Pe lângă terapia imuosupresoare, când este prezentă hipertensiunea pulmonara şi/sau ulcere digitale active este recomandată şi terapia specifică vasodilatatoare cu antagonişti de receptori de endotelină (bosentan, macitentan). În cazurile severe, când este prezentă insuficienţa cronică cardio-respiratorie se impun măsuri complexe de susţinere cardiacă (diuretice, tonicardiac, blocant de calciu, antiagregant/anticoagulant etc) şi respiratorie (O2 terapie de lungă durată la domiciliu, mucolitice etc).

Tabel 7. Afectarea pulmonară în sclerodermie.

Afectare pulmonară tipică/frecventă - locul II, după tubul digestiv, cauzatoare de deces:	Alte posibile determinări pulmonare
1. Pneumopatia interstiţială difuză (PID) 2. Hipertensiunea pulmonară (HTAP)	1. Pneumonii de aspiraţie 2. Hemoragii pulmonare – telangiectazii! 3. BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) 4. Pleurezii 5. Pneumotorax

Tabel 8. Criterii de diagnostic si prognostic in sclerodermie/2013 American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR).

Criteriu		**Scor**
Îngroşarea pielii degetelor ambelor mâini care se extinde în apropierea articulațiilor metacarpofangaliene (prezența acestui criteriu este un criteriu suficient pentru clasificare).		9
Ingrosarea pielii degetelor (se notează doar scorul mai mare).	Edeme ale degetelor.	2
	Sclerodactilie (distal de articulațiile metacarpofalangiene, dar proximale pentru articulațiile proximale interfalangiene).	4
Leziuni ale degetelor (se notează doar scorul mai mare).	Ulcere digitale.	2
	Cicatrici la degete.	3
Telangectazii.		2
Alterări ale capilarelor unghiilor.		2
Pneumopatie interstițială difuză (PID) și/sau hipertensiune pulmonară (HTAP) - scor maxim 2.	PID	2
	HTAP	2
Fenomen Raynaud.		3
Prezența autoanticorpilor specifici sclerodermiei - (scorul maxim este de 3).	Ac anticentromer.	3
	Ac antitopoizomerază I.	3
	Ac antiRNA polimerază III.	3

Pacienții cu un scor total egal sau mai mare de 9 sunt diagnosticați cert cu sclerodermie.

De reţinut:

- Colagenozele necesită diagnostic şi monitorizare interdisciplinară.
- Realizarea remisiunii bolii, prevenţia distrucţiilor osteo-articulare şi a determinărilor sistemice sunt obiectivele tratamentului.
- Terapia este complexă, inclusiv biologică, dar nu are viză curativă.
- Plămânii sunt frecvent afectați, atat direct cât și prin complicaţiile induse terapeutic.
- Prognosticul este negativ când este prezentă afectarea respiratorie.

Bibliografie:

1. Allan Gibofsky, MD, JD, FACP, FCLM; Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis Am J Manag Care, 2014; 20: S128-S135.
2. Eunice J. Kim, MD, Harold R. Collard, MD, FCCP, and Talmadge E. King, Jr, MD, FCCP; Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease, 2009 Nov; 136(5): 1397–1405.
3. https://www.arthritis.org/.
4. Wasserman AM (December 2011). "Diagnosis and management of rheumatoid arthritis". American Family Physician. 84 (11): 1245–52. PMID 22150658.
5. Manson J., Rahman A., “Systemic lupus erythematosus”, PubMed, 2006.
6. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. “2019 update of EULAR recommendations for the management of sistemic lupus erythematosus”, 28.03.2019.
7. Almoundi O., Attar S., “Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus:Association with disease activity”, Respirology, 2015.
8. Quismorio F., Torralba K., “Clinical application of serologic tests, serum protein abnormalities and other clinical tests in SLE”, Dubois’ Lupus Erythematosus and related Syndromes, 8th edition, Elsevier 2012.
9. www.scleroderma.org.

28. SARCOIDOZA PULMONARĂ

Camelia Pescaru

1. Generalităţi/Definiţie

Sarcoidoza (Sz) conform definiţiei date de către ATS/ERS/WASOG, este o boală sistemică de cauză necunoscută, care apare în general la indivizii tineri sau de vârstă medie. Boala se manifestă clinic frecvent cu adenopatii hilare bilaterale, infiltrate pulmonare, leziuni oculare şi cutanate, dar şi cu alte localizări, în diferite organe (ficat, splină, inimă, etc). Leziunea caracteristică din punct de vedere histologic este granulomul epitelioid necazeificat. Anomaliile imunologice remarcate în mod frecvent sunt scăderea hipersensibilităţii cutanate de tip întârziat şi creşterea răspunsului imun de tip Th1 în zonele afectate de boală. Evoluţia poate fi spontan favorabilă sau de transformare în ţesut hialin amorf (fibroză pulmonară sau în alte organe).

Istoric

În urmă cu aproximativ un secol, Jonathan Hutchinson (1828-1913), dermatolog şi chirurg născut în Selby, Yorkshire, Anglia, a descris primul caz de sarcoidoză la King's College Hospital, Londra, Anglia.

Termenul de eritem nodos a fost introdus pentru prima dată de Robert Willan (1757-1812), el fiind considerat părintele dermatologiei moderne. El a descris leziunea ca o protuberanţă roşie şi dureroasă pe membrele inferioare, care apare mai ales la femei. Descrierea publicată în 1798, rămâne clasică pană în zilele noastre.

Jorgen Schaumann (1879 - 1953) a fost primul care a raportat sarcoidoza sistemică, numind-o limfogranulomatoză benignă. Sven Löfgren (1910-1978), un medic suedez, a fost cel care a făcut legătura pentru prima dată între eritemul nodos şi sarcoidoză, de acolo şi numele sindromului Löfgren.

Carol Johnson Johns (1923-2000) a fost prima femeie care a organizat o conferinţă internaţionlă despre sarcoidoză. Evenimentul s-a ţinut la Universitatea de Medicină Johns Hopkins din Baltimore în anul 1984, la care au participat 305 delegaţi din 29 de ţări.

Astăzi, informaţiile despre sarcoidoză sunt disponibile prin WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomous Diseases). Preşedintele fondator este D. Geraint James.

2. Epidemiologie

Sarcoidoza este răspândită pe tot globul, afectând în special persoanele cu vârste cuprinse între 20-40 ani. Boala apare mai frecvent la sexul feminin. În România se estimează o prevalentă de aproximativ 40 la 100 000 de locuitori.

Tabel 1. Incidența și prevalența Sarcoidozei. Sarcoidoză, Baughman 2006.

Țara	**Incidența/100.000 media**	**Prevalența/100.000 media**
Europa	8,5 (3-19)	20 (5-64)
Europa de Nord și UK • Danemarca • Finlanda • Suedia • Norvegia • UK	12 (9-19) 9 (5-14) 10 (8-11) 19 14 9 (3-15)	27 - 7 (5-8) 59,5 (55-64) 27 18 (8-33)
Europa centrală și de sud • Italia • Spania • Portugalia • Germania • Moravia • Polonia	5 (1-9) 5 (1-9) 1 1 9 4 -	13 12 - - 14 11
America • +Afro-americani • Caucazieni	19 (1-82) 36 11	- - -
Japonia	4 (1-18)	6

3. <u>Etiologie, factori de risc și patogeneză</u>

a. Etiologie și factori de risc

Cauza acestei patologii rămâne încă necunoscută, dar putem lua în considerare următorii factori de risc:

- **factori de mediu***:* anotimpul (sarcoidoza fiind mai frecvent diagnosticată iarna și primăvara), zona geografică (mediul rural fiind mai predispus), apa din fântână, polenul de pin, fumul de lemn, dar și ocupația (agricultori, crescători de păsări, muncitori în industria vehiculelor).
- **factori infecțioși***:* virusuri (Herpes Virus, Retrovirus, Virusul Epstein - Barr), micobacterii (*M. tuberculosis, M. nontuberculosis*), alți agenți infecțioși (*Mycoplasma, Chlamidia pneumoniae, Corynebacterium*).
- **factori genetici:** sarcoidoza familială (rudele apropiate ale pacientului prezintă un risc mai mare de a face boala), rasa (la caucazieni se manisfestă diferit față de afro-americani).

b. Patogeneză

Modificările care apar în sarcoidoză sunt declanșate de răspunsul imun față de agresiunea inițială din partea unui/unor antigene. Continuarea răspunsului imun se datorează prezenței antigenului care poate avea o solubilitate scăzută, să fie greu de degradat sau pur și simplu mecanismele de îndepartare a celulelor inflamatorii și a substanțelor produse de acestea nu mai funcționează corespunzător (proliferarea în exces sau inhibarea apoptozei celulare).

Anomaliile imunologice inițiale din sarcoidoză se caracterizează prin acumularea de macrofage și limfocite T în zonele de inflamație activă, care este produsă de prezența antigenului/antigenelor, acest proces realizându-se în special la nivel pulmonar.

Limfocitele T și macrofagele activate, acumulate la nivelul plămânilor, secretă o multitudine de mediatori care dezvoltă mai apoi caracteristicile specifice din sarcoidoză. Macrofagele care sunt activate de prezența antigenului la nivel pulmonar, secretă citokine proinflamatorii care sunt răspunzătoare pentru formarea și persistența granuloamelor: IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-22, IL-23, IL-27, GM-CSF, MIP, MCP-1, RANTES, TNFα și factori de creștere fibroblastici.

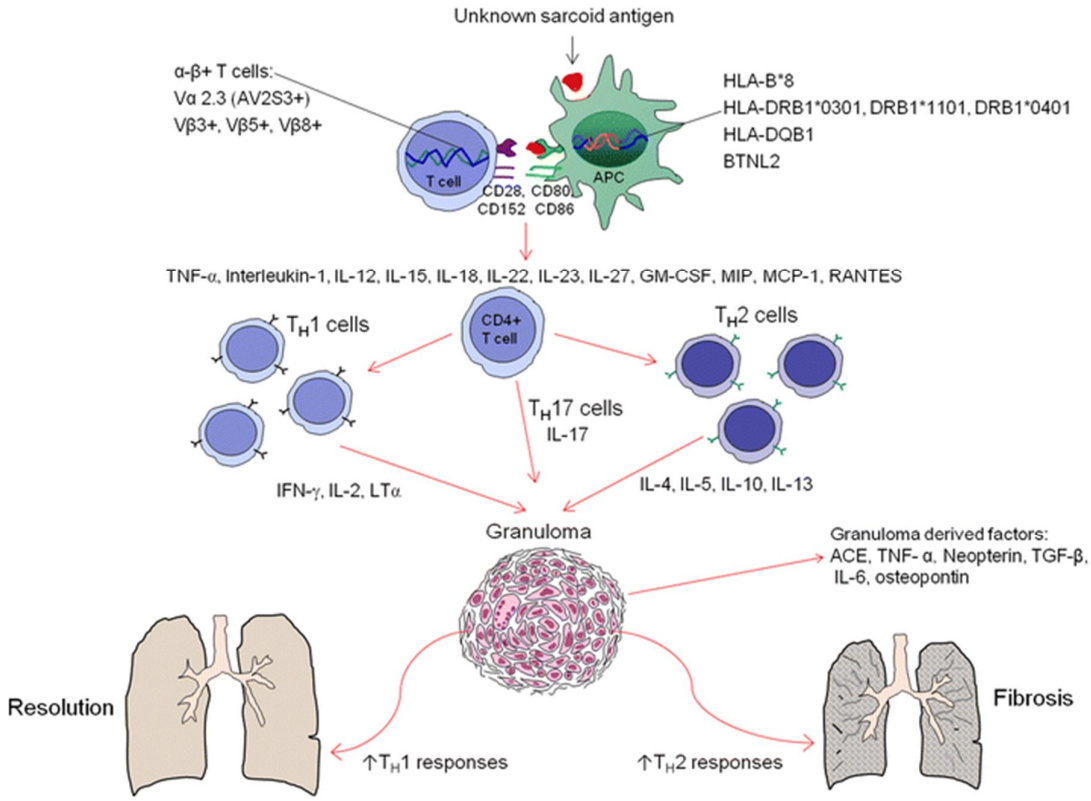


Figura 1.Macrofagele activate care eliberează mediatorii responsabili de formarea fibrozei pulmonare (Sursa: Inflammopharmacology, April 2011, Issue 2, pp55-68).

Limfocitele pulmonare sunt divizate din punct de veder funcțional în celule limfoide (care sunt structurate în foliculi de-a lungul arborelui bronşic) şi țesut limfoid difuz, care se asociază cu macrofagele şi asigură raspunsul imun.

Particularitatea imunologică a sarcoidozei este reprezentată de acumularea limfocitelor activate de tip helper-inducer (CD4) în țesuturile cu boală activă.

Limfocitoza cu predominanța limfocitelor CD4 în lichidul de lavaj bronho-alveolar, este una din testele cele mai importante folosite pentru diagnosticarea sarcoidozei.

Limfocitele T CD4 se subclasifică din punct de vedere al citokinelor eliberate în:

- *limfocite Th1,* care secretă IL-2 şi IFNγ, predominante în sarcoidoză, ele fiind responsabile de dezvoltarea granuloamelor şi inhibarea procesului fibrogenetic
- *limfocite Th2,* care secretă IL-4, IL-5 (stimulează creşterea fibroblaştilor şi a producției de colagen) şi IL-10. Modificarea inflamației către profilul cu limfocite Th2 duce la tendința de a dezvolta leziunile fibrotice pulmonare.

Datorită influenței citokinelor, macrofagele se transformă în celule epitelioide şi celule gigante multinucleate care vor constitui *granulomul epitelioid necazeificat,* acesta fiind leziunea histopatologică specifică sarcoidozei. Granulomul specific este capabil să persiste, să se resoarbă sau să evolueze în fibroză pulmonară.

Mecanismele reparatorii care apar (proliferarea fibroblastică, producția de colagen, sedimentarea matricei extracelulare), pot să scape de sub control, ajungându-se la fibroză alveolară (interstițială) şi vasculară, colaps alveolar sau deformări ale căilor aeriene. Deoarece are loc un dezechilibru între mecanismele de înlăturare a reacțiilor inflamatorii şi persistența acestora în țesuturi, rezultă o remodelare ireversibilă a țesutului pulmonar.

Caracteristic sarcoidozei este incapacitatea limfocitelor T CD4 (determinată genetic), de a recunoaşte corect antigene diferite, astfel încât boala nu se datorează neaparat doar unei expuneri specifice, ci şi unui răspuns imunologic anormal la factori diverşi.

4. Morfopatologie

Granulomul epitelioid necazeificat

Leziunea caracteristică a sarcoidozei este *granulomul sarcoid*, fiind un granulom oval, epitelioid *necazeificat* alcătuit din celule epitelioide cu nuclei palizi dispuse radiar, celule gigante multinucleate aşezate central, fiind înconjurate de jur împrejur de limfocite, aranjate într-o reţea de reticulină. Limfocitele T CD4 sunt aşezate central, iar cele CD8 la periferie.

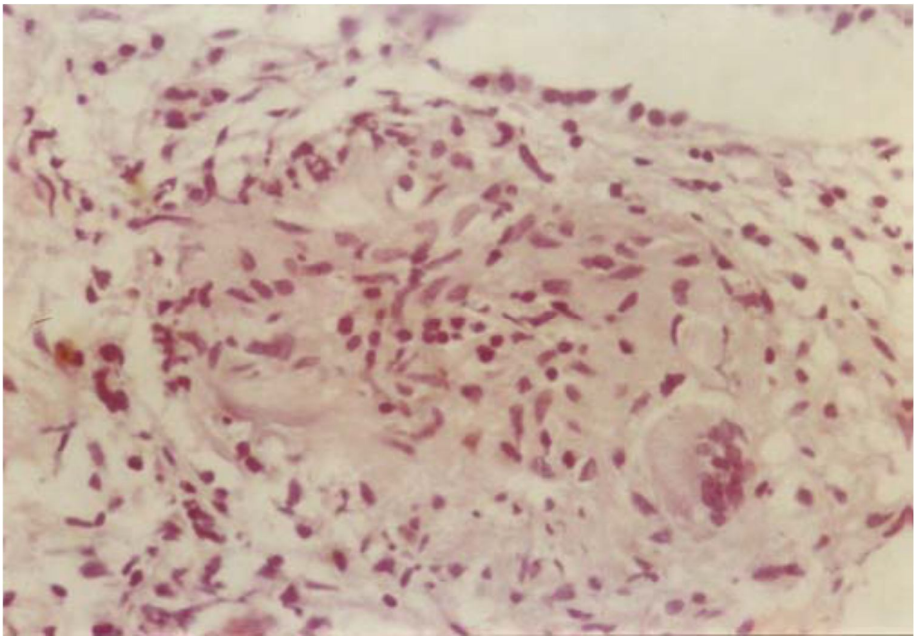


Figura 2. Biopsie transbronşica a bronhiolelor terminale. Granulomul sarcoid cu histiocite epitelioide şi limfocite la periferie şi o celulă gigantă la nivelul granulomului. Sursa: Atlas of Sarcoidosis - Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Feautures- (Figure courtesy of VesnaCemerikic, MD, PhD, Clinical Center, Pathology Department, Belgrade, Serbia.)

Granuloamele de tip sarcoid se localizează mai frecvent în ganglionii limfatici (predominant intratoracic), în plămâni, ficat, splină, dar şi la nivelul pielii.

La nivelul plămânilor, 75% din granuloame sunt localizate în ţesutul conjunctiv peribronhiolar, perilobular şi subpleural, urmând limfaticele şi venele pulmonare; localizarea cea mai frecvent întâlnită este în cele două treimi superioare. Câteodată granuloamele sarcoide pot conflua, formând noduli de dimensiuni crescute/condensări, alteori se formează travee fibroase (reticulaţii), sau aspecte mixte.

În bronhii şi bronhiolele pulmonare, granuloamele se află la nivelul mucoasei şi submucoasei, putînd fi vizibile endoscopic sub forma unor noduli mici, albi (Figura 3).

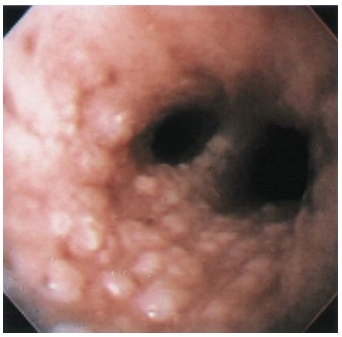


Figura 3. Bronhoscopie.

Un aspect caracteristic endobronşic care poate fi întâlnit este cel de "pictură murală". Aceste zone submucoase locuite de noduli albi perlaţi deseori prezintă granuloame atunci cand sunt biopsiaţi. Alte descrieri bronhoscopice au inclus mucoasa normală cu granuloame epitelioide pe biopsie endobronşică, eritemul mucoasei localizate, plachete (infiltrative, crescute sau plate, albe sau galbene) şi noduli (roşii sau galbeni, cu dimensiuni de 1-5 mm).

Granuloamele se mai pot localiza şi la nivelul arterelor şi venelor pulmonare, fiind aşezate în peretele acestora, ele având posibilitatea de a produce obstrucţia partială sau totală a lumenului.

Diagnosticul diferențial al granulomului sarcoid

Granulomul este o caracteristică a sarcoidozei din punct de vedere histopatologic, dar acesta poate fi întâlnit și în alte patologii. De aceea, identificarea granulomului epitelioid nu constituie asigurarea diagnosticului de sarcoidoză, el fiind un element foarte important de susținere al diagnosticului pozitiv, atunci când sunt prezente și alte elemente care îl pot contura.

Diagnosticul de certitudine trebuie să aibă în vedere prezența criteriilor de mai jos:

- prezența granulomului epitelioid;
- excluderea altor cauze de inflamație granulomatoasă;
- evidențierea a cel puțin 2 organe diferite afectate de boală.

Afecțiuni în care poate apărea granulomul epitelioid necazeificat:

La nivel pulmonar:

- *afecțiuni infecțioase:* tuberculoza, micobacterioze atipice, aspergiloza, histoplasmoza, criptococoza, cocidioidomicoza, blastomicoza, *Pneumocystis carinii, Mycoplasma.*
- *afecțiuni neinfecțioase:* pneumonii interstițiale cronice, pneumonita de hipersensibilitate, pneumoconioze (berilioza cronica), pneumopatii medicamentoase, aspirația de corp străin, granulomatoza Wegener, granulomatoza sarcoidă necrotizantă.

La nivel ganglionar:

- *afecțiuni infecțioase:* tuberculoza, micobacterioze atipice, bruceloza, toxoplasmoza, HIV, boala ghearelor de pisică.
- *afecțiuni neinfecțioase:* granulomatoza histiocitară necrotizantă (boala Kikuchi), reacții sarcoide în ganglionii regionali peritumorali, boala Hodgkin, limfoame non-Hodgkin, leziuni granulomatoase cu semnificație necunoscută (GLUS).

Confirmarea histopatologică

Biopsia de organ este foarte importantă în susținerea diagnosticului de sarcoidoză, examenul histopatologic evidențiind granulomul epitelioid necazeificat.

Randamentul prelevării bioptice variază în funcție de locul prelevării, astfel că biopsiile ganglionare periferice au un procent de 100%, urmate de biopsia cutanată/subcutanată (90-100%), biopsia ganglionară prin mediastinoscopie (90-100%), biopsia pulmonară chirurgicală prin toracoscopie videoasistată sau prin toracotomie clasică (85-95%), biopsia bronșică/pulmonară transbronșică (40-90%), aspirat transbronșic/transtoracic (50%) din cazuri.

5. Clinica

Prezentarea clinică a sarcoidozei este influențată de mai mulți factori: momentul diagnosticării, localizarea pulmonară/extrapulmonară și durata patologiei. Exprimarea clinică poate fi:

- **Asimptomatică***:* este decelată de obicei la o radiografie pulmonară întâmplător.
- **Simptome nespecifice** (la aproximativ 40% dintre pacienti): febră, astenie, fatigabilitate, mialgii, scădere în greutate; de luat în considerare diagnosticul de sarcoidoză în febrele prelungite de cauză necunoscută.
- **Simptome specifice:** în afectarea anumitor organe.

Simptomatologia poate fi cu:

- **Debut acut** (la aproximativ 18-20% dintre pacienți): Sindromul Lőfgren –debutul este brusc, cu dispariție în 1-2 ani; se caracterizează prin febră (39-40ºC), eritem nodos, artrită (la nivelul gleznelor predominant), uveită și adenopatii hilare bilaterale; Sindromul Heerfordt - febră, pareză facială, parotide hipertrofiate, uveită.
- **Debut insidios***:*caracterizat prin tuse cu sau fără dispnee, care are tendința să se cronicizeze.

Sarcoidoza poate apărea la nivelul orcărui sistem sau organ:

a. **Aparatul respirator (90-95%):** Pacienții prezintă tuse seacă, dispnee, durere toracică. Examenul clinic de multe ori este normal sau cu ușoare modificări: uneori putem decela raluri sau weezing, date de compresia ganglionară. Poate fi afectată și pleura, în rare cazuri: pneumotorax, pleurezie, chilotorax.
b. **Sistemul limfatic (75%):** Se întâlnesc adenopatii hilare bilaterale și mediastinale. Ganglionii limfatici periferici care sunt cel mai des afectați sunt ganglionii cervicali și scalenici. Prin compresie, adenopatiile de la nivelul retroperitoneului pot determina icter obstructiv sau retenție urinară.
c. **Aparatul cardiac (30%):** Diagnosticul de sarcoidoză cardiacă se pune rar, la 5-10% dintre pacienți, având ca simptomatologie tulburări de ritm și de conducere sau moartea subită care poate surveni ca unic eveniment în sarcoidoza cu localizare cardiacă. În evoluția fibrozei pulmonare apare târziu afectarea secundară a cordului drept.
d. **Afectarea cutanată (25%):** Leziunile cutanate care apar în sarcoidoză pot fi de mai multe feluri:
    - eritem nodos: noduli de 2-3 cm, subcutanați, de culoare violacee, duri, situați pe fața antero-laterală a gambelor, câteodată și la nivelul antebrațelor, resorbându-se în 6-8 săptămâni. Apar în sarcoidoza acută cu evoluție favorabilă.
    - plăci eritematoase, papule.
    - transformarea cicatricilor vechi (cicatrice cheloidă).
    - lupus pernio: indurație violacee, cu zone depigmentate, cu localizare la nivelul obrajilor, nasului, buzelor și urechilor; aceste leziuni prezintă un prognostic nefavorabil.
e. **Afectarea oculară (20-30%):** Cel mai frecvent apare uveita acută, care se caracterizează prin vedere încețosată, lăcrimare și fotofobie. Uveita cronică anterioară (iridociclita) poate duce la glaucom sau cataractă, iar uveita posterioară conduce la dezlipire de retină și pierderea vederii.
f. **Afectarea hepatică (20-80%):** De cele mai multe ori este asimptomatică, crescând doar ficatul în dimensiuni (hepatomegalie) și transaminazele hepatice. Granuloamele de la nivelul ficatului pot duce la hipertensiune portală sau insuficiență hepatică.
g. **Afectarea sistemului nervos (< 10%):** Sarcoidoza poate afecta orice regiune a sistemului nervos, dar apare cu predominanță la baza craniului. Nervul facial este cel mai afectat dintre nervii cranieni – pareză cu debut brusc, dar pot fi afectați și nervii optici, acustici și oculomotori. Modificările care apar la nivelul sistemului nervos central se manifestă prin: encefalopatie, meningită, afectare cerebeloasă, afectare a măduvei spinării, a hipotalamusului, iar la nivelul sistemului nervos periferic prin neuropatie periferică sau radiculopatii.
h. **Sistemul osteo-articular și muscular (8-40%):** La acest nivel se manifestă prin artrită acută localizată în regiunea gleznelor, genunchilor, coatelor, articulațiilor metacarpofalangiene și mialgii.
i. **Aparatul urinar (10-30%):** Putem decela granuloamele care duc la glomerulonefrită sau nefrită intersițială granulomatoasă, urolitiază sau nefrocalcinoză datorate metabolismului fosfo-calcic care nu mai funcționează corespunzător sau prezența adenopatiilor retroperitoneale care fac compresie pe uretere.
j. **Splină (30-60%):** splenomegalie.

6. Investigații

a. Examenul imagistic

Radiografia toracică evidențiază prezența adenopatiilor hilare bilaterale, simetrice, voluminoase, care de cele mai multe ori sunt necompresive. Ele arată că boala este recentă, regresând în primii doi ani de la debut. De cele mai multe ori sarcoidoza se diagnostichează la o radiografie de torace.

Cea mai uzitată stadializare este cea bazată pe elementele oferite de examenul radiologic (Tabelul 2).

Tabelul 2. Stadializarea radiologică a afectării toracice (Scadding).

Stadiul	Aspectul radiologic	Frecvență	Rezoluție spontană la 5 ani
0	Radiografie toracică normală	5-10%	-
I	Adenopatii hilare bilaterale	50%	80%
II	Adenopatii hilare bilaterale și infiltrate pulmonare	25%	68%
III	Infiltrate pulmonare fără adenopatii hilare bilaterale	15%	33%
IV	Fibroză pulmonară	5-10%	0

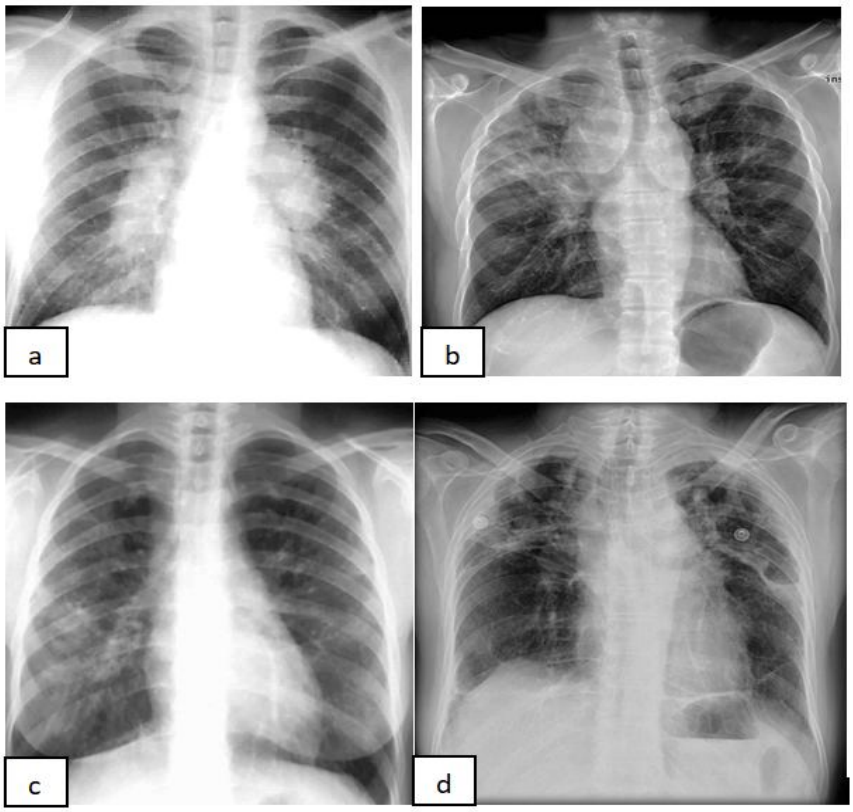


Figura 4. Sarcoidoza pulmonară- stadializare aspecte radiografice. (a) Stadiul I- opacități nodulare conglomerate hilar bilateral. (b) Stadiul II- opacități hilare și infiltrate pulmonare superioare. (c) Stadiul III- infiltrat medio-pulmonar dreapta. (d) Stadiul IV- opacități reticulare cicatriceale, retractile la nivelul lobilor superiori bilateral.

Menționam că aproximativ 60-70% dintre pacienții cu sarcoidoză prezintă modificări radiologice tipice, 20-30% modificări nespecifice sau atipice, iar la 5-10% dintre pacienți radiografia pulmonară poate fi normală.

CT toracică este utilă pentru a evidenția localizarea mediastinală și extinderea la nivelul parenchimului pulmonar, leziuni care pot sa nu fie surprinse pe radiografia toracică. Astfel pot fi reperate: adenopatii hilare/mediastinale, opacități în aspect de "sticlă mată", noduli perilimfatici, infiltrate reticulare, bronșictazii de tracțiune, aspect de "fagure de miere", fibroză (Figurile 5-7).

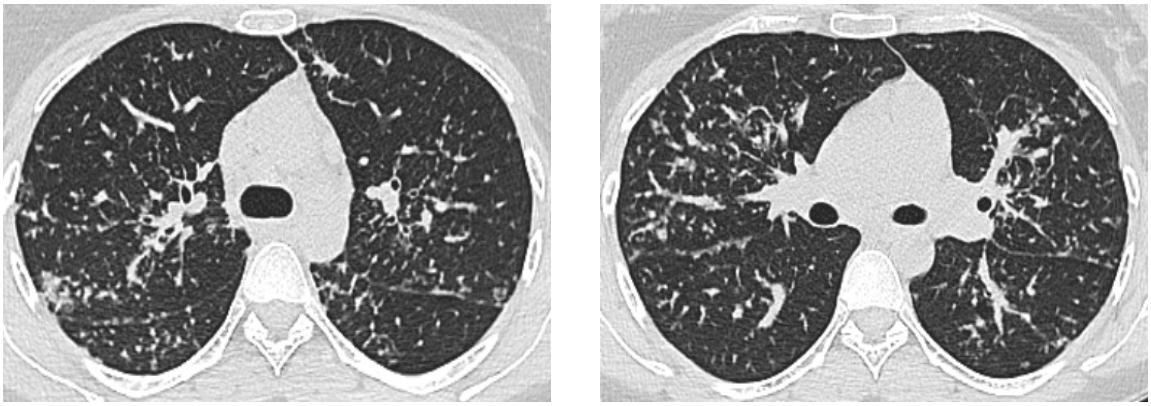


Figura 5. Micronoduli cu distribuţie perilimfatică.

Reprezintă cel mai caracteristic aspect imagistic al sarcoidozei pulmonare. Micronodulii sunt localizaţi la nivelul axelor bronhovasculare, septelor interlobulare, fisurilor interlobare, zonelor subpleurale şi centrilobulare. Limfadenopatiile mediastinale, adesea bilaterale şi simetrice, sunt observate în 70-90% din cazuri, predominant în regiunile hilare, subcarinale şi paratraheal dreapta.

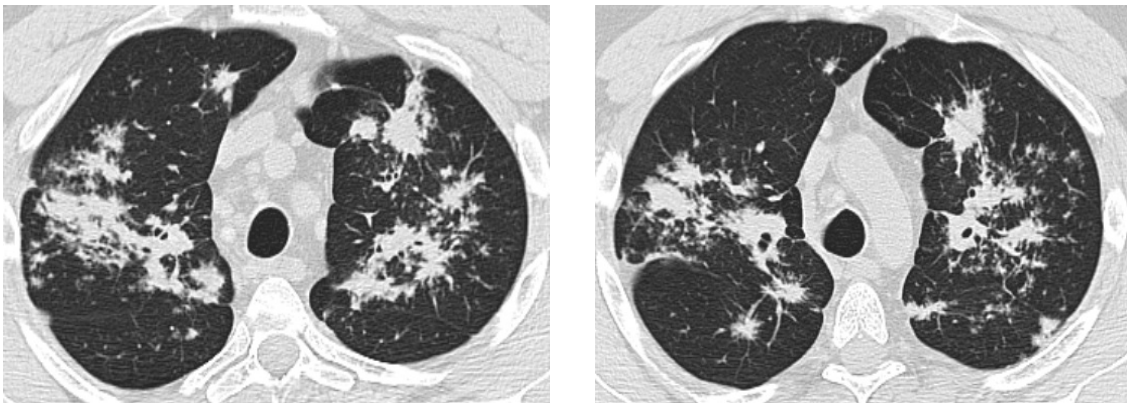


Figura 6. Macronoduli/condensări.

Nodulii pot conflua rezultând opacităţi/macronoduli (1-3 cm în diametru) sau arii de condensare cu localizare predilectă la nivelul lobilor superiori şi regiunilor perihilare.

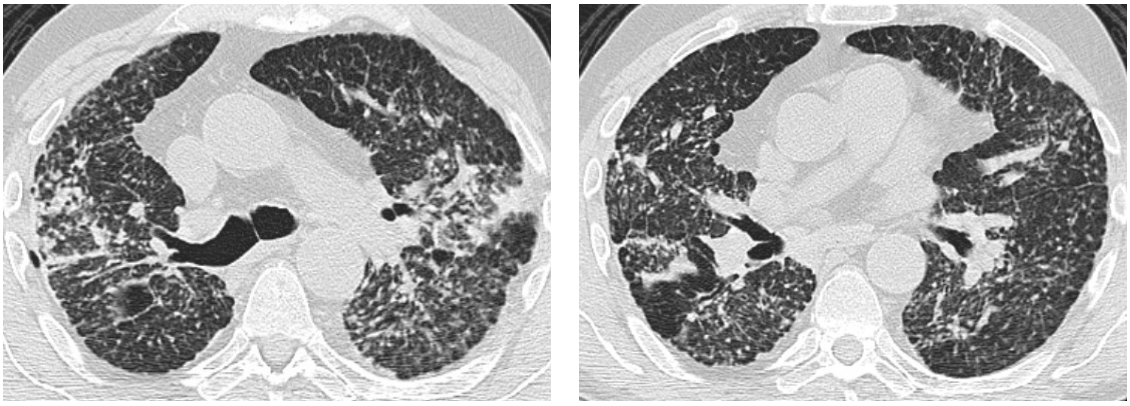
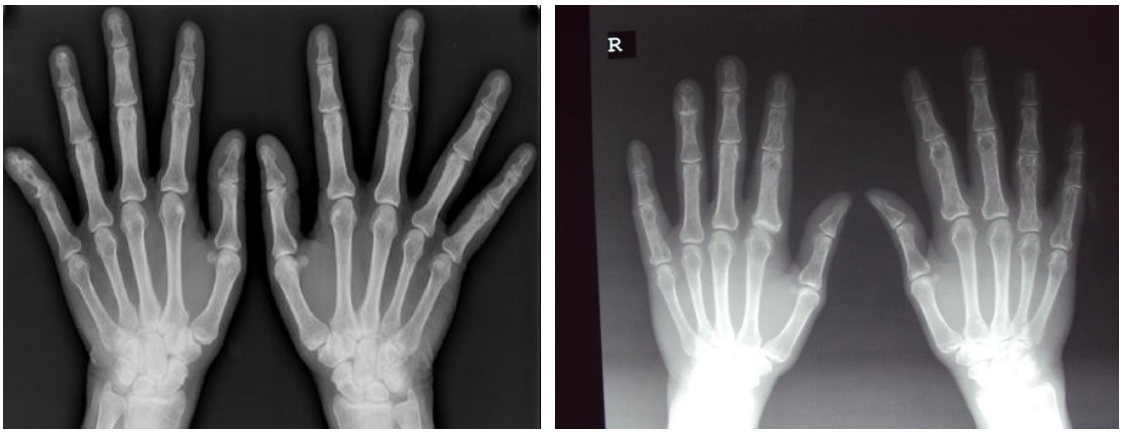


Figura 7. Modifcări fibrotice.

Aproximativ 20% din pacienţi dezvoltă fibroză. Distribuţia leziunilor reflectă predilecţia sarcoidozei pentru lobii superiori şi regiunile perihilare. Reducerea volumelor pulmonare este frecventă la nivelul lobilor superiori, cu deplasarea posterioară şi superioară a hilurilor pulmonare. Modificările în fagure de miere interesează zonele pulmonare superioare şi mijlocii, cu cruţarea relativă a bazelor pulmonare.

Radiografia osoasă: geode şi microchisturi prezente la nivelul falangelor periferice (Fig. 8).



PET scan (Tomografia cu emisie de pozitroni): este utilizată pentru depistarea leziunilor oculte.

În tabelul 3, sunt prezentate totalitatea examenelor care pot fi prescrise la un pacient cu sarcoidoză; în practică însă, selecţia examenelor variază în funcţie de condiţia clinico-radiologică de la start.

Tabel 3. Algoritm de evaluare a Sarcoidozei.

1.	Istoric (ocupațional, expunere la factori de mediu, simptome).
2.	Examen clinic.
3.	Radiografie toracică antero-posterioară; ± HRCT; ± radiografie osoasă (mâini).
4.	Teste funcționale pulmonare: Spirometrie și DLco.
5.	Teste biologice: ACE (angiotensin-convertaza), Hemoleucograma (Leucocite, Hematii, Trombocite).
6.	Biochimie: calciu seric, enzime hepatice, creatinine.
7.	Examen de urină (calciurie).
8.	ECG: ± monitorizare Holter 24 ore, ± Ecocardiografie, ± cardio-RMN.
9.	Examen oftalmologic de retina.
10.	Testul tuberculinic şi testul la Quantiferon.
11.	Endoscopie bronşică cu biopsie mucoasă şi transbronşică. Mediastinoscopie cu biopsie.
12	Examen histopatologic.
13.	Lavajul bronho-alveolar cu determinarea CD4/CD8.

b. Explorarea funcției pulmonare

Spirometria poate decela o disfuncție ventilatorie restrictivă (70% din cazuri). Ea se poate asocia și cu scăderea DLco (apariția fibrozei pulmonare). Hiperreactivitatea bronșică apare la 20-30% dintre pacienți. Un DLco scăzut, dar fară afectarea volumelor pulmonare poate fi datorită afectării vasculare pulmonare, anomaliilor hematologice și asocierii modificărilor pulmonare induse de către fumat.

Explorarea funcției pulmonare este necesară la toți pacienții cu sarcoidoză la momentul diagnosticului pentru aprecierea severității bolii, a conduitei terapeutice și a prognosticului, dar este utilă și pentru monitorizarea evoluției.

c. Bronhoscopia

În 15-20% din cazuri pot fi întalnite modificări endobronșice: hiperemia sau edemul mucoasei bronșice, dilatarea capilarelor, micro sau macronoduli galbeni ceroși, stenoze bronșice și traheale, tracțiuni. Pentru examenul histopatologic se recurge cel mai frecvent la prelevarea de biopsii de mucoasă bronșică, noduli sau puncție - biopsie transbronșică ganglionară sau pulmonară (VATS).

d. Mediastinoscopia efectuată sub anestezie totală, prin incizie superior de stern, ce permite vizualizarea mediastinului și prelevarea de biopsii dintr-un ganglion sau țesut pulmonar.

e. Lavajul bronho-alveolar (LBA)

Profilul LBA în sarcoidoză:

- Limfocite crescute la peste 90% din pacienți.
- Boală activă clinic: limfocite cuprinse între 20 -80%, media aprox. 40%.
- Boală inactivă clinic: limfocite scăzute, media aprox. 30%.
- Neutrofilele pot fi crescute în stadii avansate ale bolii.
- În sarcoidoză este caracteristică limfocitoza și un raport CD4/CD8 crescut (peste 3.5%) (Tabelul 4). Un raport mai mare de 5, care este corelat cu datele clinice și radiologice conduce către un diagnostic de sarcoidoză, chiar și fără confirmarea histopatologică. Neutrofilele cresc în LBA cand apare fibroza pulmonară.

Tabel 4. Valoarea diagnostică pentru sarcoidoză a raportului CD4/CD8 în LBA.

CD4/CD8	Sensibilitate	Specificitate	Autor
> 3.5	59%	92%	Costabel Milan 1987
> 4.0	59%	96%	Winterbauer Chest 1993
> 4.0	55%	94%	Thomeer WASOG 1997

f. Angiotensin-convertaza serică (ACE)

Fiind secretată la nivelul granuloamelor, ea va avea valori serice crescute (valoarea normala fiind între 15-28 u/ml) și ne va orienta asupra extinderii și activității masei granulomatoase. Nu este specifică în sarcoidoză, ea putând crește și în alte patologii (tuberculoză, silicoză, hipertiroidism), dar în ciuda acestui fapt, ea își pastrează importanța în diagnosticul sarcoidozei și în monitorizarea evoluției.

g. Ecografia abdominală poate fi utilă în decelarea hepatosplenomegaliei și nefrocalcinozei.

h. Testul tuberculinic și testul la Quantiferon: ambele teste sunt negative.

7. Strategie diagnostică. Diagnostic pozitiv

Pentru a pune un diagnostic pozitiv cât mai acurat trebuie să urmarim mai multe etape:

a. Examenul clinic şi imagistic concordant.
b. Prezența granulomului epitelioid necazeificat (prin examenul morfopatologic).
c. Excluderea altor patologii care ar putea să determine aceleaşi modificări clinice, imagistice şi histologice.

Probleme de diagnostic:

- Diagnosticul nu se formulează pe baza unui singur test.
- Granulomul necazeificat prezent într-un singur organ, cum ar fi pielea, nu poate stabili diagnosticul de sarcoidoză.
- Evidențierea unei structuri granulomatoase nu este specifică sarcoidozei.

Din acest motiv, c**riteriile de stabiliare a diagnosticului de sarcoidoză presupun:**

- Să existe o corelație clinico-radiologică compatibilă cu sarcoidoza.
- Să existe o confirmare histologică a granuloamelor necazeificate.
- Să se excludă prezența bacteriilor și a fungilor în eșantionul bioptic.

Algoritmul de diagnostic redat în figura 9, reflectă tocmai efortul de a depăși aceste dificultăți pe care le poate creea sarcoidoza, mai ales în forma ei sistemică.

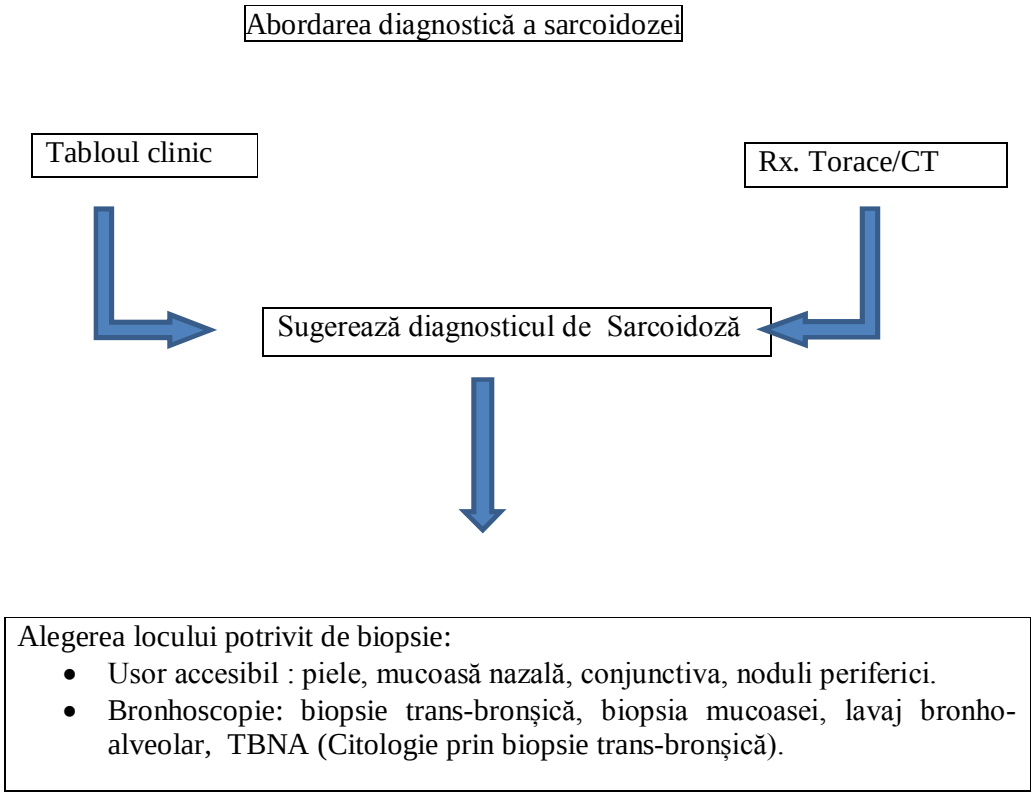


Figura 9. Algoritm de diagnostic al sarcoidozei.

8. Diagnosticul diferențial

De cele mai multe ori sarcoidoza este o patologie greu de diagnosticat. În tabelul de mai jos (Tabelul 5) sunt enumerate sub forma unei liste bolile în care granuloamele sunt prezente la examenul histopatologic.

Tabel 5. Bolile granulomatoase.

Categoria	**Exemple**
Infecții	*Bacterii*: Brucella, Borrelia, Yersinia *Mycobacterii*: M. tuberculosis, M. kansasii, M. leprae, M. marinum *Spirochete*: Treponema palidum *Fungi*: Histoplasma, Aspergillius *Protozoare*: Toxoplasma, Leishmania *Metazoare*: Toxocara, Schistosoma *Virusuri*: Epstein-Barr, Herpes, Rujeolic, Rubeolic, Citomegalovirus, Coxsackie B
Alveolită alergică extrinsecă	Plămânul fermierului
Neoplazii	Carcinoame (limfomul mediastinal, limfomul Non-Hodgkin, NSCLC, cancerul pulmonar cu celule mici)
Substanțe chimice	Beriliu, aluminiu, zirconiu, siliciu, talc, silicon, titan
Defect de oxidază leucocitară	Granulomatoză cronică a copilului
Idiopatice	Sarcoidoză* Boala Crohn Ciroză biliară primitivă Hepatită granulomatoasă Granulomatoză Wegener* Granulomatoza limfomatoidă Granulomatoză alergică Chung-Srauss Granulomatoză sarcoidă necrotizantă Lupus eritematos sistemic Histiocitoză X Hipo/Agammaglobulinemie
GLUS	Leziuni granulomatoase cu semnificație necunoscută
Tuberculoza pulmonară	
Pneumonita de hipersensibilitate	

*granuloame epitelioide fără necroză.

Alte patologii care ar trebui luate în considerare pentru diagnosticul diferențial al sarcoidozei ar fi bolile limfoproliferative, leucemiile, neoplasmele cu metastaze, limfangita carcinomatoasă, fibroza pulmonară idiopatică, fibrozele postmedicamentoase, anevrismul de arteră pulmonară, pneumoconiozele.

9. Management/Tratament

Cei mai mulți pacienți (> 75%) necesită doar tratament simptomatic cu AINS. Aproximativ 10% din pacienți necesită tratament pentru formele extrapulmonare de boală, în timp ce 15% din pacienți necesită tratament pentru formele pulmonare persistente. La un număr destul de mare de pacienți sarcoidoza se remite spontan. Nu este necesară indicația imediată a terapiei medicamentoase în următoarele cazuri:

- Pacienți asimptomatici cu stadiul 1 radiografic (adenopatii hilare bilaterale).

- Pacienţi cu stadiul 2 radiografic şi cu funcţie pulmonară moderat modificată, care nu progresează în 6-12 luni.
- Pacienţi cu stadiul 3 radiografic şi cu funcţie pulmonară moderat modificată, care nu progresează la 6 luni.

Se va institui tratamentul la pacienţii cu patologie serveră, progresivă şi la cei la care se asociază sarcoidoza extrapulmonară. Deoarece încă nu se cunoaşte cu exactitate cauza bolii, nu există un tratament etiologic.

Tratamentul sarcoidozei are ca rol principal supresia răspunsului inflamator şi reducerea progresiei granuloamelor inflamatorii în fibroza cronică.

Tratamentul de elecţie îl constituie corticosteroizii, fiind indicaţi în formele cu extindere parenchimatoasă şi afectare extrapulmonară, combinaţi cu agenţi imunosupresori ca metotrexatul şi azatioprina, introduse în boala refractară.

Există mai multe scheme de tratament pentru sarcoidoză, dintre care noi o recomandăm pe următoarea: doza iniţială (de atac) este de 0.5-1 mg/kgc/**zi prednison**, timp de 4-6 săptămâni, urmând ca mai apoi la o reevaluare unde identificăm ameliorarea sau stagnarea bolii să scădem dozele treptat cu 5-10 mg la fiecare 4-8 săptămâni până la 0.25-0.50 mg/kg/zi (15-30 mg/zi); dacă evoluţia favorabilă continuă, este indicată o doză de întreţinere de 10-15 mg/zi, continuată 12 luni.

Procentul de recidivă a bolii este de aproximativ 30-70% la pacienţii care urmează tratament.

Alte tratamente medicamentoase de linia doua sunt agenţii imunosupresori (metotrexat, azatioprina, leflunomida, ciclosporina, ciclofosfamida, clorambucil, hidroxiclorochina), iar ca şi opţiuni alternative se pot utiliza agenţi imunomodulatori (pentoxifilina, talidomida). Utilizarea terapiei biologice cu anticorpii monoclonali (infliximab, etanercept, adauimumab, golimumab, rituximab), testaţi pentru eficacitate în alte patologii asociate cu formarea granuloamelor, au o aplicare limitată la pacienţii cu sarcoidoză. Transplantul pulmonar este recomandat în formele cu fibroze pulmonare extinse.

Deşi sunt dovezi limitate în ceea ce priveşte impactul reabilitării pulmonare la pacienţii cu sarcoidoză, există studii care au demonstrat faptul ca programele de reabilitare pulmonară pentru pacienţii cu sarcoidoză cu localizare pulmonară pot îmbunătăţii capacitatea de efort şi reduce fatigabilitatea.

10. Evoluţie şi prognostic

Evoluţia sarcoidozei este foarte schimbătoare, la aproximativ 30-50% dintre pacienţi boala se remite spontan cu timpul dar cu cât este depistată mai tardiv, în stadii mai avansate, cu atât rata regresiei spontane scade. Forma acută a bolii, precum cea din sindromul Löfgren are un prognostic favorabil cu remisiune spontană de cele mai multe ori.

- **Factorii de prognostic pozitiv** ar fi: stadiul 0 şi 1 radiologic şi sindromul Löfgren.
- **Factorii de prognostic negativ:** debutul după vârsta de 40 ani, simptomatologie care persistă de mai mult de 6 luni, afectarea a mai mult de 3 organe, anumite localizări extrapulmonare (inimă, sistem nervos, splină, osteo-articulară, oculară), stadiul 3 şi 4 radiologic, scăderea volumelor pulmonare sau a difuziunii alveolo-capilare sub 60%, prezenţa HTP.

Evoluţia şi prognosticul sarcoidozei depind de manifestările clinice, de analizele biologice şi de aspectele imagistice (evoluţia în timp a modificărilor pulmonare), care sunt efectuate periodic pentru un control şi un management cât mai bun al patologiei.

Evoluţia naturală a sarcoidozei

- Remisiune spontană: 60-70%.
- Evoluţie progresivă spre cronicizare: 10-30%.

- Localizare extrapulmonară gravă la prezentare: 4-7%.
- Sechele permanente: 10-20%.
- Mortalitate: 1-5% (respiratorie, sistem nervos central, cardiacă).

Monitorizare

Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 3 luni în primul an de la diagnostic sau pe perioada tratamentului imunosupresor. Dupa remisiune, monitorizarea poate fi facută la 6 luni sau la 1 an, în funcție de evoluție.

Concluzie

Sarcoidoza este o boală multifațetată, cu o variabilitate clinică și o evoluție extrem de variabilă care ridică probleme de diagnostic și tratament. Evoluția este impredictibilă, dar remisiunea spontană poate să apară până la 2/3 din pacienți.

Bibliografie:

1. ATS / ERS Statement on Pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2006, 1390-1413.
2. Sarcoidoza - Diana Ioniță, Casandra Cîlț, Ruxandra Ulmeanu - Editing Prof. Dr. Ioan Stoicescu, Curtea Veche publishing house, Bucharest, 2012.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizat G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999 Sep: 16 (2): 149-73.
4. Pneumology course for resident doctors - Under the editorship of Prof. Dr. Voicu Tudorache, Mirton Timișoara Publishing House, 2013, Pag. 215-224.
5. Sarcoidosis - Donald N Mitchell, David R Moller, Stephen G Spiro, Athol Wells, CRC Press of Taylor and Francis Group, 2012.
6. Atlas of Sarcoidosis Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Feautures - Violeta Mihailovic-Vucinic MD PhD, Om P. Sharma, MD, MRCP (Lond.), FACP, FCCP, D.T.M. & H (Eng.), Springer – Verlag London Limited, 2005.
7. Textbook of Respiratory Medicine 5th Edition - Robert J. Mason MD, V. Courtney Broaddus MD, Thomas R. Martin, MD, Talmadge E. King, Jr., MD, Dean E. Schraufnagel, MD, John F. Murray, MD, FRCP, DSc, Jay A. Nadel, MD, DSc (Hon), DLaw (Hon), Pages 1427-1445.
8. Inflammopharmacology, April 2011, Issue 2, pp55-6.
9. Pulmonary Rehabilitation in Patients with Pulmonary Sarcoidosis: Impact on Exercise Capacity and Fatigue Grongstad A. Spruit M.A. Oldervoll L.M. Vøllestad N.K. Edvardsen A**.** Respiration 2020;99:289–297.

29. TUBERCULOZA

Adriana Socaci

1. Definţii

Tuberculoza (TB) este o boală infecto-contagioasă specifică, cu caracter endemic, produsă de bacterii din *genul Mycobacterium* (agent principal - *Mycobacterium tuberculosis*), cu localizare predominant pulmonară dar şi în alte organe, cu evoluţie cronică consumptivă, deseori fatală şi cu largă răspândire în populaţie.

Infecţia tuberculoasă latentă (ITBL) este definită prin răspuns tuberculinic pozitiv, fără manifestări clinice, radiologice şi bacteriologice.

Tuberculoza activă - boală (TB) este caracterizată prin prezenţa de manifestări clinice şi/sau radiologice determinate de multiplicarea *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) în organismul uman şi de răspunsul acestuia.

Cazul de tuberculoză este bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic sau bolnavul care nu are confirmare, dar la care medicul pneumolog decide iniţierea tratamentului antituberculos.

2. Etiologie

Mycobacteriile ce constituie genul *Mycobacterium* sunt bacili mici, aerobi, imobili şi nesporulaţi, cu perete celular gros, bogat în lipide ce conferă rezistenţă la colorarea obişnuită (colorarea cu fucsină) şi la decolorarea cu acid-alcool (bacili acido-alcoolo rezistenţi - BAAR). Cele două proprietăţi stau la baza metodelor de colorare specifică prin care micobacteriile sunt puse în evidenţă în microscopie (vezi metodele de diagnostic).
În tabelul 1 sunt redate speciile din genul *Mycobacterium.*

Tabelul 1. Clasificarea mycobacteriilor după caracteristicile de patogenitate.

Genul mycobacterium	**Grup**
Mycobacterii obligatoriu patogene (cu importanţă epidemiologică)	*M. leprae* (cu creştere rapidă)
	Complexul *M. tuberculosis* (cu creştere lentă): *M.tuberculosis, M.bovis, M.africanum.*
***Mycobacterii potenţial patogene* - NTM** (ce detemină o boală clinică similară, dar cu o importanţă epidemiologică inegală)	cu creştere lentă (coloniile cresc în < 3 săptămâni): *M. kansassii, M. marinum, M. simiae, M. scrofulaceum, M. xenopi, M. szulgai, M. avium, M. intracelularae, M. ulcerans, M. haemophilum, M. marinum.*
	cu creştere rapidă (coloniile cresc în < 7 zile): *M. fortuitum, M. abcesus, M. chelonae, M. genavense.*
Mycobacterii saprofite - nepatogene *(din mediul ambiant)*	*M. godonae, M. terrae, M. triviale, M. phlei, M. flavescens, M. gastri.*

Agentul etiologic al tuberculozei la om este *Mycobacterium tuberculosis (MTB)* sau bacilul Koch care face parte din Genul Mycobacterium. MTB este un bacil acido-aloolo-rezistent, uşor încurbat, de 0,2 - 0,5 microni în diametru, 2 - 4 microni în lungime, care creşte lent având un timp de multiplicare în jur de 18-24 ore. Astfel sunt necesare minim 3 săptămâni pentru apariţia coloniilor vizibile pe mediile solide de cultură şi 1-2 săptămâni pentru mediile lichide de cultură.

MTB este un germene obligatoriu aerob, țesuturile bogate în oxigen fiind cele mai susceptibile de a fi invadate. Este un agent patogen intracelular facultativ, virulența lui fiind în mare măsură legată de capacitatea de a supraviețui și de a se multiplica în mediul intracelular al fagocitelor mononucleare. Bacilii sunt rapid distruși în mediul ambiant de radiațiile ultraviolete (lumina solară).

3. Transmitere şi Patogenie

Transmiterea şi patogenia tuberculozei sunt inseparabile, MTB este dependent de gazda sa umană pentru a supraviețui.

Sursele de infecţie sunt reprezentate de omul bolnav (>95%), animalele bolnave şi de mediul înconjurător contaminat de către oameni sau animale, şi anume praful din locuinţă, alimente şi obiecte.

Omul bolnav cu o formă de tuberculoză ce comunică cu mediul exterior este principalul factor de transmitere a infecţiei tuberculoase (rezervorul pentru MTB). Localizarea pulmonară reprezintă principalul pericolul epidemiologic, aceasta fiind forma cea mai frecvent întâlnită (90%).

Căile de transmitere a tuberculozei, prin care bacilii tuberculoşi pătrund în organismul uman, sunt reprezentate de:

- **calea aeriană** (tuse, cântat, strănut, vorbit) este cea care duce cel mai frecvent la grefarea infecţiei într-o gazdă nouă (92%), contagiunea făcându-se prin nucleele de picătură ″picăturile Flugge″, pe care bolnavul le proiectează la distanţă, vorbind sau tuşind (o cavernă de 2 cm conţine 100 milioane de bacili!);
- **calea digestivă** are o importanţă mult mai mică (5%), contaminarea făcându-se prin ingerarea de bacili cu alimente contaminate (lapte sau produse lactate nesterilizate) sau prin contactul bucal cu mâinile sau obiectele infectate (copii mici);
- transmiterea infecţiei **intrapartum**, este posibilă prin aspirarea de lichid amniotic conţinând MTB, cât şi prin efracţia barierei placentare în timpul travaliului, când bacilii pot pătrunde în circulaţia fetală şi pot determina o granulie;
- **calea genitală** apare în situaţia în care partenerul masculin suferă de tuberculoză epididimară avansată, netratată;
- excepţionale sunt infecţiile pe **cale cutanată** sau **mucoasă** (piele, faringe, conjunctive).

Istoria naturală a bolii începe cu inhalarea MTB, astfel că atunci când discutăm despre istoria naturală a bolii trebuie să avem în vedere existența sursei și trei evenimente:

- **transmiterea tuberculozei** care este exclusiv umană, cu excepția cazurilor rare de transmitere între specii (în special de la bovidee); transmiterea se realizează atunci când bacilii încep să se multiplice în noua gazdă care a făcut primo-infecția, dar momentul transmiterii nu se poate preciza;
- **transformarea infecției în boală** depinde de raportul dintre multiplicarea și diseminarea MTB, precum și de mecanismele de apărare a gazdei. La peste 90% din persoanele imunocompetente mecanismele de apărarea a gazdei predomină asupra populației microbiene;
- **perpetuarea maladiei** (caracterul endemic) prin inchidera ciclului de transmitere a bolii.

Interacțiunea dintre organismul indemn și MTB rămâne în 70% din situații indiferentă și doar în 30% din situații se soldează cu infectarea organismului. Infecția la rândul ei se menține latentă într-o proporție de peste 90% din cazuri. Mai puțin de 10% se transformă în îmbolnăvire precoce sau tardivă. Se constituie astfel două entități clinice distincte care diferențiază atitudinea terapeutică și monitorizarea tuberculozei: **infecția tuberculoasă latentă** și **tuberculoza boală**.

Istoria naturală a tuberculozei poate fi modificată printr-o serie de factori. În absența unei imunodeficiențe, riscul apariției bolii tuberculoase se estimează la 5-10% din cazuri în primii 3-5 ani ce urmează infecției și de 5% pentru restul vieții.

Anumite situații pot facilita trecerea rapidă la boală, precum vârstele extreme (copii mici sub 4 ani sau vârstnicii) sau comorbiditățile asociate (Tabelul 2). Infecția HIV joacă un rol important, modificând istoria naturală a bolii prin creșterea riscului de apariție a bolii de 5-8% în primul an până la 50% pentru restul vieții.

Tabelul 2. Riscul de boală la infectaţii TB.

Factor de risc	Riscul relativ
Infecție TB recentă (< 1 an)	20 – 80
Infecție TB recentă 1-7 ani	2
Infecție HIV	35 – 140
Toxicomanie iv + infecție HIV	40 – 100
Toxicomanie iv fără HIV	10
Silicoză	30 – 70
Sechele TB	2 – 4
Insuficiența renală	4 – 9
Diabet zaharat	4 - 6
Subponderali	2 – 3
Absența factorilor de mai sus	1

4. Epidemiologia tuberculozei

Studiul epidemiologiei tuberculozei permite măsurarea amplorii bolii şi evoluția ei în timp, spontan sau ca urmare a aplicării măsutilor de control a bolii.

Amploarea îmbolnăvirilor prin tuberculoză este exprimată prin doi indicatori majori: incidența și prevalența.

Incidența este definită ca numărul de cazuri de TB nou diagnosticate și înregistrate în decurs de un an într-un teritoriu raportat la 100.000 de locuitori.

Deși, de-a lungul timpului, în lume s-au înregistrat numeroase progrese, TB rămâne în continuare una din problemele majore de sănătate publică pe plan mondial.

La nivel global, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că aproximativ 10 milioane de persoane s-au îmbolnăvit de tuberculoză în anul 2018, număr care a fost relativ stabil în ultimi ani. Incidența bolii variază enorm între țări, de la mai puțin de 5 până la peste 500 cazuri la 100.000 de locuitori (media globală fiind 130 la 100.000 de locuitori). Din punct de vedere geografic două treimi din cazuri au fost înregistrate în opt tări: India (27%), China (9%), Indonezia (8%), Filipine (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) și Africa de Sud (3%). Doar 6% din totalul cazurilor la nivel global au fost înregistrate în Regiunea Europa a OMS (3%) și Regiunea America a OMS (3%).

În Regiunea Europa a OMS se estimează că aproximativ 259 000 de persoane s-au îmbolnăvit de tuberculoză în anul 2018, cu o incidență medie de 28 de cazuri la 100 000 locuitori. Nouă țări din regiune au raportat o incidență cuprinsă între 50 -100 de cazuri la 100 000 locuitori: Republica Moldova (86), Tajikistan (84), Georgia (80), Ukraine (80), Uzbekistan (70), Kazahstan (68), România (68), Azerbaijan (63) și Federația Rusă (54). Este evident faptul că majoritatea ţărilor dezvoltate au valori scăzute ale indicatorilor, ceea ce sugerează că standardul socio-economic influenţează starea de sănătate a populaţiei.

Cu toate că România ocupă locul cinci în rândul țărilor din regiunea OMS Europa, este de menționat faptul că incidența globală a TB la nivel național a scăzut constant în ultimii 18 ani, de la 142.2 la 100.000 de locuitori în anul 2002 (când s-a înregistrat cea mai mare valoare din ultimii 30 de ani), la 59,1 la 100.000 de locuitori în anul 2018 (Figura 1).

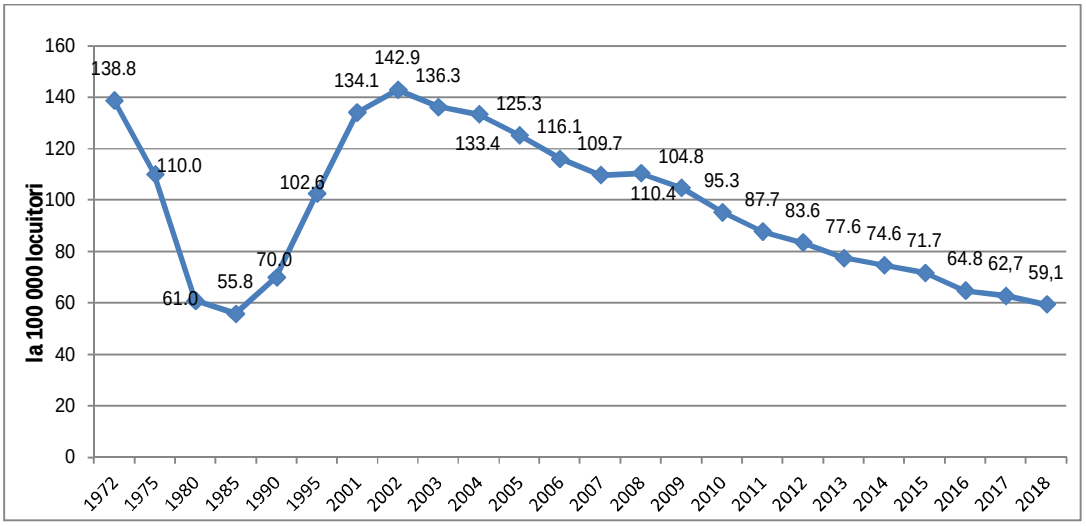


Figura 1. Incidența globală a TB în România, în perioada 1972-2018.

Prevalența este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză existente în comunitate la un moment dat raportate la 100.000 de locuitori şi reprezintă un indicator important al gravității endemiei tuberculoase într-un teritoriu.

Mortalitatea este definită ca numărul de decese datorate tuberculozei în decurs de un an într-un teritoriu raportate la 100.000 de locuitori.

Cel mai sensibil indicator în aprecierea evoluției favorabile a endemiei TB este mortalitatea.

OMS estimează 1,6 milioane de decese prin TB în anul 2017, reprzentând a 10-a cauză de deces la nivel global datorită unui singur agent infecțios.

În România curba mortalității prin TB a urmat un trend constant de scădere, ajungând la valoarea de 4,1 la 100.000 de locuitori în anul 2018 (Figura 2).

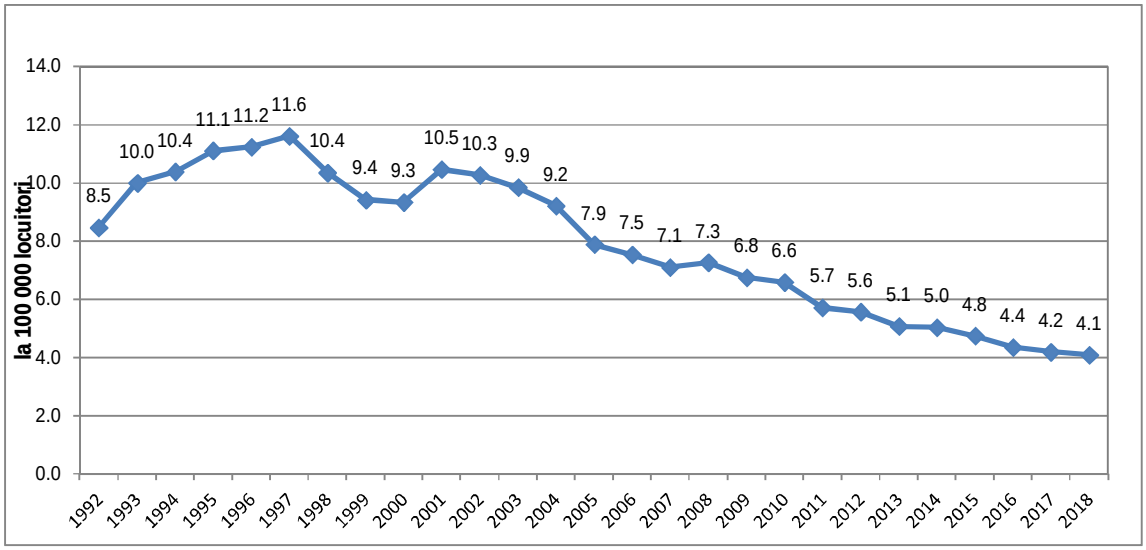


Figura 2. Mortalitatea prin TB în România în perioada 1985-2018.

Tuberculoza chimiorezistentă reprezintă o problemă epidemiologică majoră la nivel mondial. În anul 2017 la nivel mondial s-au înregistrat 550.000 de cazui de TB rifampicin-rezistentă (82% TB MDR, din care 8,5% TB XDR). Numărul cazurilor cu multidrog rezistență

(MDR) reprezintă un indicator fidel atât al calităţii tratamentelor administrate, cât şi al eficienţei măsurilor de control al transmiterii infecţiei.

În România, în anul 2018 au fost înregistrate 396 de cazuri cu TB MDR din care 43 cu TB XDR (extensiv rezistentă).

5. Metode în diagnosticul tuberculozei

Semnele şi simptomele clinice ale TB sunt nespecifice şi în unele cazuri boala activă poate fi asimptomatică, astfel că diagnosticul nu poate fi formulat numai pe baza datelor clinice.

Metodele clasicie (convenţionale) utilizate de rutină în diagnosticul TB sunt: examenul radiologic, testarea cutanată la tuberculină (TCT), investigaţii bacteriologice (microscopie, cultivarea micobacteriilor pe mediu solid, testarea sensibilităţii) şi examenul histopatologic.

Evoluţia nefavorabilă a endemiei TB pe plan mondial a stimulat în cursul ultimului deceniu efortul de a se elabora noi metode de diagnostic (metode moderne) a tuberculozei. Metodele moderne de diagnostic sunt mai rapide, mai sensibile şi mai specifice decât cele clasice, fiind reprezentate de metode automate de cultivare a micobacteriilor în mediul lichid, teste de sensibilitate, tehnici de biologie moleculară şi genotipare şi teste de dozare a interferonului gama. Aceste metode se utilizează şi în ţara noastră.

5.1 Metode utilizate în diagnosticul infecţiei tuberculoase latente

Metodele utilizate în diagnosticul infecţiei tuberculoase latente (ITBL) sunt reprezentate de teste imunologice ce determină răspunsul imun specific datorat MTB. Acestea sunt teste indirecte şi nu identifică direct prezenţa MTB, fiind reprezentate de testul cutanat la tuberculină (metodă clasică) şi de testele de dozare a interferonului gama (metodă modernă).

a. Testul cutanat la tuberculină

Testul cutanat la tuberculină (TCT) este utilizat ca instrument de screening, în scop diagnostic şi epidemiologic, pentru depistarea infecţiei cu MTB.

Testul este cantitativ şi constă în injectarea intradermică (prin tehnica Mantoux) de antigene din MTB - tuberculină (derivat de proteine purificate - protein purified derivative, PPD), care produce la locul de injectare, în cazul în care organismul este infectat cu MTB, o reacţie inflamatorie. Substratul îl constituie limfocitele T sensibilizate şi circulante în sânge, a căror activare în cascadă produce hipersensibilizarea de tip întârziat, exprimată macroscopic printr-o zonă de indurație la locul injectării.

Preparatele de tuberculină sunt standardizate la nivel internațional, în prezent existând două preparate: PPD-S (0,1 ml conține 5 UI PPD) și PPD-RT-23 (0,1 ml conține 2 UI bioechivalent cu 5 UI PPD-S). În România se utilizează preparatul de 5 UI.

TCT este folosit în supravegherea epidemiologică a bolii tuberculoase pentru a defini prevalenţa infecţiei TB în populaţie şi pentru a estima riscul anual al infecţiei tuberculoase. Testul nu poate face diferențiere între prezența infecție tuberculoase latente și prezența tuberculozei active.

Tehnica testării

TCT trebuie efectuat, citit şi interpretat de personal cu experienţă, pentru a asigura o administrare cât mai riguroasă şi o interpretare corectă a rezultatului.

Materialele necesare efectuării TCT (tehnica Mantoux):

- seringă etanşă de unică folosinţă de 1 ml, divizată în 0.10 ml, prevăzută cu ac special pentru injecţii intradermice (de 10 mm, cu bizou scurt);
- tuberculină – PPD 5UI/0,1ml (se verifică valabilitatea şi calitatea produsului);
- soluţie antiseptică – alcool de 75%;
- vată.

Locul inoculării: de preferat faţa anterioară a antebraţului stâng, la limita dintre 1/3 superioară şi cea medie, în tegument sănătos.

Tehnica administrării trebuie să fie foarte riguroasă conform următorilor paşi:

- dezinfectarea tegumentului cu soluţie antiseptică;
- întinderea pielii prin plierea tegumentelor de pe faţa dorsală a antebraţului pentru a facilita introducerea strict intradermică a tuberculinei;
- se injectează intradermic 0.1ml PPD (5UI PPD) care realizează de obicei o papulă ischemică de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală“; aceasta nu trebuie tamponată după ce s-a extras acul;
- testul corect este confirmat de lipsa sângerării şi de obţinerea papulei.

Citirea testului este cantitativă şi se face între 48 şi 72 de ore de la administrarea tuberculinei (ideal la 72 ore pentru a evita subestimarea rezultatului), când induraţia este maximă şi reacţia nespecifică dispare. Citirea testului constă în:

- verificare locului de injectare sub sursă de lumină bună;
- se măsoară diametrul transversal al zonei de induraţie cu ajutorul unei rigle transparente, se marchează limitele, după ce au fost palpate şi delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal; nu se masoară diametrul longitudinal şi nici eritemul;
- rezultatul se înregistrează în milimetri (nu se înregistrează rezultaatul ca fiind "pozitiv" sau "negativ"; în cazul în care nu găsiţi nici o induraţie, înregistrarea va fi de 0 mm);
- se notează data citirii.

Interpretarea testului cutanat se face în funcţie de diametrul induraţiei şi de testările consecutive (Tabelul 3) şi depinde de măsurarea în milimetri a induraţiei, riscul persoanei testate de a fi infectată cu MTB şi de progresia bolii (dacă persoana este infectată).

Tabel 3. Interpretarea testului cutanat la tuberculină (TCT).

În funcţie de diamatrul induraţiei:
Reacţia tuberculinică ≥ 10 mm este considerată **pozitivă** la persoanele imunocompetente; poate semnifica nu numai infecţia cu MTB, dar şi cu *M. bovis* vaccinal sau natural.
Reacţia tubeculinică ≥ 5 mm este considerată **pozitivă** la cei cu mare risc de progresie spre boală prin imunosupresie (la persoanele infectate HIV, alte imunosupresii, transplant de organe, tratament imunosupresor, tratamentul cu anti TNF-alfa).
Reacţia tuberculinică ≤ 9 mm semnifică alergie post-vaccinală BCG în primii ani după naştere sau infecţie cu micobacterii netuberculoase (excepţie: persoanele infectate HIV/sau alte imunosupresii şi tratamentul cu anti TNF-alfa).
Reacţia moderată, de 10-14 mm sugerează infecţia naturală cu MTB.
Reacţia intensă, peste 15 mm (hiperergia) semnifică infecţia cu MTB, nu neapărat tuberculoză activă, probabil risc crescut de evolutivitate lezională.
În funcţie de testări consecutive (la 6-8 saptămâni interval)
Virajul tuberculinic reprezintă trecerea de la o reacţie negativă la una pozitivă. Dacă nu este consecinţa unei vaccinări BCG, traduce o infecţie tuberculoasă latentă de dată recentă.
Saltul tuberculinic reprezintă creşterea diametului reacţiei tuberculnice cu peste 10 mm faţă de testarea anterioară; semnificaţia este incertă.
Conversia reprezintă creştera reacţiei cu peste 10 mm la o retestare, într-un interval de 2 ani. Se apreciază că fenomenul semnifică progresia infecţiei tuberculoase spre boală TB. Conversia TCT are loc la 6-8 săptămâni de la infcţie (contactul infectant).
Efectul Booster - repetarea testării la intervale scurte într-un interval de 12 luni poate genera creşterea intensităţii reacţiei cu 3-8 mm faţă de reacţia anterioară (primul test poate genera un răspuns imun minim, aşa că un al doilea test efectuat după un interval de la o săptămână până la un an va putea produce un răspuns mai intens); acest fenomen este important de cunoscut, deoarece poate fi confundat cu conversia.

Limitele interpretării

Reacţii fals-pozitive: vaccinarea BCG, tehnică/interpretarea incorectă a TCT, copil alergic la proteine, infecţiile cu mycobacterii atipice, efect booster, tuberculină inactivată prin depozitare.

Reacţii fals-negative: forme severe de tuberculoză la sugar şi copilul mic, infecţie HIV, infecţii virale (varicelă, rujeolă), medicaţie imunosupresivă (corticoizi, anti TNF-alfa), afecţiuni limfatice (limfom Hodgkin/non-Hodgkin, leucemie, sarcoidoză), imunodeficienţă primară, vaccinări recente cu virusuri vii, malnutriţie/hipoproteinemie, stare de şoc, tuberculină inactivată (prin depozitare şi utilizare improprie, tehnică/citire incorectă), etapa iniţială a infecţiei tuberuloase (înainte de constituirea răspunsului imun –"fereastra anergică").

Contraindicaţii: în principal TCT nu are contraindicaţii. Se recomandă amânarea testării în următoarele situaţii: stare febrilă/boală acută, boli eruptive, tratament cu corticosteroizi.

Incidente/accidente mai frecvent întâlnite: edem marcat şi inflamaţia produse prin introducerea subcutanată a tuberculinei (eroare de administrare).

b. Testele de dozare a interferonului gama

Testele de dozare a interferonului gama (Interferon gamma releasing assay-IGRA) sunt teste noi pentru diagnosticul imunologic rapid, *in vitro*, al infecţiei MTB. Sunt teste indirecte care detectează imunitatea mediată celular la fel ca şi TCT. Sunt destinate pentru diagnosticul infecţiei tuberculoase latente şi diagnosticul tuberculozei copilului în asociere cu evaluarea riscului, examenul radiologic şi alte evaluări medicale.

Testele IGRA utilizează proteine specifice de MTB: ESAT6 (early secretory antigenic target 6) şi CFP10 (culture filtrate protein 10) codificate de gene localizate la nivelul secvenţei RD-1 din genomul MTB. Aceste antigene nu se găsesc în bacilii Calmette Guerin (vaccinul BCG) sau la speciile de micobacterii nontuberculoase, astfel că pot diferenţia infecţia cu MTB de alergia postvaccinală BCG.

În prezent sunt disponibile la nivel mondial două teste IGRA: QuantiFERON-TB (QFT) şi T-Spot TB (T-Spot). În România este disponibil doar testul QFT.

QuantiFERON-TB (QFT) este un test de dozare a interferonului gama care stimulează celulele din sângele integral heparinizat. Detecţia γ-interferonului (IFN-γ) produs de limfocitele stimulate se face prin tehnica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Sângele recoltat (sânge venos) este incubat cu antigene de *M. tuberculosis* (16-24 ore), apoi centrifugat, iar INF-γ produs este măsurat prin reacţia ELISA, aparatul generând automat rezultatul.

Rezultatul pozitiv al testului este 0,35UI IFN-γ/ml.

TCT/IGRA negativ nu exclude diagnosticul de TB.

TCT/IGRA nu diferenţia ITBL de TB boală şi nu confirmă TB activă.

TCT/IGRA pozitiv este marker al infecţie tuberculoase, fără corelaţie cu TB activă.

5.2 Metode pentru diagnosticul tuberculozei boală

a. Examinarea radiologică

Radiografia toracică standard (în două incidenţe, postero-anterioară şi profil) reprezintă metoda clasică de diagnoastic, fiind o componentă esenţială în diagnosticul TB pulmonare şi adesea prima investigaţie paraclinică la care se recurge. Elementele radiografice generale care pot sugera tuberculoza pulmonară sunt reprezentate de localizarea leziunilor în lobii superiori sau în segmentele apico-dorsale/apicale ale lobilor inferiori, aspectul polimorf al imaginilor (cavitare, infiltrative, nodulare, coexistând cu calcificări şi sechele pleurale), asimetria leziunilor bilaterale, imagini miliare foarte fine şi dinamica lentă a leziunilor pulmonare. Modificările radiologice sunt foarte utilie ca argumente în coroborare cu alţi parametrii (simptomatologie, elemente epidemiologice, contact TB) pentru susţinerea diagnosticului tuberculozei la copii şi adultul tânăr, precum şi în cazul TB pulmonare neconfirmate bacteriologic.

Computer tomografia (CT) de torace este o metodă radiografică complementară radiografiei standard. CT-ul permite precizarea exactă a sediului şi a întinderii unor imagini patologice, vizibile pe radiografie şi suplimentar poate preciza existenţa unor leziuni (caverne, bronhii dilatate, tumori) din hil şi mediastin, care nu apar pe o radiografie obişnuită.

Diagnosticul radiologic de tuberculoză pulmonară activă nu este sigur, ci doar orientativ, iar ca regulă generală diagnosticul trebuie confirmat de examenul bacteriologic.

b. Examenul bacteriologic convenţional

În funcţie de localizarea bolii produsele patologice supuse examinării pentru evidenţierea MTB sunt reprezentate de:

- **TB pulmonară:** sputa spontnă sau indusă (aerosoli, lavaj, aspirat bronşic, lavaj gastric) colectată în recipiente standardizate cu pereţii transparenţi, cu volum de 30-50 ml, cu diametrul de 3-4 cm, având capac cu închidere prin înfiletare. Recoltarea sputei trebuie efectută în spaţii special amenajate, „camere de recoltare", după care se transportă cât mai rapid la laborator. Probele se depozitează la frigider la +4°C.
- **TB extrapumonară:** lichide din seroase (pleură, pericard, peritoneu), lichid cefalorahidian, urină, punctat ganglionar sau articular, fragmente bioptice. Recoltarea se realizează în condiţii seterile stricte pentru a evita contaminarea produselor şi pentru a permite efectuarea culturilor fără decontaminare prealabilă. Fragmentele bioptice nu se fixează cu ajutorul formolului sau a altor fixatori în cazul în care se intenţionează realizarea de culturi pentru MTB.

Examenul microscopic se practică pe frotiu din produsul patologic şi identifică micobacteriile punând în evidenţă proprietatea de acid-alcoolo-rezistenţă (BAAR). Coloraţiile utilizate în identificarea bacililor acido-alcoolo-rezistenţi sunt:

- **Coloraţia Ziehl-Nielsen** este standardul de referinţă de identificare a micobacteriilor din produse biologice şi patologice (sputa emisă spontan şi indusă, aspirat bronşic şi secreţii laringo-traheale, aspirat gastric, LCR, urină, lichid pleural, pericardic, peritoneal, sinoval, prelevate bioptice pulmonare, bronşice, ganglionare etc.). Este o metodă simplă, rapidă, ieftină, uşor repetabilă, care nu necesită aparatură sofisticată şi personal supraspecializat. Identifică BAAR şi nu MTB în 24 ore (diagnostic prezumptiv).

Examenul se realizaeză la microscopul optic cu obiectiv cu imersie 100x , micobacteriile apărând ca nişte bastonaşe subţiri, roşii, uşor incurbate, mai mult sau mai puţin granulare, izolate sau grupate în perechi sau grupuri, pe fond albastru (Figura 3a). Rezultatele se exprimă semicantitativ în funcţie de densitatea bacililor de pe lamă (Tabelul 4). Sensibilitatea examenului este relativ mică, identifică agentul patogen doar în produsele patologice bogate în bacili cu peste 5.000-10.000 germeni/ml şi nu oferă informaţii asupra viabilităţii bacililor, identităţii, sau a sensibilităţii la medicamente.

- **Coloraţia cu fluorocromi (auramină, rodamină**) utilizază microscopul cu florescenţă (Figura 3b). Este o metodă rapidă, cu timp mai scurt de examinare, cu 10% sensibilitate mai mare decât colorţia convenţională şi are rol în eliminrea frotiurilor negative diminuând numărul de lame colorate convenţional. Rezultatul pozitiv necesită confirmarea prin coloraţia Ziehl-Nielsen.

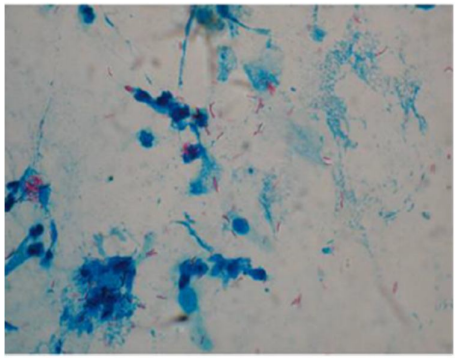


Figura 3a. Frotiu de spută colorat Ziehl-Nielsen, 100x. Bastonașe roșii pe un fond albastru. (bacili acid-alcoolo-rezistenți = BAAR)

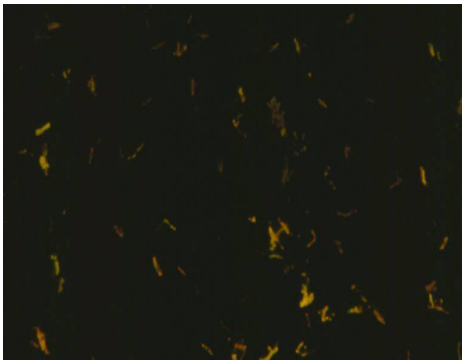


Figura 3b. Coloraţia cu fluorocromi (auramină–rodamină). Bastonașe aurii pe un fond întunecat.

Tabel 4. Exprimarea semicantitativă a examenului microscopic în colorație Ziehl-Nielsen.

Nr. BAAR identificați	Câmpuri microsocpice examinate	Rezultat
Absenți	≥ 100	Negativ
1-9 BARR/100 câmpuri	100	Se notifică numărul exact de BAAR/100 câmpuri
10-90 BAAR/100câmpuri	100	BAAR pozitiv (+)
1-10 BAAR/câmp	≥ 50	BAAR pozitiv (++)
≥10 BAAR/câmp	≥ 20	BAAR pozitiv (+++)

Examenul prin cultură pe mediul solid Löwenstein-Jensen constituie "standardul de aur" pentru diagnosticul de certitudine al tuberculozei, având o sensibilitatea de 80-85% și specificitate de până la 98%. Se efectuază pentru toate produsele patologice chiar dacă frotiul este negativ.

Examenul prin cultură are o sensibilitate mult mai ridicată decât microscopia, el poate detecta MTB chiar dacă numărul de germeni din produsul examinat este redus (numai 10 germeni/ml). In plus acestă metodă permite identificarea tulpinii de micobacterie și ulterior testarea sensibilității acesteia la medicamentele antituberculoase. Perioada necesară pentru identificarea creșterii micobacteriilor pe acest mediu este de 6-8 săptămâni datorită multiplicării lente a MTB.

Coloniile de MTB pe mediu solid sunt rotunde, galben palid, conopidiforme, cu suprafață rugoasă (Figura 4a), izolate sau confluente în funcție de densitatea bacililor din inoculul inițial (Figura 4b). Exprimarea rezultatelor prin cultură se face semicantitativ în funcție de densitatea coloniilor pe tubul de cultură (Tabelul 5).

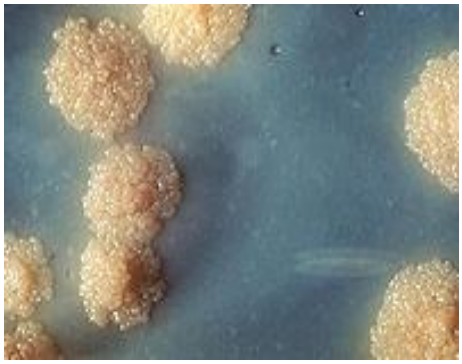


Figura 4a. Clultură pe mediu solid. Colonii de MTB.

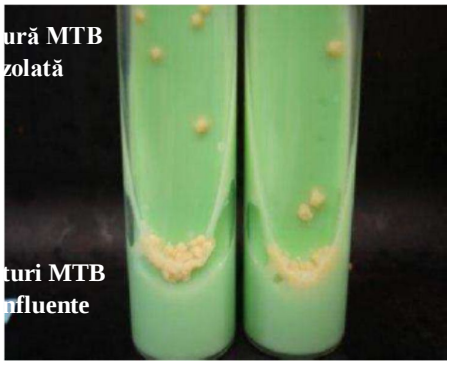


Figura 4b. Clultură pe mediu solid. Culturi de MTB.

Tabel 5. Exprimarea semicantitativă a examenului prin cultură pe mediul solid Löwenstein-Jensen.

Caracter macroscopic sugestiv pentru MTB	Notarea rezultatelor
Absența coloniilor în cele 6 - 9 tuburi	Cultură negativă
<30 colonii	Număr de colonii/tub de cultură
30-100 colonii	Cultură pozitivă (+)
>100 colonii izolate	Cultură pozitivă (++)
Colonii confluente	Cultură pozitivă (+++)
Suprainfecție pe 2 sau 3 tuburi de cultură	Cultură suprainfectată

Teste de sensibilitate (antibiograma) în mediul solid pentru MTB oferă informații asupra sensibilității/rezistenței tulpinii izolate la medicamentele antituberculoase.

În România se recomandă efectuarea testelor de sensibilitate la toate culturile pozitive identificate cu ocazia diagnosticului TB (caz nou sau retratament) și pe perioada monitorizării tratmentului dacă cultura se menține pozitivă sau se repozitivează după 4 luni de tratament.

Testele de sensibilitate efectuate în mod curent în țara noastră sunt cele pentru Izoniazidă și Rifampicină, cu scopul de a identifica pacienții cu TB MDR. Testele de sensibilitate extinse și la alte medicamente antituberculoase se efectuează doar în laboratoarele naționale de referință (LNR) sau laboratoarele regionale de referință (LRR), special amenajate și dotate în acest sens.

Efectuarea culturilor și a testelor de sensibilitate la medicamentele antituberculoase se face numai de către laboratoare cu expertiză și experiență în acest domeniu și care fac parte dintr-un sistem de control de calitate al diagnosticului bacteriologic.

c. Examenul histipatologic

Examneul histopatologic este o metodă utilă în special în diagnosticul tuberculozei extrapulmonare. Probele biologice recoltate pentru examenul histopatologic depind de localizarea bolii. Produsele patologice cel mai frecvent utilizate și modalitatea de recoltare sunt următoarele:

- pleură - puncție-biopsie oarbă pe ac, mai rar toracoscopie;
- ganglion -biopsie chirurgicală;
- os/membrană sinovială - biopsie chirurgicală;
- pericard sau peritoneu - biopsie chirurgicală;
- perete bronșic, laringian (rar) - biopsie endoscopică;
- plămân (rar) - biopsie chirurgicală;
- foarte rar alte localizări.

Leziunile histologice întâlnite în tuberculozã pot constitui un mijloc adjuvant în diagnosticul pozitiv, atunci când examenul bacteriologic este neconcludent. Izolarea MTB dintr-o probă clinică este metoda ideală de diagnostic, de aceea orice probă clinică, inclusiv fragmente tisulare, trebuie cultivate pentru izolarea MTB. Această cerință este prioritară examenului histopatologic.

Prezența granulomului giganto-epitelioid necrozant (Figura 5) este relativ specifică pentru tuberculoză, fiind însă mai puțin specifică decât cultura pentru MTB.

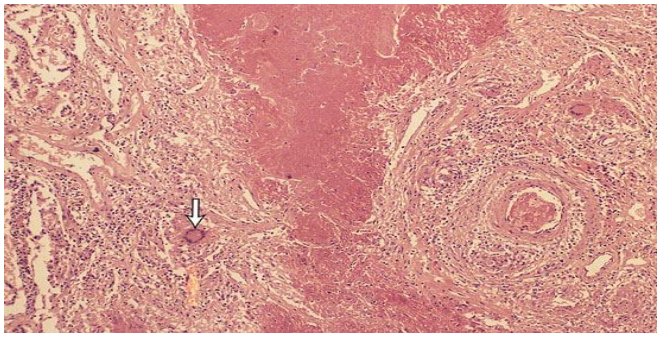


Figura 5. Granulom giganto-epitelioid cu o zonă întinsă de necroză cazeoasă (zona amorfă roză din centrul imaginii), 100x.

Prezența granuloamelor giganto-epitelioide fără necroză este însă și mai puțin specifică, întrucât acestea pot apare și în alte boli granulomatoase precum sarcoidoza, berilioza, lepra, sifilisul, micozele endemice, bolile de colagen, unele vasculite etc.

d. Metode moderne de diagnostic

Metode rapide de cultură pe mediul lichid cu detecție radiometrică și colorimetrică a creșterii micobacteriilor permite detectarea micobacteriilor după 1-2 săptămâni, dar aceaste metode sunt mai scumpe şi mai puțin disponibile. Metodele rapide de cultură actualmente disponibile în România sunt reprezentate de:

- **Sistemul BACTEC MIGIT 960** (metodă colorimetrică) care utilizează un mediu Middlebrook modificat, metoda fiind complet automată. Aceasta monitorizează colorimetric multiplicarea micobacteriană, folosind un indicator de fluorescență (film siliconat acoperit cu sare de ruteniu aflat la baza tubului) pentru a marca scăderea concentrației oxigenului din mediul de cultură în cazul prezenței micobacteriilor viabile în tub. Oxigenul este consumat prin activitatea lor metabolică, efectul de neutralizare scade iar baza tubului devine fluorescentă când este expusă la lumina ultravioletă.
- **Sistemul VersaTREK,** sistem automat de detectare microbiană care utilizează un mediu de cultură lichid (VersaTREK Myco bulion) combinat cu un supliment de creştere (Myco GS), iar pentru speciile potenţial contaminate un supliment antibiotic (Myco AS sau Myco PVNA). Flacoanele de mediu conțin un burete celulozic a cărui suprafață întinsă favorizează creșterea microbiană. Sistemul detectează creşterile micobacteriene automat (monitorizare la fiecare 24 de minute), prin măsurarea presiunii din flaconul cu mediu cu ajutorul unui manometru. Dacă sunt detectate micobacterii viabile în flaconul cu mediu de cultură, consumul de O_2 datorat metabolismului microbian determină reducerea presiunii interne, răspunsul pozitiv fiind raportat printr-un semal optic şi sonor de către sistem.

Testele de sensibilitate (antibiograma) pentru MTB în medicul lichid disponibile actualmente în România sunt:

- Testarea sensibilității la antibioticele de linia I SIRE și PZM și la antibioticele de linia II-a (mai puțin Cs) pentru tulpinile de micobacterii izolate în sistmul MGIT 960;
- Testarea sensibilității la antibioticele de linia I SIRE sistemul Versa TREK.

Testarea sensibilității la antituberculoasele de linia a II-a se efectuează doar în laboratoarele naționale de referință (LNR) sau laboratoarele regionale de referință (LRR) special amenajate și dotate în acest sens.

Metode de biologie moleculară și genotipare disponibile în laboratoarele de bacteriologie TB (în special în LNR și LRR) din țara noastră sunt reprezentate de:

- **Teste de amplificare nucleară (Antigen MPT64**) care identifică rapid (în maxim 15 minute) complexul MTB. Acest test este obligatoriu pentru confirmarea apartenenței culturilor de micobacterii la complexul MTB, atât pentru culturile pozitive din mediul solid cât și pentru cele din mediul lichid. Tulpinile MTB sunt identificate cu o sensibilitate de 92,4% - 99,2% și o specificitate de până la 100%. Există un număr de tulpini cu test negativ datorită absenței Ag MPT64, consecință a unei mutații în gena MPT64 care îl codifică.
- **Sistemul GeneXpert Ultra** (Xpert MTB/RIF) este o metodă moleculară de screning rapid a complexului MTB și a rezistenței la rifampicină. Metoda utilizează tehnica PCR (polimerase chain reaction - reactia de polimerizare în lanț), iar ca probe biologice poate analiza sputa și alte produse patologice (aspirat gastric/bronșic, lichid de puncție, fragmente tisulare). Testul este foarte rapid și durează aproximativ două ore. Specificitatea şi sensibilitatea metodei sunt înalte, de 92,2% - 98,2%, resepctiv 99,2%.
- **Sistemul cu sonde liniare (Line Probe Assay-LPA) - GenoType TBDR test** este o metodă moleculară ce utilizează tehnologia revers hibridizării cu diferite sonde ADN. Testul este rapid și durează aproximativ cinci ore, având o specificitate şi o sensibilitate cuprinsă între 70% și

80%. Această metodă are avantajul că poate analiza probe direct pozitive (spută în special), cât şi probe din cuturi pozitive (orice produs patologic). Tipuri de teste GenoType:

- GenoType MTBDR plus detectează mutaţiile comune din gena rpoB (rezistenţa la rifampicină), din genele katG şi inhA (rezistenţa la izoniazidă);
- GenoType MTBDRsl detectează mutaţiile din genele emb, rrs şi gyrA (rezistenţa pentru etambutol, amikacină, kanamicină, capreomicină, chinolone).

Infecţia tuberculoasă latentă

Infecţia tuberculoasă latentă (ITBL) este caracterizată prin prezenţa MTB în organism, fără semne şi simptome, sau paramentrii radiologici sau bacteriologici de boală tuberculoasă activă.

În prezent aproximativ o treime din populaţia lumii este infectată cu MTB. Fără tratament, aproximativ 5-10% din persoanele cu ITBL vor trece la stadiu de boală activă la un moment dat, pe parcursul vieţii. Riscul de a dezvolta boala activă creşte în condiţii de scădere a imunităţii, la persoanele infectate HIV riscul de progresiea a ITBL la boală TB fiind de 7-13% anual.

Recomandările Strategiei EndTB a OMS pentru atingerea obiectivului de eliminare a TB sunt identificarea şi tratamentul persoanelor cu ITBL aflate la risc pentru progresia spre boală activă. Prevenirea TB are implicaţii majore de sănătate publică, de aceea este esenţial să se identifice şi să se trateze toţi cei cu factori de risc pentru boală tuberculoasă.

1. Diagnosticul infecţiei tuberculoase latente

ITBL nu beneficiază de un „gold standard" pentru diagnostic, astfel că se recomandă utilizarea unui algoritm de screening al ITBL (Figura 6), bazat pe TCT ca test uzual (în funcţie de posibilităţile financiare se pot utiliza şi teste IGRA), informaţii culese din istoricul medical, semnele clinice, radiografia toracică şi în unele circumstanţe examenul de spută.

- **Istoricul medical** ajută la obţinerea de informaţii cu privire la rezultatele pozitive ale TCT/ IGRA, tratamente pentru ITBL sau TB boală**;**
- **Radiografia de torace** ajută la diferenţierea între ITBL şi TB activă la persoanele cu teste pozitive pentru infecţia tuberculoasă. Se recomandă în următoarele situaţii: teste pozitive pentru ITBL, contact apropiat a unui pacient TB în caz de teste negative pentru ITBL, la copii sub 5 ani şi la persoanele cu leziuni sechelare;
- **Examenul bacteriologic din spută (microscopie şi cultură)** se recomană la persoanele cu rezultate pozitive ale testelor pentru ITBL şi radiografie de torace cu modificări sau în cazul pacienţilor cu simptome respiratorii, dar cu radiografie normală.

2. Tratamentul infecţiei tuberculoase latente

Tratamentul profilactic cu Izoniazidă (TPI) este o intervenţie importantă pentru prevenirea şi reducerea riscului de TB active. Nu există dovezi că TPI creşte riscul dezvoltării rezistenţei la izoniazidă.

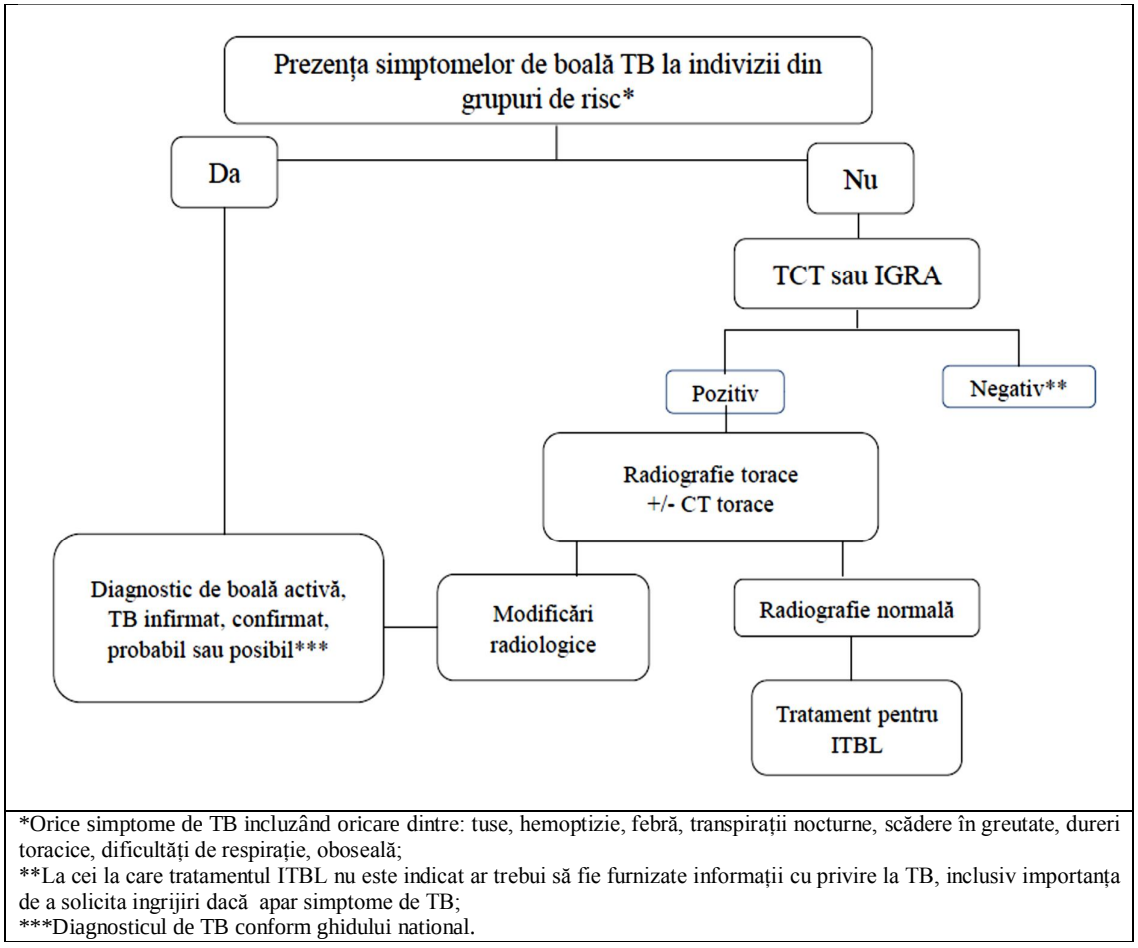
Indicaţii:

- Copii cu vârsta de peste 12 luni şi la care este improbabil să aibă TB activă pe baza screeningului de simptome, dar care au contact cu un caz de TB; se administrează Izoniazidă (H), 10 mg/kgc/zi, zilnic timp de 6 luni (10 mg/Kgc/zi, maxim 300 mg/zi).
- Adolescenţi şi adulţi cu imunosupresi (HIV, terapie cu anti TNF-alfa) care au TCT pozitiv şi la care nu este probabil să aibă TB activă; se administrează Izoniazidă (H), 5 mg/Kgc/zi, zilnic timp de 6 luni (maxim 300 mg/zi).

Contrindicaţii:

- Copii cu vârstă de peste 12 luni cu hepatită activă (acută sau cronică) şi simptome de neuropatie periferică;
- Adolescenţi şi adulţi cu consum regulat de alcool, hepatită activă (acută sau cronică) şi simptome de neuropatie periferică.

Tratamentul ITBL în rândul contacților pacienților cu TB chimiorezistentă. Din păcate, în prezent există foarte puține studii comparative privind utilizarea medicamentelor antituberculoase de lina a doua pentru prevenirea bolii în cazul contacților cu TB chimiorezistentă. Din acest motiv OMS nu recomandă tratament proficalctic, ci observații clinice stricte și monitorizare susținută, la interval de 6 luni de zile, cel puțin doi ani de la ultima expunere.



*Orice simptome de TB incluzând oricare dintre: tuse, hemoptizie, febră, transpirații nocturne, scădere în greutate, dureri toracice, dificultăți de respirație, oboseală;
**La cei la care tratamentul ITBL nu este indicat ar trebui să fie furnizate informații cu privire la TB, inclusiv importanța de a solicita ingrijiri dacă apar simptome de TB;
***Diagnosticul de TB conform ghidului national.

Figura 6. Algoritm de screenig al ITBL.

Tuberculoza copilului

Tuberculoza copilului este dificil de diagnosticat, chiar și pentru localizarea pulmonară, datorită faptului că obținerea produselor biologice este dificilă (copii expectorează rar), iar produsele patologice sunt de regulă paucibacilare (încărăcătură redusă de bacterii), astfel că diagnosticul bacteriologic de cele mai multe ori nu oferă dovada etiologică a bolii. În aceste circumstanțe diagnosticul pozitiv al tuberculozei copilului este realizat printr-o abordare sistemică cu coroborarea mai multor elemente.

1. Diagnosticul tuberculoazei la copil

Diagnosticul tuberculozei copilului, în practica medicală curentă, se pune în două circumstanțe, și anume: contact cu un caz de tuberculoză sau copil cu simptome respiratorii trenante ridicând suspiciunea etiologiei tuberculoase. Elementele necesare pentru stabilirea diagnosticului TB sunt reprezentate de:

- **Context epidemiologic** - contact cunoscut cu un caz de tuberculoză cu bacteriologice pozitivă);
- **Manifestări clinice sugestive** - tuse, febră, subfebrilitate, deficit ponderal peste 10%, keratoconjunctivită flictenulară, eritem nodos, adenopatie periferică; la copilul mic prezența semnelor de compresie ganglio-bronșică - tiraj, cornaj, hepatosplenomegalie, convulsii, pareze sau alte semne meningo-encefalitice sugestive pentru diseminările miliare;
- **TCT** - peste 10 mm la cei vaccinați BCG sau peste 5 mm la cei cu imunodepresie, viraj sau salt tuberculinic ± QFT;
- **Examen imagistic** - aspect radiologic/computer tomograf sugestiv: adenopatii hilare sau mediastinale, condensări de tip pneumonic sau bronhopneumonic cu hipertransparențe incluse cu sau fără reacţii pleurale sau atelectazii;
- **Examen bacteriologic convențional** - pozitiv în aspiratul gastric matinal sau bronșic, spută indusă sau emisă spontan;
- **Test GeneXpert Ultra;**
- **Examen bronhoscopic** pozitiv - fistule, compresiuni sau stenoze bronşice, ţesut de granulaţie perifistular;
- **Alte investigații pentu TB extrapulmonară** - examen histopatologic sugestiv (biopsie ganglionară, pleurală, pericardică), examen citochimic (lichid pleural, rahidian, pericardic);
- **Test HIV** la orice copil confirmat sau suspect TB.

2. Forme de tuberculoză (primoinfecția TB) la copil

Primoinfecția TB este definită de ansamblul de modificari biologice, clinice şi radiologice, consecință a primului contact cu MTB la un organism indemn de orice contact anterior cu tuberculoza. Tuberculoza copilului (primoinfecția) poate îmbrăca mai multe forme clinice:

a. **Primoinfecția TB ocultă** (primoinfecția TB nemanifestă sau infecția TB latentă) este cea mai frecventă formă de primoinfecție (85%) la copil. Această formă a bolii este consecința interacțiunii dintre organismul uman indemn şi MTB, fiind caracterizată de apariția şi persistența unei reacții tuberculinice. Pacienții sunt asimptomatici, motiv pentru care diagnosticul este retrospectiv şi se bazează pe elmentele de diagnostic ale infecție TB latente (a se vedea ITBL).

b. **Primoinfecția TB manifestă benignă necomplicată** este consecinţa infecţiei organismului, anterior indemn, cu MTB urmată de apariția manifestărilor clinice, radiologice şi eventual bacteriologice sugestive. Diagnosticul primoinfecției TB manifeste benigne se bazeză pe elementele de diagnostic prezentate mai sus.

TCT de cele mai multe ori este pozitiv. Rezultatul negativ la un copil simptomatic sau contact TB impune retestarea după 6-8 săptămâni când se poate surprinde virajul tuberculinic ce confirmă perzența infecție tuberculoase recente. Confirmarea bacteriologică (examen bacteriologic din aspirat bronşic/gastric sau spută) este redusă la 10-20% din cazuri.

Radiografia toracică este principala metodă de depistare a primoinfecției TB la copil şi permite evidențierea elementelor complexului primar. Din punct de vedere radiologic sunt descrie mai multe forme de primoinfecție TB manifestă benignă necomplicată:

- **Linfadenopatia unilaterală** - cea mai frecventă prezentare la copil (70-80%), limfadenopatie hilară sau mediastinală, fără implicare evidentă a parenchimului pulmonar, încadrată la TB extrapulmonară (Figura 6);

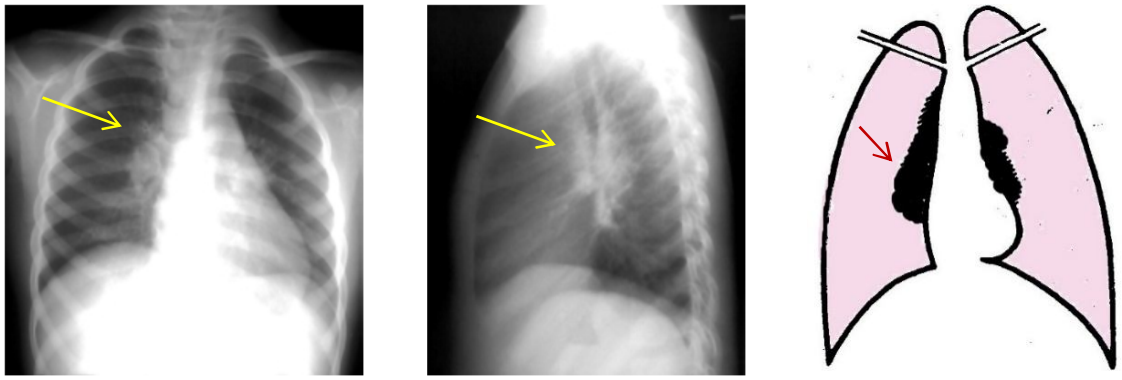


Figura 6. Limfadenopatie unilaterală - priomoinfecție TB manifestă benignă.

- **Complexul primar tipic (complexul Ranke)** este mai puțin frecvent (20%), întâlnit de obicei la copii sub 5 ani; combină adenopatia hilară/mediastinală, limfangita și șancrul de inoculare (opacitate parenchimatoasă de 3-10 mm cu sediul în partea inferioară a lobului superior sau la bază, cu 1-2 cm mai sus de diafragm); se încadrează ca TB extrapulmonară (Figura 7).

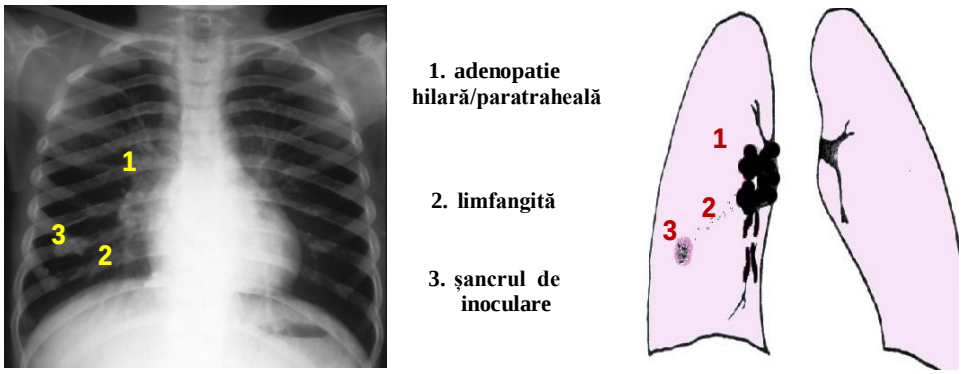
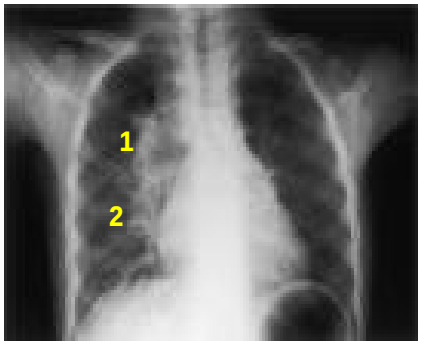


Figura 7. Complexul Ranke-priomoinfecție TB manifestă benignă

c. **Primoinfecția TB manifestă cu complicații benigne** este forma de primoinfecție caracterizată prin complicaţii locale ale complexului primar, dar cu simptomatologie moderată. Complicațiile sunt în general spontan regresive, atât clinic cât şi radiologic. Cele mai importante complicații sunt reprezentate de:

- **Congestii perifocale** (procese inflamatorii extensive benigne) reprezentate de condensări care apar în jurul afectului primar sau al ganglionilor, sub formă de reacții perifocale;
- **Procese inflamatorii cu caracter sistematizat - Epituberculoza** (descrisă în 1925 de Eliasberg şi Neuland) se prezintă ca infiltrate tuberculoase fără cazeificare, în conexiune cu elementele complexului primar ca o reacție perifocală (sunt o consecință a hipersensibilității tisulare la antigenele MTB); uneori examenul bacteriologic este pozitiv și este încadrată ca TB pulmonară (Figura 8);



1. adenopatie hilară

2. epituberculoza

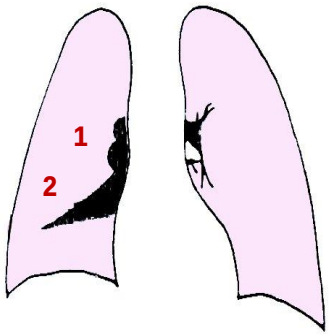


Figura 8. Epituberuloza - adenopatie hilră dreaptă cu congestie perifocală.

- **Pleurezia serofibrinoasă** poate fi o complicaţie a complexului primar situat subpleural; este interpretată ca o reacţie de hipersensibilitate, cu evoluţie favorabilă, resorbţie integrală şi rapidă, chiar şi fără un tratament adecvat;
- **Caverna primară** apare în teritoriul focarului primitiv, unde a fost infiltratul parenchimatos, prin lichefierea cazeumului şi eliminarea lui printr-o bronşie, când condiţiile o permit. Este o complicaţie extrem de rară. Când eliminarea cazeumului nu este permisă, apare cazeomul primar format dintr-un nucleu cazeos consistent cu o capsulă bine organizată;

- **Complicații bronșice de vecinătate** ale adenopatiei tuberculoase, acestea având potențial de agravare:

- Compresia gangliobronşică extrinsecă cu localizare mai fecventă la nivelul lobului mediu, radiologic prezentându-se ca o opacitate retractilă (segmentară sau lobară) cu retracția secundară a diafragmului, scizurilor sau mediastinului;

- Fistula gangliobronşică reprezintă o complicație pornită de la ganglionul cazeificat și fistulizat, iar radiologic se constată o dinamică rapidă a imaginii;

- **Diseminări hematogene benigne** (focare post-primare) caracterizate prin însămânțări micronodulare, produse în urma unor descărcări bacilare episodice, cantitativ reduse, unice sau repetate, limitate ca extindere şi paucibacilare, dar care pot găzdui vreme îndelungată bacili vii, în stare de "hibernare", a căror reintrare în multiplicare constituie sursa viitoarelor tuberculoze de organ (important factor de risc patogen).

d. **Primoinfecția TB manifestă cu complicații grave** sau tuberculoza acută este forma de primoinfecție gravă care apare adesea la copilul mic cu teren imun deficitar şi în caz de infecţie masivă, reprezentând complicaţia precoce a primoinfecţiei. Apare la două până la 10 luni de la primoinfecţie. Ulterior se poate produce o diseminare masivă pe cale bronhogenă sau limfohematogenă, determinând forme severe de boală care reprezintă principala cauză de mortalitate prin TB la sugar şi copilul mic.

Din punct de vedere clinic se descriu mai multe forme de primoinfecție manifestă cu complicații grave:

- **Tuberculozele cazeos extensive** (pneumonia şi bronhopneumonia TB) se produc prin diseminare bronhogenă de la nivelul elemetelor complexului primar (complexul Ranke), de obicei prin fistulizare ganaliobronșică. Tabloul clinic este de obicei grav, iar radiologic se evidențiază în cazul pneumoniei cazeoase - opacităţi dense cu zone de pierderi de substanţă, ce ocupă unul sau mai multe segmente, sau chiar un lob, însoţite de adenopatii hilare sau mediastinale. În cazul bronhopneumoniei cazeoase se decelează opacităţi confluente, neomogene, cu apariţia de cavităţi (Figura 9a și 9b). Examenul bacteriologic pentru MTB frecvent este pozitiv. Aceste forme de TB sunt încadrate ca TB pulmonară.

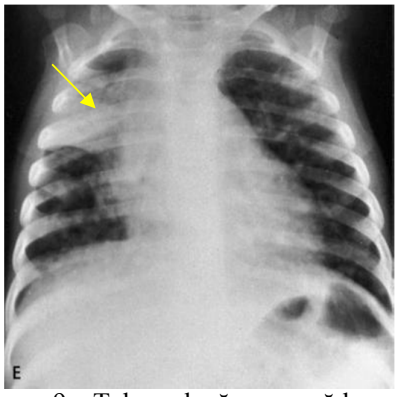


Figura 9a. Tuberculoză cazeoasă la copil - pneumonia cazeoasă.

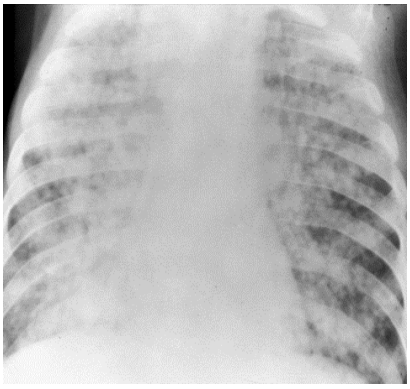


Figura 9b. Tuberculoză cazeoasă la copil - Bronhopneumonia cazeoasă.

- **Miliara TB și meningita TB** fac parte din categoria tuberculozei extrapulmonare și vor fi prezentate într-un capitol separat.

Tuberculoza pulmonară a adultului

Tuberculoza pulmonară a adultului sau tuberculoza pulmonara secundară (ftizia), reprezintă cea mai frecventă manifestare a tuberulozei la adult (90% din cazuri) și reprezintă forma cu importanță epidemiologică majoră, întrucât constiuie sura de infecție. Poate să apară fie prin evoluţia imediată a unui proces de primoinfecţie, fie ca urmare a reactivării tuberculozei primare sau prin suprainfecţie exogenă datorată unui nou contact cu o sursă de infecţie. Se manifestă în special prin tendința de apariție a cavernelor și evoluția spre cronicizare.

1. Diagnosticul tuberculozei pulmonare a adultului

Diagnosticul tuberculozei pulmonare a adultului se bazează pe o combinație de argumente epidemiologice, clinice, radiologice și bacterilogice:

- **Contextul epidemiologic** - proveniența dintr-un focar de tuberculoză, contact TB, antecedente de TB incorect sau incomplet tratată;
- **Manifestări clinice** - nespecifice și uneori absente:

- debutul clinic este variat, putând fi: asimptomatic (20% din cazuri); insidious (lent, progresiv), cel mai frecvent mod de debut, dominat de simptome și semne generale (întâlnit la aproximativ 40% din cazuri); acut (20%) înâlnit deseori sub aspect: hemoptoic (20%), pseudogripal (10-20%), pseudopneumonic (5%), pleuritic (rar) sau pneumotorax (expțional); mascat (larvat) extrem de rar cu manifestări de tip dispeptic, anemic, cardiovascular, endocrin, nevrotic;
- manifestări generale - clasicul „sindrom de impregnaţie bacilară” este deseori pe primul plan (astenie fizică, anorexie, scădere ponderală - semnificativă la > 10% din greutatea inițială, transpirații predominant nocturne și senzație de febrilitate cu temperatură variabilă);
- simptomele respiratorii sunt dominate de obicei de tusea persistentă peste 3 săptămâni (impune o investigație radiologicã și/sau bacteriologică pentru TB); expectorație de obicei mucopurulentă, în cantitate mică, dar poate fi absentă (în special la femei); hemoptizia este relativ frecventă, uneori inaugurală (motiv de consult medical), de obicei este în cantitate mică (spute hemoptoice), dar poate fi și masivă, amenințând viața pacientului;
- examenul fizic al toracelui este relativ sărac (în special în formele incipiente sau localizate) și este nespecific. Pot fi prezente raluri crepitante localizate, în special după tuse, localizate supraclavicular, suprascapular sau interscapulo-vertebral; în formele cu afectare endo-bronșică pot apărea raluri sibilante sau ronflante localizate. Rareori este prezent sindromul complet de condensare și, excepțional, suflu amforic (cavernă mare, situată superficial);

- **Elemente radiologice**. Radiografia toracică este elementul central al demersului diagnostic în tusea persistentă, dar nu permite stabilirea diagnosticului pozitiv în tuberculoza pulmonară. Nici o imagine radiografică nu este patognomonică pentru TB, ci doar sugestivă, fiind astfel un element de orientare diagnostică (și nu de certitudine);
- **Examinarea bacteriologică** este singura metodă care poate oferi argumentul de certitudine etiologică a bolii. Recoltarea a minim două eșantioane de spută, cu examen bacteriologic pentru MTB este obligatorie înainte de începerea tratamentului antituberculos, întrucât chimioterapia eficientă inhibă creșterea MTB. Confirmarea diagnosticului de TB pulmonară se realizează prin izolarea MTB din spută în cultură.

Examenul bacteriologic al sputei este singurul care oferă certitudinea etiologică de TB pulmonară. In absența izolării MTB din spută diagnosticul de TB pulmonară este mai puțin cert și presupune o evoluție sub tratament compatibilă cu cea a unei tuberculoze în absența unui diagnostic alternativ.

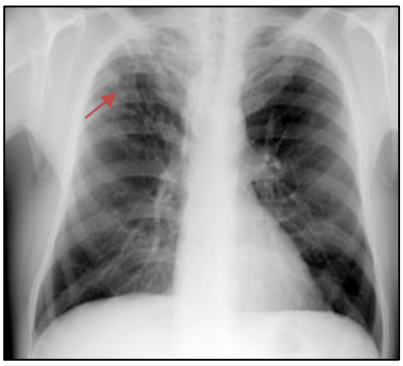
2. Forme clinico-radiologice de tuberculoză pulmonară la adult

Tuberculoza pulmonară a adultului sau tuberculoza secundară (ftizia) prezintă mai multe forme clinico-radiologice în funcție de stadiile de evoluție a bolii. Este important ca diagnosticul să fie stabilit în faza incipientă a bolii, prevenindu-se astfel extinderea leziunilor şi formarea de cavităţi (cazuri cu mare potenţial infecţios).

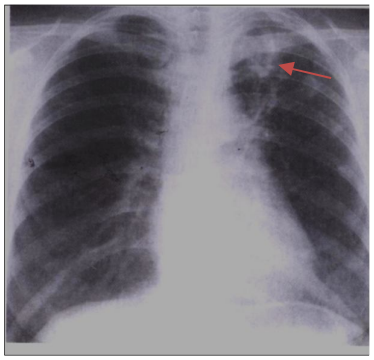
a. Tuberculoza infiltrativă este considerată forma de debut radiologic a ftiziei (tuberculoza secundară) și se caracterizată prin leziuni de alveolită exudativă, radiolgic prezentându-se ca infiltrate izolate sau parţial confluente, bine delimitate sau cu contur mai estompat (de tip infiltrativ-nodular).

Clasic se descriu mai multe forme de infiltrate precoce (Figura 10.a,b,c,d,e):

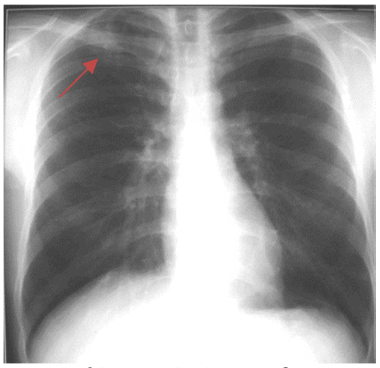
- Infiltrat precoce Assmann - situat cel mai adesea subclavicular în segmentele apical şi dorsal ale lobilor superiori;
- Infiltrat nodular - apărut pe zonele fibroase, vechi, apicale;
- Infiltrat nebulos Dufourt - infiltrat neomogen, multifocal, cu aspect difuz, infiltrativ de „voal”, situat subclavicular;
- Infiltrat în focare multiple – plurifocal, caracterizat prin mici opacităţi poligonale ce ocupă de obicei lobii superiori bilateral;
- Infiltratul de tip pneumonic - sistematizat, situat mai ales în segmentul posterior al lobilor superiori, mai frecvent pe dreapta, dar şi în segmentul apical; rareori în segmentul apical al lobului inferior.



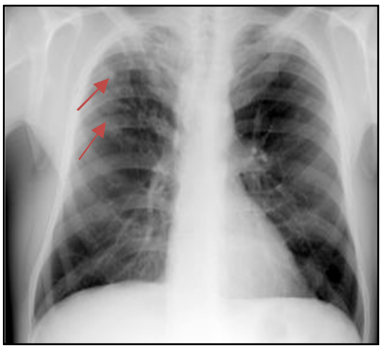
a) Infiltrat precoce *Assmann*



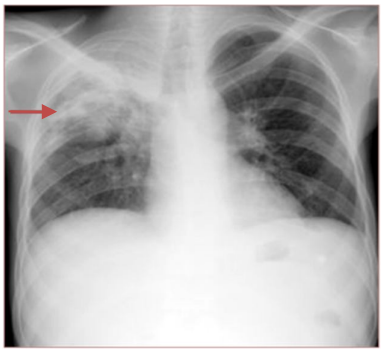
b) Infiltrat nodular LSS



c) Infiltrat nebulos *Dufourt*



d) Infiltrat in focare multiple



e) Infiltrat de tip pneumonic cu tendință la excavare

Figura 10 a,b,c,d,e. TB infiltrativă - aspecte radiologice.

b. Tuberculoza fibro-cazeoasă reprezintă faza de stare a ftiziei este forma radiologică cea mai frecvent întâlnită la adult. Apare ca urmare a evoluției nefavorabile a unei tuberculoze infiltrative, iar caracteristica principală este necroza cazeoasă cu formare de caverne. Radiologic prezintă leziuni intricate precum opacități de toate tipurile, infiltrate, leziuni cavitare, reacții reparatorii fibroase și zone de emfizem (Figura 11 a,b).



Figura 11a. TB fibro-cazeoasă LSD.

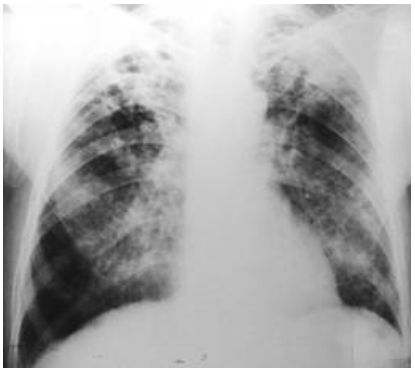
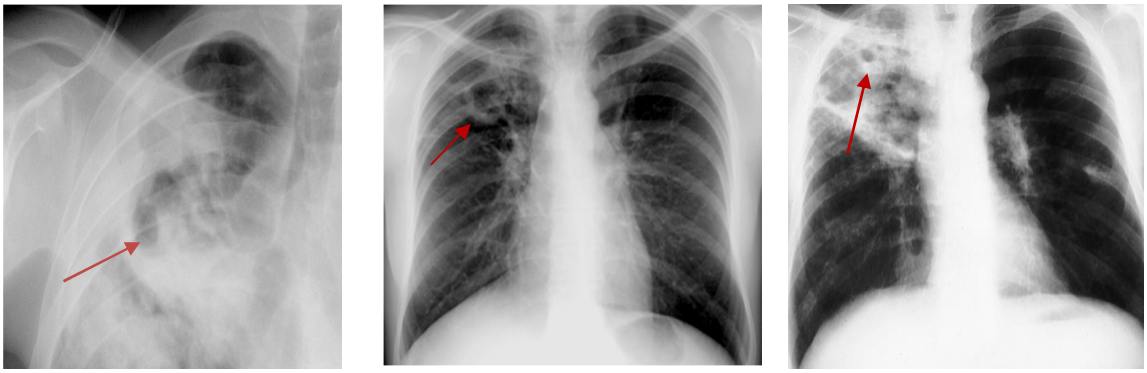


Figura 11b. TB fibro-cazeoasă extinsă bilateral.

Caverna tuberculoasă, element de gravitate al TB fibro-cazeoase, se prezintă radiologic ca o hipertransparență circumscrisă cu contur clar și periferie opacă. Cavernele pot fi unice sau multiple, uni sau bilaterale, constituite în "sisteme policavitare". În funcție de evoluție, cavernele se clasifică din punct de vedere radiologic în trei tipuri (clasificarea Jacquerod - Figura 12 a,b,c):

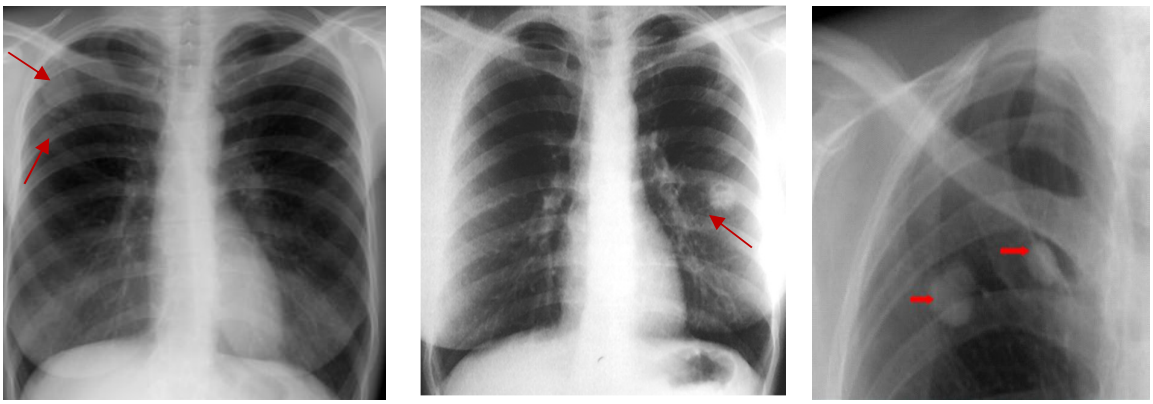
- caverne recente (gradul I) sau caverne precoce cu aspect inițial de infiltrat neomogen, de „miez de pâine", din care ulterior ia naștere o zonă de hipertransparență circumscrisă, delimitată periferic de o bandă opacă de câțiva milimetri grosime;
- caverne elastice (gradul II) cu aspect de opacități inelare, cu centrul hipertransparent, situate în parenchim pulmonar normal;
- caverne fibroase (gradul III) care se prezintă ca o cavitate veche net conturată, cu perete fibrozat, rigid, gros (câțiva milimetri), datorat sclerozei pericavitare și poate avea formă neregulată; conturul și dimensiunile cavernei nu se modifică în timpul tusei, iar în jurul cavernei sunt prezente leziuni fibroase.



a. Cavernă gradul I. b. Cavernă gradul II. c. Cavernă gradul III.

Figura 12 a,b,c. Tipuri de caverne TB - aspecte radiologice.

c. **Tuberculoza cazeos circumscrisă (tuberculomul pulmonar)** este o formă relative rară, clinic asimptomatică, descoperită întâmplător cu ocazia unor controale radiologice de rutină. Radiologic aspectul este caracteristic de opacitate rotundă sau ovalară, net delimitată, intensitate costală, localizată, de regulă în lobii superiori. Tuberculomul pulmonar (Figura 13 a,b,c) poate fi întâlnit ca singura leziune care apare pe radiografie (la 5% din cazuri) sau poate să insoţească şi alte leziuni bacilare (infiltrate, noduli). Uneori tuberculoamele pulmonare pot fi multiple (20% din cazuri). Evoluţia poate fi staţionară, mult timp (ani sau toată viaţa), spre nodul fibrocalcar sau spre ramolire, excavare, cu apariţia unor cavităţi cu perete gros, rigid. Prognosticul tuberculomului nu est întotdeanuna benign, datorită evoluției variate (în afara celor staţionare sau care regresează, sunt cele care evoluează spre excavare), de aceea trebuie permanent ţinut sub observaţie.



a. Tuberculom subclavicular drept cu leziuni micronodulare satelite. b. Tuberculom excavat LSS. c. Tuberculoame multiple LSD

Figura 13 a,b,c. Tuberculoză cazeos cirumscrisă (tuberculom) - aspecte radiologice.

3. Diagnosticul diferențial al TB pulmonare secundare

Diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare secuntare necesită analiza a două situații frecvente*:* tusea persistentă și imaginea cavitară. Mai rar, diagnosticul diferențial radiologic este al unui nodul solitar pulmonar (tuberculom), a unor leziuni infiltrative sau al unei condensări masive de tip pneumonic.

a. **Tusea persistentă (> 3 săptămâni)** se întâlnește în următoarele situații:

- Tusea persistentă cu imagine toracică normală și fără alte anomalii are drept cauze principale astmul bronșic, patologii rinosinusale cronice (rinoreea posterioară), reflux gastro-esofagian, administrarea de inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei;

- Bronsiectazii cu bronhoree mucopurulentă cronică (> 50 ml/zi), cu episoade repetate de exacerbări infecțioase; examenul bacteriologic repetat este negativ pentru MTB; examenul CT pune în evidentă dilatațiile bronșice;
- Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) - istoric de mare fumător, dispnee progresivă la efort, episoade de exacerbare, spirometrie cu sindrom obstructiv ireversibil; examenul bacteriologic pentru MTB nu este necesar în majoritatea cazurilor;
- Cancerul pulmonar - istoric de mare fumător, hemoptizii în cantitate mică, simptome generale, opacitate sugestivă pe radiografia toracică; necesită explorare endoscopică bronșică și examen CT;
- Pneumoconioze - istoric de expunere profesională la pulberi, anamneză profesională sugestivă, documente de obiectivizare a rutei profesionale şi expunerii; spirometrie cu sindrom restrictiv, examen radiologic/CT cu imagini sugestive, examenul bacteriologic repetat este negativ pentru MTB;
- Stenoza mitrală/insuficiența cardiacă stângă - simptomatologie clinică sugestivă, ECG, ecografia cardiacă cerifică diagnosticul.

b. Leziuni radiologice. Existența infiltratelor uni sau bilaterale, leziunilor cavitare pe radiografia de torace impune diagnosticul diferențial radiologic cu o serie de afecțiuni:

- **Infilrat unilatrale:**

- Pneumonie bacteriană - prezenţa în anamneza apropiată a unui episod patologic cu germenii menţionaţi, punerea în evidenţă a aceluiaşi germen în spută, dinamismul imaginilor radiologice atât în sens extensiv cât şi în sens regresiv, examenul bacteriologic constant negativ pentru MTB, evoluţie favorabilă sub tratament antibiotic nespecific;

- Neoplaziile benigne sau maligne și chistul hidatic închis pun probleme de diagnostic diferenţial numai cu tuberculomul sau cu infiltratele nodulare localizate și necesită de multe ori toracotomie exploratorie pentru elucidarea diagnosticului;

- Embolia pulmonară - punerea în evidenţă a unui focar emboligen, tabloul clinic cu mult mai sever decât într-o tuberculoză pulmonară (junghi, tahicardie, dispnee, febră, tuse cu expectoraţie hemoptoică, oligurie), semne de insuficienţă ventriculară dreaptă, ECG cu modificări specifice de cord pulmonar acut.

- **Infiltrate bilatrale:** sarcoidoza, histoplasmoza, coccidiomicoza, alveolita alergică extrinsecă, aspergiloza bronhopulmonară alergică.
- **Leziune cavitară solitară:**

- Cancer pulmonar - istoric de mare fumător, radiologic se evidențiază o cavitate cu perete gros ("în chenar"), asociată frecvent cu adenopatii hilare și mediastinale;

- Abces pulmonar - debut insidios, tuse și expectorație cronică, spută fetidă, radiologic prezența unei imagini hidroaerice;

- Chist hidatic evacuat - istoric de vomică cu licid clar, radiologic se evidențiază o cavitate cu perete subțire, prezența unei opacități neregulate la interfața aer-lichid (membrana proligeră);

- Pneumonia cu Klebsiella – aspectul radiologic este de bloc pneumonic, cu microclarităţi, demonstrând necroză a parenchimului afectat, cu predilecţie la nivelul lobului superior drept, dar şi bilateral; punerea în evidență a germenelui în spută;

- Nodul reumatoid;

- Infarct pulmonar escavat – punerea în evidenţă a unui focar emboligen, tabloul clinic cu mult mai sever decât într-o tuberculoză pulmonară sau abces pulmonar (junghi, tahicardie, dispnee, febră, tuse cu expectoraţie hemoptoică, oligurie), semne de insuficienţă ventriculară dreaptă, ECG cu modificări specifice de cord pulmonar acut, etc.

- **Leziuni cavitare bilaterale:**

- Pneumonia stafilocociă;

- Fibroza pulmonară;

- Granulomatoza Wegener - se manifstă clinic prin febră, dureri toracice, tuse, hemoptizie uneori masivă, modificări de rinită, epistaxis şi simptome corespunzând proceselor de

degenerescenţă fibrinoidă glomerulară (hematurie, dureri lombare); diagnosticul poate fi precizat prin biopsia mucoasei nazale.

4. Evoluția tuberculozei pulmonare a adultului

Evoluția naturală a tuberculozei pulmonare este spre agravare progresivă, cu extensia leziunilor şi deces într-un număr semnificativ de cazuri. Persistența surselor contribuie la creşterea numărului de persoane infectate şi la persistența bolii în populație.

Evoluția tuberculozei sub tratament este lentă, radiologic cu rezorbția infiltratelor, reducerea în dimensiuni până la închiderea cavităților. Deserori persistă zone de fibroză pulmonară localizată, rareori fibroză extinsă. În unele cazuri (rar) poate persista o cavitate deschisă cu pereți subțiri, definită ca sindrom cavitar deschis.

Complicațiile care pot apărea în cursul tratamentului, în special în forma fibro - cazeoasă, sunt:

- Hemoptizie masivă, prin eroziunea unui perete arterial bronşic; este rară dar potențal fatală;
- Pneumotorax produs prin ruperea unei cavități în spațiul pleural; necesită drenaj chirurgial;
- Pleurezia de vecinătate poate însoți leziunile pulmonare şi nu necesită tratament separat.

După vindecarea tuberculozei pot persista sechele cu complicații consecutive:

- Hemoptizie prin ruperea anevrismelor cicatriciale; tratamentul este prin embolizare şi/sau excizie chirurgicală a leziunii incriminate;
- Bronşiectazii secundare fibrozei cicatriciale; pot determina episoade infecțioase repetitive şi/sau hemoptizii;
- Insuficiență respiratorie cronică secundară distrucției extensive, fibrozei extensive consecutive şi bronşiectaziilor;
- Aspergilom constituit prin colonizarea cu *Aspergillus fumigatus* a cavităților restante; poate produce hemoptizii şi necesită rezecție chirurgicală.

Tuberculoza extrapulmonară

Tuberculoza extrapulmonară (TBEP) este definită ca boala care implică alte localizări decât cele ale parenchimului pulmonar şi reprezintă 1/6 din cazurile de TB la adulții neinfectați HIV. Poate afecta orice organ şi nu constituie decât excepțional o sursă de infecție.

Originea TBEP se află de regulă în focarele de diseminare hematogenă dezvoltate în perioada primoinfecției. TBEP poate apare precoce, înainte de vindecarea infecţiei primare, sau la distanţă (chiar după zeci de ani) de la primoinfecţie prin reactivare endogenă.

Caracteristicile generale ale localizărilor extrapulmonare ale tuberculozei sunt:

- simptomele generale sunt mai rare decât în tuberculoza pulmonară;
- leziunile extrapulmonare sunt în mod caracteristic paucibacilare, ceea ce îngreunează diagnosticul bacteriologic;
- frecvent localizările extrapulmonare sunt greu accesibile investigaţiilor,
- mai frecventă în cadrul infecției HIV, ceea ce impune testarea HIV în aceste cazuri.

Diagnosticul de certitudine, în cazul TBEP, se pune deseori pe examenul bacteriologic şi/sau histopatologic al fragmentelor bioptice.

1. Tuberculoza diseminată (miliară)

Tuberculoza diseminată se produce prin diseminarea hematogenă în cursul primoinfecției sau plecând de la un focar reactivat, mai frecvent extrapulmonar decât pulmonar. Poate afecta orice vârstă, atât copilul cât şi adultul tânăr.

Tuberculoza miliară este forma clasică de tuberculoză diseminată şi se caracterizează prin prezența a numeroase leziuni tuberculoase active mici (sub 3 mm) răspândite în întregul organism,

cel mai frecvent la nivelul plămânilor, ficatului şi splinei; uneori pot fi localizate şi la nivelul măduvei osoase, seroaselor (inclusiv meninge), rinichilor, sistemului nervos central şi suprarenalelor. În cazul în care afectarea este difuză, şi nu predominant pulmonară, se mai foloseşte termenul de granulie.

a. Tuberculoza miliară la copil este de cele mai multe ori o complicaţie precoce a infecţiei primare, care survine în primele 3-6 luni după infecţia iniţială, fiind mai frecventă la sugar şi copilul mic (cu predilecţie în primii 3 ani de viaţă). Această formă de TB este consecinţa diseminărilor limfohematogene cu punct de plecare de la elementele complexului primar (de regulă o adenopatie cazeoasă), foarte rar din componentele active ale complexului primar intestinal (cu poarta de intrare digestivă).

Clinic, debutul rareori este brusc, cu tablou clinic sever, dezvoltat în câteva zile; cel mai frecvent, debutul este subacut şi se manifestă prin inapetenţă, pierdere ponderală, febră şi alterarea stării generale.

Radiografia de torace poate fi normală în primele săptămâni de evoluţie deoarece leziunile miliare au dimensiuni foarte mici. În decursul primelor 3-4 săptămâni după debut, pe radiografie se evidenţiază micronoduli bine conturaţi, cu dimensiunea de 2-4 mm, difuz distribuiţi în ambele câmpuri pulmonare (Figura 14a). Într-o proporţie variabilă, pot fi vizibile radiografic şi alte modificări ale tuberculozei primare precum adenopatia hilară sau mediastinală.

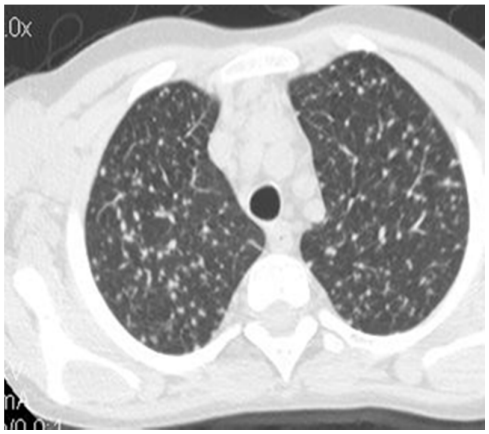
Tomografia computerizată cu rezoluţie înaltă (HRCT) poate pune în evidenţă noduli de dimensiuni foarte mici la nivelul parenchimului pulmonar, pe care radiografia toracică standard nu-i poate evidenţia (Figura 14b).

TB miliară trebuie să fie suspectată la orice copil cu febră prelungită de etiologie necunoscută, staţionare ponderală sau scădere în greutate, tuse persistentă nonresponsivă la tratament simptomatic, contact cu bolnav TB şi modificari radiologice sugestive.

Diagnosticul de certitudine al TB miliare se pune prin identificarea MTB în prelevate obţinute din spută, aspirat bronşic, aspirat gastric, lichid cefalorahidian (LCR), urină sau prin biopsie (măduvă osoasă, hepatică sau ganglionară). Culturile din fragmentele obţinute prin biopsie sunt deseori pozitive.



a. Radiografie torace în incidenţă PA



b. Secţiune CT-fereastră parenchimatoasă.

Figura 14a, b. Aspecte radiologice în TB miliară la copil.

b. TB miliară la adult se prezintă din punct de vedere clinic sub mai multe forme, în funcţie de severitate:

- **TB miliară acută** reprezintă forma clinică rapid progresivă şi invariabil fatală în absenţa tratamentului eficient. Clinic prezintă simptome generale intense ce domină tabloul clinic şi sunt nespecifice (febră 38-40□C, frisoane fără explicaţie), astenie fizică intensă, anorexie, scădere ponderală importantă şi relativ rapidă, tusea neproductivă şi ulterior dispnee progresivă până la

insuficienţă respiratorie severă care poate evolua până la sindrom de detresă respiratorie acută ce necesită suport ventilator. Pot fi prezente şi simptome ale altor localizări. Examenul fizic evidenţiază tahicardie, hepatomegalie şi mai rar splenomegalie. Radiografia toracică poate fi normală la debutul bolii, iar în evoluţie evidenţiază aspectul tipic de TB miliară, cu opacităţi micronodulare diseminate difuz bilateral (Figura 17a). Din cauza gravităţii bolii şi importanţei vitale a precocităţii tratamentului, pragul de suspiciune diagnostică trebuie să fie foarte mic, iar tratamentul antituberculos iniţiat cât mai rapid.

- **TB miliară cronică** reprezintă formă clinică cu evoluţie insidioasă şi este mai frecventă la vârsnici. Clinic, pacienţii prezintă febră de origine neprecizată asociată cu sindrom comsumtiv, putând merge până la caşecsie. Radiografia toracică arată imaginea miliară (Figura 17b). Diagnosticul este dificil, de multe ori este stabilit postmortem.
- **TB diseminată areactivă** este o formă clinică rară, ce apare mai frecvent în cadrul infecţiei HIV sau în alt context de imunodepresie. Clinic evoluţia poate fi acută, fulminantă sau cronică, cu durată de câteva luni şi evoluţie nefavorabilă în ciuda tratamentului eficient.

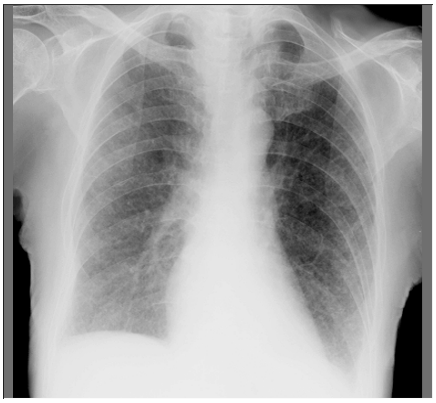


Figura 17a. TB miliară la adult – forma acută.

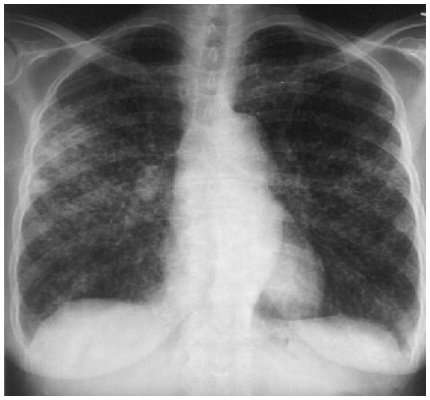


Figura 17b. TB miliară la adult – forma cronică.

2. Meningita tuberculoasă

Meningita tuberculoasă sau meningoencefalita TB este inflamaţia acută produsă prin diseminarea limfohematogenă a elementelor complexului primar la nivelul meningelui, straturilor cerebrale superficiale şi a plexurilor coroide în primele 6 luni sau, rar, diseminarea se face mai târziu, având originea în leziunile diferitelor organe intra- sau extratoracice. Este frecventă la copilul mic şi deseori apare în cadrul unei tuberculoze diseminate miliară atât la copil cât şi la adult.

Clinic se difenţiază trei stadii:

- Stadiul I – pacient raţional, fără semne neurologice de focar sau hidrocefalie;
- stadiul II – prezenţa semnelor neurologice de focar, fără modificări ale senzitivităţii;
- stadiul III – semne neurologice majore, precum paraplegie, tetraplegie, convulsii, mişcări involuntare, cu alterări severe ale senzitivităţii.

Dacă tratamentul este început în stadiul I, mortalitatea este foarte scăzută, în timp ce în stadiile II şi III, 15-30% din bolnavi decedează, şi numai 30% se vindecă fără sechele neurologice.

Diagnosticul meningitei tuberculoase, atât la copil, cât şi la adult este unul de probabilitate având în vedere necesitatea insitituirii cât mai rapide a unui tratament antituberculos eficient şi se bazează pe următoarle elemente:

- Contextul epidemiologic - contact în familie sau anturaj cu un pacient cu TB pulmonară;
- Manifestări clinice - adeseori nespecifice/necaracteristice cu debut clinic insidios; elemente clinice sugestive: febră, cefalee, vărsături, hiperestezie cutanată, fotofobie, redoarea cefei,

poziție antalgică în "cocoș de pușcă", semnele Kernig și Brudzinsky pozitive; uneori asociază paralizii de nervi cranieni și/sau manifestări encefalitice;

- Test cutanat la tuberculină (TCT) este de obicei negativ, dar cu pozitivare la 3-4 săptămâni de la inițierea terapiei specifice (argument de diagnostic retrospectiv);
- Examenul imagistic: radiografia toracică prezintă aspect variabil - normală, imagine miliară sau aspectul leziunii primare (la copil); tomografia computerizată cerebrală/ rezonața magnetică nucleară (RMN) poate aduce argumente în diferențierea meningitei tuberculoase de cea virală, bacteriană, fungică sau pot evidenția modificările parenchimatoase în cazul tumorilor cerebrale ce pot prezenta uneori simptome similare.
- Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) obținut prin puncție lombară este principalul mijloc diagnostic. Macroscopic lichidul are aspect clar sau ușor opalescent, hipertensiv; cito-biochimic prezintă reacția Pandy intens pozitivă, celularitate de 200-500/mm^3, predominanță limfocitară 80-90%, glicorahie scăzută, albuminorahie crescută, clorurorahie scăzută; bacteriologic se poate pune în evidență prezența MTB, iar testul molecular (GeneXpert Ultra) de detecție a ADN-ului micobacterian poate crește mult sensibilitatea diagnostică.

Diagnosticul diferențial al meningitei TB se face cu alte meningite cu lichid clar. Atunci când lipsesc elementele epidemiologice și clinico-radiologice dignosticul se bazează în mare măsură pe caracteristicile lichidului cefalorahidian (Tabelul 7).

Tabel 7. Criterii de diagnostic diferențial al meningitei TB, LCR.

Etiologie	**Celule/mm^3**	**Proteinorahie mg%**	**Glicorahie mg%**	**Examen bacteriologic**
LCR normal	0-5 limfocite	20-45	50-75	-
Tuberculoasă	50-500 limfocite	45-50	0-45	Examen direct (-/+) GeneXpert Ultra Cultură pozitivă în 12-30% cazuri
Bacteriană	500-2000 limfocite PMN alterate	50-100	0-45	Germeni la examenul direct și în cultură
Meningococică	200-500 PMN alterate	Normală	Normală	Sediment meningococic intra și extra celular
Virală	0-2000 limfocite	Normală sau crescută	45-100	Negativ
Sifilis	10-500 limfocite	40-45	15-75	Serologie pozitivă
Criptococică HIV+	Limfocite crescute	Crescută	Scăzută sau normală	Paraziți în colorații specifice
Meningisme	Normală	Normală sau crescută	Normală	Negativ

3. Pleurezia tuberculoasă

Pleurezia tuberculoasă este cea mai frecventă formă de tuberculoză extrapulmonară. Apare în special la adolescenți și adulți tineri (în continuarea unei infecții recente) și mai rar la vârstnici (prin reactivare). Este definită ca acumularea de lichid în cavitatea pleurală ca rezultat al localizării leziunilor specifice tuberculoase la acest nivel și este mai probabil secundară ruperii unui nodul pulmonar subpleural decât unei diseminări hematogene. Pleurezia tuberculoasă poate apărea și ca

o complicaţie a tuberculozei pulmonare sub formă de pleurezie tuberculoasă secundară, uneori empiem tuberculos.

Diagnosticul pleureziei tubercuoase pe lângă contextul epidemiologic (conact TB) se bazează pe elemente clinice şi o serie de investigaţii complementare:

a. Manifestările clinice constau în:

- Debut ce poate fi:

- acut, cu durere intensă cu caracter pleural (junghi). Pot fi identificate uneori la anamneză şi semne generale prezente anterior debutului acut, precum astenie fizică, inapentenţă, scădere ponderală;

- insidios, în special la adulţi sau vârstnici, cu durere toracică, fatigabilitate, inapetenţă, scădere ponderală şi tuse seacă.

- Durere cu caracter pleural (junghi) iniţial puternică ce are tendinţa la diminuare odată cu acumularea lichidului. Pacienţii pot adopta o poziţie antalgică, spre partea bolnavă, pentru a reduce mişcările costale.
- Febră în cazul debutului acut care scade progresiv după 2-3 săptămâni sau chiar mai rapid, în timp ce în cazul debutului insidios, ascensiunile termice sunt constante, valorile fiind în general sub 38°C. Evoluţia favorabilă a febrei sub tratamentul tuberculostatic este uneori unicul sau singurul argument etiologic.
- Tuse, în general uscată, se exacerbează adesea cu modificarea poziţiei bolnavului.
- Dispnee cu polipnee ce este în relaţie directă cu volumul revărsatului pleural.

b. Examenul obiectiv evidenţiază un sindrom lichidian pleural unilateral caracterizat prin matitatea intensă, deplasabilă cu schimbarea poziţiei, asociată cu abolirea murmurului vezicular şi a vibraţiilor vocale. Când volumul lichidului este mediu, se poate percepe suflu pleuritic, de obicei spre limita superioară a revărsatului pleural. Frecăturile pleurale pot apărea fie în faza iniţială preexsudativă (însoţite de durere), fie în perioada de resorbţie (durerea fiind estompată).

c. Investigaţii complementare:

- Testul cutanat la tuberculină este iniţial negativ şi se pozitivează în cursul tratamentului (argument de diagnostic retrospectiv).
- Radiografia toracică evidenţiază opacitatea de tip lichidian. În funcţie de cantitata de lichid acumulat se prezintă ca pleurezie minimă (obturarea sinusului costodiafragmatic - Figura 18a), pleurezie medie (aspectul tipic de opacitate de intensitate mediastinală, omogenă, întinsă, ce ocupă 1/3-2/3 inferioare din câmpul pulmonar, cu marginea superioară concavă spre medial şi superior, şi eventual deplasarea mediastinului spre partea opusă - Figura 18b) sau pleurezie masivă (opacitate intensă omogenă ce ocupă aproape întreg hemitoracele respectiv, cu împingerea importantă a mediastinului de partea opusă - Figura 18c).



Figura 18a. Pleurezie TB minimă stângă.

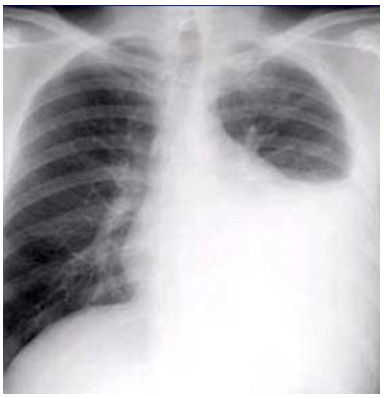


Figura 18b. Pleurezie TB medie dreptă.

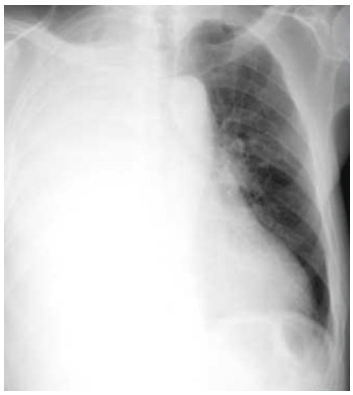


Figura 18c. Pleurezie TB masivă dreaptă.

- Examenul lichidului pleural obținut prin puncție pleurală arată un lichid serocitrin, cu caractere de exudat (proteine > 3g/L și > 1/2 din proteinele plasmatice, LDH pleural > 2/3 LDH plasmatic), glicopleurie variabilă, raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic > 2, citologie dominată de limfocite (> 90%), deși în stadiile inițiale pot predomina neutrofilele. Adenozin-dezaminaza (ADA) este crescută în lichidul pleural. Aceste modificări sunt frecvente în pleurezia tuberculoasă, fără a fi specifice.
- Examenul bacteriologic pentru MTB din lichidul pleural este excepțional pozitiv în microscopie și rareori în cultură (până la 10-15% din cazuri).
- Examenul molecular (test GeneXpert Ultra) din lichidul pleural pentru detecția ADN micobacterian poate crește mult sensibilitatea diagnostică.
- Examenul histopatologic din fragmentul pleural, obținut prin biopsie pleurală oarbă pe ac sau uneori prin toracoscopie este diagnostic în 70-80% din cazuri.

Diagnosticul pozitiv al pleureziei tuberculoase se bazează, în primul rând, pe confirmarea bacteriologică și histopatologică, capabile împreună să asigure diagnosticul la peste 85% din cazuri.

Diagnosticul diferențial al pleureziei tuberculoase presupune diferențierea pleureziei tuberculoase de alte cauze de pleurezie izolată (virală, bacteriană, neoplazică, reumatoidă, lupus). Deși există criterii de probabilitate pentru diferențierea pleureziei tuberculoase de pleureziile neoplazice primitive sau secundare, pleureziile infecțioase sau de alte etiologii, confirmarea diagnosticului prin biopsie pleurală este recomandată în toate cazurile.

Evoluția naturală a pleureziei tuberculoase este de obicei favorabilă, cu rezorbție spontană și vindecare cu sau fără sechele (pahipleurită, de obicei limitată), dar există riscul apariției unei tuberculoze pulmonare în următorii 3-5 ani. Sub tratament antituberculos se previne acest risc și se vindecă pleurezia în toate cazurile.

4. Tuberculoza sistemului ganglionar periferic

Tuberculoza sistemului ganglionar periferic este o formă frecventă de TBEP în special la copii (peste 50% din cazurile de tuberculoză) și adulții tineri de sex feminin. Este mai frecventă în țările cu prevalență crescută a tuberculozei. Mecanismul de producere este prin diseminare limfohematogenă, localizarea cea mai frecventă fiind la nivelul ganglionilor laterocervicali și supraclaviculari (2/3 din cazuri), mai rar la nivelul altor grupe ganglionare periferice și mult mai rar la nivel mediastinal și abdominal.

Diagnosticul tuberculozei ganglionare se bazează pe lângă contextul epidemiologic pe semne clinice și o serie de investigații complementare:

a. Contextul epidemiologic pote fi evocator - contact de TB în familie sau anturaj.

b. Clinic se caracterizează prin apariția adenopatiei nedureroase localizată (mai frecvent la nivelul ganglionilor laterocervicali și supraclaviculari), de consistență elastică sau fermă, de obicei neaderentă de țesuturile adiacente. Evoluția este nedureroasă, cu apariția fluctuenței și ulterior fistulizare cu eliminare de cazeum. Rareori se însoțește de manifestări generale.

c. Investigații complementare:

- Testul cutanat la tuberculină este frecvent pozitiv;
- Examenul bacteriologic pentru MTB din cazeumul exteriorizat, punctatul ganglionar sau fragmentul ganglionar obținut prin biopsie chirurgicală certifică diagnosticul;
- Examenul histopatologic al produsului recoltat prin puncție ganglionară sau al țesutului ganglionar obținut prin biopsie completează diagnosticul. Inițial se recomandă puncție ganglionară și dacă rezultatul este incert se recomandă efectuarea biopsiei.
- Examenul molecular (test GeneXpert Ultra) din cazeumul exteriorizat, punctatul ganglionar sau fragmentul ganglionar (obținut prin biopsie chirurgicală) pentru detcția ADN micobacterian poate crește mult sesnibilitatea diagnostică.

Diagnosticul diferențial se face cu adenitele netuberculoase provocate de micobacterii, cu aspect clinic similar, adenite infecțioase de altă etiologie (stafilococică, streptococică, infecție HIV), sarcoidoză, limfoame maligne și neoplasme.

Evoluția este favorabilă sub tratament antituberculos, uneori fiind necesar și tratamentul chirurgical.

5. Tuberculoza osteoarticulară

Tuberculoza osteoarticulară (TOA) se întâlnește atât la copii (mai fecvent în primii 3 ani după infecția primară), cât și la adulți. Se poate localiza la orice nivel al sistemului osteoarticular, fiind însă localizată cu frecvență mai ridicată la nivelul coloanei vertebrale (aproape jumătate din cazuri).

Mecanismul de producere a TOA este prin diseminare hematogenă în cursul primoinfecţiei în cazul copiilor, iar în cazul adultului prin diseminare dintr-o leziune pulmonară recentă, dintr-o leziune pulmonară veche din copilărie sau diseminare în urma unei noi infecţii exogene (situaţia cea mai rară). Mai rar se întâlnește diseminarea limfatică de la cavitatea pleurală în ganglionii limfatici paravertebrali (în cazul tuberculozei vertebrale).

În prezent nu există nici o modalitate de a diagnostica rapid și cu certitudine tuberculoza osteoarticulară. Schematic, diagnosticul TOA presupune parcurgerea următoarleor etape :

a. Anamneza cu rol orientativ poate indica TB în antecedente sau contactul cu un pacient cu TB pulmonară activă.

b. Clinic TOA este caracterizată prin prezență de:

- Semene clinice commune cu ale altor artrite nespecifice în faza inflamatorie: redoare articulară, atrofie musculară, reacție sinovială, hidartroză, sensibilitate la palparea articulației, împăstare locală;
- Semne locale sugestive pentru TB: tumefacție locală, abces rece, fistulă, adenopatie, diformitate (cifoza, redoare în flexie);
- Semne generale de "impregnare bacilară": scădere ponderală, anorexie, paloare, subfebrilitate vesperală, fatigabilitate.

c. Etapa imagistică:

- Radiografia standard decelează semnele inițiale la 6-8 săptămâni de la debutul leziunii osoase;
- Tomografia computerizată poate preciza tipul lezional și întinderea leziunilor;
- Rezonanța magnetică nucleară aduce elemente în plus privind afectare părților moi;
- Scintigrafia osoasă este cu valoare predictivă în 70% din cazuri, dar nu aduce elemente de diagnostic suplimentar.

d. Testul cutanat la tuberculină poate fi frecvent pozitiv sau prezintă conversie tuberculinică în ultimii 2 ani.

e. Investigațiile uzuale de laborator au numai valoare orientativă: VSH crescut, limfocitoză în formula leucocitară.

f. Examenul bacteriologic pentru MTB: examenul direct și cultura din produsele patologice (lichid sinovial, abcesele paraarticulare, fragment osos) este pozitiv doar în 25-30% din cazuri.

g. Examenul molecular (test GeneXpert Ultra) din produsele patologice (lichid sinovial, abcesele paraarticulare, fragment osos) pentru detecția ADN micobacterian poate crește mult sesnibilitatea diagnostică.

h. Examenul histopatologic efectuat în urma examenului bioptic din maduva osoasă, țesut osos, structuri intra și periarticulare sau ganglioni sateliți evidențiază granulomul (foliculul) tuberculos.

TOA este o realitate patologică, managementul acestei forme de tuberculoză bazându-se pe un diagnostic corect în colaborare ortoped-pneumolog. Tratamentul de bază este cel medical (pneumologic), pe când tratamentul chirurgical (care aparține ortopedului) se adresează doar complicațiilor si sechelelor.

6. Tuberculoaza urogenitală

Tuberculoza urogenitală este o afectiune rară, cuprinzând totalitatea leziunilor tuberculoase localizate la nivelul aparatului urinar şi genital. Mecanismul de producere a tuberculozei urogenitale este în cele mai multe cazuri prin diseminare hematogenă de la nivel pulmonar însă, rar, un proces tuberculos al structurilor de vecinătate (coloana vertebrală - abcese tuberculoase paravertebrale) se poate extinde la nivel renal. La nivelul tractului urogenital organele afectate primar sunt rinichiul şi prostata, celelalte organe fiind afectate secundar pe cale ascendentă.

Diagnosticul de tuberculoză urogenitală poate fi sugerat de: anamneză (contact TB), simptomatologie clinică (semne clinice generale de "impregnare bacilară", manifestări ale atingerii renale/vezicale/genitale), rezultatul TCT poate fi pozitiv (argument pentru diagnostic), investigaţii paraclinice (investigaţii uzuale de laborator şi examinări imagistice) şi confirmat de examenul histopatologic şi bacteriologic prin identificarea MTB din produsele patologice (urină, sânge menstrual). Examenul molecular (test GeneXpert Ultra) din produsele patologice pentru detecţia ADN micobacterian poate creşte mult sesnibilitatea diagnostică.

In principiu tratamentul este unul medical (tratament antituberculos), ablaţia vreunui organ impunandu-se doar în cazul eşecului acestuia sau pentru rezolvarea sechelelor.

7. Pericardita tuberculoasă

Pericardita tuberculoasă este rară şi afectează în general vârstele mai înaintate, mai mult de jumătate din cazuri interesând persoanele peste 55 ani. Mecanismul de producere a pericarditei tuberculoase poate fi pe cale hematogenă (în cursul bacilemiei iniţiale), limfatică (de la o adenopatie tuberculoasă cazeificată) şi cel mai frecvent prin fistulizarea unei adenopatii tubercuoloase mediastinale de vecinătate.

Diagnosticul de pericardită tuberculoasă se bazează pe o abordare epidemio-clinico-paraclinică luând în calcul următoarle elemente:

a. Contextul epidemiologic - contact TB intrafamilial sau în anturaj.

b. Clinic - simptomatologie sugestivă reprezentată de semne de pericardită uscată, exudativă sau constrictivă.

c. Coexistenţa altor focare de tuberculoză în organism – de exemplu pulmonar.

d. Testul cutanat la tuberculină de obicei este pozitiv.

e. Examenul imagistic -radiografia cardio-pulmonară sau computer tomografia, completate de echocardiografie, evidenţiază cantitatea de lichid din cavitatea pericardică.

f. Examenul lichidului pericardic obţinut prin puncţie pericardică evidenţiază un exsudat serosanghinolent sau sanghinolent, cu o celularitate crescută, în care predomină mononuclearele. Confirmarea bacteriologică (MTB) este consemnată în 20-30% din cazuri. Examenul molecular (test GeneXpert) pentru detecţia ADN micobacterian poate creşte mult sesnibilitatea diagnostică.

g. Examenul histopatologic din fragmentele bioptice de pericard întăreşte diagnosticul.

8. Alte localizări

a. Tuberculoza laringiană reprezintă o formă rar întâlnită, de obicei este asociată cu TB pulmonară extinsă. Clinic se caracterizează prin disfonie persistentă (câteva luni), ulterior putând să apară şi semnele generale de "impregnare bacilară". Evoluţia este favorabilă sub tratament antituberculos. Rareori produce obstucţie laringiană cu necesitatea unei traheostomii temporare.

b. Tuberculoza peritoneală este mai frecventă la femei decât la bărbaţi şi apare, mai ales, la adolescenţi şi adulţi tineri, dar nici vârsta înaintată nu este exclusă. Peritonita tuberculoasă poate să fie izolată, numai pe seroasa peritoneală, dar poate fi asociată cu interesarea seroasei pleurale (pleuroperitonita) sau să intereseze mai multe seroase (pleuro-pericardo-peritonita sau poliserozita

tuberculoasă). Prezintă evoluție insidioază și se manifestă prin ascită fără hepatosplenomegalie, uneori se prezintă cu un tablou de abdomen acut. Triada: ascită + febră + TCT pozitiv, poate sugera ca probabilă etiologia tuberculoasă. Diagnosticul este deseori pus prin laparotomie exploratorie cu examen histologic şi eventual bacteriologic al fragmentelor peritoneale prelevate.

c. Tuberculoza intestinală. Orice segment al tractului intestinal poate fi afectat de TB, însă localizările cel mai frecvent implicate sunt ileonul terminal şi cecul. Mecanismele patogene în producerea tuberculozei intestinale sunt reprezentate de: ingerarea sputei cu însămânțare directă, diseminarea hematogenă sau arareori ingestia de lapte provenind de la animale (vaci) afectate de tuberculoză bovină. Simptomatologia iniţială este nespecifică: inapetenţă, deficit ponderal, durere abdominală, diaree cronică, sângerări, formare de fistule, ascită. Pot exista una sau mai multe formaţiuni abdominale, în general uşor de palpat, iar cantitatea de lichid din cavitatea peritoneală poate fi atât de mare încât să nu se poată palpa nici o formaţiune abdominală. Examenul bacteriologic al lichidului prelevat din cavitatea peritoneală, al puroiului de la nivelul fistulelor, examenul histopatologic din fragmentele recoltate cu prilejul puncţiei-biopsie din ganglioni, mucoasă intestinală şi/sau peritoneu (laparatomie/laparascopie) orientează diagnosticul.

Localizări foarte rare ale tuberculozei: tuberculoame cerebrale, cutanată, hepatosplenică, auriculară, oculară, sistem endocrin (tiroidiană, suprarenaliană).

Tuberculoza şi infecţia HIV

Tuberculoza este o complicaţie frecventă a infecţiei HIV. Ea poate fi primul semn al infecţiei sau poate apărea la indivizi cunoscuți ca fiind infectați HIV.

Prevalenţa HIV este mai mare printre pacienţii cu TB activă decât în rândul populaţiei generale, astfel că pacienţii cu tuberculoză constituie un grup populaţional cu risc crescut pentru supravegherea epidemiologică a infecţiei HIV.

1. Diagnosticul HIV la pacienții TB

Testarea pentru infecția HIV ar trebui să fie făcută de rutină în serviciile în care sunt investigați/tratați pacienți care au TB activă sau sunt suspectați a avea TB. Pacientului trebuie să i se explice motivele pentru care se propune testarea HIV şi importanţa cunoaşterii acestui rezultat pentru un corect management al bolii.

Testarea HIV ar trebui realizată cel puţin o dată în perioada dintre diagnosticarea tuberculozei şi terminarea tratamentului, dacă pacientul nu este deja cunoscut cu infecţie HIV.

Avantajele depistării precoce a pacientului cu TB activă şi cu infecţie HIV necunoscută anterior sunt importante, incluzând oportunitatea de a beneficia de tratament antiretroviral (ARV), dar şi prevenirea transmiterii infecţiei HIV.

2. Diagnosticul infecție latente tuberculoase la pacienții infectați HIV

Diagnosticul de infecție latentă tuberculoasă se stabileşte în mod similar pentru pacienții infectați HIV ca şi pentru pacienții neifecați HIV (a se vedea capitolul ITBL).

Testarea tuberculinică anuală ar trebui luată în considerare pentru persoanele infectate HIV care au avut inițial TCT negativ şi care sunt sau rămân în categoria "risc ridicat" de expunere la MTB (contacți ai bolnavilor TB, persoane private de libertate, persoane fără domiciliu, utilizatori de droguri injectabile, imigranți, persoane cu diabet). De asemenea, copiii infectați HIV ar trebui testați anual, începând de la vârsta de 12 luni.

3. Diagnosticul TB active la pacienții infectați HIV

Tuberculoza activă poate apărea în orice stadiu al infecției HIV, dar manifestările sale variază în funcție de stadiu:

- În stadiile incipiente ale infecției HIV când imunitatea celulară este doar parțial compromisă, tuberculoza pulmonară se manifestă prin aspectul tipic de infiltrate lobare superioare, cu prezența cavernelor, fără adenopatie semnificativă sau revărsat pleural.
- În stadiile avansate ale infecției HIV este mai frecvent evidențiat un aspect de tip tuberculoză primară, cu infiltrate interstițiale difuze sau miliare și cavități reduse sau absente. Pot apare și aspecte de tuberculoză extrapulmonară precum adenopatii intratoracice sau revarsate pleurale. La persoanele sever imunodeprimate poate exista TB pulmonară cu aspect radiologic normal. TB extrapulmonară este frecventă, asociată sau nu cu TB pulmonară.

Diagnosticul de TB pulmonară la pacienții infectați HIV poate fi dificil nu doar datorită ratei reduse de confirmare bacteriologică (până la 40% din cazuri sunt pozitive doar în culturi), dar și datorită modificărilor radiologice atipice, lipsei formării granulomului clasic în stadiile avansate și rezultatelor negative a TCT.

4. Forme clinice de TB la infectații HIV

Aspectele clinice ale TB la pacienții infectați HIV sunt strâns legate de deficitul imun. Pe măsură ce scade nivelul limfocitelor CD4+, aspectele lezionale se modifică de la forme tipice localizate, la forme atipice diseminate.

a. Tuberculoza pulmonară prezintă aspecte clinico-radiologice diferite în funcție de stadiul deficitului imun (Tabelul 8).

Tabel 8. Manifestări ale TB pulmonară la pacienții infectați HIV.

Manifestări TB pulmonară	**Deficit imun**	
	Stadiu precoce (CD4+ >500/mm^3)	**Stadiu avansat (CD4+ <200/mm^3)**
Clinic	TB pulmonară tipică (subfebră/febră, tuse, pierdere în greutae, expectorție ± hemoptizie)	TB pulmonară severă (febră de etiologie necunoscută, pierdere în greutate, tuse minimă) + localizare extrapulmonară
Radiologic	Afectare lobi superiori, prezența de cavități	Afectare interstițială, miliară, fără leziuni cavitare, asociere de adenopatii mediastinale și/sau pleurezii
Bacteriologic	Frotiu frecvent pozitiv (75-80%)	Frotiu frecvent negativ

b. Tuberculoza extrapulmonară este mai frecventă la infectații HIV, mai ales în stadiile avansate de imunodepresie (CD4+<100/mm^3) și prezintă următoarle localizări:

- **TB ganglionară** a cărei etiologice trebuie stabilită cu exactitate, evitându-se confuzia cu adenopatiile generalizate prezente în stadiu SIDA. Diagnosticul de certitudine este stabilit de evidențierea MTB din punctatul bioptic.
- **TB seroaselor (pleurezie, ascită, pericardită)** - exudatele care apar la infectații HIV trebuie să fie abordate ca fiind de etiologie bacilară.
- **Meningita tuberculoasă** care apare la infectații HIV trebuie avută în vedere după eliminarea etiologiei criptococice.

Diagnosticul de TB extrapulmonară la infectații HIV este adesea dificil și de cele mai multe ori este un diagnostic prezumtiv sau de excludere. Gradul de certitudine al diagnosticului depinde de disponibilitatea instrumentelor de diagnostic.

Micobacterioze (NTM, MOTT)

1. Definiție NTM

Micobacteriozele sunt infecţii micobacteriene incluzând toate îmbolnăvirile determinate de speciile de micobacterii, altele decât cele din complexul *Mycobacterium tuberculosis*. Pentru definerea lor sunt folosiţi termeni diferiţi, care sugerează că aceşti agenţi patogeni cauzează boli pulmonare diferite de tuberculoză: micobacterii non-tuberculoase (NTM), micobacterii altele decât tuberculoza (MOTT) şi micobacterii oportuniste, atipice sau de mediu.

2. Etiologie și patogenie NTM

Cele mai multe micobacterioze sunt produse de *M. avium complex* (MAC) şi alte micobacterii, incluzând *M. kansasii*, *M gordonae*, *M. fortuitum* şi *M. kelonae*. Foarte rar pot cauza micobacterioze diseminate sau localizate micobacteriile *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. asiaticum*, *M. malmoense*, *M. genavense*. Aceşti agenţi patogeni sunt omniprezenţi în sol, apă, lapte, diverse animale şi păsări.

Cu toate acestea, spre deosebire de TB, nu există dovezi cu privire la trasmiterea NTM/MOTT de la animal la om (zoonoză) sau de la om la om, iar bolile umane sunt în general dobândite prin expunerea la mediu, ceea ce sugerează că factorii de mediu afectează puternic epidemiologia NTM.

Patogenitatea diferitelor specii de NTM variază mult şi prezintă eterogenitate geografică, rezultatul clinic al bolilor NTM depindzând practic de interacţiunile dintre NTM şi gazdă.

În prezent NTM/MOTT apar ca o cauză importantă a infecţiei pulmonare la nivel mondial, atât în rândul persoanelor imunocompromise cât şi a celor imunocompetente. Creşterea numărului de îmbolnăviri cu NTM poate fi asociată, cel puţin în parte, cu utilizarea medicaţiei imunosupresoare, infecţia HIV, creşterea mediei de vârstă a populaţiei şi scăderea ratei de vaccinare BCG.

3. Forme clinice NTM

Rezultatul bolii respiratorii cu NTM este rezultatul unei interacţiuni complexe între factorii microbieni, cum ar fi dimensiunea particulelor, numărul de organisme, durata contactului şi factorii de sensibilitate ai gazdei, cum ar fi imunitatea, fondul genetic, leziunile pulmonare şi boala pulmonară cronică.

Spre deosebire de TB, bolile cauzate de NTM au manifestări clinice variate, declanşând un spectru larg de infecţii cu virulenţă în general mai scăzută decât TB.

Cele mai frecvente sindroame clinic manifeste asociate cu infecţia cu NTM sunt reprezentate de:

• boala cronică pulmonară: boala pulmonară granulomatoasă asemănătoare pneumonitei de hipersensibilitate, boală cavitară pulmonară asemanătoare cu TB şi bronşiectazii nodulare;

• afectarea ganglionară;

• afectarea cutanată şi a ţesutului moale;

• boala diseminată.

4. Diagnostic NTM

Spre deosebire de tuberculoză, izolarea NTM în specimenele pulmonare nu este echivalentă cu boala. Întârzierea diagnosticării bolilor pulmonare NTM este frecventă datorită ritmului de creştere lent, diagnosticării greşite ca TB sau a altor bacili BAAR şi a unui indice scăzut de suspiciune clinică. Evaluarea minimă a unui pacient suspectat de boala pulmonară NTM trebuie să includă următoarele:

- **Manifestări clinice**, cum ar fi tuse cronică, creşterea producţiei de spută, dispnee, febră/subfebră, stare de rău şi pierdere în greutate sunt adesea caracteristici clinice nespecifice şi suprapuse cu TB pulmonară.
- **Examinare radiologică** prin radiografie toracică sau tomografie computerizată toracică de înaltă rezoluţie (HRTC) cu evidenţierea modelelor radiologice diferite: de miliară, leziuni nodulare, leziuni cavitare, revărsare pleurală, cavităţi cu pereţi subţiri sau bronşiectazii; două modele principale, şi anume forma fibrocavitară şi forma bronşiectatică nodulară, au fost frecvent observate (Figura 19 a,b).

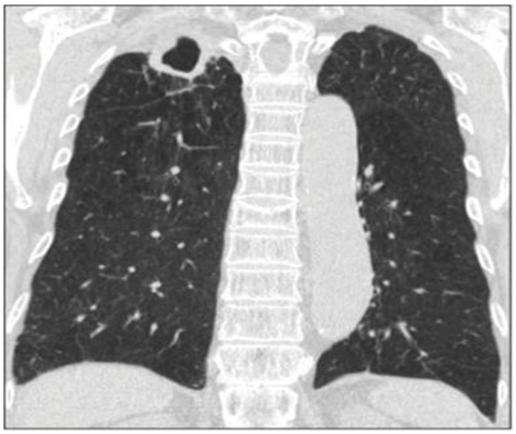


Figura 19a. Boala pulmonară NTM - formă fibrocavitară a bolii pulmonare cu *M. intracellulare* (LSD).

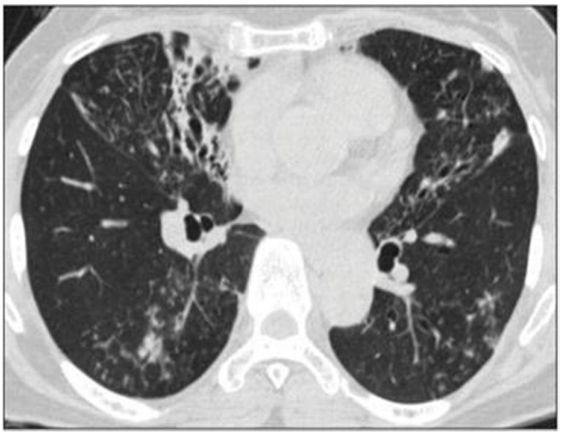


Figura 19b. Boala pulmonară NTM - formă bronşiectatică severă a bolii pulmonare cu *M. intracellulare* (LMD şi segment lingulă LSS).

- **Investigaţii de laborator** pentru identificare genului *Mycobacterium* prin:
  - examenul microscopic prin metoda Ziehl-Neelsen, pentru identificarea BAAR, adoptată pentru identificarea complexului *M.tuberculosis*, este satisfăcătoare şi pentru NTM;
  - examenul prin cultură pe mediu solid sau lichid utilizate pentru MTB este o cerinţă principală în identificarea speciilor de NTM. Testarea sensibilităţii tulpinilor de NTM nu este standardizată, astfel că nu se efectuază în condiţii de rutină;
  - tehnici moleculare: teste bazate pe principiul amplificării acidului nucleic care permite o identificare rapidă şi precisă a speciei *Mycobacterium* în < 24 ore. La noi în ţară se utilizează tehnica Line Probe Assay (LPA), în laboratorele naţionale de referinţă-LNR (Bucureşti şi Cluj), folosind kiturile:
    - GenoType Mycobacterium CM care identifică complexul *M. tuberculosis* şi diferenţiază 27 tipuri de NTM relevante din punct de vedere clinic;
    - GenoType Mycobacterium AS permite diferenţierea suplimentară a 19 tipuri de NTM.

Liniile directoare publicate în 2007 de American Thoracic Society (ATS) şi Societatea de Boli Infecţioase din America (IDSA) specifică criteriile clinice, radiologice şi microbiologice ce trebuie îndeplinite pentru confirmarea diagnosticului bolii pulmonare NTM (Tabelul 9).

Tabel 9. Criterii de diagnostic pentu boala pulmoară NTM.

Criteriu	Elemente
Clinic şi radiologic (ambele necesare)	Simptome pulmonare, opacităţi nodulare sau cavitare pe radiografia toracică sau HRCT care arată bronşiectazii multifocale cu mai mulţi noduli mici.
	Excluderea corespunzăroare a altor diagnostice (în special TB).
Microbiologic	Cultură pozitivă rezultată din cel puţin două probe separate de spută. (Dacă rezultatele probelor iniţiale de spută nu sunt diagnostice, luaţi în considereare frotiurile şi culturile sputei repetate). **sau**
	Cultură pozitivă rezultată din cel puţin un aspirat broşic sau lavaj bronşic **sau**
	Biopsie pulmonară transbronşică sau de altă natură cu caracteristici histologice micobacteriene (inflamaţie granulomatoasă sau BAAR) şi cultură pozitivă pentru NTM sau biopsie care prezintă caracteristici histologice micobacteriene (inflamaţie granulomatoasă sau BAAR) şi una sau mai multe lavaje sau aspirate bronşice care sunt pozitive pentru cultură NTM.
Consultarea experţilor ar trebui să fie obţinută la identificarea NTM, care sunt întâlnite rar sau care, de obicei, reprezintă o contaminare a mediului. Pacienţii care sunt suspectaţi de boală pulmonară cu NTM, dar care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic, trebuie urmăriţi până la stabilirea sau excluderea fermă a diagnosticului. Diagnosticul de boală pulmonară cu NTM nu necesită în sine aplicarea terapiei, ceea ce este o decizie bazată pe riscuri şi beneficii potenţiale ale terapiei pentru fiecare pacient.	

Tratamentul tuberculozei

Obiectivul tratamentului antituberculos este obţinerea vindecării durabile a bolii (pulmonare sau extrapulmonare), prevenirea rezistenţei la medicamente, precum şi prevenirea complicaţiilor şi limitarea răspândirii infecţiei.

1. Principii de tratament în tuberculoză

Principiile care se impun pentru creşterea eficienţei terapiei antituberculoase şi prevenirea chimiorezistenţei sunt:

- terapie standardizată în formele de TB chimiosensibilă;
- terapie etapizată (regimuri bifazice) în formele de TB chimiosensibilă:
  - faza de atac (iniţială sau intensivă);
  - faza de continuare (de consolidare);
- asocierea medicamentelor antituberculoase (cel puţin trei în fomele chimiosensibile, respectiv cel puţin patru în formele chimiorezistente);
- regularitatea şi continuitatea administrării medicamentelor pentru întreaga durată a tratamentului;
- individualizarea terapiei numai în următoarele situaţii:
  - chimiorezistenţa MTB dovedită;
  - în cazul identificării altor mycobacterii;
  - reacţii adverse majore;
  - boli asociate şi interacţiuni medicamentoase;
- gratuitatea tuturor mijloacelor terapeutice necesare, inclusiv medicaţia de suport, pentru toţi bolnavii de TB;
- administrarea tratamentului sub directă observaţie pe toată durata acestuia!!!

2. Tipuri de chimiorezistență

În funcție de istoricul terapeutic al pacientului, se definesc următoarele tipuri de chimiorezitență:

- Rezistența primară (inițială) a tulpinilor de *M. tuberculosis* detectată la pacienții care nu au primit niciodată vreun tratament antituberculos și care s-au infectat cu bacili chimiorezistenți;
- Rezistența dobândită (secundară) a tulpinilor de *M. tuberculosis* detectată la pacienții care au primit cel puțin o lună tratament antituberculos;
- Monorezistența reprezintă rezistența la un singur medicament antiuberculos de primă linie;
- Polirezistența reprezintă rezistența la mai multe medicamente antiuberculoase de primă linie, altele decât Izoniazida și Rifampicina;
- Multidrogrezistența (MDR) este un tip specific de polirezistență, definită ca rezistența la izoniazidă și rifampicină cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase;
- Rezistența extensivă (XDR) este definită de rezistență la izoniazidă și rifampicină asociată cu rezistență la orice fluorochinolonă și cel puțin unul din medicamentele injectabile de linia a doua (kanamicină, amikacină sau capreomicină);
- Rezistența la rifampicină (RR) este definită ca rezistența la rifampicină detectată prim metode genotipice sau fenotipice, cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase. Include orice rezistență la rifampicină, sub formă de monorezistență, polirezistență, MDR sau XDR.

3. Medicamente antituberculoase

Medicamentele antituberculoase sunt clasificate tradițional în: medicamente de linia I (esențiale) și medicamente de linia a II-a (de rezervă). Medicamentele de primă linie sunt cele mai eficiente și mai puțin toxice și de aceea sunt incluse în regimurile antituberculoase standard pentru formele de tuberculoză chimiosensibile. Medicamentele de rezervă sunt mai puțin eficiente și mai toxice, fiind folosite doar în tratamentul individualizat al tuberculozei chimiorezistente.

a. Medicamentele antiuberculoase esențiale (de linia I) sunt reprezentate de: Izoniazidă, Rifampicină, Pirazinamidă, Streptomicină și Etambutol, care se pot administra atât în ritm zilnic, cât și în ritm intermitent (Tabelul 10).

Tabel 10. Lista medicamentelor antituberculoase esențiale (linia I).

Medicament	Mod de acțiune	Cale de administrare	Regim zilnic (mg/kgc)	Regim intermitent 3x/săptămână (mg/kgc)
Izoniazida (H, HIN)	bactericid	orală sau injectabilă	5 (4-6) la copil 10mg/kgc (7-15)	10 (8-15) la copil maxim 300 mg/doză
Rifampicina (R, RMP)	bactericid	orală sau injectabilă	10 (8-12) la copil 15mg/kgc (10-20)	10 (8-12) la copil maxim 600 mg/doză
Pirazinamida (Z, PZM)	bactericid	orală	25 (20-30) la copil 35mg/kgc (30-40)	35 (30-40) similar și la copil
Etambutol (E, ETB)	bacteriostatic	orală sau injectabilă	15 (15-20) la copil 20 mg/kgc (15-25)	30 (25-35) similar și la copil
Streptomicina (S, SM)	bactericid	i.m	15(12-18) la copil 15 mg/kgc	15(12-18) similar și la copil

- Izoniazida (sau hidrazida acidului izonicotinic - H, HIN) are activitatea bactericidă cea mai intensă, în special pe populațiile micobacteriene cu multiplicare rapidă și extracelulare.
- Rifampicina (R, RMP) este de asemenea intens bactericidă, dar prezintă și un efect sterilizant potent, fiind activă pe toate populațiile micobacteriene.
- Pirazinamida (Z, PZM) este modest bactericidă, dar are efect sterilizant potent, în special pe germeni intracelulari la pH acid, motiv pentru care se recomandă în faza intensivă a tratamentului.
- Streptomicina (S, SM) și Etambutolul (E, ETB) au efecte bactericid și respectiv bacteriostatic modeste și nu au efect sterilizant.

b. Medicamentele antituberculoase de rezervă (de linia a-II-a) sunt reprezentate de: aminoglicozide (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina), tiamide (Protionamida, Etionamida), fluorochinolone (Levofloxacina, Moxifloxacina), Cicloserina, PAS și Claritromicina și molecule noi, recent introduse în tratamentul tuberculozei drogrezistente (Tabelul 11).

Tabel 11. Lista medicamentelor antituberculoase de rezervă (linia a II-a).

Medicament	Mod de acțiune	Cale de administrare	Regim zilnic (mg/kgc)
Aminoglicozide: Kanamicina (K, KM) Amikacina (AK) Capreomicina (CPM)	bactericide	injectabilă	15-20 mg/kgc sau 750 mg -1gr/zi
Tiamide: Protionamida (PTM) Etionamida (ETM)	bactericide/ bacteriostatice	orală	15-20 mg/kgc sau 750 mg-1gr/zi
Fluorochinolone: Levofloxacină (LFX) Moxifloxacina (MFX)	bactericide	orală/ injectabilă	 15 - 20 mg/kgc/zi sau750 mg-1gr/zi 10 - 15 mg/kgc/zi sau 400 mg/zi
Cicloserina (CS)	bacteriostatic	orală	15-20 mg/kgc sau 750 mg-1gr/zi
Acid paraminosalicilic (PAS)	bacteriostatic	orală	200 - 300 mg/kgc/zi în doză unică sau împărțite în 2 doze
Claritromicina(CL)	bactericid	orală	15-20 mg/kgc
Bedaquilina (BDQ)	bactericid	orală	copii peste 5 ani 200 mg/zi 14 zile apoi 100 mg/zi timp de 22 saptămâni 3/7
Linezolid (LNZ)	bactericid/ bacteriostatic	orală	< 15 kg: 15 mg/kgc/zi > 15 kg: 10-12 mg/kgc/zi
Clofazimina(CFZ)	bactericid lent	orală	2-5 mg/kgc/zi sau 100 mg la 2 zile
Delamanid (DLM)	bactericid	orală	copii peste 2 ani 2-5 ani: 25 mg de 2 ori/zi timp de 24 săptămâni 6-11 ani: 50 mg de 2 ori/zi timp de 24 săptămâni 12-17 ani: 100 mg de 2 ori/zi timp de 24 săptămâni
Meropenem (MPN) sau **Imipenem – Cilastatin** (IPM-CLN)	eficiență clinică slabă	injectabil	0,5 g de 2 ori/zi 20 – 40 mg/kgc de 3 ori/zi

- Aminoglicozidele au efect bactericid şi inhibă sinteza proteinelor prin fixarea de unitatea 30 s ribozomală; prezintă rezistenţă încrucişată K (AK), iar substituirea în schemele terapeutice se face în conformitate cu rezultatul antibiogramei şi în ordinea crescătoare a eficacităţii: S → K (AK) → CPM.
- Tiamidele sunt derivate de acid isonicotinic, slab bactreicide/bacteriostatice, blochează sinteza acizilor mycolici şi prezintă rezistenţă încrucişată completă ETM/PTM.
- Fluoroquinolonele sunt bactericide, inhibă subunitatea A a ADN-gyrazei (replicarea cromozomială); s-a dovedit rezistenţa încrucişată completă Ciprofloxacia/Ofloxacina, nedemonstrată deocamdată în cazul fluoroquinolonelor de nouă generaţie. Conform recomandărilor OMS, Ciprofloxacina şi Ofloxacina nu mai sunt recomandate în tratamentul tuberculozei, ca urmare a utilizării lor pe scară largă în tratamentul infecţiilor non-TB.
- Cicloserina (CS) este analog de D-alanină, are efect bacteriostatic, inhibă sinteza peretelui celular, fără rezistenţă încrucişată cunoscută.
- Acidul para aminosalicilic (PAS), derivat de acid salicilic cu efect bacteriostatic, interferă metabolismul acidului folic, fără rezistenţă încrucişată cunoscută.
- Claritromicina (CL), derivat sintetic al eritromicinei are efect bacericid şi este mai activă împotriva micobacteriilor nontuberculoase.
- Bedaquilina (BDQ) face parte din clasa diarylquinolone (clasă nou creată pentru tratamentul tuberculozei) cu efect antimicrobian ce inhibă ATP sinteza micobacteriană; este utilizată în tratmentul tuberculozei multidrogrezistente (MDR).
- Linezolidul (LNZ) este un antibiotic din grupa oxazolidinonelor care acţionează prin oprirea dezvoltării anumitor tipuri de bacterii (germeni) care provoacă infecţii; este utilizat tot mai mult şi pentru tratamentul tuberculozei extensiv rezistentă (XDR).
- Clofazimina (CFZ) este un agent antimicrobian al riminofenazinei cu efect bactericid lent asupra *Mycobacterium leprae*, dar şi împotriva diferitelor alte micobacterii, fiind utilizată în prezent şi în tratamentul tuberculozei multidrogrezistente.
- Delamanidul (DLM) este un derivat din clasa de compuşi nitro-dihidro-imidazooxazol care inhibă sinteza acidului micolic a peretelui celular bacterian; este utilizat în tratamentul tuberculozei multidrogrezistente.
- Meropenemul (MPN) şi Imipenemul – Cilastatin (IPM-CLN) fac parte din clasa carbapenemelor. Pentru că imipenemul este degradat rapid prin tubul dipeptidazelor proximale renale este utilzat în combinaţie cu inhibitorul dipeptidazei cilastatin. Experienţa clinică este limitată privind utilizarea acestor antibiotice în tratamentul tuberculozei multidrogrezistente.

4. Încadrarea cazurilor de tuberculoză

Pentru a se putea aplica regimuri terapeutice standardizate, este necesară o clasificare riguroasă a diferitelor categorii de bolnavi TB în funcţie de:

a. Spectrul de chimiorezistenţă (vezi tipurile de chimiorezistenţe);

b. Localizarea bolii:

- TB pulmonară - dacă leziunile sunt în parenchimul pulmonar, în arborele traheo-bronşic sau în laringe; acestea sunt forme contagioase, importante din punct de vedere epidemiologic.
- TB extrapulmonară - dacă leziunile sunt în alte locuri decât cele enumerate mai sus.

c. Istoricul terapeutic:

- Caz nou (N) - pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună de zile. Cazurile de TB neconfirmate pot fi înregistrate în această categorie în baza deciziei colectivului medical. La încadrarea pacientului ca şi "caz nou" nu se ia în considerare chimioterapia preventivă.

- Caz cu retratament – este unul din următoarele categorii:

- Recidivă (R) – pacientul care a fost evaluat vindecat sau cu tratament complet în urma unui tratament antituberculos şi care are un nou episod de TB confirmat bacteriologic sau histopatologic. Cazurile de TB neconfirmate pot fi înregistrate ca "recidive" în baza deciziei colectivului medical.

- Retratament pentru eşec (E) – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat "eşec" al unui tratament anterior.

- Retratament pentru abandon (A) – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat "abandon" sau "pierdut" la un tratament anterior şi este bacteriologic pozitiv sau negativ.

- Cronic (Cr) – pacientul care începe un nou retratament după ce a fost evaluat "eşec" al unui retratament anterior.

d. Caz TB RR/MDR/XDR încadrat atât într-o categorie de caz de TB, conform definiţiilor cazurilor prezentate mai sus, cât şi într-una din categoriile următoare, conform anamnezei terapeutice:

- Caz nou de TB RR/MDR/XDR - pacientul care nu a primit înainte de episodul actual tratament antituberculos în asociere mai mult de o lună.
- Caz de TB RR/MDR/XDR tratat anterior numai cu medicamente de linia I - pacientul care a primit anterior episodului actual tratament antituberculos mai mult de o lună, dar numai cu medicamente de linia I.
- Caz de TB RR/MDR/XDR tratat anterior cu medicamente de linia a II-a - pacientul care a primit în antecedente tratament antituberculos mai mult de o lună cu medicamente de linia a II-a, indiferent dacă a primit şi medicaţie de linia I.

e. Statusul HIV:

- Cazul de TB HIV- pozitiv este cazul cu TB confiramt sau prezumtiv care este HIV- pozitiv la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB sau în orice altă ocazie anterioară (statusul HIV anterior trebuie susţinut de documente medicale cum ar fi cele care atestă terapia antiretrovirală).
- Cazul de TB HIV- negativ este cazul cu TB confiramt sau prezumtiv care este HIV- negativ la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB. În cazul în care la o testare ulterioară este depistat HIV- pozitiv, va fi reclasificat.

Cazul de TB cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puţin una pulmonară, va avea ca diagnostic principal pe cel al localizării pulmonare, iar ca diagnostic secundar (diagnostice secundare) pe cel (cele) al (ale) localizărilor extrapulmonare. Cazul se va înregistra ca TB pulmonară.

Dacă nici una dintre localizări nu este pulmonară se va considera diagnostic principal cel al localizării celei mai grave, iar celelalte localizări vor fi înscrise ca diagnostice secundare. Cazul se va înregistra ca TB extrapulmonară.

TB diseminată, dacă are şi localizare pulmonară, se va considera ca localizare pulmonară. Se va înscrie la diagnostic principal forma anatomo-radiologică pulmonară, iar la diagnostice secundare localizările extrapulmonare.

TB copilului va fi considerată cu localizare pulmonară dacă se evidenţiază leziuni ale parenchimului pulmonar, ale arborelui traheo-bronşic sau ale laringelui (diagnostic principal), respectiv cu localizare extrapulmonară dacă nu sunt leziuni în aceste structuri (diagnostic principal cel al localizării unice sau cel al localizării celei mai grave).

Cazurile de la care se izolează *Mycobacterium* şi care îndeplinesc criteriile de încadrare în NTM vor fi înregistrate în baza electronică de date Program TB, menţionându-se faptul că nu sunt micobacterii tuberculoase în rubrica destinată examenului bacteriologic.

5. Regimuri terapeutice (structură și durată)

Stabilirea regimului terapeutic se face în funcție de: istoricul tratamentelor anterioare (caz nou sau retratament), rezultatul examenului bacteriologic (bacilii cu sensibilitate sau nu), forma şi extinderea leziunilor.

a. Tuberculoza chimiosensibilă: regimuri terapeutice standardizate și de scurtă durată (Tabelul 12) constiuite din două etape:

- faza inițială sau intensivă, când medicamentele se administrează în asociere, zilnic pentru a omorâ populaţia de MTB în replicare şi pentru a preveni dezvoltarea rezistenţei medicamentoase;
- faza de continuare, când medicamentele se administreză fie zilnic, fie de 3 ori pe săptămână (după caz) cu scopul de a anihila populaţia micobacteriană cu replicare lentă sau intermitentă și de a preveni recăderile.

b. Tuberculoza chimiorezistentă: regimuri terapeutice individualizate, cu o durată a tratamentului de 18 luni după obținerea conversiei în culturi (2 culturi negative la două controale consecutive, la cel puțin 30 zile interval între ele) și ținând cont de:

- istoricul terapeutic al pacientului, eventual contact anterior cu un caz cunoscut cu TB chimiorezistenă, schema de tratament adaptându-se astfel încât să se obțină o eficiență maximă terapeutică;
- eficiența terapeutică prioritizată în clasificarea actuală a medicamentelor antituberculoase pentru tuberculoza chimiorezistentă (RR/MDR/XDR) recomandată de OMS. Este de preferat un regim oral cu 4 medicamente eficiente din grupul A și B:

- **grup A** (MFX sau LFX, BDQ, LNZ) - se includ în schema de tratamet toate medicamentele din acest grup;

- **grup** B (CFZ, CS) - se adaugă în schema de tratament unul sau amândouă medicamente din aceast grup;

- **grup C** (E, DLM, Z, IPM-CLN sau MPN, AK sau S, ETM sau PTM, PAS) se adaugă la schema de tratament medicamente din acest grup până la un număr total de 5 medicamente antituberculoase în cazul asocierii doar a 2 medicamente din grupul A și B.

În vedrea inițierii schemelor trepeutice individualizate se recomndă consultarea Comisie MDR (București sau Bisericani).

c. Micobacteriozele non-tuberculoase (NTM/MOTT) se tratează cu scheme empirice (Tabelul 13), nefiind indicată efectuarea antibiogramei. Durata terapiei nu este determinată, dar în general se aplică regimuri cu prelungire până la 18 luni. Tratamentul se administreză sub directă observare ca şi în cazul tuberculozei.

Tabel 12. Regimuri de tratament antituberculos.

Regimuri de tratment	**Forma de boală**	**Asociere de medicamente**	
		Faza intensivă (7/7)	**Faza de continuare**
Regimul I	Cazuri noi de TB pulmonară/extrapulmonară M(+), M(-)	2 HRZE sau 2 HRZS (se va administra la forme severe pulmonare şi extrapulmonare) **Obs:** la cazurile cu frotiu pozitiv la T2: 3 HRZE(S)	4 HR 3 HR **Obs:** la cazurile severe, faza de continuare se prelungeşte până la o durată totală a tratamentului de 8-12 luni*

Regimul II	Eşec la prim tratament Reluare după abandon Recidivă fără cunoaşterea ABG	2 HRZSE + 1 HRZE **Obs:** sunt necesare antibiograme fiabile preterapeutic şi la cazurile încă pozitive la T3	5 HRE **Obs:** la cazurile severe, faza de continuare se prelungeşte până la o durată totală a tratamentului de 12 luni*
Regimul III	Copiii suspectaţi sau confirmaţi cu TB limfoganglionară periferică: • care trăiesc în zone cu o prevalenţă joasă a HIV sau rezistenţă scăzută la Izoniazidă, • precum şi copiii care sunt HIV-negativi	2 HRZ	4 HR
Individualizat	Rezistenţe cunoscute: • Cazuri de TB RR/ MDR/XDR • Reacţii adverse severe la medicamente de linia I • Mono-/polirezistențe Mycobacterioze atipice	Asocierile de medicamente şi durata fazelor tratamentului se stabileşte de către medicul specialist pneumolog în funcţie de istoricul bolii şi rezultatele ABG	

ABG: antibiograma, M(+): microscopie pozitivă, M(-): microscopie negativă.
*Prelungirea fazei de continuare peste 4 luni (5 luni pentru regim II) sau administrarea zilnică în faza de continuare nu se vor interpreta ca regim individualizat.

NOTA. Recomandări recente ale OMS pentru tratamentul TB chimiosensibilă:

- *Cazurile noi de TB* - regimul I de tratament cu schema 2HRZE+4HR, pentru toate formele;
- *Cazurile de retratamente* - nu se mai recomanda regimul II, ar trebui testate inițial pentru sensibilitatea la medicamente şi în funcție de aceasta se alege regimul terapeutic adecvat.

Tabel 13. Scheme trapeutice pentu micobacteriozele non-tuberculoase (NTM/MOTT).

Micobacterie	Schemă terapeutică	Durată
M. avium complex (MAC)	Claritromicină 500mg x 2/zi *sau* Azitromicină 250 mg/zi + Etambutol 15 mg/kg (se pot folosi 25 mg/kg în primele 2 luni)+ Rifampicină 600 mg/zi sau Rifabutin +/- Aminoglicozid (Streptomicină sau Amikacină) intermitent Ocazional o quinolonă poate fi utilă	Dozele, regimul şi durata diferă în funcţie de forma clinico-radiologică. Dacă după 12 luni de terapie adecvată nu sunt prezentate îmbunătățiri microbiologice, clinice sau radiografice după 6 luni de terapie adecvată sau convertirea sputei în cultura după 12 luni de terapie adecvată, pacienții sunt considerați ca eșecuri ale tratamentului
M. kansasii	Rifampicină 600 mg + Etambutol 15 mg / kg zilnic +/- Isoniazidă 300 mg (cu piridoxină 10 mg)/zi *sau* Claritromicină 500 mg x 2/zi sau Azitromicină 250 mg/zi +/- Aminoglicozid	12 luni după conversia în cultură

M. xenopi	Rifampicină 600 mg/zi + Etambutol 15 mg/kg zilnic + Azitromicină 250 mg/zi *sau* Claritromicină 500mg x 2/zi *sau* + Moxifloxacină 400 mg/zi sau Isoniazidă 300 mg (cu piridoxină 10 mg)/zi + luați în considerare Amikacină iv/nebulizare până la 3 luni (în formele severe)	Minim 12 luni de la conversia culturii
M. malmoense	Rifampicină 600 mg/zi + Etambutol 15 mg/kg zilnic + Azitromicină 250 mg/zi *sau* Claritromicină 500 mg x 2/zi + luați în considerare Amikacină iv/nebulizare până la 3 luni (în formele severe)	Minim 12 luni de la conversia culturii
NTM cu creştere rapidă (M.fortuitum, M.abscessus, M.chelonae)	Amikacină + Claritromicină orală 500 mg x 2/zi *sau* Azitromicină 250–500 mg/zi + 1–3 din următoarele antibiotice ghidate de rezultatele susceptibilității la medicamente + toleranța pacientului: Clofazimină 50–100 mg/zi, Linezolid 600 mg (cu piridoxină 50 mg)/zi, Minociclină orală 100 mg x2/zi, Moxifloxacină orală 400 mg/zi, Co-trimoxazol oral 960 mg x 2/zi	12 luni după conversia în cultură pentru boala pulmonară, pentru infecţia pielii şi ţesuturilor moi; rezecţia chirurgicală concomitent cu terapie antimicrobiană pentru 3 luni
M. marinum	Rifampicină + Etambutol +/- Minocyclină *sau* Doxiciclină +/- Trimetoprim /Sulfametoxazol +/- Amikacin +/- Claritromicină	6 - 12 luni
M. haemophilum	Ciprofloxacină, Rifampicină, Amikacină, Claritromicină	Experienţa este limitată, 12-18 luni, dar nu în toate cazurile
M. genavense	Claritromicină, Amikacină, Streptomicină, Rifabutin	Experienţa este limitată, 12-18 luni, dar nu în toate cazurile
M. ulcerans	Rifampicină, Claritromicină, Etambutol, PAS	Incert. Tratamentul chirurgical este cel mai important şi uneori necesită chirurgie plastică
Profilaxia bolii diseminate cu *M. avium complex* la infectaţii HIV cu CD4 < 50 x 10^6/L	Azitromicină 1200 mg/săptămână *sau* Rifabutin 300 mg/zi *sau* Claritromicină 500 mg x 2/zi	Pe viaţă sau cu controlul viremiei şi creşterea CD4

6. Reacții adverse și managementul lor

Recunoaşterea promptă şi managementul adecvat al reacţiilor adverse reprezintă o parte importantă a programului de tratament. Toxicitatea şi reacţiile de hiperesensibilitate necesită întreruperea tratamentului. Este obligatorie evaluarea reacţiilor adverse şi identificarea medicamentului incriminat pentru evitarea sistării unor medicamente de linia I (esențiale).

În funcție de severitatea manifestărilor, reacțiile adverse la medicamentele antituberculoase (esențiale și de rezervă) sunt grupate în reacții adverse majore ce impun întreruperea/înlocuirea medicamentului responsabil și reacții adverse minore ce permit continuarea terapiei anti-tuberculoase și necesită verificarea dozelor (Tabelul 14).

Foarte rar diferitele medicamente asociate terapiei antituberculoase modifică concentraţia medicaţiei antituberculoase.

Tabel 14. Reacţii adverse ale medicamentelor antituberculoase.

Reacţii adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacţiei adverse	Comentarii
Reacţii generale			
Reacţii anafilactice	Toate medicamentele antituberculoase	Exclude alte cauze. Se întrerupe medicaţia şi se administrează adrenalina 0,2-0,5 ml 1:1000 sc, repetat/hidratare/ corticoizi/antihistaminice; când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase.	Reacţia anafilactică apare în interval de minute de la administrarea medicamentului; simptome: dispnee, eczeme, angiodem, hipotensiune, febră, şoc.
Reacţii cutanate			
Prurit, rash, eritem, erupţii, dermatită	Toate medicamentele antituberculoase Pirazinamida Clofazimina	Exclude alte cauze. Se întrerupe medicaţia se pot administra antihistaminice, soluţii locale mentolate, creme; când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase.	Pot apărea imediat sau de la 1 -21 zile de la administrarea medicamentelor antituberculoase.
Reacţii neuopsihiatrice			
Convulsii	Cicloserina Izoniazida Fluorochinolone	Exclude alte cauze. Iniţiază tratament anticonvulsivant. Se micşorează doza de Cicloserină la 500 mg sau înrerupe - apoi reintrodu 250 mg, apoi 500 mg/zi.	Se continuă tratamentul anticonvulsivant pe toată perioada tratamentului sau până la întreruperea medicamentului incriminat. Istoricul medical cu antecedente de convulsii nu constituie contraindicaţie pentru a primi aceste medicamente, dar poate fi factor de risc în apariţia convulsiilor pe perioada tratamentului TB DR.
Neuropatie periferică	Izoniazida Injectabiel (S, Km, Ak, Cpm) Cicloserina Etambutol Fluorochinolone	Creşte doza de piridoxină până la 300 mg/zi. Multivitamine, fizioterapie, masaj Amitriptilină (25-100mg). Dacă e posibil înlocuieşte agentul cauzal, micşorează doza sau întrerupe până la ameliorare. *În dureri severe:* - Nortriptilină 25 mg – 150 mg înainte de culcare - Amitriptilină 25 mg – 100 mg înainte de culcare - Carbamazepină 200mg – 600 mg	Factori de risc: consum de alcool, greutate scăzută, diabet zaharat, deficit de vitamine, anemie, infecţie HIV, insuficienţă renală, hipotiroidism. Neuropatia este, în general, ireversibilă.
Nevrită optică	Etambutol Linezolid	Consult oftalmologic Întrerupe E, Lnz	Reversibilă la întreruperea E.
Anxietate	Cicloserina Fluorochinolone Izoniazida Protionamida	Tratament anxiolitic.	Necesită evaluarea unui specialist (psiholog, psihiatru).

	PAS Alţi factori: Circumstanţe socio-economice		
Depresie	Cicloserina Fluorochinolone Izoniazida Protionamida PAS Alţi factori: Circumstanţe socio-economice	Consult psihiatric, psihoterapie. Psihoterapie individuală sau de grup. Creşte doza de Piridoxină la 300 mg/zi dacă pacientul primeşte tratament cu Cs şi scade doza de Cicloserină. Administrează antidepresive. Întrerupe temporar medicamentul suspect.	Îmbunătăţeşte circumstanţele socio-economice. Poate duce la idei de suicid (cea mai grava forma).
Simptome psihotice	Cicloserina, Fluorochinolone, Izoniazida, Protionamida	Administrează antipsihotice. Întrerupe agentul cauzal pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni) până la controlul simptomelor, apoi reintrodu-l în doze mici. Consult psihiatric, psihoterapie. Creşte doza de Piridoxină.	Reacţii moderate: iritabilitate, anxietate, tulburări de comportament. Reacţii severe: psihoze, depresii, tendinţe de suicid. Unii pacienţi necesită medicamente antipsihotice pentru întreaga perioadă a tratamentului pentru TB DR. Istoricul cu antecedente de afecţiuni psihiatrice nu constituie contraindicaţie pentru administrarea medicamentelor implicate. Simptomele sunt de obicei reversibile.
Reacţii gastrointestinale			
Dispepsie Greţuri Vărsături Diaree	PAS Izoniazida Pirazinamida Protionamida	Rehidratare 1 l NaCl 0,09% iv în primele 12 ore apoi i.v. sau p.o. Tratamentul antiemetic: po cu 30 min. înainte de administrarea tratamentului antituberculos (metroclopramid 10-30 mg) sau administrat im. sau iv. în cazuri severe. Scade dozele medicamentelor implicate. Asociere de benzodiazepine dacă pacientul este anxios.	Simptomele sunt comune în timpul primei luni de tratament şi de obicei dispar la administrarea de medicamente adjuvante. Monitorizarea nivelului de electroliţi şi înlocuirea lor în vărsături severe. Simptomele sunt reversibile după reducerea dozei sau întreruperea agentului cauzal.
Gastrite	Protionamida Etambutol Pirazinamida Izoniazida PAS	Evită alimente iritante, ţigări, alcool. Scade doza sau întrerupe medicamentul implicat (1-7 zile). Administrează mai curând inhibitori de pompă protonică sau anti H2 decât antiacide: carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu, hidroxid de Mg. Efectuează examen radiologic diagnostic, endoscopie.	Simptomele sunt reversibile la întreruperea medicamentului suspendat. Atenţie la administrarea antiacidelor pentru a nu interfera cu absorbţia medicamentelor antituberculoase.

Hepatita toxică (creştere transaminaze 1 x 4 VN)	Pirazinamida Flurochinolone Protionamida Izoniazida Rifampicina	Evaluarea testelor hepatice: transaminaze crescute de 4 ori, creşterea bilirubinei – întrerupe tratamentul. Exclude alte cauze de hepatotoxicitate (hepatita virala B,C). După normalizarea testelor hepatice, reîncepe tratamentul prin administrarea medicamentelor unul câte unul, ultimul medicament fiind cel mai hepatotoxic. Înlocuieşte medicamentul hepatotoxic cu unul cu aceeaşi eficienţă.	Factori de risc pentru hepatotoxicitate: antecedente de hepatită, consum de alcool, vârsta peste 50 ani, administrarea altor medicamente hepato-toxice. Istoricul cu antecedente de hepatită trebuie atent analizat pentru a preciza agentul hepatotoxic; acesta trebuie evitat în regimurile terapeutice viitoare. În general, sunt reversibile după sistarea drogurilor implicate.
Reacţii renale			
Insuficieţă renală	Injectabile (S, Km, Ak, Cpm)	Monitorizează lunar ureea, creatinina. Înlocuieşte Km cu Cpm sau scade dozele sau întrerupe agentul cauzal. Exclude alte cauze. Dacă este foarte severă întrerupe toate medicamentele antituberculoase. Reintrodu medicamentele antituberculoase după normalizarea ureei şi creatininei.	Doza maximă recomandată pe 6 luni, 150 g. De obicei reversibilă la oprirea tratamentului. Factori de risc: - dozele şi durata tratamentului, - hipopotasemie, - vârsta înaintată, - afecţiunile hepatice şi renale, - administrarea concomitentă a altor medicamente potenţial nefrotoxice .
Reactii la nivelul acusticovestibular			
Vertij Ameţeli Tinitus Scăderea acuităţii auditive pana la hipoacuzie severă	Injectabile (S,Km,Ak,Cpm)	Pot apare de la doze mici sau ulterior prin acumulare de doză, administrarea întermitentă ar putea întârzia apariţia efectului.	Foarte puţin reversibile, este un efect advers invalidant care a dus la căutare de noi opţiuni terapeutice.
Reactii cardiovasculare			
Prelungirea conducerii ventriculare (QTc peste 500 msec)	Fluroquinolone Clofazimina Bedaquilina Delamanid	Poate duce la deces prin favorizarea de torsadă a vârfurilor. Încă se studiază efectul cumulativ la asocierea medicamentelor cu aceeaşi posibilă reacţie adversă.	Moxifloxacina mai mult decât Levofloxacina. Reversibilă după întreruperea medicaţiei.

7. Monitorizarea tratamentului antituberculos

Monitorizarea evoluției cazului de tuberculoză sub tratament se face luând în considerare mai multe elemente clinico-paraclinice:

- Clinic: creştere în greutate, afebrilitate, dispariţia tusei cu rol orientativ în monitorizarea evoluţiei sub tratament.
- Radiologic: se urmăreşte reducerea cavităţilor, ştergerea infiltratelor, fibrozarea nodulilor; are rol orientativ în monitorizarea evoluţiei sub tratament.
- Biologic: VSH, HL, TGP, TGO, acid uric, uree, cratinină; evidenţiază toleranţa la tratamentul antituberculos.
- Monitorizarea efectelor adverse este un parametru esenţial pentru asigurarea complianţei şi consecutiv a succesului tratamentului antituberculos; identificarea efectelor adverse este în primul rând clinică, prin monitorizarea atentă a pacientului.
- Bacteriologic: la intervale bine precizate în funcţie de tipul cazului TB. Periodicitatea monitorizării evoluţiei sub tratament prin examen bacteriologic, controlul sputei (microscopie şi cultură), se face conform categoriei de pacient (Tabelul 15).

Tabel 15. Periodicitatea monitorizării bacteriologice sub tratament antituberculos.

Momentul controlului	**Caz nou**	**Retratamente**	**RR/MDR/XDR***
La momentul diagnosticului	T0	T0	T0
La sfârşitul fazei iniţiale	T2**	T3**	T1
În faza de continuare	T4-5	T4-5	TX
La sfârşitul fazei de continuare	T6	T8	

* Se recomandă efectuarea lunară a examenului microscopic şi culturilor pentru pacienţii cu TB RR/MDR/XDR; antibiograma nu se va repeta decât după 4 luni de menţinere a pozitivităţii sau la indicaţii speciale.
** In cazul pozitivităţii se repetă după o lună, timp în care se continuă faza intensivă.

8. Evaluarea tratamentului antituberculos

Iniţierea oricărui tratament antituberculos este urmată de anunţarea cazului, în maxim 48 ore, la Dispensarul de pneumoftiziologie (DPF) pe teritoriu căruia locuieşte pacienul şi ulterior declararea cazului în Registrul de TB teritorial şi respectiv baza naţională.

Orice declarare a unui episod de tuberculoză va fi urmată de o singură evaluare, iar o evaluare se va referi la un singur episod de TB declarat:

- **Evaluarea cazurilor TB cu chimiosensibilitate şi mono/polirezistenţă** se face ca într-una din categoriile de evaluare prezentate în Tabelul 16.
- **Evaluarea cazurilor TB RR/MDR/XDR** presupune două etape:

- Evaluarea intermediară pe parcursul tratamentului, prin monitorizare clincă (monitorizarea greutăţii), radiologică trimestrial şi bacteriologică lunar, prin care se urmăreşte în special conversia culturii (pacientul iniţial pozitiv în cultură, care după începerea tratamentului are 2 controale succesive, efectuate la interval de minim 30 zile, negative în cultură). Evaluarea intermediară presupune evaluarea cazului la termenul de 12 luni în Registrul de Tuberculoză în categoria „continuă tratamentul (C)", apoi imediat reînregistrat în categoria „în continuare tratament (K)". La 24 de luni, dacă tratamentul continuă se va proceda în acelaşi fel.

- Evaluarea finală se va face după încheierea tratamentului, îndată ce sunt disponibile toate informaţile necesare pentru evaluare, inclusiv rezultatul culturilor de la finalul tratamentului (Tabelul 17).

Pentru toate cazurile TB RR, TB MDR şi TB XDR evaluarea se face în orice moment înainte de împlinirea termenelor sus-menţionate dacă intervine o situaţie ireversibilă (abandon, eşec al tratamentului, pacient pierdut, deces).

Tabel 16. Evaluare cazurilor de TB chimiosensibilă/cu mono/polirezistenţă.

Categorie	Descriere
Vindecat (V)	Pacientul cu TB pulmonară confirmat bacteriologic, care a urmat o cură completă de tratament şi care este negativ la cultură la sfârşitul tratamentului şi cel puţin la încă un control anterior.
Tratament complet (Tc)	Pacientul care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criteriile pentru a fi evaluat ca vindecat (fie nu a fost confirmat bacteriologic, fie nu are două controale bacteriologice, din care unul la sfârşitul tratamentului şi celălalt cu o ocazie anterioară) sau localizarea bolii a fost extrapulmonară.
Eşec (E)	Cazul care rămâne pozitiv la examenul bacteriologic în cultură sau redevine pozitiv în cultură în luna a 5-a de tratament corect administrat va fi evaluat ca "Eşec". Pacientul va continua tratamentul în fază intensivă până la reluarea schemei pentru "Eşec". Pacienţii care sunt identificaţi cu o tulpina MDR în orice moment în timpul monitorizării respectivului episod de tratament sunt evaluaţi "Eşec".* Cazurile evaluate ca "Eşec" vor fi reînregistrate imediat ca "Retratament pentru eşec" (sau cazuri "Cronice" dacă eşecul a fost constatat în cursul sau la sfârşitul unui retratament) şi vor începe o cură de retratament cu regimul II sau individualizat în funcţie de rezultatul ABG.
Abandon (A)	Pacientul care a întrerupt tratamentul mai mult de 2 luni consecutive sau mai mult de 20% din totalul prizelor indicate. Pacienţii cu întreruperi ale tratamentului mai scurte de 2 luni, dar care nu au pierdut mai mult de 20% din numărul total al prizelor recomandate, vor recupera prizele omise la sfârşitul fazei de tratament în care acestea au fost înregistrate.
Decedat (D)	Pacientul care decedează din orice cauză în timpul tratamentului pentru TB. La aceste cazuri se va menţiona într-o rubrică specială cauza decesului: TB sau altă cauză. Cazurile declarate post-mortem vor fi evaluate ca decese prin TB.
Transferat (T)	Pacientul transferat după înregistrare şi declarare, în timpul tratamentului antituberculos, într-un alt DPF pentru continuarea tratamentului.
Pierdut (P)	Pacientul care a abandonat tratamentul şi care nu mai este găsit la adresa cunoscută pentru a fi recuperat.
Continuă tratamentul (C)	Pacientul TB care are o evoluţie favorabilă sub tratament, dar care trebuie să continue tratamentul peste 12 luni** (TB extrapulmonară, RR/MDR/XDR, polichimiorezistenţe).

Categorie	Descriere
*Pacienții care la **T0** au o **ABG** cu rezultatul **RR, NU** se evalueaza **EȘEC!** Se trece pe medicație de linia a II- și se continuă monitorizarea și evaluarea în cadrul aceleiași înregistrări. Chiar daca ABG-ul de la T0 sosește la momentul lunii a 3-4-a de tratament, contează momentul recoltării sputei. Pacientii care la **T0** au avut **SENSIBILITATE la R** și la una din sputele recoltate între **T1-T4** au rezultat **RR, se evaluează ESEC,** chiar înainte de T5! ****Cazurile care rămân pozitive la culturi pe parcursul a 12 luni , nu vor fi evaluate "Continuă tratamentul", ci "Eșec" și vor fi redeclarate.**	

Tabel 17. Evaluarea cazurilor TB RR/MDR/XDR.

Categorie	Descriere
Vindecat (V)	Un pacient RR/MDR/XDR care: • a efectuat o cură completă de tratament conform protocolului ţării (continuarea tratamentului încă 18 luni după conversie în cultură) și • a avut minimum 5 culturi negative consecutive recoltate la minim 30 de zile, în ultimele 12 luni de tratament. Ca excepţie, un pacient poate fi considerat vindecat chiar dacă are numai o cultură pozitivă în acest interval, dar nu în ultimele trei produse recoltate.
Tratament complet (Tc)	Un pacient RR/MDR/XDR care: • a încheiat o cură de tratament complet dar nu îndeplineşte criteriile pentru a fi evaluat vindecat sau eşec ca urmare a lipsei sau numărului insuficient de rezultate bacteriologice.
Eșec (E)	Un pacient care prezintă: • mai mult de o cultură pozitivă în ultimele 12 luni de tratament, dintr-un minimum de 5 culturi efectuate în ultimele 12 luni; sau • una dintre ultimele 3 culturi finale este pozitivă; sau • absenţa conversiei în cultură la sfârşitul fazei intensive de tratament; sau • decizia colectivului medical pentru întreruperea definitivă a tratamentului, mai devreme decât prevede protocolul, din cauza evoluției clinico-radiologice defavorabile sau/și a intoleranţelor la medicamente sau/şi a dobândirii de noi chimiorezistenţe la fluoroquinolone și/sau injectabile de linia a II-a.
Abandon (A)	Un pacient care: • a întrerupt tratamentul pentru 2 luni consecutive sau mai mult; • este pierdut din evidență mai mult de 2 luni și care nu este transfer.
Decedat (D)	Pacientul cu MDR/XDR care decedează pe parcursul tratamentului, indiferent de cauză (pentru aceste cazuri se va înscrie în rubrica specială cauza decesului: TB sau altă cauză).

Categorie	Descriere
Transferat (T)	Pacientul cu RR/MDR/XDR care se mută într-o altă unitate teritorială în timpul tratamentului.
Pierdut (P)	Pacientul cu RR/MDR/XDR care întrerupe tratamentul şi care nu mai poate fi recuperat, întrucât nu mai locuieşte la adresa cunoscută.
Continuă tratamentul (C)	Pacientul care are o evoluție favorabilă sub tratament și care nu a îndeplinit criteriile unei evaluări finale pe parcursul ultimelor 12 luni.

Măsuri de prevenție a tuberculozei

Măsurile de profilaxie a tuberculozei pornesc din principiile ei de bază ca boală infecto-contagioasă și transmisibilă de la om la om și prevăd un șir de acțiuni specifice și nespecifice efectuate în rândul populației cu scopul de a întrerupe lanțul epidemiologic de transmitere a infecției de la sursa contagioasă la populația sănătoasă și pentru a împiedica apariția bolii la cei deja infectați.

1. Depistarea și tratarea surselor de infecție reprezintă cea mai bună metodă de a preveni tuberculoza. Diagnosticarea rapidă a cazurilor de TB contagioasă (cele cu microscopie pozitivă) și administrarea unui tratament adecvat până la vindecare reprezintă obiectivul principal al controlului tuberculozei într-un teritoriu și se poate realiza prin îmbunătățirea accesului la asistența medicală a întregii populații.

2. Măsurile de reducere a transmiterii nosocomiale a infecției sunt clasificate în măsuri generale și măsuri speciale (adresate lucrătorului, pacientului și unității sanitare):

- **Măsurile generale** sunt administrative, ecologice sau inginerești și protecția respiratorie a personalului. Aceste măsuri urmăresc tratamentul prompt al bolnavilor diagnosticaţi, igiena tusei şi diluţia bacililor în atmosferă, ventilaţie eficientă, lumină naturală (radiaţia solară), radiaţie ultravioletă.
- **Măsurile speciale** aplicate în unităţile de îngrijire a bolnavilor de TB (adersate în acelaşi timp unității sanitare, lucrătorilor și pacienților) sunt:

- implementarea la nivel de unitate sanitară a unui plan de control al infecției cu respectarea circuitelor epidemiologice;
- spitalizarea bolnavilor cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă, în faza intensivă, în condiţii adecvate de habitat. Pacienţii cu diagnostic TB vor fi izolaţi de pacienţii cu alte afecţiuni pulmonare. În cazul în care pacienţii cu TB se deplasează în spaţii comune sau alte secţii vor purta măşti chirurgicale pentru evitarea contaminării aerului în zonele vizitate;
- bolnavii cu suspiciune de co-infecție TB – HIV vor fi izolați de restul pacienților cu TB, în special de cei cu microscopie pozitivă;
- personalul medical va folosi obligatoriu măşti de protecţie a respiraţiei, în special în zonele cu risc crescut (camere de recoltare a sputei, saloane cu pacienţi cu microscopie pozitivă, laborator, în timpul procedurilor producătoare de aerosoli, servicii de bronhologie);
- recoltarea sputei se va face în spaţii special amenajate (camere de recoltare a sputei) şi în recipiente de unică folosinţă care ulterior se incinerează;
- va fi asigurată ventilația adecvată naturală sau artificială, pentru toate spațiile în care sunt internați/consultați bolnavi cu TB;

- în spaţiile în care sunt internaţi bolnavi cu TB MDR vor fi amplasate hote cu flux de aer dirijat şi filtru HEPA; purtarea măştii respiratorii pentru personal este obligatorie pe toată perioada desfăşurării activităţii.

3. Evaluarea contacților TB se face în cadrul anchetei epidemiologice care reprezintă ancheta de contact.

Se consideră contact TB persoana care se află în apropierea unui bolnav cu TB contagioasă la distanță necesară unei conversații, pe o durata de minimum 4 ore.

Ancheta epidemiologică (AE) reprezintă complexul de măsuri şi acțiuni care urmărește descoperirea a cât mai multe persoane care fac parte dintr-un lanț de transmisie a infecției (bolii) TB şi a relațiilor de cauzalitate dintre ele. În funcție de obiectivul propus AE poate fi:

- **AE ascendentă** se aplică în cazul diagnosticării unui caz de TB la copil pentru identificarea sursei de infecție. Principala sursă de infecție TB o reprezintă bolnavul cu TB pulmonară pozitiv la examenul microscopic al sputei. Cel mai frecvent, sursa pentru copilul mic infectat este intrafamilială, intradomiciliară, pe când sursa copilului mare se poate afla extradomiciliar, în colectivitățile pe care le frecventează.
- **AE descendentă** se declanşează la confirmarea oricărui caz de TB pulmonară cu scopul de a depista persoanele (inclusiv copii) infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă (caz index).

Cele două tipuri de anchete, ascendentă şi descendenă, practic, sunt intricate. Când ancheta ascendentă descoperă sursa, aceasta va fi tratată ca un caz nou, declanşându-se o anchetă descendentă pentru a se identifica şi alte cazuri infectate şi/sau îmbolnăvite.

Uneori este destul de dificil de realizat descoperirea sursei, în special la copii, ea putându-se afla extradomiciliar. Mai multe viraje tuberculinice depistate într-o colectivitate de copii reprezintă un semnal de alarmă, impunând declanşarea unei AE ascendente vizând adulții (personalul instituțiilor).

4. Tratamentul profilactic. Scopul tratamentului profilactic (chimioprofilaxie) este de a împiedica dezvoltarea unei tuberculoze active la persoanele care au venit în contact cu o sursă de infecţie (bolnav cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă). Se adresează în special copiilor, adolescenţilor (12-16 ani) şi tinerilor (până la 19 ani).

În stabilirea indicaţiilor de administrare a chimioprofilaxiei se ţine cont de criteriile de interpretare a testului cutanat la tuberculină, dar şi de vârsta şi starea de imunitate a persoanei examinate. Primul pas este excluderea unei TB active! Indicaţiile tratamentului profilactic, în acord cu recomandările PNPSCT, sunt reprezentate de:

- nou-născuţi din focarul TB;
- copii şi adolescenţi până la 19 ani din focarul TB:
  - cei cu TCT pozitiv, timp de cel puţin 6 luni;
  - cei cu TCT negativ timp de 3 luni, apoi repetă TCT; în caz de viraj tuberculinic (TCT pozitiv) chimioprofilaxia se continuă până la cel puţin 6 luni, iar în caz de TCT negativ, se întrerupe numai dacă dispare sursa de contagiune (negativare bacteriologică sau izolare);
- adulţi până la 35 ani, numai la persoanele care prezintă factori de risc şi au TCT pozitiv: boli imunosupresoare (leucemii, limfoame, boală Hodgkin, imunodeficienţe câştigate sau dobândite), imunosupresie medicamentoasă (chimioterapie anticanceroasă, steroizi), insuficienţă renală cronică, pneumoconioze, diabet zaharat insulino-dependent prost controlat, sindrom de malabsorbţie, subnutriţie cronică, ulcer duodenal cronic, gastrectomizaţi, în special cei cu nutriţie proastă;
- persoanele supuse terapiei biologice imunosupresoare de tip anti TNF-alfa, indiferent de vârstă, în cazul în care se poate dovedi infecția TB latentă.

Tratamentul profilactic la contacții cazurilor cu TB chimiosensibilă constă în:

Monoterapie cu Izoniazidă (H), administrată zilnic (7/7) 10 mg/kgc/zi la copii, 5 mg/Kgc/zi, la adulți, (maxim 300mg/zi) timp de 6-9 luni pentru imunocompetenți sau 9-12 luni pentru imunodeprimați (inclusiv persoanele infectate HIV); la profilaxia medicamentoasă cu izoniazidă se recomandă asocierea piridoxinei (vitamina B6), 5-10mg/zi la copil și 50-75 mg la adult.

Tratamentul profilactic la contacții cazurilor cu TB chimiorezistentă:

Nu există regimuri terapeutice cu eficiență dovedită; se indică observarea clinică la interval de 3 până la 6 luni, 2 ani după expunere.

5. **Vaccinarea BCG** este o metodă de imunizare activă prin care se realizează o profilaxie antituberculoasă relativă, care nu împiedică infectarea cu *M. tuberculosis* şi nici nu întrerupe lanţul epidemiologic al bolii.

a. Indicaţiile vaccinării BCG:

- vaccinarea BCG oferă protecție împotriva diseminărilor sistemice micobacteriene, precum sunt meningita și miliara TB;
- în România**,** BCG vizează obligatoriu doar nou-născuţii. Vaccinarea se efectuează nediscriminatoriu la toţi nou-născuţii, la vârsta de 4-7 zile (dacă nu există contraindicaţii), înainte de externarea din maternitate şi fără testare tuberculinică prealabilă;
- dacă nou-născutul nu a fost vaccinat în maternitate, urmează să fie recuperat vaccinal, până la vârsta de 3 luni, fără testare tuberculinică. La copii în vârstă de peste 3 luni, recuperarea în vederea vaccinării BCG va fi efectuată numai după avizul medicului pneumolog şi după testare tuberculinică prealabilă, până la vârsta de 4 ani cel târziu.

b. Contraindicațiile vaccinării BCG:

- temporare: starea febrilă, leziuni tegumentare eruptive, greutate sub 2.500 g;
- absolute: infecţia HIV simptomatică, imunodeficienţe (congenitale, leucemii, limfoame, neoplazii generalizate), tratamente imunosupresoare cu corticosteroizi, agenţi alkilanţi, antimetaboliţi etc.

c. Tehnica vaccinării BCG trebuie respectată cu strictețe, conform indicațiilor din prospectul produsului biologic utilizat. În caz contrar, riscul de apariție al reacțiilor adverse post-vaccinale indezirabile (RAPI) este mare.

În România, vaccinarea BCG se efectuează cu o tulpină evaluată periodic pentru calitatea produsului.

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) VACCINE SSI este un vaccin viu, atenuat prin înghețare uscată pentru uz intradermic. Vaccinul trebuie păstrat la temperatura de 2°- 4°C. Vaccinul trebuie reconstituit cu mediul de diluție Sauton.

Dozajul vaccinului BCG SSI este de:

- 0,05 ml de vaccin reconstituit pentru copiii < 12 luni;
- 0,10 ml de vaccin reconstituit pentru copiii > 12 luni și adulți.

După 3-4 săptămâni de la vaccinare apare o mică indurație de culoare roșie, cu diametrul de 6-8 mm, ce persistă 1-2 luni. Ulterior aceasta se poate ulcera, cu eliminarea unui lichid purulent (cazeum). După 2-8 săptămâni se formează o crustă care, după ce se desprinde, lasă o cicatrice rotundă, ușor depresibilă, cu un diametru de circa 3 mm.

Imunizarea se face doar de către personal mediu special calificat sub responsabilitatea medicală și legală a medicului.

d. Complicațiile vaccinării BCG în general nu apar dacă vaccinarea a fost efectuată corect. Rar pacienții pot prezenta adenopatii axilare sau epicondiliene. Acestea ulterior se pot fistuliza. Foarte rar apare diseminarea hematogenă a bacilului Calmette-Guerin, având ca și consecință BCG-ita. Aceasta este caracterizată imagistic de aspect de tuberculozã miliară.

Bibliografie

1. Global Tuberculosis Report 2019. World Health Organization; 2019.
2. Baza națională de date TB: https://81.181.94.7:8080/tb/.
3. Adriana Socaci, Georgeta Gilda Popescu, Constantin Marica, "Infecţia tuberculoasă latentă-Întrebări şi răspunsuri" –Ed. Partoş Timişoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4.
4. Arghir Oana Cristina, Chiotan Domnica Ioana, Cioran Nicoleta Valentina, Danteş Elena, Homorodean Daniela, Palaghianu Luminița Silvia, Popa Cristian George, Popescu Georgeta Gilda, Socaci Adriana, Spînu Victor (autori în ordinea alfabetică). Ministerul Sănătății, Insitutul de Pneumologie ”Marius Nasta”, Programul Național de Control al Tuberculozei. Ghid metodologic de implementare a programului național de prevenire, supraveghere și control al tubercu București, 2015. ISBN 978□973□139□325□4.
5. Daniela Homorodean, Adriana Moisoiu. Ghid Național Pentru Rețeaua Laboratoarelor TB. Ministerul Sănătății, Institutul de Pneumoftiziologie ”Marius Nasta”, Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei. București; Ed Top Aedition, 2017, ISBN 978-606-94469-4-2.
6. Algorithm for Laboratory Diagnosis and Treatment-Monitoring of Pulmonary Tuberculosis and Drug-Resistant Tuberculosis Using State-of-the-Art Rapid Molecular Diagnostic Technologies: Expert Opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative Core Group Members for the WHO European Region. World Health Organization, Regional Office for Europe; 2017.
7. World Health Organization. Latent Tuberculosis Infection: Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management. World Health Organization; 2018.
8. Marielna Umbrița Crișan, Elena Barbu. Ministerul Sănătății, Insitutul de Pneumologie ”Marius Nasta”, Programul Național de Control al Tuberculozei. Ghid pentru Managementul Cazurilor de TB La Copii. București; Ed Top Aedition, 2017. ISBN 978-606-94469-3-4.
9. Adriana Socaci, Adriana Hristea. Ministerul Sănătății, Insitutul de Pneumologie ”Marius Nasta” , Programul Național de Control al Tuberculozei. Ghid național managementul cazurilor TB-HIV. București Ed Top Aedition, 2017, ISBN 978-606-94469-2-8.
10. Griffith, D. E. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American journal of respiratory and critical care medicine 175, 367–416, https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST (2007).
11. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. World Health Organization 2014. ISBN 978 92 4 154874 8. www.who.int.
12. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. World Health Organization 2017. ISBN 978-92-4-155000-0. www.who.int.
13. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. World Health Organization; 2018. ISBN 978-92-4-151484-2. www.who.int.
14. WHO Treatment Guidelines for Isoniazid-Resistant Tuberculosis: Supplement to the WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. World Health Organization; 2018. www.who.int.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization; 2019. www.who.int.
16. Strategia Națională de Control a Tuberculozei în România 2015-2020. Guvernul României.http://gov.ro/ro/guvernul/sedinte-guvern/strategia-nationala-de-control-a-tuberculozei-in-romania-2015-2020.
17. GHID pentru managementul cazurilor de TB la copii, 2018 http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/206251
18. Ghidul național pentru Managementul cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă, 2020, http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/230955

30. TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Noemi Porojan-Suppini, Voicu Tudorache

1. Definiție

Tromboembolismul pulmonar (TEP) este condiția patologică determinată de obstrucția prin trombi a arterelor pulmonare sau a ramurilor acestora, trombi formați și migrați de la nivelul sistemului venos profund sau din cordul drept. Mai puțin frecvent, trombii se pot forma in situ, în arterele pulmonare. Este considerată o urgență medicală, potențial fatală, cu prezentare clinică adesea silențioasă sau nespecifică. Sunt disponibile variate metode de diagnostic, însă adesea cu limitare în interpretare și tehnică, fapt ce scade șansele de supraviețuire a bolnavilor.

2. Epidemiologie

Incidența tromboembolismului diferă de la țară la țară, variațiile fiind datorate acurateții diagnosticului. În SUA este estimat 1 caz/1000 de persoane/an, raport în creștere odată cu perfecționarea tehnicilor imagistice și accesul populației la acestea. Reprezintă a doua cauză de moarte subită dupa cea de etiologie cardiacă și a treia cauză de deces pentru bolnavii spitalizați. Mortalitatea prin EP la 3 luni de la momentul diagnosticului depășește 15% din totalul cazurilor.

Tromboembolismul venos (TEV) se manifestă clinic prin 2 forme: embolia pulmonară (EP) și tromboza venoasă profundă (TVP), ambele având aceiași factori predispozanți. Frecvent EP apare ca o complicație a TVP. La 70% din pacienții diagnosticați cu EP se poate demonstra prezența TVP. Incidența TVP este mai mare la femei, până la 55 ani. Peste această vârstă apare mai frecvent la bărbați.

3. Factori de risc

Există factori predispozanți, prezenți în aproximativ 80% din cazuri de embolie pulmonară. Aceștia pot fi factori ce țin de pacient (permanenți) și factori ce țin de mediu (temporari). Factorii de risc ai emboliei pulmonare sunt prezentați în tabelul 1.

Tabel 1. Factori de risc ai emboliei pulmonare

Factori ce țin de pacient	
Predicție moderată	**Predicție slabă**
• Trombofilia ereditară sau dobândită • TEV în antecedente • Accident vascular cerebral asociat cu deficit motor • Consumul de contraceptive orale • Neoplaziile • Terapia de substituție hormonală pe bază de estrogeni • Insuficiența cardiacă, sau respiratorie cronică • Boli inflamatorii intestinale • Sindromul nefrotic • Infecțiile acute severe, sepsisul	• Vârsta avansată (peste 40 ani) • Obezitatea • Sarcina/ perioada antepartum • Prezența varicelor • Fumatul

Factori ce țin de situații particulare		
Predicție puternică	**Predicție moderată**	**Predicție slabă**
• Traumatisme majore • Traumatisme medulare • Chirurgia generală majoră • Protezare șold, genunchi • Fracturi șold, membre inferioare	• Sarcina/ postpartum • Chimioterapia • Persistența cateterelor centrale • Chirurgia artroscopică genunchi	• Imobilizare (mai mult de 3 zile la pat, călătorii lungi) • Chirurgie laparoscopică

Există numeroase defecte în coagularea sângelui şi a sistemului fibrinolitic asociate cu apariţia TEV, precum deficienţe izolate ale antitrombinei III, proteinei C, proteinei S, a plasminogenului (inhibitori ai coagulării). De asemenea, a crescut rata de recunoaştere a unor condiţii trombofilice ereditare, capabile de a înclina balanţa hemostatică spre tromboză şi de a creşte riscul evenimentelor tromboembolice.

- Cea mai frecventă trombofilie este *mutaţia factorului V Leiden*, consecinţa mutaţiei în gena factorului V, cu sensibilitate scăzută la efectul anticoagulant natural al proteinei C activate (care inactivează factorii de coagulare V şi VIII). Această mutaţie reprezintă un factor de risc important pentru TEV în sarcină, perioada postpartum, şi pe perioada consumului de contraceptive orale.
- Variaţia unei secvenţe a genei protrombinei, conduce la supraproducţia protrombinei, crescând frecvenţa apariţiei TVP.
- *Hiperhomocisteinemia* (creşterea nivelelor plasmatice a homocisteinei), apare prin deficit alimentar al vitaminelor B6, B12, folaţi, sau în cadrul unor boli cronice, precum insuficienţa renală, hipotiroidism, boală inflamatorie intestinală. Aceasta a fost, de asemenea, descrisă ca factor ce predispune apariţiei TVP.

Recunoaşterea acestor factori permite dezvoltarea unui "profil de risc" al pacientului, care poate influenţa folosirea şi intensitatea măsurilor profilactice.

4. Fiziopatologie

Obstrucţia vasculară totală sau parţială prin trombi, la nivelul arterelor pulmonare determină modificări hemodinamice şi respiratorii. Amploarea acestora depinde de 4 categorii de factori:

- Mărimea embolului, extensia ocluziei şi localizarea la nivel vascular;
- Starea cardio-respiratorie precedentă evenimentului embolic;
- Vasoconstricţia prin eliberare de serotonină, tromboxan, fibropeptid B (activitate trombin-like);
- Vasoconstricţia reflexă (ca urmare a dilatării arterelor pulmonare).

Triada lui Virchow (1856) enumeră factorii majori cu rol in patogeneza trombilor: *lezarea endoteliului vascular, staza sanguină si hipercoagulabilitatea.* Aceşti factori sunt responsabili de majoritatea cazurilor de TVP şi TEP.

Tromboza venoasă profundă de la nivelul vascularizaţiei membrelor inferioare este situsul cel mai frecvent de migrare a trombilor în circulaţia pulmonară, cu consecinţe variabile în funcţie de mărimea trombului şi statusul cardiovascular anterior.

Trombii îşi au originea în apropierea cuspelor valvelor venoase, sau la nivelul unor injurii ale intimei peretelui vascular. Procesul este iniţiat de agregarea plachetară şi eliberarea unor mediatori, care vor contribui la activarea cascadei coagulării, cu formarea trombului. Odată cu extinderea trombului, se iniţiază şi activitatea fibrinolitică locală. Repercursiunile acestui proces pot fi dizolvarea completă, sau parţială a trombului (cu un grad variabil de leziune a endoteliului vascular şi distrucţie la nivelul valvelor venoase), extensie sau embolizare. Dacă persistă obstrucţia severă sau leziunile valvulare, se instalează staza vasculară şi se creează astfel un risc permanent pentru tromboză venoasă profundă recurentă, respectiv tromboflebită.

În funcţie de mărimea trombului se disting:

- Trombi de dimensiuni mari (10-15 mm) care se opresc în arterele principale, lobare, sau chiar la nivelul bifurcaţiei arterei pulmonare, cu consecinţe hemodinamice severe precum reducerea bruscă şi importantă a patului vascular, urmată de insalarea insuficienţei cardiace drepte, stare de şoc şi deces.
- Trombi de dimensiuni mici (2-5 mm) care se opresc la nivelul arterelor sublobare sau distale, rezultând infarctul pulmonar.

Consecințele tromboembolismului pulmonar sunt:

- Modificări locale în țesutul pulmonar sau pleură (trombi mici, distali);
- Modificări funcționale respiratorii (reducerea patului vacular din mai multe segmente/lobi);
- Modificări ale funcției cardiace (trombi mari, cu reducerea a mai mult de 50% din patul vascular, cu creșterea postsarcinii la nivelul ventriculului drept).

Embolul ajuns la nivelul arterelor pulmonare poate fi fibrinolizat, se poate organiza sau recanaliza. Prin organizarea embolului trombotic, cu obstrucția vasculară semnificativă, rezultă hipertensiunea pulmonară vasculară secundară tromboembolică (HTP). Aceasta este o complicație pe termen lung a emboliei pulmonare simptomatice (1-5% cazuri în primii 2 ani după momentul emboliei). Afectează în principal vasele mari, asfel pot fi indicate intervențiile chirurgicale precum embolectomia. Tromboembolismul venos (TEV) asimptomatic reprezintă aproximativ jumătate din cauzele HTP.

Remodelajul vascular (influențat de infecții, neolpazii, mecanisme imune, dezechilibre hormonale), eliberarea de citokine și alți factori care influențează tonusul și troficitatea peretelui vascular au rol major în dezvoltarea unei vasculopatii pulmonare (asemănătare celei din HTP idiopatică). Instalarea HTP cronice, pe lângă remodelajul vascular, determină și afectarea vaselor de calibru mai mic de 200µm (arteriole, vase precapilare).

- *Efectele respiratorii ale tromboembolismului pulmonar* sunt reprezentate de dezechilibrele apărute între ventilație și perfuzie (zone neperfuzate din cauza obstrucției vasului și prezența zonelor hiperperfuzate, din cauza redistribuției sanguine). Aproximativ 33% din pacienți, odată cu gradientul presional inversat între AD și AS, prezintă un șunt dreapta-stânga prin foramen ovale patent, soldat cu hipoxemie severă. Acest fenomen aduce un risc adițional, de embolie paradoxală și atac vascular cerebral.
- *Efectele hemodinamice:* atât vasoconstricția din circulația pulmonară, cât și creșterea presiunii arteriale pulmonare (presiune medie în artera pulmonară > 40 mmHg) determină depășirea capacității adaptative a ventriculului drept. Acest lucru poate duce, de la insuficiență cardiacă dreaptă (prin dilatarea și disfuncția VD), până la moarte subită, prin disociație electromecanică. Dilatarea cavităților drepte, cu împingerea septului interventricular spre ventriculul stâng, determină disfuncția diastolică a acestuia, cu afectarea debitului cardiac (hipoperfuzie sistemică).

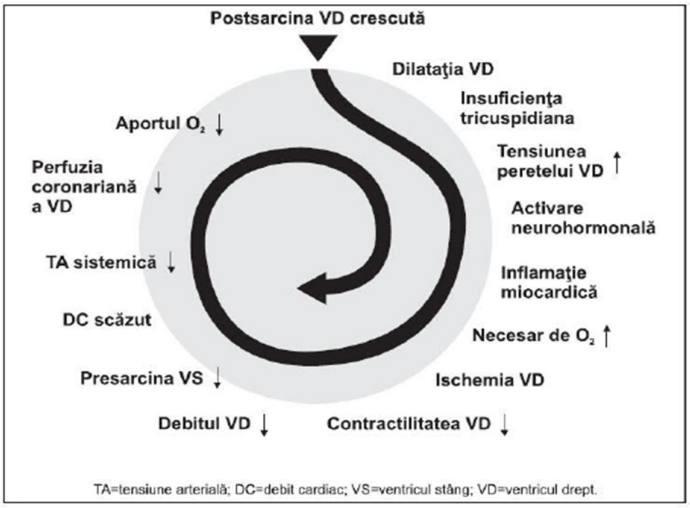


Figura 1. Factori cheie ce contribuie la colapsul hemodinamic în EP
Sursa: Ghidul de Diagnostic și Management al Emboliei Pulmonare Acute, 2014

Dacă obstrucţia arterelor pulmonare mari, sau a trunchiului arterei pulmonare este tranzitorie, (prin fragmentarea trombului, spontan sau terapeutic, cu migrarea trombului în segmentele distale ale vascularizației pulmonare) scăderea bruscă și temporară a debitului cardiac determină hipotensiune sau chiar sincopă. Șocul și decesul pot surveni în consecința instalării insuficienței ventriculare drepte acute.

O serie de mecanisme compensatorii contribuie la restabilirea fluxului pulmonar de repaus, ameliorarea umplerii ventriculare stângi, creşterea debitului cardiac, respectiv menţinerea unei perfuzii VD adecvate. Acestea sunt: activarea sistemului nervos simpatic, creşterea inotropismului și cronotropismului și implicarea mecanismului Frank-Starling. Consecințele depășirii capacității de compensare a acestora sunt hipoperfuza cardiacă și ischemia miocardică, survenite de cele mai multe ori pe un cord cu afecțiuni preexistente.

Trombii mai mici nu au efect major asupra schimburilor gazoase sau a hemodinamicii. Ei pot, însă, determina hemoragie alveolară, soldată cu hemoptizie, pleurită și pleurezie cantitativ redusă.

5. Tablou clinic

Cele mai frecvente trei simptome care indică instalarea emboliei pulmonare acute sunt *dispneea, durerea toracică şi sincopa*; acestea pot apărea atât concomitent cât și solitar.

În tabelul 2 sunt descrise semnele clinice și simptomele din embolia pulmonară confirmată, în funcție de prevalență și în concordanță cu ghidurile actuale.

Tabel 2. Prevalenţa simptomelor şi semnelor clinice la pacienţii cu EP confirmată.

		Prevalența
Manifestări clinice	**Dispneea** – debut brusc, datorată emboliilor mari, centrale, asociată cu modificări hemodinamice. La pacienți cu boli cronice cardiovasculare și/sau pulmonare, agravarea dispneei poate fi singurul element clinic sugestiv EP.	80%
	Durerea toracică de tip pleuritic – prezentă în cadrul emboliilor distale, mici, acompaniate de hemoragii alveolare, infarcte pulmonare.	52%
	Tusea - predominant seacă, sau cu expectorație mucoasă/ hemoptoică.	20%
	Sincopa - rar întîlnită, este un semn major de severitate, asociată cu modificări hemodinamice importante, hipotensiune arterială, șoc. Senzația de moarte iminentă a fost descrisă în emboliile masive.	19%
	Durerea toracică substernală – de tip anginos, este asociată cu ischemia ventriculului drept.	12%
	Hemoptizia – este asociată hemoragiei alveolare in cadrul emboliilor de dimensiuni mici; de obicei este în cantitate mica și poate persista câteva zile.	11%
Semne Clinice	Tahipnee (> 20 resp./min.).	70%
	Tahicardie (> 100b/min.).	26%
	Semne TVP –durere, edem uni/bilateral, congestive, la nivelul membrelor inferioare.	15%
	Cianoză – în embolii masive, asociat insuficienței de ventricul drept.	11%
	Febră(> 38,5°C) – se dezvoltă la câteva ore după eveniment.	7%

În stabilirea diagnosticului, o importanţă deosebită are recunoaşterea factorilor de risc tromboembolic. Probabilitatea emboliei pulmonare este cu atât mai mare cu cât aceşti factori sunt mai numeroşi. O treime din cazurile de embolii pulmonare, însă, sunt idiopatice, fără evidenţierea factorilor predispozanți. Semnele şi simptomele sunt nespecifice şi puțin sensibile pentru a pune diagnosticul de embolie pulmonară. Examinarea paraclinică creşte gradul de suspiciune şi ajută în excluderea altor patologii, diagnosticul de certitudine fiind de multe ori dificil de stabilit.

Evaluarea probabilității clinice

Deşi semnele, simptomele şi testele uzuale au specificitate şi sensibilitate limitată, combinarea acestora, evaluată pe baza judecății clinice, cu ajutorul scorurilor de predilecție, permite clasificarea bolnavilor suspecți de embolie pulmonară în categorii de probabilitate clinică.

Un astfel de scor, frecvent utilizat în practică este cel dezvoltat de către Wells et al. (Tabelul 3) Este un test simplu și se bazează pe informaţii care sunt uşor de obţinut. Alt scor des utilizat este scorul Geneva revizuit.

Tabel 3. Scoruri de predicție clinică

Elemente	**Numărul de puncte**
SCORUL WELLS	**Puncte**
Antecedente de EP sau TVP	1.5
Frecvenţă cardiacă ≥100 b.p.m.	1.5
Intervenţie chirurgicală sau imobilizare în ultimele 4 săptămâni	1.5
Hemoptizie	1
Cancer activ	1
Semne clinice de TVP	3
Diagnostic alternativ mai puţin probabil decât EP	3
Probabilitate clinică	
Scăzută	0-1
Intermediară	2-6
Înaltă	≥ 7
SCORUL GENEVA REVIZUIT	**Puncte**
Frecvenţă cardiacă 75-94 b/min	3
Frecvenţă cardiacă ≥95 b/min	5
Intervenţie chirurgicală sau fractură în ultima lună	2
Hemoptizie	2
Cancer activ	2
Durere unilaterală a membrelor inferioare	3
Durere la palparea venelor membrelor inferioare şi edem unilateral	4
Vârsta >65 ani	1
Probabilitate clinică	
Scăzută	0-3
Intermediară	4-10
Înaltă	≥11

b/min= bătăi pe minut; TVP = tromboză venoasă profundă, EP = embolie pulmonară

6. Diagnostic paraclinic

6.1 Radiografia toracică standard – se pot decela următoarele aspecte (figura 2):

- În jumătate din cazuri este normală (suspiciunea de EP se poate ridica în cazul unui bolnav cu dispnee cu hipoxemie, fără bronhospasm);
- Semnul lui Hampton: apare după aproximativ 2 zile de la instalarea infarctului, fiind constituit de necroză și hemoragia intraalveolară (opacitate triunghiulară sau conică cu baza orientată spre pleură, cu vârful ușor rotunjit și convex orientat spre hilul pulmonar, frecvent întâlnit la nivelul lobilor inferiori);
- Pleurezie în cantitate mică;
- Ascensionarea unui hemidiafragm;
- Semnul lui Fleischner: creșterea dimensiunii arterei pulmonare proximale, asociată amputației sale în punctul obstrucției generate de trombi.
- Semnul Westermark: scăderea vascularizatiei plămânului afectat datorită obstrucției mecanice și a vasoconstricției reflexe, tradusă prin creșterea transparenței pulmonare în teritoriile embolizate și în cele care prezintă vasoconstricția;
- Atelectazie lamelară.

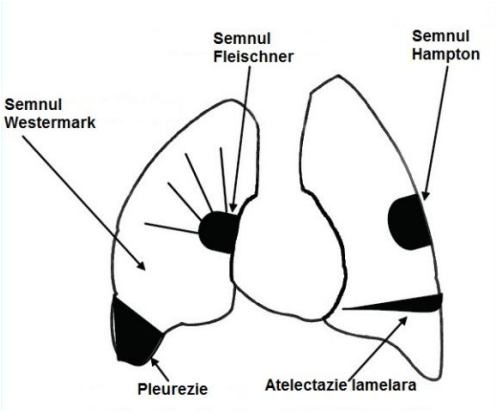


Figura 2. Alternative de semne radiologice
Sursa: Curs de pneumologie pentru medicii rezidenti, Mirton 2013

6.2 Electrocardiografia (ECG)

Este utilă în evaluarea pacienților cu dispnee și durere toracică acută, însă un ECG normal nu exclude embolia pulmonară.

Se pot decela: tahicardie sinusală, semnele de supraîncărcare ale ventriculului drept: inversarea undelor T în V1-V4, aspect QR în V1. **S1Q3T3** reprezintă o triadă constând dintr-o undă S amplă în derivația I, o undă Q în derivația III și o undă T inversată în derivația III, asociate cu bloc de ramură dreaptă (BRD), complet sau incomplet. Acestea sunt sugestive, mai ales apărute de novo (doar în formele severe de embolie pulonară sau alte cauze de suprâncărcare ale VD).

6.3 Ecocardiografia transtoracică (ETT)

Este un test cu importanță majoră în estimarea de urgență a riscului de embolie pulmonară, respectiv consecințele hemodinamice ale acesteia.

Permite aprecierea:

- semnelor de disfuncție a ventriculului drept;
- presiunii pulmonare arteriale, în mod noninvaziv;
- prezența trombilor în AP sau în cavitățile drepte.

Disfuncția de ventricul drept se exprimă prin: modificarea volumului (dilatarea) acestuia (diametrul telediastolic al VD > 3 cm sau un raport VD/VS > 1), mișcarea paradoxală a septului interventricular, deprimarea contractilității peretelui liber al VD comparativ cu apexul VD

(„semnul McConnell"). Aspectele ecografice constând în prezența acestui semn, asociat cu perturbarea ejecţiei VD au o valoare predictivă pozitivă crescută pentru embolia pulmonară, chiar în situația unor boli cardiorespiratorii preexistente.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTP) poate fi determinată prin: creşterea rapidă a fluxului sistolic pulmonar (în modul de examinare Doppler pulsat) până la valoarea maximă.. Creştera în perioadă scurtă a fluxului sistolic pulmonar (< 70ms) pledează pentru HTP severă. Cuantificarea în modul Doppler continuu a jetului de regurgitare pulmonară (prezentă frecvent în HTP), respectiv a gradientului proto-diastolic AP/VD, orientază diagnosticul spre HTP.

Un semn sugestiv tromboembolismului acut este semnul "60/60", exprimat printr-un timp redus de creştere a fluxului sistolic pulmonar (< 60ms), la care se adaugă un gradient sistolic transtricuspidian între 30 şi 60 mmHg.

Riscul de deces prin EP este dublat de prezența a 2 markeri specifici:

- decelarea unui *șunt* dreapta/stânga prin *foramen ovale* patent;
- decelarea trombilor mobili în cavitățile dreapte.

Studiile susțin că metoda ecografică are o valoare predictivă negativă de aproximativ 40-50%, astfel *un rezultat negativ nu poate exclude prezența emboliei pulmonare.* Pe de altă parte, semnele supraîncărcării sau a disfuncţiei de VD pot apărea în absenţa EP acute şi pot fi determinate de boli cardiorespiratorii asociate.

6.4 Ultrasonografia Doppler venoasă periferică

Are o sensibilitate >90% și o specificitate de aproximativ 95% pentru TVP simptomatică. Prin această metodă se poate confirma prezența TVP la 30-50% dintre pacenţii cu embolie pulmonară.

Diagnosticarea TVP proximale la pacienţii cu suspiciune de EP este considerată suficientă pentru a motiva tratamentul anticoagulant, fără alte investigații complementare.

În cazul unei suspiciuni de EP, ecografia doppler poate fi limitată la o examinare simplă în patru puncte (inghinal și în fosa poplitee). Singurul principiu de diagnostic validat pentru TVP este compresibilitatea parțială a venei, indicând prezența trombului. Măsurătorile de flux nu oferă siguranță în diagnostic.

6.5 Determinarea gazelor sanguine - parametri ASTRUP

Sunt prezente *hipoxemia, hipo-/normocapnia*, severitatea ascestora fiind corelată cu gradul de obstrucție prin trombi (în lipsa altor afecțiuni cardiorepiratorii preexistente).

Valori normale ale parametrilor nu exclud embolia pulmonară.

6.6 Examenele de laborator

Sunt eficiente în susținerea diagnosticului: D-dimerii plasmatici, troponinele cardiace şi BNP sau NT-proBNP (tabelul 4), alte examene biologice fiind nespecifice.

Tabel 4. Analize biologice.

Test	Descriere
D-dimerii plasmatici	**Valori peste 500mg/l** -nivelul lor este elevat în situațiile de tromboză acută prin activarea coagulării şi a fibrinolizei; -test cu valoare pedictivă negativă; -valori crescute apar şi în situații precum: *neoplazii, traumatisme, hemoragii, infecții, sepsă, necroză, sarcină, disecția de aortă*.
Troponinele cardiace	- markeri ai leziunii miocardice; - crescute la ~ 50% bolnavii diagnosticați cu TEP, probabil în urma leziunii miocardice dată de supaîncărcarea acută a VD, prin elevarea bruscă a PSAP, dar şi în urma scăderii perfuziei coronariene, hipoxemiei prin "nepotrivirea" perfuzie/ventilaţie sau, datorită hipotensiunii sistemice; - cuantificarea riscului la bolnavii cu TEP acut: **valori > 0,1 ng/ml** arată un risc crescut de complicaţii pe termen scurt, în timp ce valorile normale în cadrul evenimentului acut sunt un indicator de prognostic bun.
Peptidele natriuretice (BNP, NT-proBNP)	-eliberate în urma modificărilor fibrelor miocardice ca urmare a supraâncărcării de volum a VD; -utile în evaluarea prognosticului; -corelate cu gravitatea afectării hemodinamice şi a disfuncției VD; -pacienții cu nivele crescute ale acestor probe au un risc de deces precoce de 10%, şi risc de evoluție nefavorabilă de 23% pe termen scurt.

6.7 Scintigrafia pulmonară

Scintigrafia de ventilație-perfuzie este o metodă sigură, bazată pe injectarea intravenoasă de particule de albumină marcată radioactiv cu Technețiu(Tc-99m). În cadrul unei examinări normale, există o imagine caldă, captare omogenă şi egală pe ambele arii pulmonare. În schimb, în cazul emboliei pulmonare zonele lipsite de circulație (în urma obstrucției trombotice a vasului), apar ca imagini reci. La acestea se adaugă studii de ventilație, prin inhalarea unor aerosoli (gaze) marcați radioactiv, cu scopul creşterii specificității. În embolia pulmonară ventilația este normală în segentele hipoperfuzate.

Diagnosticul prin scintigrafia de perfuzie are o sensibilitate (83%) şi specificitate (96%) similară cu rezultatele obținute prin angiografia prin tomografie computerizată multidetector.

Strategia diagnostică rezultată din combinația probabibilității clinice cu criteriile PISA-PED de cuantificare a defectelor de perfuzie (fără scintigrafie de ventilaţie), permit un diagnostic noninvaziv sigur, scăzînd necesitatea explorării angiografice.

6.8 Angiografia prin tomografie computerizată

Este o metodă la care se recurge frecvent în practica clinică, atunci când se ridică suspiciunea EP.

- se pot detecta trombii de la nivelul arterelor pulmonare, până la nivel segmentarelor;
- sensibilitatea metodei este de 83% şi specificitatea de 96% pentru sistemul cu detectare multiplă (MDCT);
- angiografia prin rezonanță magnetică pentru diagnosticul emboliilor pulmonare este o metodă diagnostică promițătoare, încă aflată în studii, însă accesul pacienților la această investigație este limitat, iar costurile sunt ridicate.

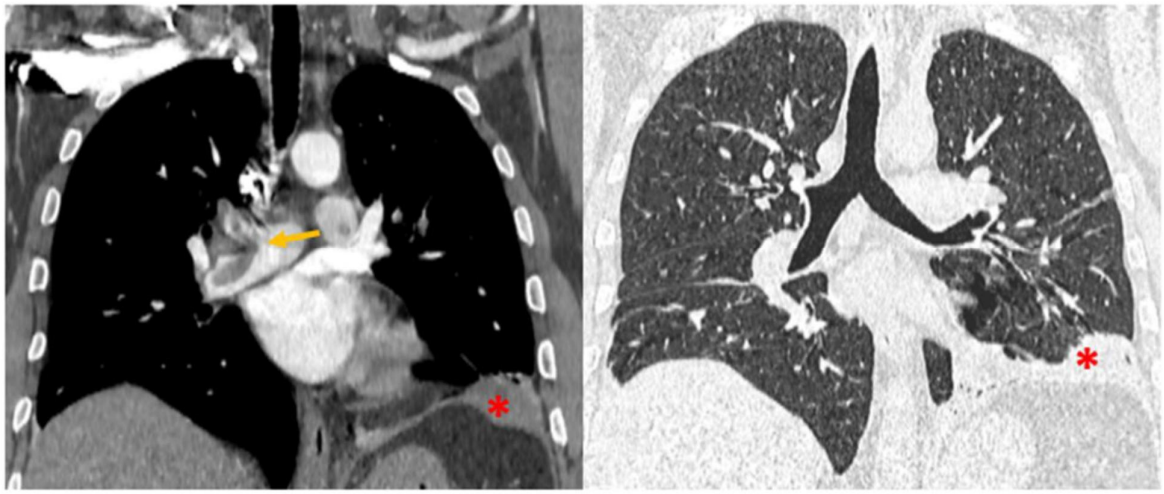


Figura 3. Angio-CT pulmonar: Defect de umplere intraluminal la nivelul bifurcației arterei pulmonare lobare medii și inferioare drepte (săgeată). Leziune nodulară pulmonară periferică, hipocaptantă cu arie de microaerație la interior, bazal stânga, cu aspect caracteristic de infarct pulmonar (asterix).

6.9 Angiografia pulmonară

Este metoda "standard de aur" în diagnosticul sau excluderea tromboembolismului pulmonar. Permite evidenţierea în mod direct a trombului în circulaţia pulmonară, ca defect de umplere sau amputarea unui ram arterial (Figura 4 a şi b). Se practică pentru a decela pacienţii la care se poate efectua endarterectomia pulmonară. Este totuși o metodă invazivă, a cărei efectuare necesită un laborator de cateterism şi personal calificat. De asemenea, metoda nu este nelipsită de riscuri: mortalitatea estimată la ~ 0,5%, chiar mai crescut, în caz de instabilitate hemodinamică şi insuficienţă respiratorie.

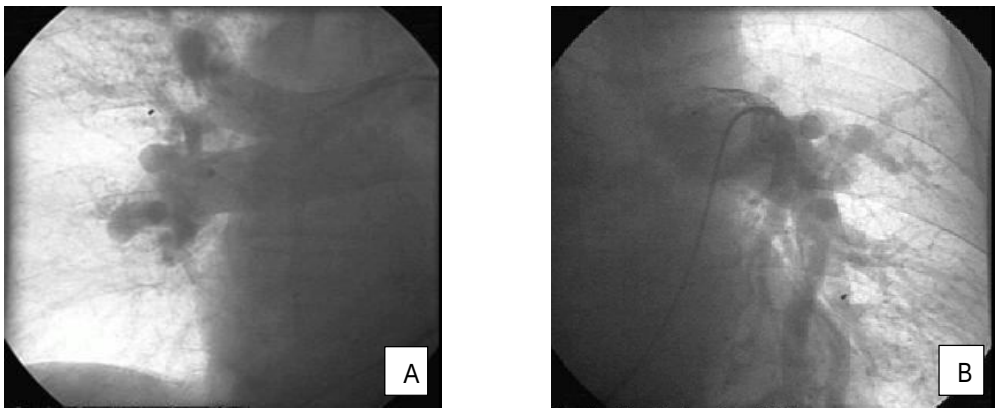


Figura 4 A şi B. Aspect angiografic în EP.
Sursa: Curs de pneumologie pentru medicii rezidenti, Mirton 2013

6.10 Cateterismul inimii drepte şi testarea vasoreactivităţii

Utile în: - confirmarea diagnosticului de hipertensiune arterială pulmonară;
- cuantificarea severităţii modificărilor hemodinamice;
- evaluarea vasoreactivității circulaţiei pulmonare.

Testarea vasoreactivităţii este utilă în decelrea pacienţilor care pot beneficia de terapie de lungă durată cu blocanţi ai canalelor de calciu. Testarea se efectuează cu NO (oxid nitric).

6.11 Coronarografia

Se efectuează în cazul prezenţei factorilor de risc pentru boală coronariană, a anginei, în cazul în care transplantul pulmonar sau endarterectomia pulmonară sunt opțiuni terapeutice (pacienţii cu HTP cronică tromboembolică).

7. Evaluarea prognosticului

Aprecierea stării clinice inițiale a pacientului, respectiv evaluarea parametrilor clinici, face posibilă încadrarea în gradul de risc de embolie pulmonară (pacienți cu risc crescut de EP, sau fără risc crescut). Astfel se poate recurge la o strategie de diagnostic şi tratament în timp util.

Indicele de severitate al emboliei pulmonare (PESI) este un scor validat, ca metodă utilă de predicție pe baza parametrilor clinici. Avantajul acesteia constă în decelarea pacienților cu risc scăzut de deces la 30 de zile.

Tabel 5. Indicele de severitate al emboliei pulmonare (PESI)

Parametru	**PESI (versiunea originală)**
Sex masculin	+ 10
Cancer	+ 30
Insuficienţă cardiacă cronică	+ 10
Afecţiune pulmonară cronică	+ 10
Frecvenţa cardiacă ≥110 b.p.m.	+ 20
Tensiunea arterială sistolică <100 mmHg	+ 30
Frecvenţa respiraţiilor >30 rpm	+ 20
Temperatura <36°C	+ 20
Status mental alterat	+ 60
Saturaţia oxihemoglobinei arteriale <90%	+ 20
Stratificarea riscului	
PESI Clasa I: ≤65 puncte – risc foarte redus de mortalitate la 30 zile (0-1.6%) Clasa II: 66-85 puncte: risc redus de mortalitate (1.7-3.5%) Clasa III: 86-105 puncte: risc moderat de mortalitate (3.2-7.1%) Clasa IV: 106-125 puncte: risc înalt de mortalitate (4.0-11.4%) Clasa V: peste 125 puncte: risc foarte înalt de mortalitate (10.0-24.5%)	
b.p.m. = bătăi pe minut; PESI = Pulmonary embolism severity index (Indicele de Severitate al Emboliei Pulmonare) bazat pe suma punctelor.	

O altă metodă de stratificare a riscului, bazată pe prezența sau absența markerilor de risc, împarte cazurile în 2 nivele de risc de deces (mortalitate precoce, sau tardivă, la 30 de zile după evenimentul embolic).

Acești markeri sunt:

- **clinici**: șocul și hipotensiunea;
- **markeri ai disfuncției acute de VD**: dilatarea de ventricul drept, modificări hipokinetice ale peretelui liber al VD sau creșterea vitezei jetului de regurgitare tricuspidiană, evidențiate ecografic; dilatarea ventriculului drept cuantificată tomografic; valori crescute ale BNP sau NT-proBNP; presiuni crescute în cordul drept, măsurate prin cateterism cardiac;
- **markeri ai leziunii miocardice**: valori pozitive ale troponinei T sau I.

Tabel 6. Stratificarea riscului de mortalitate.

Mortalitatea apropiată de momentul emboliei pulmonare	Procent	Markeri
Risc crescut	**> 15%**	-şoc/hipotensiune; -disfuncţie VD prezentă; -leziune miocardică prezentă; Opţiuni de tratament: tromboliză sau embolectomie.
Risc intermediar	**3 -15%**	• elemente clinice (şoc, hipotensiune) absente; • disfuncţie VD prezentă; • semne de leziune miocardică absente; Opţiuni de tratament: internare în spital şi tratament specific.
Risc redus	**< 1%**	-elemente clinice (şoc, hipotensiune) absente; -VD cu activitate nemodificată; -semne de leziune miocardică absente; Opţiuni de tratament: externare precoce sau tratament ambulator.

Conform Clasei funcționale stabilite de OMS (Organizaţia Mondială a Sănătăţii), în funcție de supraviețuire, pacienții sunt încadrați astfel:

- **Clasa I** – HTP prezentă, fără limitarea activităţii fizice; activităţile fizice de rutină nu induc simptome precum dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau pre-sincopă.
- **Clasa II** – HTP prezentă, activitatea fizică este uşor limitată, dar fără apariția simptomelor în repaus; în activitatea fizică de rutină pot apărea: dispnee sau fatigabilitate, durere toracică sau pre-sincopă.
- **Clasa III** - HTP prezenă, activitatea fizică uşoară este profund influențată de apariția simpromelor precum: dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau pre-sincopă, care sunt absente în repaus.
- **Clasa IV** – HTP prezentă, simptomele sunt induse şi accentuate de cel mai mic efort, apar semnele clinice de IVD; dispneea şi/sau fatigabilitatea apar şi în repaus.

8. Evoluţie

Un procent important din bolnavii cu TEP acut supravieţuiesc, mortalitatea la 3 luni este ~ 15%. In situația cazurilor inițial severe, cu şoc în cadrul debutului, rata mortalităţii este de aproximativ 7 ori mai mare (în acest caz decesul se produce în prima oră de la debut).

9. Complicaţii

Pe termen lung pot apărea:

- Recurenţa evenimentelor trombo-embolice;
- Rezoluţia incompletă;
- HTP cronică tromboembolică – incidență 0,1—9,1% în primii 2 ani de la eveniment;
- Sindromul post-trombotic.

10. Management / tratament

10.1 Tratamentul în fază acută

a. Suportul hemodinamic și respirator

Insuficienţa acută a ventriculului drept, cu scăderea debitului sistemic, este principala cauză de deces a pacienților cu risc înalt de EP. Astfel, tratamentul suportiv este vital în aceste cazuri.

Perfuzarea agresivă a pacientului nu este benefică, acestă manevră ar putea conduce la decompensarea funcţiei VD, prin întinderea mecanică a fibrelor miocardice sau prin mecanism reflex de deprimare a contractilităţii. Administrarea în cantitate mică de lichid (500 ml) ar putea fi utilă însă pentru creșterea indexului cardiac la pacienţii cu EP, index cardiac scăzut și TA normală.

În cazul pacienților hipotensivi Norepinefrina amelioreză funcţia VD prin efectul direct inotrop pozitiv, crește perfuzia coronariană a VD, prin stimularea receptorilor vasculari periferici alfa și creșterea TA sistemice.

Dobutamina și/sau dopamina poate fi utilizată la pacienţii cu EP, cu index cardiac scăzut și valori tensionale normale; însă creșterea indexului cardiac, peste valorile fiziologice agravează dezechilibrul ventilaţie-perfuzie, prin redistribuirea fluxului de sânge din vasele (parţial) obstruate în cele neobstruate.

Epinefrina, având efectele benefice ale norepinefrinei și dobutaminei (fără vasodilatarea sistemică a dobutaminei) poate fi utilizată în cazul pacienţilor cu EP și șoc.

Din studii clinice de mici dimensiuni, rezultă că inhalarea de oxid nitric ar putea ameliora statusul hemodinamic și schimburile gazoase, la pacienţii cu EP. Există studii referitoare la folosirea aerosolilor cu Prostaciclină în tratamentul HTP secundare EP. Studiile clinice au pus accentul și pe utilizarea antagoniștilor endotelinici 1 și inhibitorilor de fosfodiesterază-5 în embolia pulmonară. În unele cazuri antagonizarea receptorilor endotelinici a scăzut severitatea HTP de cauză tromboembolică masivă, iar creșterea presiunii din artera pulmonară în EP experimentală a fost încetinită de administrarea injectabilă de Sildenafil.

Hipoxemia este reversibilă prin administrarea de O_2 nazal, sau, când este necesar, prin ventilaţie mecanică asistată . Trebuie avută în vedere scăderea consumul de oxigen (prin reducerea febrei, a agitaţiei). Se poate recurge chiar la ventilaţie mecanică, atunci când efortul respirator este crescut. Aceasta prezintă și anumite dezavantaje din punct de vedere al efectelor sale adverse hemodinamice - presiunea pozitivă intratoracică, dată de ventilaţia mecanică, poate reduce întoarcerea venoasă, agravând insuficienţa VD la pacienţii cu EP masivă.

Trebuie bine cântărită aplicarea presiunii pozitive de la sfârșitul expirului (PEEP). Volume *curente* mici (de ~ 6 ml/kg) pot fi utilizate pentru a menţine un platou al presiunii la sfârșitul inspirului < 30 cm H_2O.

b. Anticoagularea

Este recomandată, pentru a preveni atât decesul prematur, cât și tromboembolismul venos recurent sau fatal, la pacienţii cu EP acută.

Durata standard a anticoagulării ar trebui să fie de cel puţin 3 luni:

- În faza acută se administrează anticoagulante parenterale: heparina nefracţionată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau fondaparinux, timp de 5-10 zile.

Tabel 7. Heparine cu greutate moleculară mică și pentazaharide.

	Cantitate	Interval
Enoxaparină	1 mg/kg sau 1.5 mg/kg	La 12 ore O dată pe zi
Tinzaparină	175 U/kg	O dată pe zi
Dalteparină	100 UI/kg sau 200 UI/kg	La 12 ore O dată pe zi
Nadroparină	86 UI/kg sau 171 UI/kg	La 12 ore O dată pe zi

Fondaparinux	5 mg (greutate <50 kg); 7.5 mg (greutate 50-100 kg); 10 mg (greutate >100 kg)	O dată pe zi
Regimuri administrate subcutanat. UI = unităţi internaţionale; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică. Administrarea o dată pe zi a Enoxaparinei în doza de 1.5 mg/kg nu este aprobată în toate tarile europene; La pacienţii cu cancer, dalteparina este administrată în doza de 200 UI/kgcorp (maxim, 18000 UI) o dată pe zi, timp de o lună, apoi 150 UI/kg, o dată pe zi, timp de 5 luni. După această perioadă, anticoagularea cu antagonişti ai vitaminei K sau HGMM ar trebui continuată pe termen nedefinit, sau până când neoplazia este considerată vindecată. Nadroparina nu este aprobată pentru tratmentul EP în toate ţările europene.		

- administrarea i.v. a heparinei se suprapune cu administrarea antagoniştilor vitaminei K (AVK) sau
- se administrează unul din noile anticoagulante orale: Dabigatran sau Edoxaban, sau
- 1-2 zile de anticoagulare i. v., apoi administrarea orală de Rivaroxaban (doza mare, 3 săptămâni) sau Apixaban (doză mare 7 zile).

Tabel 8. Noile anticoagulante orale non-vitamina K.

Medicament	Dozaj	
Dabigatran	150mg x 2 /zi	Inhibitor trombinic direct, competitiv, eficient în prevenţia recurenţelor TEV, respectiv în scăderea numărului de decese datorate evenimentelor tromboembolice comparativ cu Warfarina. S-au raportat mai puține hemoragii majore comparativ cu aceasta din urmă;
Rivaroxaban	15mgx 2/zi timp de 3 săptămâni, apoi 20mg/zi	Inhibitor oral de factor Xa
Apixaban	10mg x2/zi timp de 7 zile, apoi 5x2mg/zi	Inhibitor direct de factor Xa
Edoxaban	60 mg /zi; 30mg/zi dacă clearance-ul creatininei <30-50 ml/min sau greutatea <60 kg)	Inhibitor direct de factor Xa

c. Tratamentul trombolitic

Prin acest tratament se obține diminuarea masei trombotice, însă pot apărea complicaţii hemoragice. Permite ameliorarea severităţii obstrucţiei trombotice, cu recuperare funcţională a VD, mai ales la bolnavii cu instabilitate hemodinamică, cu risc vital înalt.

Tabel 9. Regimurile trombolitice aprobate spre utilizare în EP.

Streptokinază	250.000 UI, ca doză de încărcare timp de 30', apoi 100.000 UI/h timp de 12–24 h; ~ regim accelerat: 1,5 mil. UI timp de 2 h;
Urokinază	4.400 UI/kg ca doză de încărcare timp de 10', apoi 4.400 UI/kg/h timp de 12–24 h; ~ regim accelerat: 3 mil. UI timp de 2 h
rtPA	100 mg timp de 2 h sau 0,6 mg/kg timp de 15' (maxim 50mg/doză)

Mai mult de 90% dintre pacienţii cu EP evoluează favorabil sub tratamentul trombolitic (pe baza criteriilor clinice şi ecocardiografice) în primele 36 h. Acesta trebuie administrat în primele 48h de la apariția simptomelor, pentru a obține beneficiu maxim. Cu toate acestea, tratamentul este eficient şi administrat tardiv (la 6 - 14 zile de la debutul manifestărilor clinice). Nu se recomandă tromboliza pacienţilor cu embolii pulmonare acute cu risc redus. În cazul celor cu risc intermediar, tromboliza este discutabilă.

Tabel 10. Contraindicaţiile tratamentului trombolitic.

Contraindicaţii absolute	Contraindicaţii relative
• AVC hemoragic sau AVC de etiologie necunoscută (indiferent de momentul producerii); • AVC ischemic în ultimele 6 luni; • maladii ale SNC sau neoplazii; • traumatisme majore / intervenţii chirurgicale /traumatisme craniene recente (în ultimele 3 săptămâni); • hemoragii gastro-intestinale în ultima lună; • hemoragie cunoscută.	• AIT în ultimele 6 luni; • tratament anticoagulant oral; • sarcină/prima săptămână post-partum; • puncţii non-compresibile; • resuscitare traumatică; • HTA refractară (TAS > 180mmHg); • afecţiuni hepatice în stadiu avansat; • endocardită infecţioasă; • ulcer peptic activ.

În concluzie, ar fi oportun ca tratamentul trombolitic să reprezinte prima linie de tratament în cazul bolnavilor cu EP cu risc crescut, la care se asociază şoc cardiogen şi/sau hipotensiune arterială persistentă!

d. Embolectomia chirurgicală

Este o procedură care în funcție de gravitatea situației poate fi executată local (cu circulație extracorporeală) sau în centre specializate de Chirurgie Cardio-toracică.

Cazurile critice necesită montarea de dispozitive de asistare extracorporeală, cu cateter femural pentru asigurarea circulației şi oxigenării. Metoda este relativ simplă. Pacientul odată transferat în sala de operație și anestezia fiind făcută, se practică o sternotomie mediană şi se instituie bypass-ul aorto-coronarian. A se reține că bypass-ul este normotermic şi că este interzisă clamparea crosei aortice şi cardioplegia. Printr-o incizie bilaterală la nivelul AP, se pot îndepărta cheagurile din ambele ramuri ale arterei pulmonare. Postoperator, se poate menține bypass-ul până la restabilirea funcției normale a ventriculului drept.

e. Tratamentul intervenţional percutan direcţionat pe cateter

Scopul metodei intervenționale constă în îndepărtarea trombilor obstructivi din arterele pulmonare principale, pentru a uşura refacerea funcţiei VD, urmată de atenuarea simptomelor şi creşterea supravieţuirii.

Grupele vizate sunt bolnavii cu risc înalt şi contraindicaţii absolute de tromboliză, sau cei la care tromboliza a eşuat. Pentru această metodă există următoarele opţiuni:

- fragmentarea percutană a trombilor proximali, cu ajutorul unui cateter pigtail sau a unui cateter cu balon;
- trombectomie rheolitică, cu catetere cu dispozitive hidrodinamice;
- trombectomie de sucţiune, cu catetere de aspiraţie;
- trombectomie rotaţională.

f. Filtrele venoase

Sunt plasate în porţiunea infrarenală a venei cave inferioare (VCI), însă în cazul în care trombii se află la nivelul venelor renale, filtrul se va plasa suprarenal. Indicaţia filtrelor venoase este în cazul pacienţilor cu EP acută, cu contraindicaţii absolute de anticoagulare, precum şi la cei cu EP recurentă confirmată, sub tratament anticoagulant adecvat.

Complicaţiile asociate montării filtrelor permanente la nivelul VCI sunt multe, dar sunt în puține czuri fatale. Complicaţii precoce: tromboză la locul de inserţie (aproximativ 10% din cazuri). Situarea filtrelor în vena cavă superioară se poate complica prin tamponadă pericarică.
Complicaţii tardive: TVP recurentă (20% din cazuri), sindrom post-trombotic (40% din cazuri), ocluzia VCI (22% dintre pacienţi la 5 ani, respectiv 33% la 9 ani, în ciuda anticoagulării continue).

10.2 Tratamentul de lungă durată

Prevenţia recurenţelor pe termen mediu şi lung constă în continuarea anticoagulării orale, tratamentul specific al HTP cronice (analogi prostaciclinici, blocanţi de receptori endotelinici, inhibitori de fosfodiesterază-5), dar şi includerea într-un program de reabilitare respiratorie.

a. Tratamentul specific hipertensiunii pulmonare: considerat util la pacienţii cu HTP cronică tromboembolică, pentru care metoda chirurgicală nu este o opțiune, la pacienţii la care se poate îmbunătăți statusul hemodinamic preoperator, respectiv la pacienţii cu HTP recurentă/reziduală simptomatică după efectuarea endarterectomiei pulmonare.

b. Tratamentul anticoagulant de durată: obiectivul acestuia este prevenţia evenimentelor tromboembolice venoase recurente.

După raportul cost/eficienţă, antagoniştii vitaminei K pot fi folosiți la majoritatea pacienţilor, în timp ce HGMM își au eficiența în cazul pacienţilor oncologici. Doza zilnică de medicament trebuie potrivită pentru menţinerea unui INR de ~ 2,5 (între 2 şi 3).

Durata corespunzătoare a tratamentului anticoagulant este influențată de riscul de recurenţă a emboliei (maxim în prima lună), de riscul de reapariție a TVP (mai mare în cele proximale) şi de timpul de rezoluţie a trombozei pulmonare (50% după 3 luni).

La cei cu tromboembolism recurent sau factori de risc trombotici ireversibili (cancer metastazant, anticorpi circulanti antifosfolipidici, deficit de antitrombină III, obezitate extremă), se recomandă anticoagulare orală de lungă durată.

În cazul pacienților cu cancer activ rata recurenţei embolice este de aproximativ 20% în 12 luni după primul eveniment. La aceștia se recomandă tratament anticoagulant de lungă durată după primul episod TEP. Este de elecție a se efectua 6 luni de tratament cu HGMM, apoi tratament cu antivitamine K sau HGMM, pe perioada în care boala este activă.

În cazul pacienţilor cu TEP secundar unui factor de risc reversibil, se efectuează tratament anticoagulant timp de 3luni

Un risc crescut de recurenţă au următoarele categorii de pacienți: unul sau mai multe episoade anterioare de TEV, trombofilie ereditară, anticorpi circulanți antifosfolipinici, tromboză reziduală la nivelul venelor proximale.

Tabel 11. Recomandări pentru tratamentul anticoagulant de durată în TEP.

Situație	Durata coagulării
Pacienți cu TEP secundar unui factor de risc reversibil;	Antivitamine K timp de 3 luni;
Pacienți cu TEP idiopatic;	Antivitamine K timp de 3 luni;
Pacienţii cu un prim episod de TEP idiopatic şi la care poate fi obţinută o anticoagulare stabilă, pot fi consideraţi pentru tratament anticoagulant de lungă durată;	Lungă durată (raportul risc/beneficiu se evaluează periodic, menţinerea INR între 2 şi 3);

Pacienţi cu un al doilea episod de TEP idiopatic	Lungă durată (raportul risc/beneficiu se evaluează periodic, menţinerea INR între 2 şi 3);
Pacienţi cu TEP şi neoplazie	Tratament cu HGMM 3-6 luni, apoi tratament cu antivitamine K sau HGMM continuat indefinit sau până la vindecarea neoplaziei;
La pacienţii care refuză sau nu pot tolera nici o varinantă de anticoagulant oral, se poate administra aspirina pentru profilaxie secundară, pe permen lung, a TEV.	

c. Transplantul pulmonar bilateral

Se poate lua în considerare pentru pacienţii la care nu se poate efectua trombendarterectomie pulmonară, în stadiile avansate ale bolii.

11. <u>Situaţii speciale</u>

a. Sarcina

EP este principala cauză de deces matern, riscul este mai mare în perioada postpartum, după intervenția de cezariană. Preventiv recoltarea sanguină se efectuează în ortostatism (presiunea parțială a oxigenului este mai mare). Se preferă investigația scintigrafică, când este disponibilă față de CT; angiografia trebuie evitată, din cauza dozelor mari de radiații asupra fătului. Anticoagularea se efectuează cu heparină (nu trece în placentă sau în laptele matern în cantități semnificative). După naștere se poate înlocui cu antivitamine K, administrat 6 săptămâni post-partum.

b. Neoplazia

Riscul de EP este de 4 ori mai mare în cazul pacienților oncologici, mai ales în cazul neoplasmului pulmonar, de colon și de prostata. Riscul crește de 90 de ori în primele săptămâni după o intervenție chirurgicală la această categorie de pacienți. Valoarea negativă a D-dimerilor are aceeași semnificație ca la cei fără neoplazii. Neoplazia este un factor de risc pentru evoluție nefavorabilă a TEP. Tratamentul de elecție este heparina nefracționată, apoi continuarea cu HGMM, cu tranziție spre AVK. Neoplasme oculte, manifestate ca TEP (10% din pacienții cu TEP aparent neprovocat vor dezvolta neoplazii în următorii 5-10 ani).

c. Embolia nontrombotică – diagnosticul este dificil (particule mici, omise tomografic, experiența clinică limitată).

- **Embol septic** – în endocardita de cord drept; sunt implicate consumul de droguri i.v., infecții de cateter, sonde de stimulare cardiacă, tromboflebite. Diagnosticul se susține pe identificarea sursei, imagistic, hemoculturi pozitive. Staphylococcus aureus este cel mai frecvent implicat agent patogen. Tratamentul este antibiotic sau antifungic specific.
- **Embol cu corp străin**- fragmente de silicon, catetere, filtre de venă cavă, fragmente de stenturi endovasculare. Aceastea trebuie extrase, pentru a nu provoca tromboză și sepsă.
- **Embol gazos** – pot apărea în timpul manipulării cateterelor venoase, volumul letal este cuprins între 100-500ml. Tratament: poziționarea pacientului în decubit lateral sâng, administrarea de oxigen, menținerea TA, prevenirea intrării suplimentare de aer, expansiune volemică, aspirație pe cateter venos central (embolii aerice mari).
- **Embol cu lichid amniotic** - prin trecerea lichidului amniotic în venele uterine în cursul travaliului, sau cu ocazia unui traumatism. Mortaliatea este de 21%. Pot apărea crize convulsive, fenomene de edem pulmonar acut, sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- **Embol tumoral** - frecvent diagnosticate post-mortem. Pot avea aspectul unor pneumonii, pneumopatii interstițiale, tuberculozei, atunci când sunt de mici dimensiuni. Macroemboliile sunt greu de diferențiat de cele trombotice. Tratamentul este cel al bolii neoplazice.

Bibliografie

1. Ghidul European de diagnostic si tratament al emboliei pulmonare acute, Romanian Journal of Cardiology Vol. 25, No. 1, 2015
2. Murray and Nadels textbook of respiratory Medicine, sixth edition, 2016, pag 1359-1457
3. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți, sub redacția Voicu Tudorache, Timișoara, 2013, pag 267-284
4. ERS Handbook of Respiratory Medicine 2nd edition, Paolo Palange, Anita K. Simonds, pag 411-417
5. Pneumologie, Miron Bogdan, București, 2008, pag 399-411
6. Righini et. Al, JAMA 2014, mar 19, 311(11), 1117- 24.doi: 10.1001/jama.2014.2135
7. Kaeberich A et al., ERJ., 2015 G Agnelli., Cecilia Becattini., ERJ., 2015
8. Acute Pulmonary Embolism (Diagnosis and Management of) ESC Clinical Practice Guidelines, 2014
9. Mic tratat de cardiologie – editia a doua, autor: prof. univ. dr. Carmen Ginghina, 2017
10. Compendiu de terapie a bolilor cardiovasculare - Carmen Ginghină (sub redacția), 2017
11. Bertoletti L. The paradoxical association between pulmonary embolism and COPD. Eur Respir J 2017; 50: 1700959 [https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2017]
12. Le Mao R, Tromeur C, Bazire A, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in COPD patients: results from a prospective cohort study. Eur Respir J 2017; 50: 1700094 [https://doi.org/10.1183/13993003.00094-2017].

31. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Ovidiu Fira-Mlădinescu, Monica Marc

1. <u>Definiție</u>

Sistemul respirator este format din două părți: plămânul, care efectuează schimbul de gaze și pompa (peretele toracic, mușchii respiratori, inervația), care ventilează plămânul. Insuficiența respiratorie este o condiție definită prin *alterarea schimburilor gazoase pulmonare*, fie prin scăderea oxigenării sângelui venos, fie prin scăderea eliminării dioxidului decarbon sau ambele, care se însoțește de modificarea presiunii parțiale a gazelor sanguine respiratorii (Figura 1).

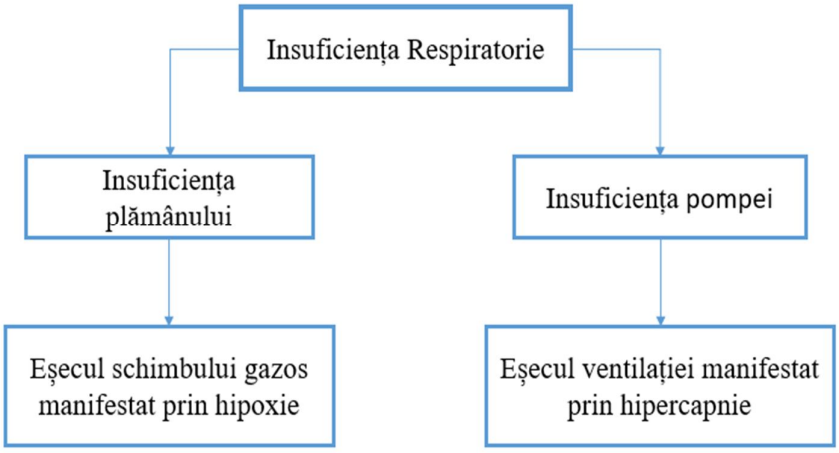


Figura 1. Tipuri de insuficiență respiratorie *(sura: ERS Handbook of respiratory medicine, ed. 3a)*

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza gazometriei sanguine:

Hipoxemie, $PaO_2 < 60$ mmHg
Hipercapnie, $PaCO_2 > 45$mmHg

2. <u>Clasificare</u>

- În funcție de modul de instalare :
  - Acută
  - Cronică
  - Cronică acutizată
- În funcție de sevritate: - *latentă*, cu manifestări doar la efort (ușoară, medie, severă)
  - *manifestă*, cu manifestări în repaus
- În funcție de gaze a căror schimb este afectat:

Tabel 1. Clasificarea insuficienței respiratorii în funcție de gazele sanguine alterate

Parțială (tip I)	$PaO_2 < 60$ mmHg	hipoxemie
	$PaCO_2 < 45$ mmHg	hipocapnie
Globală (tip II)	$PaO_2 < 60$ mmHg	hipoxemie
	$PaCO_2 > 45$ mmHg	hipercapnie

- În funcție de severitatea alterării gazelor (tabel 2)

Tabel 2	*Hipoxemie*	*Hipercapnie*
Ușoară	95-60 mmHg	45-50 mmHg
Moderată	60-45 mmHg	50-70 mmHg
Severă	<45 mmHg	> 70 mmHg

3. <u>Etiopatogenie</u>

Insuficiența respiratorie hipoxemică are la bază patru mecanisme fiziopatologice:

- Hipoventilația
- Modificarea raportului ventilație/perfuzie (V/Q)
- Tulburarea difuziunii alveolo capilare
- Șuntul pulmonar stânga/dreapta

<u>I. Hipoventilația alveolară</u>

Se manifestă prin scăderea cantităţii de aer care ventilează plămânii şi care participă la schimburile gazoase. Aceasta se caracterizează prin scăderea PaO2 sub 60 mmHg, respectiv creşterea PaCO2 peste 45 mmHg. Gradientul de presiune a oxigenului alveolar/arterial (P(A-a)O2) rămâne neschimbat (Normal: 5-15 mmHg). În tabelul 3 sunt redate pincipalele cauze de hipoventilație alveolară.

Se poate corecta prin administrare de oxigen în concentrație mare, cu mențiunea că admistrarea de oxigen pur este contraindicată deoarece poate induce stop respirator prin anularea stimului hipoxemic de la nivelul sinusului carotidian în condițiile în care centrul respirator este deprimat prin acidoza hipercapnică.

Tabel 3. Cauzele hipoventilației alveolare	
Disfuncția centrilor respiratori	Anestezie, sedative, alcool, diselectrolitemii, hipoglicemie, mixedem, tumori cerebrale, infecții SNC, traumatisme craniocerebrale, AVC, Hipertensiune intracraniană (HIC), Sindrom de apnee în somn (SAS)
Boli neurologice periferice	Poliomielită, Scleroza laterală amiotrofică, Sd. Gulian Barre,
Anomalii ale mușchilor respiratori	Curara, arsenic, aminoglicozidice, diselecctrolitemii, botulism, tetanos, distrofie musculară, miastenia gravis
Boli ale căilor respiratorii superioare	Polipi, hipertrofie amigdaliană, laringită, edem laringian, stenoză-compresiune, traheomalacie, corpi străini
Afecțiuni toracice, pleurale	Traumatisme, toracoplastie, cifoscolioză, sclerodermie, spondilită achilopoietică, obezitate, ascită
Boli pulmonare	BPOC, Infecțiii severe, Tromboembolism pulmonar, Atelectazie, Edem pulmonar acut

<u>II. Modificarea raportului ventilație/perfuzie (V/Q)</u>

Raportul de ventilație-perfuzie defineşte relaţia dintre ventilaţia alveolară şi irigarea alveolei în cadrul unităţii pulmonare. Valori normale se încadrează între: V/Q = 0,8-1. Acest mecanism de producere a insuficienței respiratorii se caracterizează prin modificarea gradientului de presiune a oxigenului alveolar/arterial, *P(A-a)*.

Se poate corecta prin administrarea de oxigen.

V = (VC – Vspațiu mort) x frecv = (500-150) x 12 =4200 ml/min
Q: 5 L/min = debitul ventriculului drept

Modificarea raportului de ventilație/perfuzie poate avea următoarele cauze:

• V/Q>1: alveolă ventilată, dar neirigată: emfizem pulmonar, insuficiență cardardiacă, embolie pulmonară, ventilație mecanică controlată

• V/Q<1: alveolă irigată, dar hipoventilată: BPOC, atelectazie, pneumonie, astm bronşic, edem pulmonar acut, ARDS

III. Tulburarea difuziunii alveolo-capilare

Capacitatea de difuziune pentru oxigen prin membrana alveolo-capilară este de 15-20 ml O2/mmHg, iar timpul de tranzit al capilarului alveolar este de 0.75sec.

Severitatea afectării depinde de: diferenţa de presiune parţială a gazelor dintre aerul alveolar şi capilarul pulmonar, timpul de contact al sângelui din capilar cu aerul alveolar, mărimea suprafeţei de schimb gazos și îngroşarea membranei alveolo-capilare.

CAUZE: edem pulmonar şi interstiţial, trombembolism pulmonar, hemoragii pulmonare difuze, scleroza şi fibroza pulmonară.

Se poate corecta prin administrare de oxigen în concentrație mare, iar respirația în atmosferă săracă în oxigen și efortul fizic precipită instalarea sa.

IV. Șuntul pulmonar stânga/dreapta

Apare atunci când nu există ventilație într-o unitate pulmonară, însă perfuzia este conservată. Este unul din situațiile extreme din spectrul nepotrivirilor V/ Q. Șunturile determină hipoxemie semnificativă din cauza amestecului de sânge oxigenat cu sânge venos.

CAUZE: fistule arteriovenoase pulmonare, șunturi intracardiace prin foramen ovale, defect septal ventricular, atelectazie, edem pulmonar, pneumonii.

Nu poate fi corectat cu oxigenoterapie în concentrație mare

4. Diagnostic

4.1. Examen clinic

Principalele simptome și elemente de examen clinic ale hipoxiei și hipercapniei sunt prezetate în tabelul 4 și 5.

Tabel 4. Manifestările clinice ale hipoxiei

	Hipoxie acută	Hipoxie cronică
Sistemul Respirator și Cardiovascular	Dispnee, tahipnee, tahicardie cu tensiune arterială crescută/ bradicardie cu hipotensiune, cord pulmonar acut, aritmii	Dispnee cronică, hipertensiune pulmonară cronică, cord pulmonar cronic
Sistem nervos	Agitație, instabilitate motorie, alterarea ideației	Somnolență, tulburări de atenție și personalitate
Examen clinic	Cianoză	Cianoză, poliglobulie, degete hipocratice

Tabel 5. Manifestările clinice ale hipercapniei

	Acută	Cronică
Sistem nervos	Encefalopatie hipercapnică, carbonarcoză (coma)	Hipertensiune intracraniană cronică, fund de ochi cu edem papilar
Sistem cardiovascular	Tahicardie, aritmii, tulburări TA	Semne reduse
Sistem respirator	Dispnee, tahipnee	

4.2. Examen paraclinic

Pulsoximetria (fig. 2):

- Decelează fluxul sanguin pulsatil, HbO_2 (oxihemoglobina) şi HbH (hemoglobina redusă)
- Estimează saturaţia arterială a Hb
- **Prag critic: 90%**
- Surse de eroare: hipotensiunea, HbCO, unghii modificate



Figura 2. Principiul pulsoximetriei şi tipuri de semnal întregistrat

O valoare sugestivă de hipoxemie la pulsoximetrie (SaO2 ≤ 90%) din cauza limitărilor tehnicii de măsurătoare trebuie întotdeauna confirmată prin gazometrie.

Gazometria arterială:

Analiza gazelor din sângele arterial oferă măsurători directe ale PaO2, PaCO2 şi pH. În practica clinică, gazometria este necesară pentru a evalua atât severitatea, cât şi cauzele afectării schimbului gazos pulmonar şi ale dezechilibrului acido-bazic. Se pot obține informații și asupra echilibrului electrolitic. **Mai mult, gazometria este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de insuficiență respiratorie.**

Valorile normale şi semnificaţia parametrilor acido-bazici obţinuţi sunt următoarele:

- **pH-ul actual** (v.n. = 7,35-7,45) reprezintă pH-ul sângelui examinat;
- **pCO_2** (v.n. = 38-42 mmHg) este presiunea parţială a dioxidului de carbon în sângele examinat;
- **pO_2** (v.n. = 80-100 mmHg) presiunea partială a oxigenului în sângele examinat
- **bazele tampon** (v.n. = 48-52 mEq/l);
- **bazele exces** (v.n. = ± 2 mEq/l)
- **bicarbonatul actual** (v.n. = 20-24 mEq/l) reprezintă valoarea bicarbonatului în sângele examinat;

Tabel 6. Dezechilibre acido-bazice

	pH	**PCO_2**	**HCO^-_3**
Dezechilibre SIMPLE			
Acidoza metabolică	↓	N	↓
Alcaloza metabolică	↑	N	↑
Acidoza respiratorie	↓	↑	N
Alcaloza respiratorie	↑	↓	N
Dezechilibre COMPENSATE			
Acidoza respiratorie sau alcaloză metabolică compensată	N	↑	↑
Alcaloză respiratorie sau acidoză metabolică compensată	N	↓	↓
Dezechilibre MIXTE			
Acidoză respiratorie/metabolică	↓	↑	↓
Alcaloză respiratorie/metabolică	↑	↓	↑
Legendă: ↓ scăzut, ↑ crescut, N normal			

O cale simplă de a aprecia tipul de dezechilibru acido-bazic este folosirea nomogramei (fig. 3), iar un algoritm simplificat de interpretare este următorul:

1. Un pH modificat este sugestiv pentru tipul de dezechilibru şi anume:
- **acidoză** (determinată de toate condiţiile care tind să scadă pH-ul sanguin fie prin creşterea acizilor, fie prin diminuarea bazelor)
- **alcaloză** (determinată de toate condiţiile care tind să crească pH-ul prin fenomene contrare);

2. Modificarea numai a unuia dintre factori, metabolic sau respirator, denotă un dezechilibru necompensat de natura factorului modificat;

3. Dacă amândoi factorii sunt modificaţi concordant (în acelaşi sens), dezechilibrul este compensat şi este de natură metabolică dacă sensul de modificare a bicarbonatului este similar celui al pH-ului, sau de natură respiratorie când sensul de modificare a bicarbonatului este diferit de cel al pH-ului;

4. Dacă amândoi factorii sunt modificaţi discordant (în sens opus), dezechilibrul este mixt.

Totuşi pornind de la cele anterior prezentate, o interpretare corectă este numai aceea care corespunde contextului clinic şi limitărilor privitoare la compensare (tabelul 6).

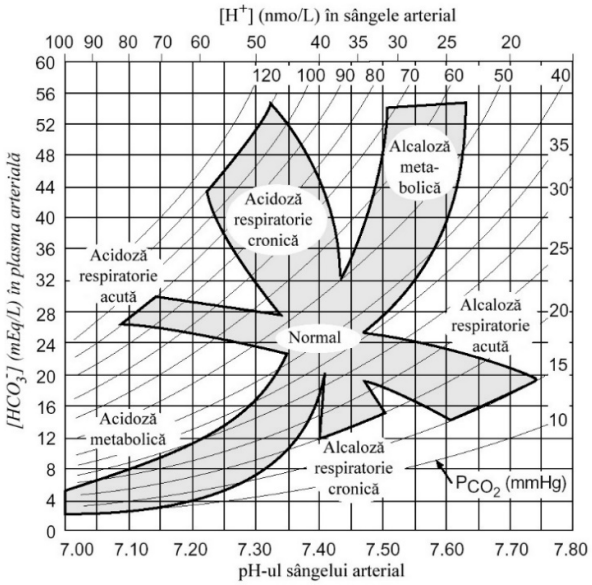


Figura 3. Nomogramă acido-bazică (zonele umbrite reprezintă 95 % din limitele în care se realizează compensarea dezechilibrelor acido-bazice simple)

Tabel 7. Predicţia răspunsului compensator în tulburările acido-bazice simple

Dezechilibru	**Predicţia compensării**	**Limita compensării**
Alcaloza respiratorie		
Acută	$[HCO_3^-]$ ↓ cu 2 mEq/l pentru 10 mmHg ↓ de $PaCO_2$	$[HCO_3^-]$ >18 mEq/l
Cronică	$[HCO_3^-]$ ↓ cu 5 mEq/l pentru 10 mmHg ↓ de $PaCO_2$	$[HCO_3^-]$ >12-15 mEq/l
Acidoza respiratorie		
Acută	$[HCO_3^-]$ ↑ cu 1 mEq/l pentru 10 mmHg ↑ de $PaCO_2$	$[HCO_3^-]$ < 30 mEq/l
Cronică	$[HCO_3^-]$ ↑ cu 4 mEq/l pentru 10 mmHg ↑ de $PaCO_2$	$[HCO_3^-]$ < 45 mEq/l

În fig. 4 și 5 sunt reprezentate în mod sumar algoritmele clinice de diagnosticare a cauzelor de hipoxemie, respectiv hipercapnie.

În funcție de modificărilor parametrilor ASTRUP putem prezice modul de instalare a insuficienței respiratorii:

- IR acută: PaO2 < 50 mmHg, PaCO2 > 60-70 mmHg, pH < 7,35, HCO3 < 29 - 30 mEq/l;
- IR cronică: PaO2 < 50 mHg, PaCO2 > 60-70 mmHg, pH > 7,35, HCO3 > 27- 30 mEq/l;
- IR cronică acutizată: PaO2 < 50 mmHg, PaCO2 > 60-70 mmHg, pH < 7,30, HCO3 > 35 - 39 mEq/l.

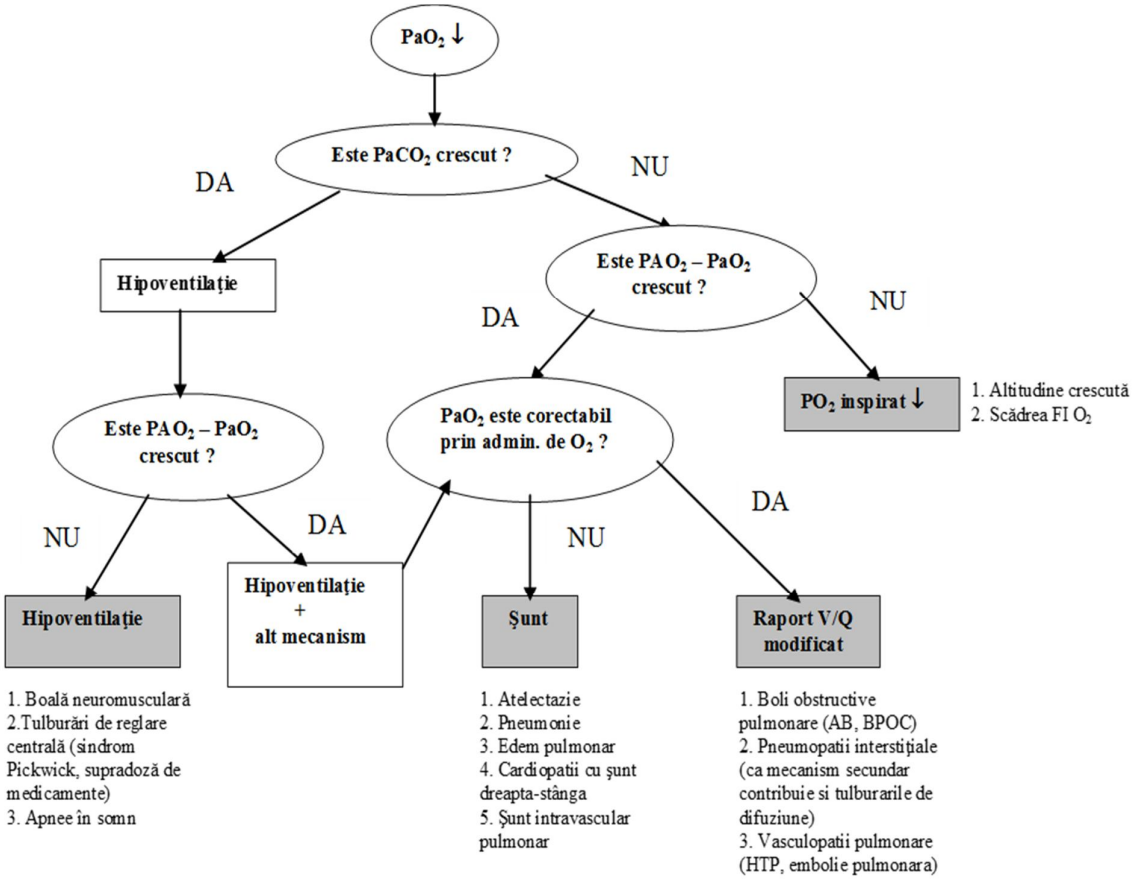


Figura 4. Algoritm de diagnostic al pacientului cu hipoxemie.
(Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)

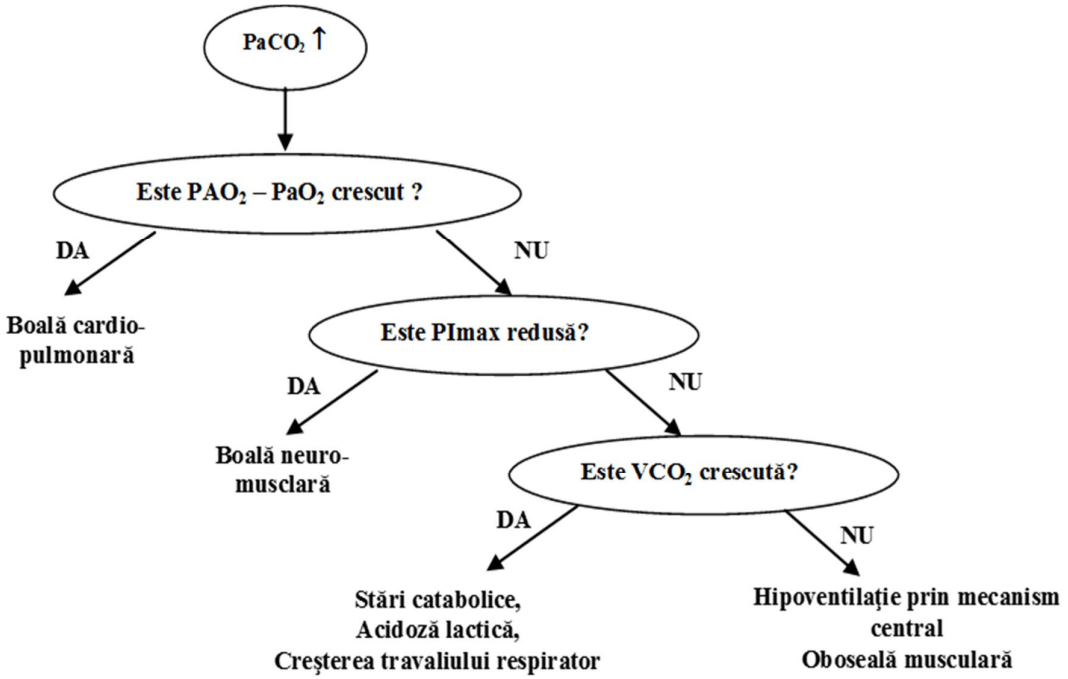


Figura 5. Algoritm de diagnostic al pacientului cu hipercapnie.
(Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)

Alte investigații utile sunt:
Probele funcționale: spirometrie, body-pletismografie, determinarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCO), proba de efort.
Radiografia toracică,
Computer tomografia toracică, HRCT (computer tomografia de înaltă rezoluție),
Polisomnografia
Ecocardiografia, ECG, cateterism cardiac drept
Analize biologice: hemoleucogramă, glicemie, uree, creatinină, etc.

Acestea pot orienta clinicianul spre identificarea cauzei insuficienței respiratorii.

5. <u>Complicații</u>
Complicații sistemice date de prezența insuficienței respiratorii:

- Bronhopulmonare: embolii pulmonare, fibroză interstițială difuză (post SDRA),
- Cardiovasculare: aritmii, hipotensiune, scăderea debitului cardiac, CPC, HTP,
- Gastrointestinale: hemoragii,
- Renale: leziune acută de rinichi,
- Hematologice: anemie, poliglobulie, CID,
- Nutriționale: malnutriție proteino-calorică,
- Musculoscheletale: disfuncția și insuficiența contractilă a mușchilor respiratori (în boli obstructive, boli restrictive, boli neuromusculare).

Complicații secundare tratamentului insuficienței respiratorii:

- Secundare instrumentării specifice în serviciul ATI: barotraumă în cazul ventilației invazive (pneumotorax, pneumomediastin, pneumoperitoneu, emfizem subcutanat),
- Infecțioase: Pneumonie nosocomială, VAP (ventilator associated pneumonia).

6. Evoluție și prognostic

Mortalitatea variază în funcție de etiologie. Pacienții sub 60 de ani au o rată de supraviețuire mai bună față de cei vârstnici. În jur de 2/3 din pacienții supraviețuitori unui episod de insuficiență respiratorie prezintă o alterare a funcției respiratorii pentru câțiva ani după recuperare.

În cazul pacienților cu insuficiență respiratorie hipercapnică, mortalitatea este crescută deoarece acești pacienți au o tulburare respiratorie cronică și alte comorbidități (boli cardiopulmonare, renale, hepatice sau neurologice). Acești pacienți pot asocia și un status nutrițional deficitar.

În cazul pacienților cu BPOC și insuficiență respiratorie acută, mortalitatea a scăzut în ultimii ani cu aproximativ 26 %. Exacerbarea acută a BPOC determină o mortalitate de 30%. Rata de mortalitate pentru alte etiologii nu a fost bine documentată.

7. Tratament

Tratamentul insuficienței respiratorii este constituit din următoarele:

I. Măsuri profilacice: precum regulile igieno-dietetice, prevenirea infecțiilor prin vaccinări, imunomodulare, eradicarea infecțiilor de focar, interzicerea fumatului.

II. Identificarea, înlăturarea cauzelor de agravare/cauzatoare de boală: infecții, erori de tratament, medicația sedativă, oxigenoterapia necontrolată.

III. *Tratamentul de fond*

A. Medical: cuprinde tratamentul bolii de fond.

B. Oxigenoterapia de lungă durată (OLD):
În cazul pacienților hipoxemici, oxigenoterapia îmbunătățește capacitatea mentală și de efort. Anterior administrării, se determinată concentrația gazelor sanguine în repaus și se verifică corespondența PaO2-SaO2. Nevoia de O2 stabilită în repaus va trebui crescută la efort și în timpul somnului cu 1L/min. Pentru a fi eficientă, durată de folosire este de minim 16 ore/zi.
Criterii de administrare a oxigenoterapiei de lungă durată:

- PaO2 ≤ 55 mmHg sau SaO2 ≤ 88%, cu sau fără hipercapnie;
- PaO2 ≤ 60 mmHg sau SaO2 ≤ 90% și semne de hipertensiune pulmonară, policitemie (hematocrit > 55%) sau insuficiență cardiacă.

C. Ventilația asistată
Cele două tipuri de ventilație sunt:

- **Ventilația mecanică noninvazivă** conferă suport ventilator pe durata tratamentului unor afecțiuni reversibile, reduce oboseala mușchilor respiratori, corectează hipoxia și hipercapnia. Asigură suport ventilator mecanic fără necesitatea unei căi aeriene artificiale.
- **Ventilația mecanică invazivă** definește un sistem de tip „life-support” conceput pentru a ajuta sau înlocui complet funcția ventilatorie, utilizând o cale aeriană artificială.

1. Ventilația mecanică noninazivă

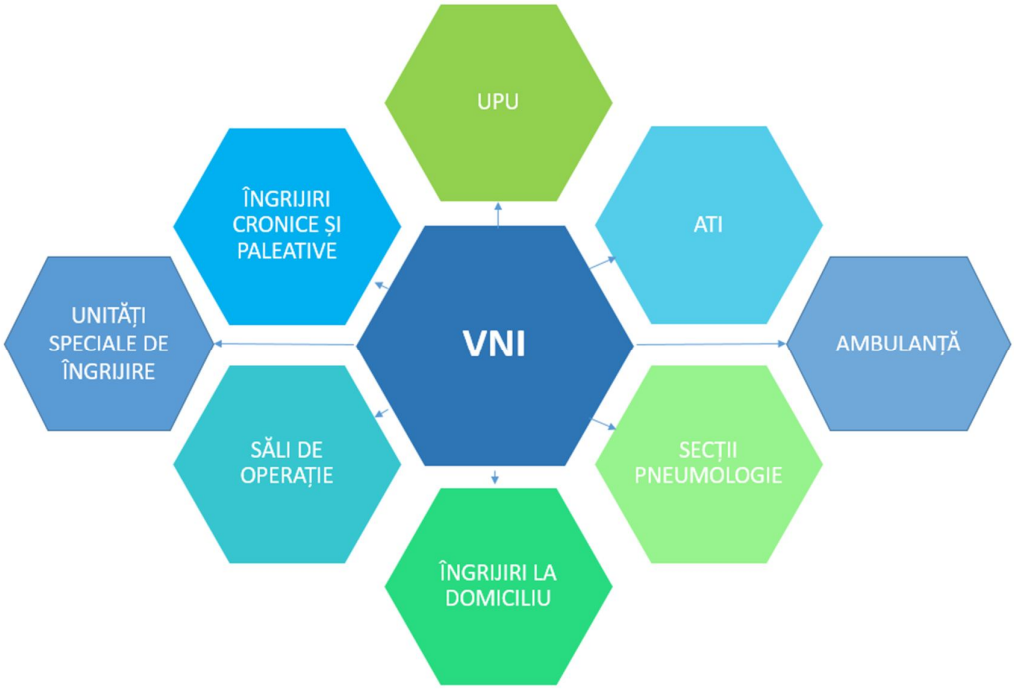


Figura 6. Utilitatea ventilației noninvazive

Avantajele și dezavantajele ventilației noninvazive sunt prezentate în tabelele 8 și 9.

Tabel 8. Avantajele și dezavantajele ventilației noninvazive

Avantaje	Dezavantaje
• Reduce mortalitatea, morbiditatea • Ameliorează confortul pacientului (pauze de ventilație) • Menține mecanismele de protecție ale căilor respiratorii • Poate fi utilizată și înafara serviciului ATI • Evită accidentele datorate intubației orotraheale	• Masca poate fi inconfortabilă sau să permită pierderi aerice importante, ceea ce poate duce în final la eșecul VNI (mai multe mărimi, tipuri de măști). • Există riscul de complicații: ulcerații, necroze (în special la nivelul nasului), iritația ochilor, congestie nazală și sinusală, fragmentarea somnului, retenția secrețiilor • Căile aeriene nu sunt protejate și nu pot fi aspirate • Necesită personal antrenat și posibilitatea de monitorizare continuă, (gazometrie sangvină frecventă).

Tabel 9. Contraindicațiile VNI:

Absolute	Relative
• **Stopul respirator** • **Imposibilitatea protejării cailor aeriene (coma, sedare)** • **Obstrucția căilor aeriene** • **Incapacitatea de a elimina secrețiile** • **Instabilitatea hemodinamică majoră, aritmiile amenințătoare de viață** • **Pneumotoracele nedrenat**	• Fracturile/arsurile faciale • Chirurgia recentă la nivelul feței, căilor aeriene superioare sau la nivelultractului digestiv • Secrețiile abundente • Ocluzia intestinală • Voma • Comorbiditățile severe • Obezitatea morbidă • Anxietatea extremă • Hipoxemia severă refractară la administrarea de oxigen ($PaO_2 < 60mmHg$) • Pacient necompliant, agitat

În cazul pacienților acuți beneficiul VNI constă în îmbunătățirea procesului respirator, prin ameliorarea schimbului gazos, reducerea efortului respirator, îmbunătățirea ventilației alveolare; sincronizarea ventilatorului cu pacientul reducerea atelectaziei; evitarea riscurilor asociate cu intubația orotraheală sau traheostomia. La pacienții cronici VNI contribuie la ameliorarea simptomelor, prin reducerea hipercapniei cronice, reducerea efortului respirator, prelungirea supravietuirii, îmbunătățirea duratei și calității somnului, îmbunătățirea calității vieții.

Tipuri de VNI

Ventilația în volume

- Asigură un volum prestabilit
- Faza de inspir se termină în momentul în care volumul este atins
- Asigură un volum de aer constant indiferent de circumstanțe
- Pot fi generate presiuni nedorite (prea mari)

Ventilația în presiuni

- Asigură o presiune prestabilită
- Presiunea este constantă, volumul poate fi variabil
- Volumul de aer livrat variază în funcție de variația parametrilor pulmonari
- Clinicianul stabilește valorile presionale

Setarea ventilatorului:

Se utilizează cel mai frecvent dispozitivele cu presiune pozitivă pe două niveluri*(Bi-PAP)*, respectiv masca oronazală.

- **Presiunea inspiratorie pozitivă a căilor respiratorii (IPAP)** – este presiunea livrată de către dispozitiv în momentul inspirului; se setează pentru a controla $PaCO_2$ și pentru a reduce travaliul respirator; are rol în eliminarea hipoventilației nocturne, scăderea $PaCO_2$, asigurarea volumului tidal dorit, respectiv garantează un nivel minim ventilator.

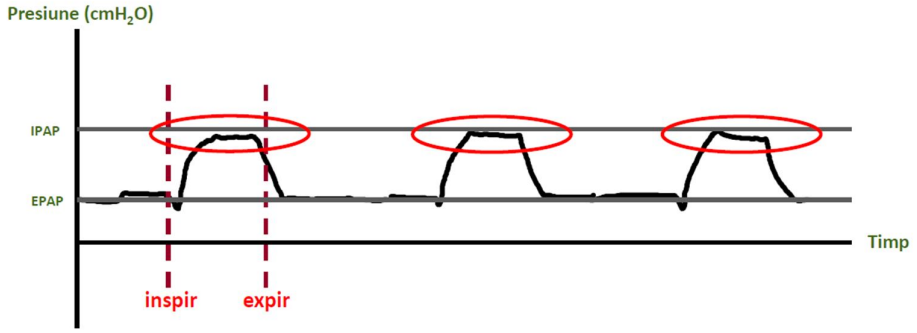


Figura 7. IPAP – este presiunea livrata de catre dispozitiv in momentul inspirului

- **Presiunea expiratorie pozitivă a căilor respiratorii (EPAP) -** este presiunea livrată de aparat pe parcursul expirului și este setată pentru a preveni obstrucția căilor respiratorii superioare și pentru a recruta alveole. Are rol în eliminarea evenimentelor obstructive, compensarea PEEP-ului intrisec, reducând efortul respirator, îmbunătățirea PaO2 prin recrutare alveolară și creșterea capacitatății reziduale funcționale.

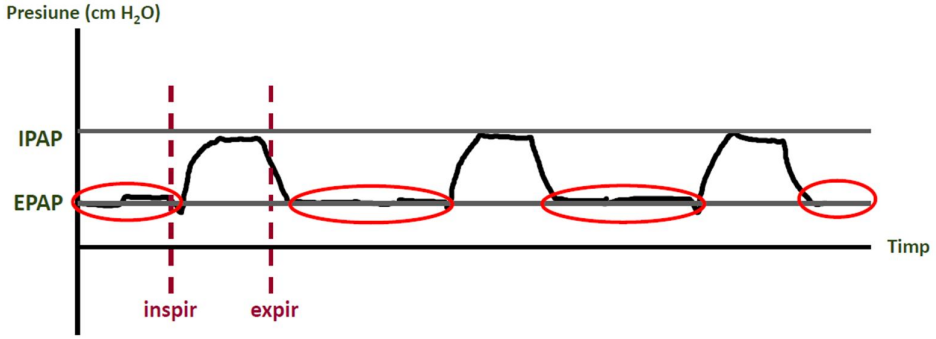


Figura 8. EPAP- este presiunea livrată de aparat pe parcursul expirului

- **Suportul presional (PS - Pressure support)** - este presiunea aplicată peste EPAP, în momentul inspirului, diferența dintre IPAP și EPAP, prin care se obține ventilația (volumul tidal)

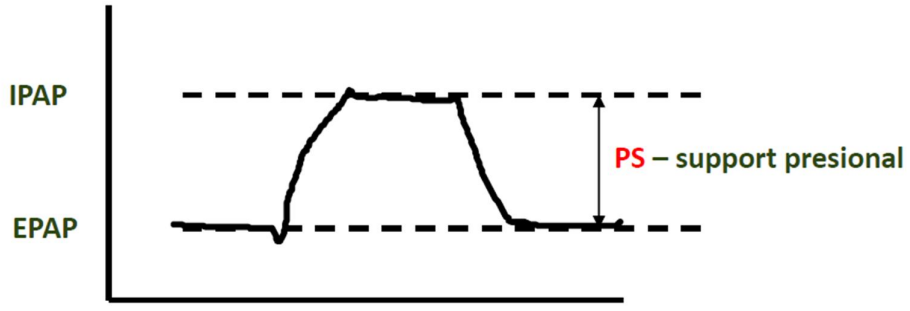


Figura 9. Suportul presional

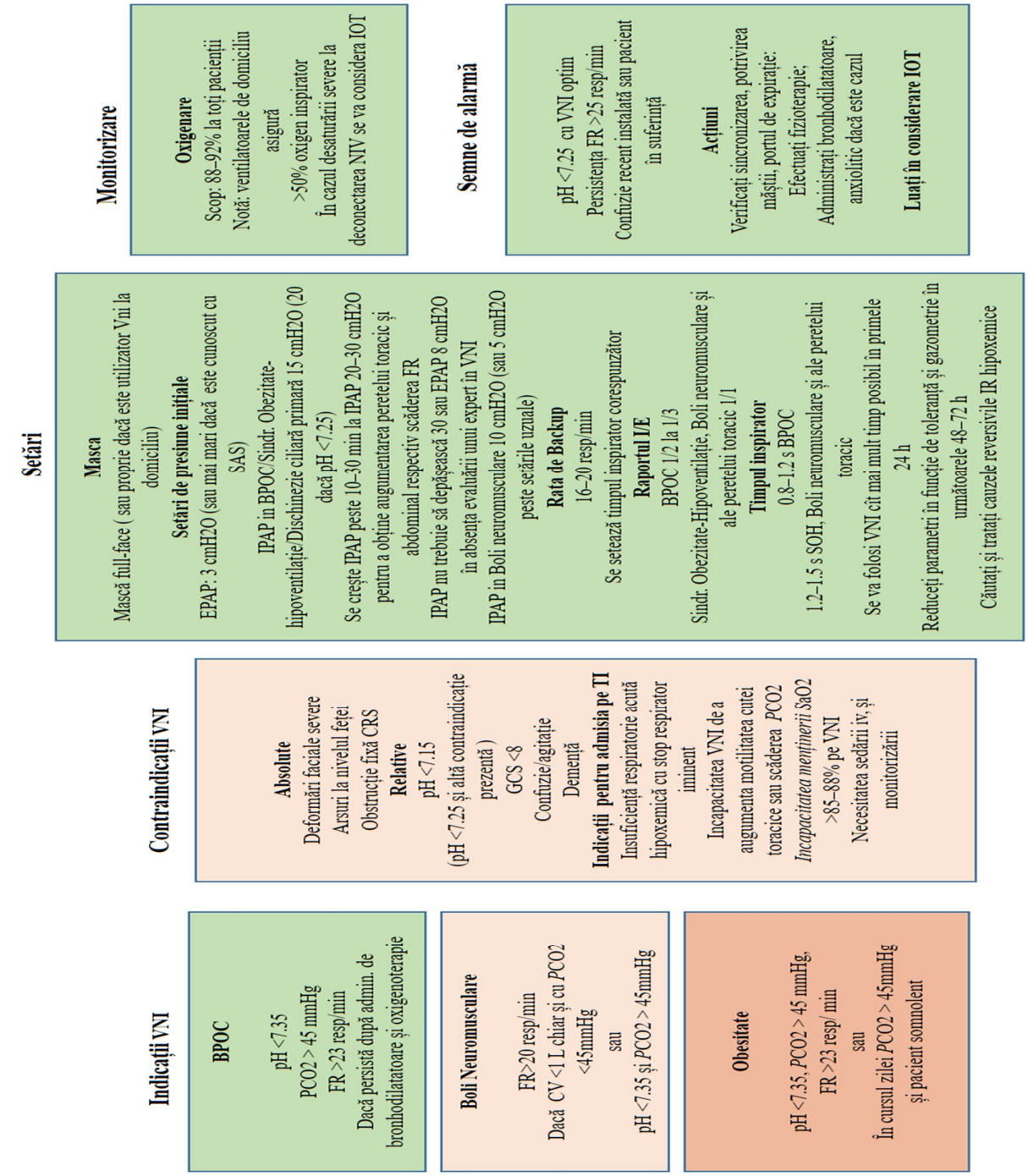
- **Volumul tidal (V_t)** – este volumul de aer ajuns în plămâni în timpul unui ciclu inspir/ expir.
- **Rata respiratorie (RR)** – reprezintă numărul de respirații într-un minut. Se setează numărul minim de respirații pe minut care se doresc menținute pentru pacient.
- **Ventilația minut (V_{min})** – reprezintă volumul de aer care a fost mutat către și dinspre plămâni pe parcursul unui minut.
- **Rise time** – reprezintă timpul în care ventilatorul crește presiunea de la EPAP la IPAP.
- **Rația I/E sau Ti/ Ttot:** I : E reprezintă durata fazei de inspir în comparație cu faza de expir (se exprima ca parte din), Ti/ Ttot reprezintă durata fazei de inspir din totalul ciclului inspire/expir (se exprimă în procente)
- **Presiunea inspiratorie de vârf (PIP) –** reprezintă presiunea maximă atinsă de ventilator pe parcursul fazei de inspir

Tabel 10. Parametri ventilației noninvazive

Parametri setati	Parametri monitorizați	Parametri calculați
IPAP	Presiune	Vte
EPAP	Pierderi	Vmin
Breath Rate	Leak	Rația I:E
Inspiratory Time	RR	
Rise Time	PIP	
Alarms	Peak flow	
	MAP	

Alte aspecte:

- Se utilizează o frecvență respiratorie de back-up, care se setează cu câteva respirații mai puține decât FR spontană a pacientului.
- Oxigenoterapia se montează cât mai aproape de masca pacientului pentru a atinge saturații optime (88-92%).
- Ventilatoarele „inteligente” care au un volum tidal asigurat, pot fi utile la unii pacienți, însă acestea nu sunt superioare aparatelor de ventilare setate de către personal medical cu competență în VNI.
- O atenție sporită este necesară la potrivirea măștii, deoarece aceasta contribuie la încurajarea aderenței la terapie.



Legendă: FR= frecvența respiratorie, CV=capacitatea vitală, CRS= căi respiratorii superioare, GCS= Glasgow coma scale, TI= terapie intensivă, VNI= venintalție noninvazivă, IR= insuficiență respiratorie, IOT=intubație oro-traheală

Figura 10. Administrarea VNI *(Sursa: ERS Handbook of Respiratory Medicine 3rd Edition, publisher European Respiratory Society, 2019)*

Utilitatea VNI în exacerbările acute ale BPOC

Utilizarea VNI reduce rata de intubație endotraheală, scăzând necesitatea admiterii pe secțiile de terapie intensivă și durata spitalizării în exacerbări acute ale BPOC. În cazul pacienților intubați, extubarea promptă și trecerea pe VNI crește supraviețuirea, datorită diminuării riscului de infecții nosocomiale asociate intubării. Pacienții se pot alimenta și bea apă în mod normal și se pot

mobiliza cu ușurință. Majoritatea studiilor arată îmbunătățiri gazometrice în prima oră de terapie respectiv scăderea frecvenței respiratorii și ameliorarea dispneei.

Criterii de administrare VNI în BPOC: pacienți cu exacerbări acute, tahipneici, dispneici, cu un pH <7,35 și PaCO2> 45 mmHg (6,0 kPa). În cazul exacerbărilor acidotice severe (pH <7,30), deoarece nevoia de intubație este mai mare, pacienții necesită o monitorizare mai atentă. Nu există dovezi care să susțină utilizarea VNI pentru a preveni hipercapnia în exacerbările BPOC.

Utilitatea VNI în insuficiența respiratorie hipercapnice de alte cauze

- VNI se poate utiliza în exacerbările hipercapnice acute ale fibrozei chistice și în bronșiectazii combinat cu fizioterapie intensivă și alte metode de clearance ale căilor respiratorii.
- De asemenea, este utilă în reducerea travaliului respirator și aduce îmbunătățiri gazometrice în cazul pacienților cu slăbiciune a musculaturii cauzate de afecțiuni neuromusculare *(distrofie musculară Duchenne, atrofie musculară spinală, miopatii și boala neuronilor motori*).
- În cazul pacienților cu Sindr. Obezitate-hipoventilație s-a demonstrat că VNI este mai eficace atunci când există o hipercapnie semnificativă; Este superioară IOT la pacienți fără comorbidități majore. În cazul acesta EPAP trebuie titrat pentru a controla componenta SAS/ hipopnee și IPAP pentru a controla PaCO2.

Utilitatea VNI în insuficiența respiratorie acută hipoxemică

În acest tip de insuficiență respiratorie suportul ventilator se poate utiliza pentru a reduce travaliul respirator, îmbunătățirea PaCO2, creșterea recrutării de alveole, de asemenea, se câștigă timp pentru a iniția alte terapii. De exemplu, în edemul pulmonar acut se poate adăuga terapie diuretică și vasodilatatoare sau în cazul pneumoniilor, se pot introduce antibiotice, spre deosebire de alte leziuni pulmonare acute, unde nu există terapie specifică.
Studiile arată că la pacienții cu IR de etiologie mixtă, VNI a redus nevoia de intubație, șederea în terapie intensivă și mortalitatea.

În cazurile de pneumonii cauzate de agenți patogeni extrem de contagioși (de exemplu, SARS, MERS, SARSCOV-2, gripă pandemică), sunt necesare măsuri speciale atunci când se utilizează VNI. Este o procedură generatoare de aerosoli și trebuie luate măsuri speciale de precauție, inclusiv utilizarea personală echipament de protecție (PPE), filtru microbian N95 de înaltă eficiență între mască și supapa de expirație, presiuni scăzute și o atenție deosebită la potrivirea măștii de VNI.

Situații pentru oprirea VNI:

a. după o perioadă reușită de terapie când pacientul nu mai are nevoie de ea sau
b. dacă intervenția eșuează și este necesară o strategie de management alternativă.

2. Ventilația mecanică invazivă

În cazul eșecului terapeutic cu ventilație noninvazivă se recurge la ventilația mecanică invazivă, cu sondă de intubație orotraheală (IOT). Tratarea acestor pacienți necesită internarea în serviciul de terapie intensivă pentru monitorizarea mai complexă.

Criterii pentru IOT:

- **Instabilitate hemodinamică, degradarea statusului neurologic**
- **PaO2 < 40mmHg, PaCO2 > 90mmHg, pH < 7.2**

Complicații:
• Barotrauma
• Leziuni ale mucoaselor
• Retur venos scăzut
• Hiper/ hipoventilatie
• Flux urinar scăzut

Alte măsuri de tratament sunt reabilitarea pulmonară, psihoterapia, consilierea nutrițională respectiv tratamentul chirurgical (reducerea volumelor pulmonare, transplant pulmonar).

Bibliografie:

1. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013
2. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed., 2016 Saunders, Elsevier
3. ERS Handbook of Respiratory Medicine 3rd Edition, publisher European Respiratory Society, 2019
4. Interpretation of Pulmonary Function Tests, A practical Guide, Robert E. Hyatt, Paul D. Scanlon, Masao Nakamura, third edition, 2009
5.Harrison's Pulmonary and Critical Care medicine, ediția a II-a, Joseph Loscalzo,2013
6. Egan's Fundamentals of Respiratory Care, eighth edition, Robert L ilkins, james K. Stoller, Craig L. Scanlan, 2003
7. Chest medicine, Essentials of pulmonary and critical care medicine, second edition, Ronald B. George, Richard W. Light, Michael A. Matthay, Richard A. Matthay, 1990
8. Ghid de utilizare a ventilatiei non-invazive in Unitatile de Primiri Urgente, Teodora Sorana Truta, Cristian Boeriu,Simona Bratu, Emilia Turucz
9. Ali, J., W.R. Summer and M.G. Levitzky (eds.), Pulmonary Pathophysiology, 3rd Ed, McGraw-Hill, New York 296 pp., 2010.
10. http://www.srp.ro/GOLD-Global-Initiative-for-Chronic-Obstructive-Lung-Disease-120.html
11. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. Eur Respir J Suppl. 2003 Nov;47:3s-14s. doi: 10.1183/09031936.03.00038503. PMID: 14621112.
12. Holly Keyt, Jay I. Peters, 30 - Acute Respiratory Failure, Editor(s): David L. Brown, Cardiac Intensive Care (Third Edition), Elsevier, 2019, Pag 308-317.e1, ISBN 9780323529938.
13. Teodora Sorana Truta, Cristian Boeriu, Simona Bratu, Emilia Turucz, Ghid de utilizare a ventilatiei non-invazive in Unitatile de Primiri Urgente, Timișoara, 2009
14. https://atimures.ro/wp-content/uploads/2013/02/Curs_1_Insuf_Resp_1.pdf

32. SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ARDS)

Marius Păpurică

1. Definiție

ARDS - Sindromul de detresă respiratorie acută, este o afecțiune inflamatorie pulmonară acută difuză, caracterizată prin: creșterea permeabilității vasculare pulmonare și a greutății parenchimului pulmonar, hipoxemie prin pierderea teritoriului pulmonar aerat, opacități pulmonare difuze bilaterale evidențiate radioimagistic, creșterea spațiului mort fiziologic și implicit scăderea complianței pulmonare.

ARDS reprezintă este o situație critică amenințătoare de viață prin deteriorarea schimbului de gaze respiratorii, având ca rezultat hipoxemie, hipercapnie, acidoză respiratorie. Consecința directă a hipoxemiei este hipoxia tisulară.

Sindromul de detresă respiratorie acută, implică o injurie acută severă a parenchimului pulmonar ce poate fi rezultatul unor situații patologice variate care afectează direct sau indirect plămânul. Diagnosticul și tratamentul precoce, în acest caz, sunt asociate cu o reducere a mortalității.

Leziunea acută pulmonară (Acute lung injury - ALI) afectează peste 10% din pacienții internați în terapie intensivă (TI), împreună cu forma cea mai severă ARDS atingând o mortalitate de peste 40%.

Progresul actual înregistrat în identificarea biomarkerilor, ce contribuie la mecanismele fizopatologice din ARDS, explică utilitatea în diagnosticul și monitorizarea răspunsului la tratament, și posibilitatea ca aceștia să fie viitoare ținte terapeutice.

Pacienții pot prezenta semne și simptome de ARDS concomitent cu cele ale afecțiunii declanșatoare. Astfel, manifestările clinice sunt nespecifice pentru a pune un diagnostic precoce, diagosticul fiind pus, cel mai adesea, tardiv în stadii severe ale disfuncției respiratorii.

1.1. *Cum identificăm pacienți care dezvoltă ARDS?*

Afecțiunea trebuie **suspectată** la orice pacient cu simptome de dispnee progresivă, care necesită administrarea de oxigen suplimentar, iar la radiografia pulmonară se identifică imagini de infiltrate alveolare difuze bilateral, în primele 72 ore de la expunerea la unul din factorii de risc (tabel 1).

Tabel 1. Factori de risc asociați ARDS-ului

Leziune pulmonară *directă*	**Leziune pulmonară *indirectă***
Pneumonia	Sepsis
Sindromul de aspirație gastrică	Politrauma
Contuzia pulmonară severă	Chirurgia cardiotoracică
Înecul	Pancreatita acută
Inhalare de gaze toxice	Intoxicațiile acute
Edemul pulmonar în remisiune	Posttransfuzional (TRALI)

1.2. Manifestări clinice

Cel mai important simptom prezentat de pacienții cu ARDS este dispneea progresivă acompaniată de scăderea saturației oxigenului în sângele arterial, la un interval de 6 – 72 ore de la expunerea la una din afecțiunile predispozante (tabel 1). La examenul clinic pacienții pot prezenta

tahipnee, tahicardie, raluri bronhoalveolare difuze bilateral. Când severitatea este crescută apare agitația, pacientul devine confuz, cu insuficiența respiratorie, prezintă efort inspirator marcat, cianoză, transpirații profuze. Tusea, durerea toracică, wheezingul, hemoptizia și febra sunt semne inconstante și însoțesc, de obicei, boala de bază.

1.3.Teste de laborator – nu sunt specifice, dar:

- hemoleucograma poate evidenția o modificare a seriei albe leucocitare însoțită sau nu de deplasarea acesteia spre stânga (evidența răspunsului inflamator);
- analizele biochimice sanguine pot evidenția afectarea severă pluriorganică secundară hipoxemiei, sau asociată sindromului de răspuns inflamator sistemic;
- probele de coagulare sunt și ele modificate, astfel: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină activate (aPTT) sunt prelungiți, D-dimerii de fibrină sunt crescuți, uneori poate să apară și coagularea intravasculară diseminată (CID – frecvent asociat sepsisului sau tumorilor maligne);
- parametrii ASTRUP certifică hipoxemia, inițial însoțită de alcaloză respiratorie și creșterea gradientului alveolo-arterial al O_2 (A-aO_2).

$$\mathbf{A\text{-}a\ O_2 = P_AO_2 - PaO_2}$$

Unde:

P_AO_2 = presiunea parțială a O_2 *alveolar* (calculate din ecuația $PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2/0.8$)

P_aO_2 = presiunea parțială *arterială* a O_2

PiO_2 = presiunea partiala a oxigenului din aerul atmosferic (FiO_2 = 0,21, 1 atm.)

Valorea normală a A-a O_2, în aceleași condiții de mediu, variază cu vârsta pacienților, astfel că valoarea poate fi estimată utilizând formula: ***A–a gradient = < [vârsta în ani/4] + 4***

- echilibru acido-bazic: acidoza respiratorie hipercapnică relevă o formă severă, acidoza metabolică este pusă pe seama precipitării factorilor etiologici (sepsis) sau apare secundară unei leziuni de organ.

1.4.Radioimagistica – imaginile obținute sunt variabile și depind de severitatea ARDS-ului.

a. Radiografia toracică, initial, identifică imaginea tipică de opacități alveolare difuze bilaterale (figura 1);

b. Computer tomograful (CT) toracic – opacități pulmonare multiple diseminate bilateral însoțite sau nu de imagini aerate, mai evidente în zonele pulmonare declive (figura 2). Opacitățile pot fi discrete (aspect de geam mat), specific ARDS-ului incipient sau pot avea tendință de consolidare în stadiile severe ale bolii.

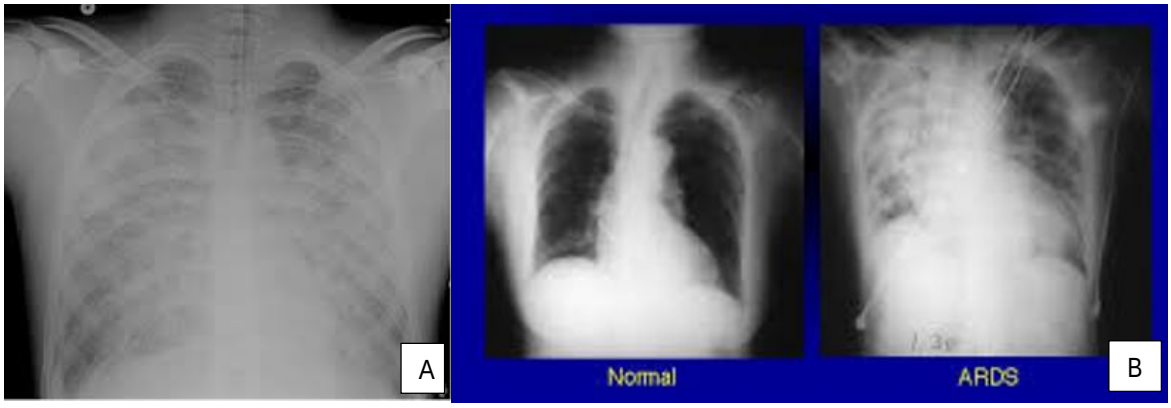


Figura 1. Imagine radiologică de ARDS(A), aspect radiologic normal vs. plămân cu ARDS (B).

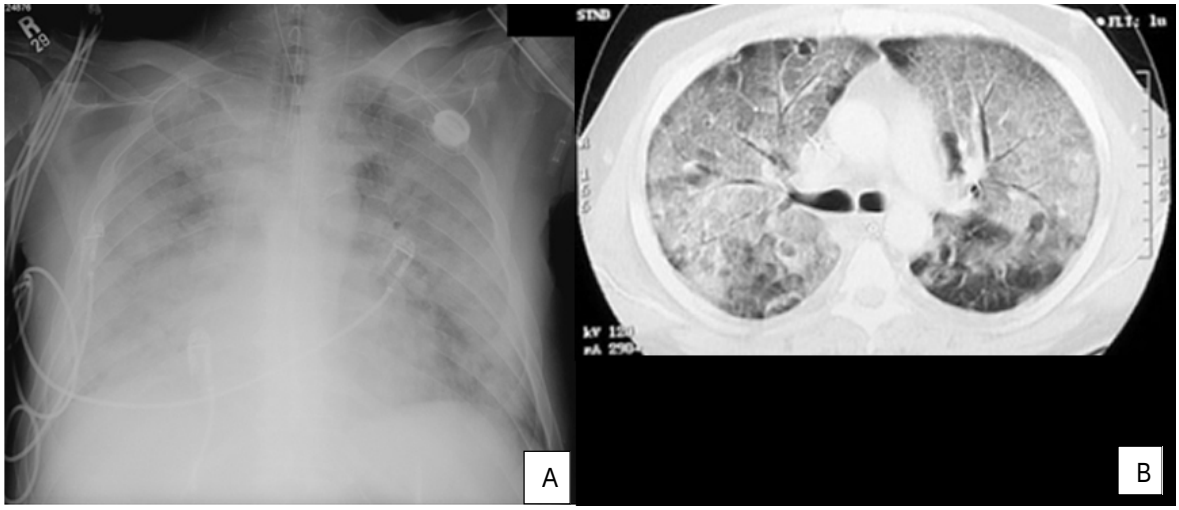


Figura 2. Aspect tipic ARDS radiografic (A) vs. computer tomograf (B).

2. Epidemiologie

Plămânul de şoc (ARDS), reprezintă una din cauzele majore de deces în unităţile de terapie intensivă din întreaga lume, rata mortalităţii rămânând în jur de 40%, chiar dacă au fost introduse noi concepte în tratament.

Într-un recent studiu multicentric efectuat în 459 unităţi TI de pe 5 continente, ARDS-ul a fost fie subdiagnosticat (greu identificat), fie insuficient tratat; în acelaşi studiu, din totalul de internări în TI, 10,4% reprezentau pacienţii cu ARDS, 23,4 % dintre ei având nevoie de suport ventilator, 70% fiind forme moderate sau severe.

3. Etiologie şi factori predispozanţi

Manifestările clinice pe care le prezintă pacientul cu ARDS sunt expresia diverselor etiologii. Pornind de la evidenţe putem afirma că formele clinice de debut ale ARDS-ului şi răspunsul la terapia ventilatorie cu aplicare de presiune pozitivă la sfârşitul expirului (PEEP) sunt variate si depind de etiologia factorului declanşator; leziunea pulmonară datorată sepsisului (cauză extrapulmonară) fiind mai puţin severă clinic, cu răspuns bun la terapia cu PEEP.

Sepsis - cea mai comună cauză de ARDS, şi se poate spune că este prima cauza de ARDS atunci când suntem în faţa uni pacient susceptibil de o infecţie severă sau când la acest pacient, tarat se asociază febră şi hipotensiune.

Sidromul de aspirație traheobronșică - o tremie din pacienții la care s-a stabilit diagnosticul de sindrom Mendelson vor dezvolta ARDS în cursul evoluției în conformitate cu studii observaționale recente. Se consideră că atât enzimele gastrice cât și particulele mici de alimente care ajung în plămâni contribuie la apariția leziunilor pulmonare acute de tip ARDS. Fistula traheoesofagiană la un pacient intubat traheal poate fi o cauză rară de ARDS.

Pneumonia - cauza „extraspitalicească" cea mai comună de apariție a ARDS-ului este reprezentată de pneumonia comunitară. Agenții etiologici includ: Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila, Pneumocystis jirovecii (numit și Pneumocystis carinii), Staphylococcus aureus, microbi gram negativi, și diverse tipuri de virusuri repiratorii.

Pneumonia nosocomială cauzată de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, alte specii de bacterii gram negative poate evolua nefavorabil chiar și cu un tratament corect instituit.

Trauma severă - 10% din pacienții cu trauma severă dezvoltă ARDS. Sunt identificați parametrii a căror prezență sugerează evoluția spre ARDS: vârsta, scorul APACHE II, și scorul de trauma Injury Severity Score (ISS) mare, prezența de plagă împușcată, transfuzie masivă, trauma toracică cu torace moale. Sindromul de detresă repiratorie indus de trauma severă are un prognostic mult mai bun decât ARDS-ul netraumatic.

Factori de risc pentru ARDS la pacienții cu trauma severă:

- Leziuni pulmonare bilaterale secundare pagilor prin împușcare.
- Embolia grăsoasă după fracturi de oase lungi. Specific, ARDS apare la 12-48 ore postraumă. Imobilizarea corectă a fracturilor în prespital reduce semnificativ incidența ARDS la pacienții cu fracturi.
- Sepsis ce poate apărea la câteva zile de la o trauma sau o arsură severă.
- Distrucțiile tisulare masive postraumatice pot precipita, direct evoluția spre ARDS.

Transfuzia masivă - administrarea a mai mult de 15 unități de concentrat eritrocitar resuspendat (CER), în cazul resuscitării volemice este un factor predispozant pentru evoluția spre ARDS. Uneori și transfuzarea de CER chiar și în cantități mici poate constitui un factor de risc pentru apariția ARDS, participând și la creșterea ratei mortalității pacienților cu ARDS.

TRALI - leziunea acuta de plămân indusă de transfuzii (transfusion-related acute lung injury). Poate apărea după un interval de cel puțin 6 ore după ce s-a administrat numai o unitate de plasma proaspătă congelată, masa trombocitară sau CER. Mecanismul nu este pe deplin cunoscut, admițându-se ca fiind multifactorial.

Transplant pulmonar sau de celule stem hematopoetice - poate să dezvolte în primele două- trei zile după transplantul pulmonar. În cazul transplantului de celule stem etiologia ARDS-ului poate fi infecțioasă sindromul de rejet acut, hemoragia alveolară difuză, sindromul pneumonic idiopatic) sau neinfecțioasă.

Drogurile și alcoolul - ARDS-ul poate apărea în cazul abuzului de droguri (aspirină, cocaină, opioide, fenotiazine, antidepresive triciclice), când există idiosincrazie la unele medicamente (protamină, nitrofurantoin), ocazional ARDS-ul este precipitat de chimioterapie sau substanțe de contrast.

Determinism genetic - mutații linkate a genei surfactant proteina B (SP-B) și a genei selectin P ligand (SELPLG).

Alți factori de risc sunt fumatul, pneumectomia, obezitatea, grupa sanguină A.

4. Fiziopatologie

Fiziopatologia ARDS este complexă și incomplet înțeleasă. Analizând definițiile ARDS, vom constata că nu este inclusă prezența procesului inflamator al căilor aeriene mici. Mai mult decât atât, ARDS este considerat ca fiind un răspuns lezional pulmonar identic la diferitele tipuri de afecțiuni; de fiecare data cu evoluție similară, de la distrucția capilarelor și a alveolelor, până la vindecare pulmonară cu sau fără fibroză (figura 3).

Leziunile parechimului pulmonar în ARDS, evoluează în trei faze: exudativă, proliferativă, şi fibrotică (tabel nr.3), bineînţeles că durata fiecărei faze este variabilă, în funcţie de severitatea bolii.

Faza exudativă se însoţeşte de distrugerea epiteliului alveolar şi a endoteliului vascular, secundar, proteinele plasmatice, apa intravasculară, celulele proinflamatorii şi eritrocitele se vor acumula în spaţiul interstitial pulmonar şi lumenul alveolar. În această fază celulele alveolare tip I sunt distruse iremediabil, spaţiul denudat rămas este acoperit treptat de proteine, fibrină, celule distruse, ducând la apariţia unor membrane hialine ce împiedică producţia de surfactant de către celulele alveolare de tip II, contribuind astfel la colapsul avelolelor afectate.

Faza proliferativă este caracterizată prin proliferarea celulelor alveolare de tip II, o reacţie de tip fibroblastic şi de remodelare aveolară, însoţită de iniţierea unui proces de regenerare epitelială. Uneori procesul de *fibroză* este ireversibil prin acumulare de colagen intraalveolar, intravascular şi în spaţiile interstiţiale cu apariţia de microchiste în parenchimul pulmonar.

Parechimul pulmonar sănătos asigură homeosatzia lichidiană, menţinând permanent o cantitate minima de lichid în interstiţiu şi alveolele uscate. Acumularea, în ARDS, a unui exces de lichid interstiţial şi alveolar are ca şi consecinţă alterarea schimbului gazos pulmonar, scăderea complianţei şi creşterea tensiunii arteriale pulmonare.

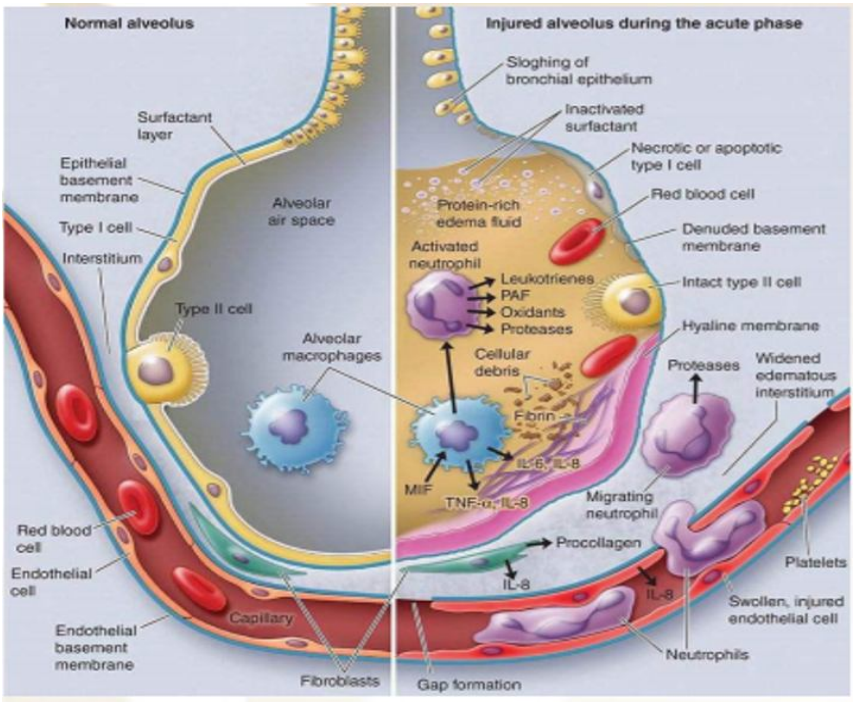


Figura 3. Alveolă pulmonară normală vs. modificările specifice alveolare în ARDS (după David Darling - 2016, http://www.daviddarling.info/images3/acute_respiratory_distress_ syndrome.jpg)

Tabel 2 Modificări fiziopatologice în ARDS

	Faza exudativă	**Faza proliferativă**	**Faza de fibroză**
Macroscopic	Plămân greu, rigid, intunecat	Plămân greu, gri	Plămân ”pietruit”
Microscopic	Membrane hialine	Barieră alveolară afectată	Fibroză
	Edem	Edem	Macrofage
	Neutrofile	Proliferarea cel.alveolare tip II	Limfocite

	Distrugere epiteliu > endoteliu	Infiltrarea miofibroblaştilor	Matrice organizată
		Neutrofile	Modificarea structurală a acinilor pulmonari
		Colaps alveolar	Emfizem pulmonar parcelar
		Alveole ocupate cu celule şi matrice organizată	
		Apoptoză epitelială	
		Fibroproliferare	
Teritoriul vascular	Tromboze locale	Pierdera capilarității vasculare	Îngustare miointimală
		Hipertensiune pulmonară	Vase sinuoase

Biomarkeri

Utilizarea biomarkerilor în ARDS este de dată recentă. Studiile recente privind biomarkerii în ARDS sugerează utilitatea acestora în diagnostic, aprecierea severității, evaluarea prognosticului şi a răspunsului la terapia inițiată (Figura 2). În ARDS au fost identificați diverse tipuri de biomarkeri, permițând personalizarea şi eficientizarea terapiei:

a. ***Markeri epiteliali*** - include proteinele din surfactant (SP), protein Krebs von den Lungen-6 (KL-6), factorul de creştere endoteliar vascular (VEGF) şi receptorul solubil pentru produşii glicării avansate (sRAGE - soluble receptor for advanced glycation end-products). Biomarkerul SP creşte în ARDS.

- *KL-6 levels* este corelat cu mortlitatea în ARDS;
- *VEGF şi factorul de creştere keratinocitar* - permit corelații cu severitatea bolii;
- *RAGE* biomarker ce apare în cazul afectării celulelor epiteliale de tip I.

b. ***Markeri endoteliali*** - include angiopoietin-2 (Ang-2), şi markerul disfuncției endoteliale, predictive pentru mortalitate.

c. ***Citokine proinflamatoare*** - IL-1β and TNF-α (markeri importanți pentru sepsis), IL-8 (predictor pentru evoluția ARDS).

d. ***Coagularea şi fibrinoliza – inhibitorul- 1 al activatorului de*** plasminogen (PAI-1) inhibă fibrinoliza, este crescut în ARDS.

5. Diagnostic

Pentru cei mai mulți pacienți, diagnosticul de ARDS este unul de excludere.

Diagosticul clinic (Criteriile Berlin)

Diagnosticul de ARDS începe cu diagnosticul diferențial de excludere a edemului pulmonar cardiogen şi a altor cauze de hipoxemie secundară insuficienței respiratorii acute cu infiltrate alveolare bilaterale radioimagistic.

Criteriile Berlin de diagnostic al ARDS-ului implică prezența *tuturor* criteriilor prezentate:

- Simptomele respiratorii trebuie sa fi debutat în prima săptămână de la o afectare clinică (vezi factorii de risc) sau apariția/agravarea simptomelor pacientului în prima săptămână de la debut.
- La radiografia pulmonară sau la CT-ul toracic evidențierea de opacităților alveolare bilaterale este obligatore pentru diagnosticul ARDS-ului. Aceste imagini nu trebuie confundate cu pleurezia bilaterală, atelectazia pulmonară sau opacități pulmonare nodulare.
- Trebuie exclusă insuficiența cardiacă acută, manifestată prin edem pulmonar acut (ecografie cardiacă) sau hiperhidratarea pacientului.

- ARDS-ul este întotdeauna însoțit de o alterare moderată sau severă a oxigenării, apreciată de raportul presiunii parțiale a oxigenului arterial la fracția de inspir a O_2 (PaO_2/FiO_2), care se obține prin recoltarea unei probe ASTRUP. Severitatea hipoxemiei definește severitatea ARDS-ului:
  - ușor – 300 mmHg ≤ PaO_2/FiO_2 >200 mmHg, PEEP sau CPAP ≥ 5 cm H_2O
  - moderat – 200 mmHg ≤ PaO_2/FiO_2 >100 mmHg, PEEP ≥ 5 cm H_2O
  - sever– PaO_2/FiO_2 ≤ 100 mmHg, PEEP ≥ 5 cm H_2O

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se va face cu toate afecțiunile acute care prezintă la debut hipoxemie, insuficiență respiratorie și opacități alveolare bilaterale pulmonare.

- ***edemul pulmonar acut***
- ***bronhopneumonia bilaterală***
- ***hemoragia difuză alveolară (DAH)***
- ***boli autoimune sau inflamatorii sistemice***
- ***pneumonia euzinofilică acută***— AEP apare la pacienți initial sănătoși, se caracterizează de tuse, febră, dispnee, dureri toracice ușoare.
- ***vasculita pulmonară*** — fenomen rar care apare în: lupusul eritematos sistemic, granulomatoza Wegener, sindromul Goodpasture, granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (sindrom Churg-Strauss).
- ***pneumonita criptogenică în organizare (COP)*** — COP se suspectează la pacienții ce au prezentat simptome sugestive pentru pneumonie infecțioasă, dar care persistă în ciuda tratamentului. BAL pune în evidență prezența de limfocite, neutrofile, și eozinofile în număr crescut.
- ***pneumonia acută interstițială (AIP; Hamman-Rich syndrome)*** — AIP, formă rară, fulminantă de leziune difuză pulmonară, pacientul prezentând simptome similar cu ARDS-ul.
- ***fibroza pulmonară idiopatică acutizată (AEIPF)*** – anamneza, CT, radiografia toracică evidențiază o patologie preexistentă pulmonară de tip fibroza pulmonară.
- ***bolile maligne*** — tumorile pulmonare primare, secundare sau cele limfatice (limfomele, leucemia acute) pot evolua insidious spre ARDS.
- ***alte entități patologice*** — pacienții cu embolia grăsosă, embolia amniotică, embolia gazoasă, tromboembolismul pulmonar pot prezenta hipoxemie împreună cu opacități bilaterale.

6. Tratament

Principiile fundamentale ale terapiei sunt: suplimentarea cu oxigen, repausul plămânului, terapia suportivă. De cele mai multe ori pacientul necesită intubație traheală și ventilație pulmonară.

Strategia de ventilație mecanică este una protectivă, pentru a scădea incidența unei traume pulmonare suplimentare, cu volume curente mici (4-8 ml/kg greutate ideală) și presiune maxima de platou mică (Pplat sub 30 cmH_2O). Tratamentul specific al afecțiunii declanșatoare este obligatoriu.

Complicațiile apărute în cursul tratamentului (pneumotorax, pleureziile, focarele pneumonice) trebuie imediat diagnosticate și rapid sancționate terapeutic.

Strategiile terapeutice pentru ARDS sunt prezentate în tabelul de mai jos (Tabel 3):

Tabel 3. Strategii terapeutice în ARDS

Terapii supportive	**Comentarii**
Ventilație protectivă cu TV mic (4-8ml/kg IBW) și presiune de inspir scăzută (Pplat ≤ 30 cmH_2O)	Recomandare puternică

PEEP mare la pacienți cu forme moderate/severe	Recomandare puternică
Manevre de recrutare alveolară la pacienți cu forme moderate/ severe	Recomandare puternică
Poziționare ventrală > 12ore/zi la ARDS sever	Recomandare puternică
HFOV	Recomandare puternică
ECMO	Terapie de rezervă pentru hipoxemia refractară
Terapie lichidiană conservatoare	
Terapie farmacologică	
Glucocorticoizi	Durata și doza nu se poate preciza, cu beneficia pe oxigenare, reducerea inflamației și a zilelor de ventilație. Inițiere după 14 zile de la debut fără efecte benefice.
Oxid nitric inhalator	Efect tranzitoriu pentru oxigenare. Nu influențează mortalitatea. Incidență crescută de insuficiență renală acută
Blocanți neuromusculari	Reduce asincronia cu ventilatorul și riscul de complicații. Îmbunătățește evoluția. Risc crescut de atrofie a diafragmului
Celule stem mezenchimale	Fază de studii clinice
Terapie etiopatogenică	Specific agentului etiologic

IBW – greutate ideală, Pplat- presiune de platou, PEEP- presiune pozitivă la sfârșitul expirului, HFOV- ventilatie oscilatorie cu frecvență înaltă, ECMO – oxigenare extracorporeală transmembranară

Menținerea stabilității hemodinamice cu scopul de a asigura o perfuzie adecvată tisulară reclamă utilizarea bolusurilor lichidiene și drogurilor inotrope. Studii recente multicentrice nu au confirmat avantaje majore atunci când se utilizează surfactant în aerosoli sau N-acetilcisteină, ca dealtfel, nici alte medicamente nu și-au demonstrat eficiența: nitroprusiatul, Hidralazina, prostaglandina E sau prostaciclina.

În cazul nutriției pacienților cu ARDS este de preferat a se administra enteral. Includerea în dietă a acidului eicosapentaenoic din ulei de pește a demonstrat o reducere a staționării în terapie intensivă ca urmare a ameliorarii a statusului ventilator.

Atenta îngrijire a cateterelor și utilizarea judicioasă a antibioticelor permit reducerea timpului de staționare in terapie intensive.

7. Prognostic

Rata mortalității în ultima decadă a fost redusă cu 50% (32% în prezent vs.60% în 1980). Managementul agresiv al factorilor declanșatori, terapia antibiotică țintită, suportul nutițional complex, inițiat precoce joacă un rol important în scăderea mortalității.

Pacienții vârstnici, cei imunosupresați și pacienții cu hepatopatii cronice sunt cu risc de mortalitate ridicată, în antiteză cu pacienții sub 55 ani sau etiologia traumatică a ARDS-ului care au o evoluție favorabilă.

Decesul pacienților cu ARDS survine din cauza evoluției progresive spre insuficiență multiplă de organe și sisteme (MSOF).

Recuperarea leziunilor alveolare începe după primele două săptămâni de la debutul ARDS-ului și continuă 3- 6 luni după externare, pacienții prezentând sindrom obstructiv și/sau restrictiv pulmonar forma ușoară sau medie, însoțit uneori de tulburări de difuziune a gazelor.

Principii de abordare a pacientului cu ARDS

a. Diagnostic clinic precoce al disfuncției respiratorii
b. Evaluare ASTRUP și radiografie pulmonară
c. Administrarea de O_2 suplimentar cu monitorizarea SpO_2 (saturația O_2)
d. Evaluarea factorilor de risc pentru ARDS

e. Decizia de a intuba pacientul și a-l proteza respirator (ventilație mecanică protectivă)
   - Volum current mic (4-8ml/kg)
   - Pplat sun 30cmH_2O
   - Hipercapnie permisivă
f. Optimizare satusului volemic, nutriție adecvată, managementul secrețiilor pulmonare
g. Tratamentul adecvat al factorilor etiologici
h. Transferul la o clinică unde se pot aplica tehnici de suport avansate (ECMO, Nova Lung).

8. Concluzii

ARDS reprezintă o formă de insuficiență respiratorie cu mortalitate însemnată. Adoptarea ca definiție a criteriilor Berlin, poate fi utilă în stadializare bolii, evaluarea corectă a severității și aprecierea prognosticului pacienților cu ARDS.

Tratamentul suportiv este esențial, aplicarea lui precoce reducând rata mortalității. Ventilația mecanică protectivă previne declanşarea mecanismelor proinflamatorii induse de cea convențională. Ventilația mecanică protectivă nu reprezintă tratamentul etiopatogenic, scopul acesteia fiind de a conserva și menține schimburile pulmonare gazoase, menținerea în viață a pacientului, permițând, totodată, medicului să sancționeze terapeutic boala de bază.

Tratamentul ARDS trebuie să fie orientat spre mecanismele inflamatorii, cauza leziunilor pulmonare, etiopatogenia leziunilor (ARDS primar sau secundar), dar nu trebuie uitat și posibilul determinism genetic ala acestei afecțiuni.

Arsenalul terapeutic nu foarte bogat subliniază complexitatea patogeniei acestui sindrom. Terapia genică și cu celule stem mezenchimale reprezintă o alternativă nouă terapeutică, a viitorului, ce se adresează modulării mecanismelor fiziopatolgice în ARDS.

Bibliografie

1. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005;353:1685–93.
2. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. J Intensive Care. 2014;2:2.
3. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016;315:788–800.
4. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?, Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(1):3
5. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? Rocco PR, Zin WA . Curr Opin Crit Care. 2005;11(1):10.
6. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. Am J Surg 1982; 144:124.
7. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:293.
8. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann Intern Med 1983; 98:593.
9. Wynne JW. Aspiration pneumonitis. Correlation of experimental models with clinical disease. Clin Chest Med 1982; 3:25.
10. Baumann WR, Jung RC, Koss M, et al. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. Crit Care Med 1986; 14:1.
11. Pachon J, Prados MD, Capote F, et al. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. Am Rev Respir Dis 1990; 142:369.
12. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. Am Rev Respir Dis 1991; 144:312.
13. Gong MN, Wei Z, Xu LL, et al. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. Chest 2004; 125:203.
14. Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, Pietschmann SM, Luo J, Pison U, Floros J. Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS Clin Genet. 2000 Sep;58(3):181-91.PMID:11076040

15. Watkins TR, Nathens AB, Cooke CR, et al. Acute respiratory distress syndrome after trauma: development and validation of a predictive model. Crit Care Med 2012; 40:2295.
16. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. Crit Care Med 2007; 35:2243.
17. Borish L, Matloff SM, Findlay SR. Radiographic contrast media-induced noncardiogenic pulmonary edema: case report and review of the literature. J Allergy Clin Immunol 1984;74:104.
18. Bime C, Pouladi N, Sammani S, et al. Genome-Wide Association Study in African Americans with Acute Respiratory Distress Syndrome Identifies the Selectin P Ligand Gene as a Risk Factor. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197:1421.
19. Reilly JP, Meyer NJ, Shashaty MG, et al. ABO blood type A is associated with increased risk of ARDS in whites following both major trauma and severe sepsis. Chest 2014;145:753.
20. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 1990;11:593–619.
21. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA, Thompson T, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2014;2:611–20.
22. Spadaro S, Kozhevnikova I, Casolari P, Ruggeri P, Bellini T, Ragazzi R, Barbieri F, Marangoni E, Caramori G, Volta CA. Lower airways inflammation in patients with ARDS measured using endotracheal aspirates: a pilot study. BMJ Open Respir Res. 2017;4:e000222.
23. Doyle IR, Bersten AD, Nicholas TE. Surfactant proteins-a and -B are elevated in plasma of patients with acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1217–29.
24. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, Hull W, Whitsett JA, Akino T, Kuroki Y, et al. Serial changes in surfactantassociated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1843–50.
25. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, Wu W, Bernard GR, Thompson BT, Brower RG, Standiford TJ, Martin TR, Matthay MA, Bernard GR. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. Chest. 2010; 137:288–96.
26. Sato H, Callister MEJ, Mumby S, Quinlan GJ, Welsh KI, DuBois RM, Evans TW. KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J. 2004;23:142–5.
27. Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, Asano K, Kotani T, Morisaki H, Takeda J, Fujishima S, Matsuda T, Hashimoto S, Ishizaka A. Vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. Respirology. 2008;13:281–4.
28. Stern JB, Fierobe L, Paugam C, Rolland C, Dehoux M, Petiet A, Dombret MC, Mantz J, Aubier M, Crestani B. Keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor in broncho-alveolar lavage fluid in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med. 2000; 28:2326–33.
29. Shirasawa M, Fujiwara N, Hirabayashi S, Ohno H, Lida J, Makita K, Hata Y. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I lung alveolar cells. Genes Cells. 2004; 9:165–74.
30. Hendrickson CM, Matthay MA. Endothelial biomarkers in human sepsis: pathogenesis and prognosis for ARDS. Pulm Circ. 2018;8:2045894018769876.
31. Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Matthay MA. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. Crit Care Med. 2011;39:711–7.
32. Jalkanen V, Yang R, Linko R, Huhtala H, Okkonen M, Varpula T, Pettilä V, Tenhunen J. SuPAR and PAI-1 in critically ill, mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 2013;39:489–96.
33. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195:1253–63.
34. Investigators P, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, Coats TJ, Delaney A, Gimbel E, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - a patient level meta-analysis. N Engl J Med. 2017;376: 2223–34.
35. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363:1107–16.
36. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1334–49.
37. Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxininduced acute lung injury in mice. J Immunol 2007;179:1855-63
38. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, Bud MI, Klausen NO. Antioxidant treatment with N-ac tylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo controlled study. *Crit Care Med*. 1992;20:918–23.
39. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Weidemann HP, Raventos AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:1417–21.

40. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicos-apentaenoic acid, gamma-linoleic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1999;27:1409–20.
41. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American European consensus conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med*. 1998;24:378–98.
42. Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med*. 1999;27:2367–74.
43. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF Jr, Morris AH, Jacobson J, et al. Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 1997;111:1334–9.
44. Davidson TA, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Hudson LD, Steinberg KP. The effect of acute respiratory distress syndrome on long-term survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1838–42.
45. Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Analysis of static pulmonary mechanics helps to identify functional defects in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28:3480–3.
46. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2017;377:562–72.
47. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016: CD002787.
48. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1849–61.
49. Spadaro S, Park M, Turrini C, Tunstall T, Thwaites R, Mauri T, Ragazzi R, Ruggeri P, Hansel TT, Caramori G, Volta CA. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. J Inflamm (Lond). 2019 Jan 15;16:1. doi: 10.1186/s12950-018-0202-y. PMID: 30675131; PMCID: PMC6332898.

33. EDEMUL PULMONAR ACUT

Ovidiu Fira-Mlădinescu, Zsolt Vastag

1. Definiție și clasificare

Edemul pulmonar acut (EPA) este o patologie de maximă urgență, al cărui diagnostic este în principal clinic, fiind definit ca o acumulare anormală de lichid în spațiul intersițial pulmonar, principala caracteristică clinică a acestuia fiind dispneea severă, de cele mai multe ori brusc instalată. Edemul pulmonar acut se subîmparte în două mari categorii: cardiogen și non-cardiogen, diferențiarea între cele două entități fiind foarte importantă încă de la prezentarea pacientului. Anamneza țintită (atunci cand este posibilă), examenul clinic și cel de laborator pot fi de mare folos în realizarea acestei diferențieri.

EPA cardiogen mai este denumit și hidrostatic sau hemodinamic și este cauzat de presiunea capilară pulmonară excesivă și nu prin alterarea membranei alveolo-capilare, așa cum se întamplă în EPA non-cardiogen. Cea mai frecventă formă de EPA este de origine cardiacă, astfel încât acesta va face obiectul acestui capitol.

EPA cardiogen este o manifestare frecventă a insuficienței cardiace acute și este cauzat de disfuncția severă sistolică sau diastolică a ventriculului stâng (VS), astfel încât cordul nu își mai poate îndeplini funția de pompă.

2. Clasificarea EPA pe baza mecanismului inițiator

2.1 Dezechilibrul forțelor Starling:

a. Creșterea presiunii capilare pulmonare

- Creșterea presiunii venoase pulmonare fără IVS (ex: stenoza mitrală, mixom, tromb AS);
- Creșterea presiunii venoase pulmonare secundară IVS;
- Edemul pulmonar de supraperfuzie (discutabil ca entitate clinică).

b. Scăderea presiunii oncotice a plasmei

- Hipoalbuminemia secundară unor cauze renale, hepatice, enteropatiei cu pierdere de proteine, afecțiuni dermatologice sau nutriționale.

c. Negativitate crescută a presiunii interstițiale

- Rezolvarea rapidă a unui pneumotorax prin aplicarea unor presiuni negative mari;
- Presiuni pleurale negative mari prin obstrucție acută a căilor aeriene – astm (discutabil ca entitate clinică).

d. Creșterea presiunii oncotice interstițiale

- Nu se cunosc dovezi clinice sau experimentale.

2.2 Alterarea permeabilității membranei alveolo-capilare (sindromul de detresă respiratorie acută - SDRA)

a. Agresiune pulmonară directă

- Pneumonii - bacteriene, virale, parazitare;
- Aspirarea conținutului gastric acid;
- Inhalarea de toxice: fosgen, ozon, cloruri, nitrogen dioxid, fum;
- Contuzie pulmonară;
- Embolie grăsoasă;
- Pre-înec;
- Pneumonita de iradiere.

b. Agresiune pulmonară indirectă

- Sepsisul;
- Traumatisme non-toracice cu şoc şi transfuzii multiple;
- Coagulare intravasculară diseminată;
- Pneumonită de hipersensibilizare la droguri (nitrofurantoin);
- Pancreatită acută;
- Substanţe endogene vasoactive - histamină, kinine (discutabil ca entitate clinică);
- Substanţe străine circulante - venin de şarpe, alloxan, alfa-naftil tiouree (experimental).

2.3 Insuficienţă limfatică

a. Post transplant pulmonar;
b. Carcinomatoza limfangitică;
c. Limfangită fibrozantă (ex: silicoza).

2.4 Necunoscute sau parţial cunoscute

a. EPA de altitudine;
b. EPA neurogen;
c. Supradoza de narcotice;
d. Embolia pulmonară;
e. Eclampsia:
f. Postcardioversie;
g. Postanestezie;
h. Post bypass cardiopulmonar.

3. Etiologie

În faţa unui pacient cu EPA cardiogen este importantă stabiliarea etiologiei acestuia, în funcţie de aceasta luându-se decizile terapeutice:

- **disfuncţia sistolică de ventricul stâng** poate fi de mai multe cauze: valvulopatii, boală coronariană, cardiomiopatii, hipertensiune arterială, iar în momentul când acestea afectează contractilitatea, iar debitul cardiac scade, poate să ducă la apariţia EPA, întrucât se activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi sistemul nervos simpatic, iar la nivel renal se face retenţie de apă şi sodiu, toate acestea contribuind la declanşarea EPA cardiac.
- **disfuncţia diastolică de ventricul stâng** este cauzată în principal de patologii cronice ale cordului, dar şi acute (IMA), care afectează umplerea ventriculară în timpul diastolei, astfel scăzând debitul cardiac. Totodată, poate exista concomitent şi disfuncţia sistolică, astfel riscul apariţiei EPA se amplifică.

Factorii declanşatori ai EPA sunt foarte importanţi, deoarece aceştia influenţează tratamentul, evoluţia şi prognosticul pacientului. Astfel, se pot aminti ca factori precipitanţi: infarctul miocardic acut şi complicaţiile acestuia, insuficienţele acute de valvă mitrală sau aortică, emoblia pulmonara masivă, saltul hipertensiv, hipertensiunea renovasculară, tamponada cardiacă, substanţe care pot duce la scăderea contractilităţii miocardului.

4. Fiziopatologie

Atunci când trecerea lichidului din sânge către interstiţiul pulmonar este mai mare decât capacitatea de reabsorbţie a acestuia înapoi în sânge şi limfatice, apare edemul pulmonar hidrostatic. Fluxul lichidului de la nivelul patului capilar pulmonar este stabilit de legea Starling.

$$QF = KF\,[(PIV-PIS) + \sigma\,(\pi IS-\pi IV)]$$

QF – rata netă de transudare.
KF – permeabilitatea membranei alveolo-capilare.
PIV, PIS – presiunea hidrostatică intravasculară şi interstiţială.
πIS, πIV - presiunea coloid-oncotică intravasculară şi interstiţială.
σ – coeficient de reflexie pentru proteine.

Presiunea hidrostatică intravasculară are o valoare normală de 8 mmHg, iar presiunea coloid-oncotică interstiţială are o voloare normală de 6 mmHg. Aceste presiuni scot apa din vas. În schimb, presiunea hidrostatică interstiţială cu o valoare normală de 11 mmHg şi presiunea coloid-oncotică vasculară cu valoarea normală de 25 mmHg introduc apa în vas.

Pentru realizarea normală a filtrării este nevoie de anularea diferenţei de presiuni între cea hidrostatică şi cea coloid-oncotică intravasculare. Filtrarea în clinostatism este realizată uniform în toate ariile pulmonare, iar în ortostatism, din cauza forţei gravitaţionale, aceasta se realizează preponderent în bazele pulmonare, astfel explicându-se şi de ce edemul pulmonar apare iniţial la baze.

Factorii importanţi în realizarea schimbului de lichid sunt reprezentaţi şi de integritatea membranei alveolo-capilare, cât şi de capacitatea şi funcţionalitatea vaselor limfatice. Când această capacitate este depăşită apare edemul, acumulându-se lichid care obstruează căile aeriene mici şi vasele sanguine (Figura 1). Fiecare individ poate avea o variaţie a capacităţii de drenaj limfatic, dar la bolnavii cronici cu presiune atrială stângă crescută, limfaticele se hipertrofiază şi astfel se crează o protecţie a plamânilor în faţa edemului.

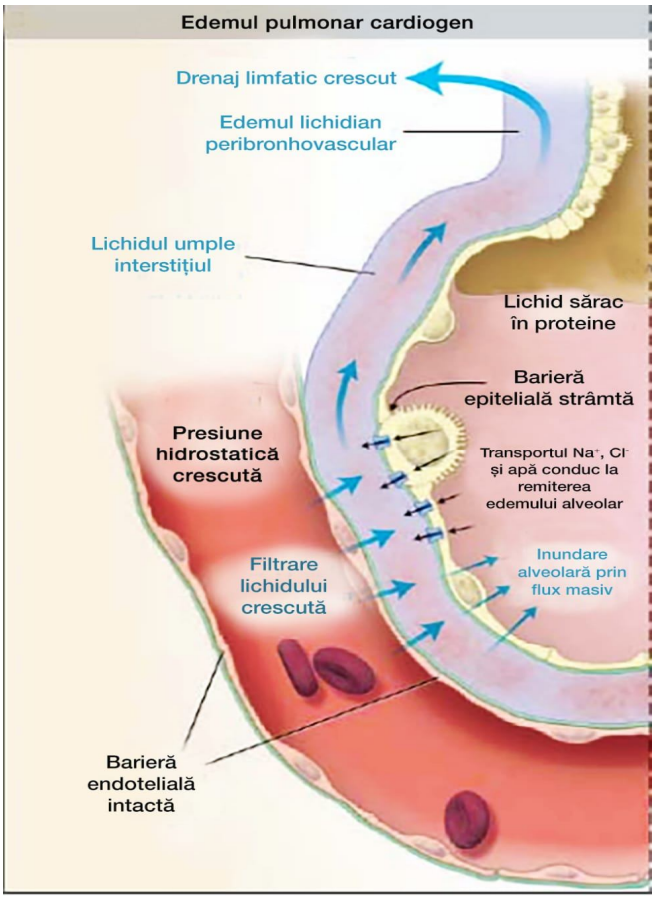


Figura 1. Adaptat după: Ware et al, NEJM 2005

EPA cardiogen apare prin creşterea, în general rapidă, a presiunii capilare pulmonare în urma creşterii presiunii telediastolice a VS sau atriale stângi, urmată de depăşirea capacităţii de drenaj a limfaticelor. Absorbţia excesului de lichid alveolar se întamplă în mod activ, implicând şi transportul de sodiu din spaţiile alveolare, apa urmând gradientul sodiului. Un rol important în formarea EPA cardiogen îl are si secreţia activă a clorului şi a fluxului de lichid secundar, secreţie care este declanşată de inhibarea absorbţiei epiteliale de sodiu.

Disfunţia ventilatorie din cadrul edemului este mixtă: restrictivă prin edem interstiţial şi obstructivă prin edemul din căile aeriene mici. Odată cu evoluţia edemului apar şi dezechilibrele acido-bazice, creşte cantitatea de hemoglobină desaturată, apărând cianoza, creşte stimularea simpatică, astfel că la debut poate apărea o creştere tensională, apar tahicardia, tahipneea şi transpiraţiile profuze.

5. Stadiile EPA

a. Stadiul de congestie: în acest stadiu se măreşte transferul de lichide către spaţiul interstiţial, dar nu apare o creştere semnificativă a volumului lichidului interstitiţial datorită creşterii paralele a volumului drenajului limfatic.

b. Stadiul de edem interstiţial: în stadiul acesta este depăşită capacitatea de drenaj a limfaticelor şi începe acumularea lichidului şi a coloizilor în spaţiul interstiţial.

c. Stadiul de inundaţie alveolară: volumul spaţiului interstiţial este depăşit, astfel încât apa pătrunde în alveolele pulmonare, înecându-le.

6. Manifestări clinice

EPA are un debut rapid cu manifestări clinice care îi creează pacientului senzaţia de înec sau „sete de aer". Debutul poate fi în orice moment al zilei, dar cu o preponderenţă crescută pe parcursul nopţii, cu dispnee severă de repaus, ortopnee, polipnee. Apar tusea cu expectoraţie spumoasă, rozată şi transpiraţiile profuze. Din cauza senzaţiei pe care o percepe bolnavul, starea acestuia devine anxioasă mergând chiar până la agitaţie psihomotorie.

Dispneea este simptomul dominant încă de la debut, urmat de creşterea frecvenţei respiratorii. Când muşchii respiratori de rezervă ajung la epuizare, apare tirajul şi respiraţia zgomotoasă. Consecinţă a „inundaţiei alveolare", apare insuficienţa respiratorie de tip II prin hipoventilaţie difuză, este afectat schimbul gazos, astfel apărând cianoza peri-bucală şi a extremităţilor.

La nivel respirator ascultaţia pulmonară are un rol foarte important. Apariţia ralurilor evoluează odată cu avansarea edemului, începând din bazele pulmonare şi mergând spre vârfuri. Se percep raluri crepitante şi subcrepitante, iar când există fenomene de bronhospasm pot apărea atât raluri sibilante cât şi wheezing. Percepţia ascultatorie a ralurilor este şi un semn în regresia EPA, coborârea acestora tot mai mult spre bazele pulmonare semnificând o evoluţie favorabilă.

La nivel cardio-vascular:

- Tensiunea arterială poate varia, de la hipertensiune (dată de stimularea simpatică) şi poate merge până la şoc cardiogen, din cauza debitului cardiac foarte scăzut, iar măsurarea ei este unul dintre primii paşi în evaluarea iniţială; TAS este de obicei >140 mmHg, cazurile cu şoc întâlnidu-se doar la o minoritate;
- Jugularele turgescente sunt o marcă a creşterii presiunilor în cavităţile drepte;
- Edemele gambiere în mod normal sunt prezente doar dacă pacientul are afecţiuni cronice preexistente;
- Ascultaţia cordului este dificilă din cauza zgomotelor respiratorii puternice, dar se poate percepe aproape constant tahicardia şi uneori zgomotele de galop S3, S4;

În funcţie de evoluţie, simptomele pot varia. Dacă edemul pulmonar progresează, insuficienţa respiratorie se accentuează, apare respiraţia superficială cu hipoxemie severă şi hipercapnie, cu obnubilare şi apoi comă.

7. <u>Invesigațiile paraclinice</u>

Colegiul American de Cardiologie și a Asociației Americane a Inimii propune mai multe investigații paraclinice în diagnosticarea EPA, printre care:

a. **Pulsoximetrie** – hipoxemia este caracteristică, cu valori care variază în funcție de severitate.
b. **Echilibrul acido-bazic** – relevă un PO2 mai mic de 70 mmHg, cu PCO2 variabil.
c. **Electrocardiograma (ECG)** - este importantă și poate fi de mare folos în cazul unui EPA. ECG-ul poate furniza informații despre mecanismul declanșator al EPA, cum ar fi un IMA. În cazul disfuncției ventriculare stângi, în EPA, complexul QRS apare microvoltat, modificări nespecifice ale segmentului ST și undei T. Totodată pe ECG se pot observa și alte modificări care predispun apariției EPA: hipertrofie ventriculară stângă, ischemie miocardică, aritmii (des întâlnită fiind fibrilația atrială). În contextul unei etiologii non-ischemice apare unda T gigantă însoțită de alungirea intervalului QT, care pot rămâne vizibile între 24 de ore și o săptămână.
d. **Probele biologice:**

- Hemoleucograma poate fi utilă mai ales în depistarea unei anemii. S-a constatat că hemodiluția în contextul unei încărcări volemice poate duce la reducerea concentrației hemoglobinei. De asemenea, formula leucocitară este de folos la depistarea unei infecții ca o posibilă cauză de precipitare în cardul EPA;
- Monitorizarea acido-bazică și electrolitică este de mare necesitate la pacienții cu EPA, aceștia dezvoltând acidoză metabolică și respiratorie cu hipercapnie;
- Enzimele cardiace în cazul suspicionării unui IMA;
- Peptidele natriuretice (BNP, NT-proBNP) ajută la elucidarea provenienței dispneei, atunci când aceasta este neclară, întrucât sunt secretate predominant la nivel ventricular. O valoare care depășește 100 pg/ml pentru peptidul natriuretic de tip B sau 300 pg/ml pentru Pro-BNP N-terminal sugerează etiologia cardiacă, cu o valoare predictivă pozitivă în special când aceasta depășește 500 pg/ml pentru BNP. Valorile cuprinse între 100 și 500 pg/ml necesită totuși investigații suplimentare. De aceea, este necesară o atenție sporită în interpretarea valorilor peptidelor natriuretice, deoarece acestea pot crește și în cazul altor afecțiuni, în special la pacienții cu insuficiență renală.

e. **Radiografia pulmonară:** edemul interstițial se manifestă pe radiografia de torace prin apariția liniilor A sau B ale lui Kerley, îngroșarea scizurilor, manșonarea peribronhială și așa-numita „ceață perihilară”, desenul perihilar accentuat, voalarea câmpurilor pulmonare, cu modificări infiltrative în „aripi de fluture”. De asemenea se poate observa de multe ori un indice cardio-toracic crescut. Totuși, trebuie să se țină cont de faptul că modificările radiologice apar mai târziu după declanșarea EPA, după cum se poate vedea și în imaginile de mai jos.

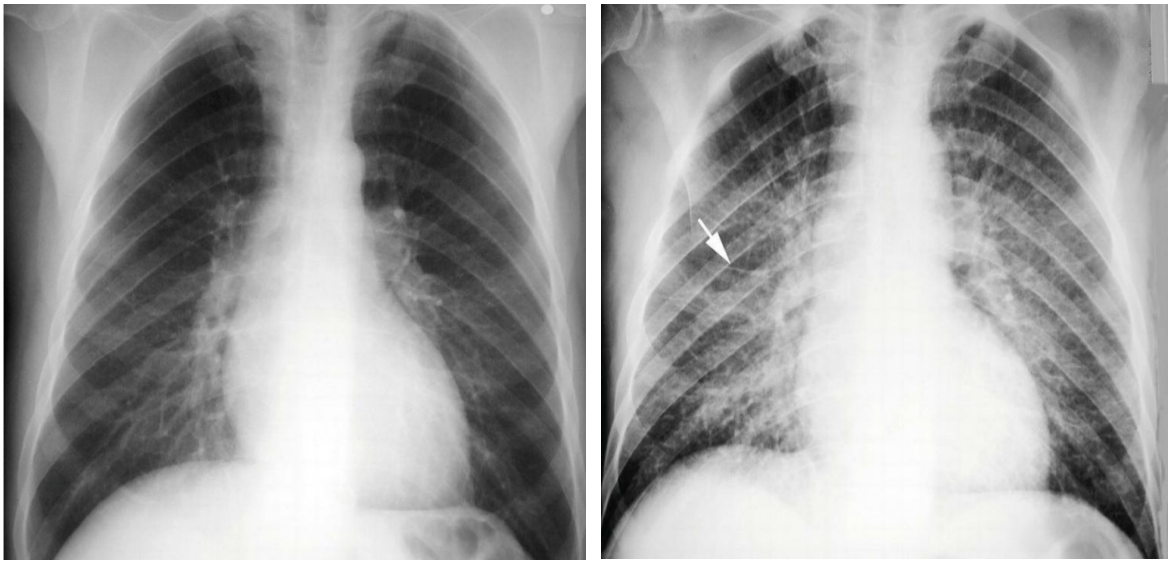


Figura 2a și 2b.
Se poate observa EPA cu liniile Kerley la un pacient cu stenoză aortică. Radiografia inițială (Figura 2a) este normală, iar la o ora după, apar liniile Kerley și infuzia rapidă de lichid interstițial (Figura 2b). Edemul subpleural face vizibilă îngroșarea scizurii orizontale (săgeată).

f. Pe **HRCT** la pacienții cu EPA se poate observa mai bine îngroșarea scizurilor (săgeată mare), a septurilor și apare îngroșarea peribronhială rezultată din acumularea lichidului peribronșic (săgeată mică).



g. **Ecocardiografia** – este o investigație care în momentul acut poate ajuta la orientarea etiologiei EPA cardiogen atunci când aceasta este incertă (o valvulopatie acută, disecție de aortă, pericardită, cardiomiopatie). Ecocardiografia are sensibilitate limitată în cazul disfuncției diastolice, astfel încât o examinare standart normală nu poate exclude un EPA cardiogen.

h. **Măsurarea presiunii din artera pulmonară** - este de folos în orientarea diagnosticului etiologiei cardiace sau non-cardiace a EPA. O presiune capilară blocată la o valoare de peste 25 mmHg la pacienții care anterior aveau valori normale sau o presiune peste 30 mmHg la pacienții care anterior o aveau deja modificată, sugerează cu o mare specificitate originea cardiacă a EPA. Dezavantajul metodei constă în faptul că este o manevră invazivă. Trebuie avut în vedere faptul că la pacienții cu SDRA, aproximativ 20% au o disfuncție a VS asociată. Cateterismul transpulmonar este indicat mai ales atunci când EPA este refractar la tratament.
i. **CatateriSmul cardiac sau coronarografia** – este de folos la pacienții cu sindrom coronarian acut.

8. Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul EPA cardiogen este în practică unul clinic. Anamneza, atunci cand este posibilă, examenul clinic, descoperirea factorilor precipitanți și investigațiile paraclinice ajută la orietarea clinicianului asupra etiologiei acestuia.

9. Diagnosticul diferențial

Diferențierea EPA cardiogen de cel necardiogen este importantă încă de la prezentarea pacientului. În tabelul următor se pot observa câteva caractere care le diferențiază (Tabelul 1).

Tabel 1. Diferențierea inițială a EPA cardiogen de EPA necardiogen.

EPA cardiogen	EPA necardiogen
Istoric	
Eveniment cardiac acut	Evenimentul cardiac este neobișnuit în antecedentele imediate, dar nu imposibil O altă situație decât cele descrise la etiologie
Examen clinic	
Semne de debit cardiac scăzut Extremități reci Cardiomegalie, galop S3 Distensie venoasă jugulară Raluri umede	Debid cardiac crescut Puls amplu Fără galop Fără distensie jugulară Raluri uscate Semne legate de boala de bază
Teste de laborator	
EKG: ischemie, infarct Enzimele cardiace pot fi crescute Rx CP: distribuție perihilară a opacităților PCP 18 > mmHg Șunt intrapulmonar mic Raport proteine lichid edem/serice < 0,5	EKG: de regulă normal Enzimele normale Rx CP: distribuție periferică a opacităților PCP < 18 mmHG Șunt intrapulmonar mare Raport proteine lichid edem/serice > 0,7

Pe lângă diferențierea edemului pulmonar cardiogen de cel necardiogen este importantă și deosebirea acestuia de altă patologie. Dintre cele mai importante sunt:

- Trombembolismul pulmonar masiv: dispneea severă este simptomul care aseamănă embolismul pulmonar de EPA, dar aceasta poate fi asociată împreună cu tahicardia, șocul cardiogen sau aritmii care pot crea inițial confuzie. Diferența constă în faptul că la ascultația pulmonară plămânul este curat, iar pacientul prezintă în general factori predispozanți pentru trombembolism pulmonar.

- Astmul sever: în fazele inițiale ale EPA, acesta poate fi confundat cu o criză de astm, mai ales cand există bronhospasm și dispnee severă. În astm există de obicei un istoric sugestiv, iar la ascultația pulmonară ralurile umede sunt absente. Radiografia pulmonară poate aduce beneficii în a le diferenția, în astm apărând o hipertransparență pulmonară. Peptidele natriuretice ajută de asemenea la stabilirea etiologiei. Dacă totuși diagnosticul este incert , nu se va administra morfină sau amine simpatomimetice, deoarece acestea au un efect constrictor sistemic și pot agrava criza de astm, ci se va administra Aminofilină și Nitrogrlicerină.

În esență este importantă diferențierea EPA de orice patologie în care pacientul poate prezenta dispnee severă, trahicardie, hipoxemie, etc.

10. <u>Complicații</u>

Majoritatea complicațiilor edemului pulmonar sunt de fapt complicațiile bolii de bază, cele mai întalnite fiind:

- Apariția aritmiilor (fibrilație atrială, fibrilație ventriculară, tahicardii ventriculare);
- Tromboembolismul (embolie pulmonară, accident vascular cerebral);
- Pericardită;
- Valvulopatiile;
- Șocul cardiogen;
- Tamponadă cardică;
- Sindromul Dressler;
- Decesul.

De asemenea hipoxia poate afecta grav oxigenarea organelor, cu consecințe grave mai ales la nivel cerebral. Dezechilibrele acido-bazice și hidroelectrolitice contribuie și ele la alterarea statusului pacientului și la o regresie mai dificilă a EPA.

11. <u>Tratament</u>

Pacienții cu EPA cardiogen trebuie internați într-o unitate de terapie intensivă. Tratamentul este unul de urgență, iar instituirea lui trebuie să înceapă încă de la primul contact al pacientului cu personalul medical (de la domiciliu, de pe secție, etc.) Este esențială monitorizarea electrocardiogramei, a frecvenței cardiace, a tensiunii arteriale, a saturației de oxigen, a diurezei. Este important ca pacientul să aibe un abord venos central sau periferic permeabil. Tratamentul constă atât în măsuri farmacologice, cât și non-farmacologice.

Obiectivele tratamentului:

- Scăderea presiunii capilare pulmonare;
- Reducerea întoarcerii venoase (scăderea presarcinii);
- Scăderea rezistenței la ejecția VS (postsarcina);
- Ameliorarea contractilității miocardului;
  Corectarea aritmiilor;
- Ameliorarea hematozei și corectarea insuficienței respiratorii acute;
- Combaterea anxietății, tahipneei și agitației psihomotorii;
- Eliminarea factorilor favorizanți.

11.1 Tratamentul non-farmacologic:

a. Poziția pacientului: aceasta este cu toracele ridicat și picioarele atârnânde, astfel pacientul poate respira mai ușor, poate expectora mai ușor și întoarcerea venoasă scade. Totuși, o atenție deosebită trebuie acordată pacientului aflat în șoc, pentru că o astfel de poziție poate duce la scăderea perfuziei cerebrale.
b. Oxigenoterapie: este obligatorie mai ales la scăderea PaO2 sub 70 mmHg. Creșterea oxigenării este importantă întrucât crește performanța cardiacă și scade anxietatea. Se

administrează oxigen 100% cu un debit continuu de 6-8 l/min, iar la pacienții cu BPOC 1-2 l/min.

c. Ventilația non-invazivă și intubația oro-traheală: la pacienții cu frecvență respiratorie peste 25/min și SaO2<90% este indicată ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă. Aceasta determină scăderea presarcinii, crește presiunea intratoracică, scade întoarcerea venoasă, astfel scăzând și postsarcina. Daca VNI devine insuficientă sau bonavul are contraindicație de VNI, atunci se apelează la intubația oro-traheală și venitilație mecanică cu presiune pozitivă, la care se folosește un amestec de oxigen (60%) și aer.

11.2 Tratament farmacologic:

a. **Diureticele** – au indicație la toți pacienții cu supraîncărcare volemică și necesită administrare intravenoasă. Excepțiile includ pacienții cu hipotensiune severă sau șoc cardiogen. O atenție deosebită trebuie acordată în momentul utilizării diureticelor și bolnavilor cu stenoză aortică și supraîncărcare volemică. Administrarea de diuretic ameliorează simptomele și ajută oxigenoterapia.
   Cele mai utilizate diuretice sunt cele de ansă care acționează atât prin scăderea volemiei și a presiunii capilare, cât și prin efectul venodilatator cu scăderea congestiei pulmonare, efect ce se instalează înaintea celui diuretic. Cel mai utilizat este Furosemidul fiole de 20 mg, cu doza recomandată de 20-60 mg iv. Alte diuretice de ansă sunt bumetanid 1 mg iv sau torsemid 10-20 mg iv. Administrarea dozelor se face și în funcție de pacient, astfel încât, dacă acesta folosea în mod curent diuretice de ansă, doza inițială trebuie să fie egală sau mai mare decât doza lui zilnică per os. Diureza apare maximum la 30 de minute postadministrare, iar dacă efectul dorit nu a fost obținut, se poate crește doza de diuretic, controlând permanent tensiunea arterială.
   Ca ajutor la potențarea efectului diureticului de ansă, se poate adăuga un diuretic tiazidic, tentându-se astfel dubla blocadă a nefronului, însă această recomandare este pusă sub semnul întrebării de unele studii.

b. **Opioidele** - Morfina și Petidina sunt ultilizate în mod curent. Ele ajută la regresia EPA, dar trebuie folosite cu atenție, deoarece pot determina depresie respiratorie. Morfina acționează central, inhibând centrul respirator, scade anxietatea pacientului și diminuă fluxul simpatic, efect venodilatator. Se administrază intravenos în doză de 2-4 mg în 3 minute, cu posibilitatea repetării la intervale de 5-15 minute. Morfina este contraindicată atunci cand nu se poate face diferența clară între EPA și astmul bronșic și totodată nu se administrează la pacienții comatoși, cei cu inundație alveolară, bronhoplegie, cu TAS sub 100 mmHg sau șoc, cei cu BPOC, în special cei cunoscuți anterior cu hipercapnie cronică.
   Petidina (Mialgin) are indicație în special în infarctul inferior și poate înlocui Morfina. Efectul este inferior morfinei, iar doza recomandată este de 25 mg iv.
   În cazul apariției efectelor adverse (depresie respiratorie, bradicardie, greață, hipotensiune) antidotul utilizat este Naloxonul (0,5 mg iv) sau Nalorfina.

c. **Vasodilatatoarele** – nitrații sunt cei mai utilizați vasodilatatori în EPA, cu un efect predominant asupra venelor decât asupra arterelor (Tabelul 2). La doze mari, ei reduc rezistența vasculară sistemică și postsarcina VS.
   Nitroglicerina este cea mai utilizată, dar nu se administrează în caz de șoc sau hipotensiune severă, iar dacă în timpul administrării tensiunea scade sub 100 mmHg, administrarea se oprește.
   Izosorbidul dinitrat poate fi o alternativă la nitroglicerină.
   Nitroprusiatul de sodiu se deosebește de nitroglicerină prin efectul vasodilatator egal între teritoriul venos și cel arterial. Efectul se instalează rapid și are o acțiune scurtă de aproximativ 10 minute. La acei pacienți care au o rezistență sistemică crescută, scăderea consecutivă a postsarcinii poate crește volumul-bătaie, dar fără a scădea presiunea

arterială, dar dacă această rezistență nu există, poate induce hipotensiune. Nitroprusiatul îmbunătățește fluxul coronarian și perfuzia miocardică, scade consumul de oxigen al miocardului. Metabolizarea nitroprusiatului duce la cianați, trebuind astfel să se aibă în vedere acest lucru pentru a nu induce o intoxicație cu cianați.

Tabel 2. Vasodilatatoare utilizate în EPA.

Agent vasodilatator	**Doză**	**Efecte adverse principale**	**Altele**
Nitroglicerină	Inițiere 10-20 μg/min, până la 200 μg/min	Hipotensiune, cefalee	Dezvoltă toleranță la uz continuu
Izosorbit dinitrat	Inițiere 1 mg/oră, până la 10 mg/oră	Hipotensiune, cefalee	Dezvoltă toleranță la uz continuu
Nitroprusiat	Inițiere 0,3 μg/kg/min, până la 5 μg/kg/min	Hipotensiune, toxicitate izocianat	Fotosensibil

d. **Digitalicele** – cel mai folosit este Digoxinul în bolusuri iv de 0,25-0,5 mg, până la 2 mg în 24 ore. Are efect inotrop pozitiv și dromotrop negativ și este indicat mai ales la pacienții cu fibrilație atrială sau flutter. La bolnavii cu stenoză mitrală și aflați în ritm sinual nu este recomandată administrarea digitalicelor. Mereu la aceste preparate trebuie avută în vedere posibilitatea unei toxicități digitalice.
e. **Dopamina și Dobutamina** – au efecte inotrop pozitiv și se utilizează la pacienții cu disfuncție sistolică a VS la care starea nu s-a ameliorat după administrarea celorlalți agenți terapeutici și mai ales la cei aflați în șoc sau cu hipotensiune sau în EPA din cadrul IMA. Dopamina stimulează receptorii β1 la doze 3-10 μg/kgc/min și la doze de peste 10 stimulează receptorii α. Dobutamina se administrează în doze de 2,5-20 μg/kgc/min.
f. **Peptidul natriuretic B uman recombinat** (niseretide) – această clasă este recomandată pacienților cu insuficiență cardiacă severă și care rămân simptomatici (presistă dispneea) după tratamentul diuretic, prezentând încă semne de supraîncărcare volemică.
g. **Aminofilina** – ultilizată la pacienții cu bronhospasm, dar folosită cu limitări din cauza efectelor adverse (aritmii, crește consumul de oxigen al miocardului). Doza recomandată este de 3-5 mg/kgc în 10 minute.

Pe lângă toate metodele teraputice amintite anterior se mai poate aminti ultrafiltarea, care ajută la îndepărtarea excesului de fluide sau unele tipuri de device-uri (balonul de contrapulsație aortică, ventricular assist device), care în practica curentă nu sunt mult folosite.

În cazul edemului pulmonar acut apărut în urma unor patologii certe (EPA hipertensiv, EPA din cadrul IMA, EPA declanșat de aritmii, de valvulopatii, etc.), pe lângă tratamentul EPA, trebuie aplicat și tratamentul specific acelei boli precum: tratarea infarctului miocardic, a hipertensiunii, a aritmiei, valvulopatiei, etc.

12. Evoluție și prognostic

Evoluția unui pacient cu EPA depinde în mare parte de cauza declanșatoare a edemului pulmonar, dar și de promtitudinea începerii tratamentului acestuia. De multe ori regresia este dificilă în ciuda terapiei, astfel că mulți dintre pacienți au o evoluție nefavorabilă.

Prognosticul pe termen lung al unui bolnav care a suferit un episod de EPA, depinde în mare măsură tot de patologia de fond și a bolilor asociate precum: diabet zaharat, boală cronică renală, ș.a. La acești pacienți prognosticul pe termen lung este mai rezervat.

De reținut este faptul că edemul pulmonar reprezintă o urgență medicală majoră, care necesită internare într-o secție de terapie intensivă și instituirea tratamentului precoce, tratament fără de care viața pacientului este în pericol.

Bibliografie selectivă:

1. Dorobanțu M, Bădilă E. – Edemul pulmonar acut cardiogen în „Pneumologie” sub redacția Miron Alexandru Bogdan, Editura Universitară Carol Davila, 2008, capitolul, 40 pg. 410-426.
2. Dorobanțu M, Deaconu A. – Insuficiența cardiacă acută în „Urgențe medicale” sub redacția Maria Dorobanțu, Editura Medicală 2017, capitolul II.4, pg 324-345.
3. Braunwald E., Zipes D., Libby P., Bonow R.O. –„Braunwald`s Heart Disease”. A Text book of Cardiovascular Medicine, 7th edition, Elsevier Saunders, 2005, chapter 22, 555-560.
4. Bartoș D, Bădilă E. – Edemul pulmonar acut în „Compendiu de boli cardiovasculare”, Ediția II-a, sub redacția Maria Dorobanțu. Editura Universitară Carol Davila, 2004, capitolul XVIII, pg. 502-512.
5. Gherasim L., Pârvu V. – Edemul pulmonar acut în „Medicina internă”, vol 2. Bolile cardio-vasculare și metabolice, Editura Medicală, București 1999, capitolul IV, 201-222.
6. Silver MA, Maisel A, Yahncy CW et al. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular disease. Congest Heart fail 2004; 10: suppl 3:1-30.
7. Masip J, Roque, M, Sanchez B. et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systemic review and meta-analysis. JAMA 2005. 294:3124.
8. Colucci, WS, Treatment of acute decompensated heart failure. Up to Date, versiunea 15.1, 2007.
9. Konstam, MA, Czerska, B., Bohm, M, et al. Continuous aortic flow augumentation: a pilot study of hemodynamic decompensated heart failure. Circulation 2005; 112:3107.
10. Bart BA, Boyle, A, Bank, AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46:2043.
11. Chioncel O, Collins S., Ambrosy A, et al. – Pulmonary Oedema – Therapeutic targets, Card Fail Rev. 2015. 1(1): 38–45.
12. Ghidul ESC de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace acute și cronice 2016. Grupul de Lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Insuficienței Cardiace Acute și Cronice 2016 al Societății Europene de Cardiologie. Elaborat în colaborare cu Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA) a ESC, capitolul 11, Insuficința cardiac acută.
13. W. Richard Webb, Charles B. Higinis, Thoracic Imaging, Pulmonary and Cardiovascular Radiology, third edition, Wolters Kluwer, SECTION THREE Diffuse and Multifocal Lung Diseases – ch. 11 Pulmonary Edema, the Acute Respiratory Distress Syndrome, and Radiology in the Intensive Care Unit, pg 1156-1164.
14. https://atimures.ro/wp-content/uploads/2012/09/Judith-Kovacs-EPA.pdf

34. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Nicoleta Bertici

1. Definiție

Hipertensiunea pulmonară (HTP) s-a definit clasic printr-o presiune medie în artera pulmonară (PAPm) > 25 mmHg în repaus sau > 30 mm Hg la efort, secundară unui grup de boli caracterizate prin creşterea progresivă a rezistenţei vasculare pulmonare (RVP), determinând insuficienţă cardiacă dreaptă şi moarte prematură.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) este un sindrom funcțional plurietiologic, definit prin creșterea PAPm > 25 mmHg, asociat cu o presiune capilară blocată (PCB) ≤ 15mmHg și RVP > 3 uWood.

Ultima reevaluare a acestei definiții a fost efectuată recent (în 2019, în urma studiilor din ultimii ani) și recomandă scăderea pragului la mPAP >20 mmHg, cu păstrarea celorlate criterii.

2. Epidemiologie

Hipertensiunea pulmonară are o incidență estimată între 25 -59 cazuri/milion, dar sunt puține țări care dispun de date sau registre care monitorizează această boală. Cele mai frecvente forme de HTP sunt cele postcapilare asociate/secundare bolilor cordului stâng, în special valvulopatiilor (circa 70 - 75%), iar diagnosticarea și tratarea acestora este evident în sfera cardiologilor.

Urmează ca și frecvență HTP din bolile cronice pulmonare (15%) și de cauză tromboembolică (între 3 - 5%). Incidența HTAP (arterială) primitivă este redusă, fiind raportate 1-2 cazuri/milion, iar în formele familiale incidența crește la 6-12%. În colagenoze incidența HTAP este mai mare, atingând 10% în Franța (cu creștere la 30-50% în sclerodermie și peste 50% în sindromul CREST). HTAP ascociată cu boli cardiace congenitale este de 5-10 %. În hipoxia de altitudine apare la 5% (între 3000-5000 metri) și la 27% (altitudine de 4500-5000 metri). HTAP în ciroză/hipertensiunea portală apare la 0,7-3,1%, iar la cei cu HIV între 0,1-0,6% incidență.

3. Etiopatogenie

În ultima decadă s-au înregistrat progrese remarcabile în înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a bolii, în procesul diagnostic şi în tratamentul HTAP. Identificarea de mutaţii în receptorul proteinei morfogenetice osoase ($BMPR_2$) la majoritatea cazurilor de HTAP familială a constituit un mare pas în elucidarea mecanismelor patogenice a HTAP. Au fost descrise o varietate de anomalii celulare în vascularizaţia pulmonară. Aceste modificări includ disfuncţia endotelială pulmonară, caracterizată prin alterarea sintezei oxidului nitric, tromboxanului A_2, prostaciclinei şi endotelinei, disfuncţia canalelor de potasiu, alterarea expresiei transportorului de serotonină în celulele musculare netede şi creşterea matricei extracelulare în adventice.

Tabel 1. Valorile normale ale parametrilor hemodinamici la nivelul circulației pulmonare.

Variabila	**Valoarea medie**	**Limitele normalului**
Debitul cardiac (l/min)	6,4	4,4 - 8,4
PAP sistolică (mmHg)	19	13 - 26
PAP diastolică (mmHg)	10	6 - 16
PAP medie (mmHg)	13	7 - 19
PAP blocată (mmHg)	9	5 - 13
PCP (mmHg)	10	8 - 12
PAD (mmHg)	5	1 - 9
RVP (dyne.sec.cm2)	55 /1 unități Wood	11 - 99
PAS medie (mmHg)	91	71 - 110

Particularități ale HTAP:

- Suspiciunea de diagnostic în HTAP este limitată de: relativa non-specificitate a simptomelor cardio-pulmonare;
- Este o boală rară, puțin cunoscută, cu statut orfan/interdisciplinară (pneumolog, cardiolog, reumatolog etc) și cu posibilități limitate de tratament;
- Intervalul mare de timp de la primul simptom până la stabilirea diagnosticului: durata medie este 2,03 ± 4,9 ani (după Peacock);
- Speranța de viață este cuprinsă între 6 luni și 4,5 ani în absența tratamentului specific!!!

Principalii factori de risc pentru HTP sunt prezentați în Tabelul 2.

Tabel 2**.** Factorii de risc şi condiţiile asociate, clasificate conform nivelurilor de evidenţă.

Factori de risc	**1.1 Definit**	**1.2.Foarte probabil**	**1.3. Posibil**	**1.4. Puţin probabil**
1. Medicamente şi toxice	Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Ulei de rapiţă	Amfetamine L-triptofan	Meta-amfetamine Cocaină Agenţi chimioterapeutici	Antidepresive Contraceptive orale Terapie estrogenică Fumatul
2. Condiţii medicale şi demografice	Genul feminin		Sarcina HTA	
3. Boli	Infecţia HIV	Hipertensiunea portala/hepatopatii Boli de ţesut conjunctiv Şunturi cardiace congenitale sistemico-pulmonare	Boli tiroidiene Condiţii hematologice Asplenia secundară splenectomiei chirurgicale β- talasemie Siclemii Boli cronice mieloproliferative Boli rare genetice sau metabolice Gliogenoza tip 1a (boala Von Gierke) Boala Gaucher Telangiectazia hemoragică ereditară (Osler-Weber-Rendu)	

4. **<u>Clasificarea HTP</u>** se face dupa criterii multiple (clinice, etiopatogenice, anatomopatologice, funcționale, hemodinamice – Tabelul 3).

Tabel 3. Clasificarea HTP.

Clasificarea HTP		
Clinică	1. HTP primară (prin excluderea tuturor cauzelor de HTP secundară). 2. HTP secundară, în prezenţa unor factori de risc sau cauzatori.	
Etiologică	Evian (1998), Venice (2003), Dana Point (2008), Nice (Tabelul 5).	
Funcțională	Clasificarea OMS NYHA I-IV (Tabelul 4).	
Hemodinamică	Precapilară • PAPs >25mmHg, • PCB ≤ 15mmHg • Debit pulmonar scăzut sau normal • RVP >3 U Wood Precapilară hiperkinetică • PAPs > 25mmHg, • PCB ≤ 15mmHg • Debit pulmonar crescut • RVP < 2 U Wood Postcapilară • PAPs >25mmHg, • PCB > 15mmHg • Debit pulmonar scăzut Pasivă - RVP < 2 U Wood Reactivă - RVP > 2 U Wood Mixtă ± Hiperkinetică • PAPs >25mmHg, • PCB > 15mmHg • Debit pulmonar crescut • RVP < 2 U Wood	HTP arterială primitive, Bolile pulmonare cronice /hipoxice, Tromboembolism pulmonar, Sarcoidoză, histiocitoză. Șunturile cardiace congenitale, Hipertensiunea portală. Bolile cordului stâng. Bolile cordului stâng, Hipertiroidism.
După severitatea HTP	• Ușoară 24-40 mmHg; • Medie 41-55 mmHg; • Severă > 55mmHg;	
Anatomopatologică	• Arteriopatie pulmonară; • Venopatie ocluzivă ; • Microvasculopatie ; • Neclasificabile .	

Tabel 4. Clasificarea NYHA/OMS a statusului funcţional al pacienţilor cu HTP.

Clasa	Descriere
NYHA I	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară la care nu există o limitare a capacităţii de efort; activitatea fizică obişnuită nu determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă.
NYHA II	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare uşoară a capacităţii de efort; nu există simptomatologie.
NYHA III	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare marcată a capacităţii de efort; nu există simptomatologie.
NYHA IV	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară care nu sunt capabili să efectueze activitate fizică şi care pot avea semne de insuficienţă cardiacă dreaptă în repaus, dispneea şi/sau fatigabilitatea pot să fie prezente în repaus şi aceste simptome sunt crescute de orice activitate fizică.

Clasificarea etiopatogenică actuală reprezintă un consens între noţiunile fiziopatologice cunoscute şi diferenţele sau similarităţile clinice, terapeutice în cadrul HTP (Tabelul 5).

Tabel 5. Clasificarea HTP Nice 2018.

1.Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) 1.1. Idiopatică 1.2. Familială 1.3. Indusă de medicamente şi toxine 1.4. Asociată cu: 1.4.1. Boli de ţesut conjunctiv 1.4.2. Infecţie HIV 1.4.3. Hipertensiune portală 1.4.4. Boli cardiace congenitale 1.4.5. Schisostomiaza 1.5 Hipertensiunea arterială pulmonară cu răspuns bun/de durată la blocanţii de calciu 1.6 Boală pulmonară veno-ocluzivă şi/sau hemangiomatoză capilară pulmonară 1.7 Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
2. Hipertensiune pulmonară asociată cu bolile cordului stâng 2.1. HTP datorată insuficienţei cardiace stângi cu fracţie de ejecţie păstrată 2.2. HTP datorată insuficienţei cardiace stângi cu fracţie de ejecţie scăzută 2.3. Boli ale valvelor inimii 2.4 Condiţii cardiovasculare congenitale sau dobândite asociate cu HTP postcapilară
3. Hipertensiune pulmonară datorată bolilor pulmonare şi/sau hipoxiei 3.1. Boală pulmonară cronică obstructivă 3.2. Boală interstiţială pulmonară 3.3. Alte boli pulmonare cu patern mixt obstructiv şi restrictiv 3.4. Tulburări respiratorii în timpul somnului 3.5. Hipoxia fără afectare pulmonară 3.6. Anomalii de dezvoltare
4. Hipertensiune pulmonară datorată obstrucţiei arterelor pulmonare 4.1 Tromboembolism pulmonar cronic 4.2 Asociată altor obstrucţii vasculare pulmonare
5. Hipertensiune pulmonară cu mecanisme neclare şi/sau multifactoriale 5.1. Afecţiuni hematologice 5.2. Afecţiuni sistemice şi metabolice (sarcoidoză, histiocitoză, limfangiomielomatoză, neurofibromatoze, vasculite) 5.3. Altele 5.4 Malformaţii cardiace congenitale complexe

Tabel 5.1. Definiția răspunsului pozitiv acut și bun pe termen lung (de lungă durată).

Test acut de vasoreactivitate/ dilație la pacienţtii cu HTAP idiopatică, ereditară sau drog-indusă	Reducerea mPAP ≥10 mmHg până la o valoare absolută maximă a mPAP ≤ 40 mmHg
	Debit cardiac crescut sau nemodificat
Răspuns bun/de durată la blocanții de calciu	Menţinerea în clasa funcţională NYHA I/II
	Ameliorare hemodinamică susținută (aceeași sau mai bună decât la testul acut) după cel puțin un an de tratament exclusiv cu blocant de calciu
Oxidul nitric (NO:10–20 ppm) este recomandat pentru testul de vasoreactivitate, dar pot fi utilizate ca alternative și epoprostenol sau adenozină i.v. sau iloprost inhalator.	

5. **<u>Tablou clinic</u>**

Pacienții cu HTAP pot să nu prezinte niciun semn obiectiv, dar cel mai adesea prezintă semne nespecifice date de HTAP, insuficiența cardiacă dreaptă, bolile asociate/cauzatoare de HTAP (Tabelul 6).

Tabel 6. Semnele și simptomele clinice întâlnite în HTAP.

Anamnestic	**Examen obiectiv**
• Dispneea - 98% • Astenie, fatigabilitate - 73% • Durerea toracică – 47% • Sincopa - 41% • Edeme – 37% • Palpitații – 33% • Tusea uscată • Hemoptizia • Fenomenul Raynaud • Răguseală (prin compresiunea nervului laringeu de către AP) • Moartea subită	• Cianoza • Hipocratismul digital • Jugulare dilatate, pulsatile • Pulsații parasternale stângi și/sau subxifoidiene • Edeme gambiere • ±Semne ale bolii cauzatoare!!! Stetacustica cardiacă: • Accentuarea componentei pulmonare a zgomotului doi (P2), cu transmiterea P2 la apexul cardiac • Regurgitare tricuspidiană • Galop presistolic de VD, galop protodiastolic de VD • Clic pulmonar și suflu Graham-Steel (regurgitare pulmonară funcțională)

Tabel 7. Investigații recomandate/necesare stabilirii diagnosticului de HTAP.

Investigații paraclinice	**Investigații biologice**
• ECG • Ecocardiografie • Probe funcționale respiratorii, DL_{CO} • Radiografie torace • CT de înaltă rezoluție + SDC • Angiografie pulmonară • Scintigrafie ventilație-perfuzie • Polisomnografie • Ecografie abdominală • Test de 6 minute mers • Testare cardiopulmonară la efort • Cateterism cardiac drept + test vasodilatator • Rezonanță magnetică cardiacă • Gazometrie sangvină	• Hemoleucograma • Probe hepatice, renale, glicemie • Test HIV • AgHBs, Anticorpi antiVHC • VSH, proteina C reactivă, factor reumatoid, celule lupice • Profil ANA, Ac antinucleari, Ac anti-SCL-70, Ac anti centromer, ANCA etc • D-dimeri, TS, TC, factori de coagulare • Trombofilii (Ac antifosfolipidici) • TSH, hormoni tiroidieni, Ac antitiroidieni • Peptid natriuretric (BNP/ NT-proBNP), TroponinaT

6. Diagnostic diferențial

Diagnosticul este dificil de stabilit în HTAP pentru că simptomatologia este nespecifică/absentă și superpozabilă altor boli mai frecvent întâlnite și mult mai cunoscute. Principalele patologii care trebuie să fie excluse în asemenea situații sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabel 8. Diagnosticul diferențial în cazul HTP.

Simptom	**Boală**	**Caracteristici / Investigații**
Dispneea	Astm bronșic	dispnee acută expiratorie, wheezing, raluri bronșice, teren atopic / spirometrie, teste alergologice
	BPOC	tuse ± expectorație, dispnee expiratorie progresivă, emfizem, fumatori peste 40 ani / spirometrie, Rx, CT torace
	Fibroză interstițială difuză	dispnee inspiratorie progresivă, raluri crepitante fixe / CT, DL_{CO}
	Sindrom de apnee în somn	somnolență, tulburări de concentrare și memorie, obezitate / somnografie
	Insuficiența cardiacă Valvulopatie mitrală/aortă Pericardită	dispnee inspiratorie și de decubit, edeme gambiere, sufluri cardiac / ECG, Ecocord
	Tromboembolismul pulmonar	dispnee brusc instalată, durere toracică, hemoptizie / Angio CT, D-dimerii
	Anemie	paloare, astenie / hemoleucograma, sideremie
	Tulburare anxioasă	tulburare de comportament, agitație psihică, depresie
	Hipertiroidie	gușă, tremor, agitație / hormoni tiroidieni, Eco
Sincopa	Patologie cerebrală	cefalee, tulburări nervoase / CT cerebral, RMN
	Tulburare de ritm cardiac	palpitații, anxietate / ECG, monitorizare Holter
	Epilepsie	convulsii / EEG, CT cerebral
	Sindroame metabolice (hipoglicemie etc)	tremor, transpirații / glicemie, gazometrie
Hemoptizia	Neoplasm bronho-pulmonar	tuse ± expectorație, dispnee progresivă, dureri toracice / bronhoscopie, CT
	Tuberculoză	astenie, pierdere ponderală, tuse / Rx, CT torace, spute BK
	Trombofilii	sângerări multiple, echimoze / hemoleucograma, puncție os
	Ciroza hepatică	hepato-splenomegalie, ascită / ecografie, markeri virusali
	Tromboembolismul pulmonar	Vezi mai sus!
Durerea toracică	Neoplazii	dureri, edeme / CT, RMN, scintigrafie os, bronhoscopie
	Colagenoze Nevralgii intercostale	dureri, artralgii, febră / radiografii, profil ANCA, factor reumatoid, proteina C reactivă
	Pleurezie	junghi toracic, dispnee inspiratorie, matitate, murmur abolit / Rx, CT, puncție pleurală
	Ulcer, gastrita cronică, reflux gastro-esofagian	pirozis, scădere ponderală / gastroscopie

7. **Evoluția HTAP** este dictată de severitatea și etiologia bolii, vârsta pacientului, patologia asociată/complicații, corectitudinea/complexitatea tratamentului, suportul psihosocial.

Tratamentul specific modern a ameliorat mult evoluția bolii și supraviețuirea (reducerea mortalității cu 43% conform unei metaanalize în intervalul 1990-2008). Cele mai bune rezultate s-au raportat în HTAP primitivă și în cea asociată shunturilor congenitale cardiace. Prognosticul cel mai prost îl are HTAP asocită colagenozelor și fibrozelor interstițiale difuze. Principalii factori predictivi ai prognosticului în HTAP sunt redați în Tabelul 9.

Tabel 9. Factori de prognostic în evoluția HTAP.

Determinanți prognostic (Estimare mortalitate la 1 an)	**Risc scăzut (<5%)**	**Risc intermediar (5%-10%)**	**Risc crescut (>10%)**
Semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă	Absente	Absente	Prezente
Progresia simptomelor	Nu	Lentă	Rapidă
Sincopă	Nu	Ocazională	Repetată
Clasa funcțională NYHA	I, II	III	IV
Test 6 minute mers	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Nivel plasmatic NT-proBNP	NT-proBNP < 300 ng/L BNP < 50 ng/L	NT-proBNP 300-1400 ng/L BNP 50-300 ng/L	NT-proBNP >1400 ng/L BNP >300 ng/L
Hemodinamic	RAP <8 mm Hg Cl ≥2.5 /min/m^2 SvO_2 >65%	RAP 8-14 mm Hg Cl 2.0-2.4 /min/m^2 SvO_2 60%-65%	RAP >14 mm Hg Cl < 2.0 L/min/m^2 SvO_2 < 60%
Echocardiografic	RA area <18 cm^2 Fără pericardită	RA area 18-26 cm^2 Fără/cu minimă pericardită	RA area >26 cm^2 Pericardită
Testare cardiopulmonară la efort	Consum VO_2 >15 mL/min/kg (>65% prezis) $EqCO_2$ s < 36	Consum VO_2 11-15 mL/min/kg (35%-65% prezis) $EqCO_2$ 36-44.9	Consum VO_2 < 11 mL/min/kg (<35% prezis) $EqCO_2$ ≥ 45

8. **Tratament**

8.1 Măsuri generale

Acestea vizează strategii de viață ce limitează impactul negativ al HTP asupra pacienţilor.

a. **Activitatea fizică** – poate avea un impact negativ asupra evoluţiei HTP dacă induce simptome potențial periculoase ca dispneea severă, sincopa sau durerea toracică. Totuși activitatea fizică trebuie menţinută la un nivel asimptomatic pentru a menţine condiţia adecvată a musculaturii scheletice. Activitatea fizică după mese şi la temperaturi extreme trebuie evitată. Ajustarea adecvată a activităţii fizice zilnice poate să îmbunătăţească calitatea vieţii şi să reducă frecvenţa simptomelor.

b. **Călătoriile şi altitudinea**. Hipoxia poate să agraveze vasoconsticţia pulmonară şi este recomandat să se evite expunerea la hipoxia hipobarică care apare la altitudini între 1500 și 2000 m. Aeronavele comerciale sunt presurizate la o altitudine echivalentă între 1600 – 2500 m, motiv pentru care este recomandată terapia cu oxigen suplimentar la pacienții cu HTP.

c. **Prevenirea infecţiilor.** Pacienţii cu HTP sunt susceptibili la dezvoltarea pneumoniei care este cauza de deces în 7% din cazuri. Infecţiile pulmonare sunt prost tolerate, motiv pentru care trebuie recunoscute şi tratate prompt. Se recomandă vaccinarea antigripală şi antipneumococică.
d. **Sarcina, terapia anticoncepţională şi terapia cu estrogeni postmenopauză.** Sarcina şi naşterea la pacientele cu HTP induce un risc crescut de deteriorare şi deces, motiv pentru care se recomandă folosirea unei metode anticoncepţionale adecvate la pacientele fertile cu HTP. Nu există un acord între specialişti privind modalitatea optimă a terapiei anticoncepţionale. Terapia contraceptivă hormonală este marcată de o creştere îngrijorătoare a activităţii procoagulante. Totuşi sunt disponibile tratamente hormonale cu un nivel scăzut de estrogeni şi tratamentul concomitent cu anticoagulante orale poate să limiteze riscul asociat acestor agenţi. Unii experţi recomandă folosirea preparatelor fără estrogeni sau sterilizarea chirurgicală sau mijloacele de barieră.
e. **Nivelul hemoglobinei.** Pacienţii cu HTP sunt foarte sensibili la scăderea nivelului hemoglobinei. Orice grad de anemie uşoară trebuie să fie prompt tratată. Pe de altă parte, pacienţii cu hipoxie cronică cum ar fi cei cu şunturi dreapta-stânga, tind să dezvolte eritrocitoză însoţită de creşterea nivelului hematocritului. În aceste circumstanţe, flebotomiile sunt indicate dacă hematocritul este peste 55% în cazul pacienţilor simptomatici (dureri de cap, confuzie), pentru a reduce efectele adverse ale hipervâscozităţii.
f. **Medicaţii concomitente.** Este necesar a se evita medicamentele care interferă cu medicaţia anticoagulantă sau care cresc riscul sângerărilor gastro-intestinale.
g. **Asistenţa psihologică.** Pacienţii cu HTP aveau conform studiilor o speranţă medie de viaţă de 40 de ani, cu o limitare evidentă a capacităţii de efort, motiv pentru care este influenţat considerabil stilul lor de viaţă. În plus, informaţii privind severitatea bolii pot fi obţinute din multiple surse non-profesionale. Din acest motiv mulţi pacienţi cu HTP sunt afectaţi de grade variate de anxietate şi/sau depresie, cu alterarea calităţii vieţii. Grupurile de suport pentru pacienţi şi familiile lor sunt folositoare pentru a creşte înţelegerea şi acceptarea unor astfel de condiţii.
h. **Intervenţiile chirurgicale**. Chiar dacă studiile referitoare la chirurgia planificată nu există, este de aşteptat ca riscul chirurgical să fie ridicat la această categorie de pacienţi. În plus, riscul creşte în funcţie de clasa funcţională NYHA şi în cazul chirurgiei toracice şi abdominale. Nu este clar ce tip de anestezie este recomandată, dar probabil că anestezia epidurală este mai bine tolerată decât anestezia generală. Anestezia generală ar trebui efectuată de anestezişti cu experienţă, cu suportul unui expert în HTP care să decidă tratamentul cel mai eficient în cazul apariţiei de complicaţii.

8.2 Tratamentul farmacologic convenţional

a. Tratamentul anticoagulant oral

Raţiunea utilizării tratamentului anticoagulant oral pentru tratamentul pacienţilor cu HTP are la bază prezenţa factorilor de risc tradiţionali pentru trombembolismul venos ca: insuficienţa cardiacă, stilul de viaţă sedentar precum şi evidenţierea predispoziţiei pentru trombofilie şi a modificărilor trombotice în microcirculaţia pulmonară şi în arterele elastice pulmonare. Riscul de hemoragie gastro-intestinală este mai mare la pacienţii cu HTP asociată cu boli ale ţesutului conjunctiv. Pacienţii cu HTP asociată cu boli cardiace congenitale cu şunt intracardiac au un risc crescut de hemoptizie, precum şi de embolii paroxistice pulmonare şi tromboze de vene cerebrale. Pacienţii cu hipertensiune porto-pulmonară au un risc crescut de hemoragii gastro-intestinale datorită prezenţei varicelor şi a trombocitopeniei.

b. Diuretice

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă dreaptă decompensată fac retenţie de fluide, care creşte presiunea venoasă centrală, produce congestia organelor abdominale, edeme periferice şi, în cazuri

avansate, ascită. Tratamentul adecvat diuretic în cazul insuficienţei cardiace drepte adduce beneficii evidente simptomatice şi clinice la pacienţii cu HTP, chiar dacă încă lipsesc trialurile clinice randomizate în acest sens. Lipsa trialurilor cu clase specifice de diuretice la pacienţii cu HTP, precum şi variabilitatea individuală a răspunsului lasă alegerea tipului şi dozei adecvate de diuretic la latitudinea clinicianului, în funcţie de experienţa acestuia. Electroliţii serici precum şi funcţia renală trebuie monitorizate în cazul terapiei diuretice la aceşti pacienţi.

c. Oxigenoterapia de lungă durată

Nu există date consistente referitoare la efectul pe termen lung al terapiei cu oxigen la pacienţii cu HTP. Deşi a fost observată o ameliorare a nivelelor presionale pulmonare prin suplimentarea cu O_2 în cantităţi reduse la pacienţii cu HTP, acest lucru nu a fost confirmat prin studii controlate. Totuşi, este general acceptat faptul că saturaţia O_2 trebuie menţinută în permanenţă la valori mai mari de 90%. Controverse şi mai mari sunt legate de utilizarea O_2 în cazul HTP asociată cu şunt cardiac. De fapt, într-un studiu controlat la pacienţii cu sindrom Eisenmenger, s-a demonstrat că terapia nocturnă cu O_2 nu are nici un efect pe parametrii hematologici, calitatea vieţii sau supravieţuire.

d. Digitala şi dobutamina

Deoarece scăderea contractilităţii miocardice pare să fie unul din evenimentele primare în progresia insuficienţei cardiace drepte, au fost luaţi în calcul agenţii inotropi pentru tratamentul acestei condiţii. Administrarea pe perioade scurte de digoxina i.v. în HTPI produce o creştere modestă a debitului cardiac, însoţită de scăderea semnificativă a nivelului de catecolamine serice; totuşi nu există dovezi ale beneficiului utilizării pe termen lung. Utilizarea digoxinei la pacienţii cu HTP se bazează în primul rând pe judecata clinicianului şi mai puţin pe dovezi ştiinţifice ale eficacităţii. Digitala poate fi utilizată în rarele cazuri de HTP cu fibrilaţie atrială sau flutter atrial, pentru a controla frecvenţa ventriculară. Digoxina a fost utilizată la 18-53% din pacienţii HTP înrolaţi în trialuri clinice randomizate recente.

Pacienţii cu HTP în stadii terminale sunt trataţi cu dobutamină i.v. în cele mai multe centre specializate. Cel mai adesea acest tratament are ca rezultat o ameliorare clinică care persistă pentru o perioada variabilă de timp, la fel ca în cazul insuficienţei cardiace.

e. Blocante ale canalelor de calciu (BCC)

10-15% din HTPI îndeplinesc criteriile pentru răspuns acut pozitiv vasoreactiv şi doar jumătate din aceştia vor avea beneficiu clinic şi hemodinamic prin terapia de durată cu BCC. Dozele de BCC dovedite a fi eficiente în HTPI sunt relativ mari (ex. 120-240 mg/zi pentru nifedipina şi 240-720 mg/zi pentru diltiazem). Este indicat ca în cazul pacienţilor vasoreactivi să se înceapă cu doze reduse (ex. 30 mg nifedipina SR de 2 ori/zi sau 60 mg de diltiazem de 3 ori/zi), şi să se crească dozele progresiv în săptămânile următoare până la nivelele maximale tolerate. Factorii limitanţi pentru creşterea dozelor sunt reprezentaţi de hipotensiunea sistemică şi de edemele membrelor inferioare. În unele cazuri, asocirea digoxinei şi/sau diureticelor poate reduce din efectele adverse ale BCC.

8.3 Tratamentul farmacologic specific

Numeroase clase terapeutice noi au fost descoperite şi confirmate de trialuri clinice în ultimii 10-15 ani, în special în tratamentul HTAP – grupa 1 din clasificarea Dana Point 2008 (formele primitive, familiale şi în cele asociate colagenozelor, bolilor cardiace congenitale şi infecţiei cu HIV). Există multe date care susţin lărgirea indicaţiei de administrare a acestora şi în celelalte etiologii de HTP (TEP, BPOC, fibroze etc), dar deocamdată nu sunt documentate suficient. Deasemenea, sunt în dezvoltare noi molecule (cicletanine, inhibitori de tirozin kinază, oxid nitric, terapie regenerativă cu celule stem etc).

a. Antagonişti ai receptorilor de endotelină 1 (ERA)

Endotelina-1 (ET-1), peptid produs de celulele endoteliului vascular, are proprietăţi vasoconstrictoare puternice şi de proliferare a fibrelor musculare. ET-1 se leagă de 2 tipuri de receptori (A şi B): receptorii ET_A se găsesc în celulele muscular netede, în timp ce receptorii ET_B sunt localizaţi atât în celulele endoteliale, cât şi în celulele musculare netede. Activarea receptorilor ET_A şi ET_B în celulele musculare netede mediază efectele vasoconstrictoare şi mitogene ale ET-1. Stimularea receptorilor endoteliali ET_B promovează clearance-ul ET-1 şi activarea eliberării de NO şi prostaciclină. Mai mulţi ERA au fost testaţi în trialuri randomizate placebo-controlate: bosentan, ambrisentan, sitaxsentan, macitentan .

- **Bosentan** – este un antagonist activ al receptorilor ET_A şi ET_B şi reprezintă prima moleculă sintetizată din această clasă de medicamente. Are efecte multiple, precum îmbunătăţirea capacităţii la efort, a clasei funcţionale, a variabilelor hemodinamice şi ecocardiografice Doppler şi rărirea episoadelor de agravare clinică. Doza ţintă terapeutică recomandată este de 125 mg x 2/zi. La 10% dintre pacienţi s-a raportat creşterea transaminazelor hepatice, cel mai probabil prin competiţia dependentă de doză între bosentan şi metaboliţii săi cu excreţie biliară, rezultând retenţia sărurilor biliare, cu efect citotoxic asupra hepatocitelor. De aceea se recomandă monitorizarea funcţiei hepatice lunar şi la 3-6 luni, valorile hemoglobinei şi hematocritului (se poate asocia cu anemie). Retenţia de fluide şi edemele membrelor inferioare au fost, de asemenea, raportate la pacienţii trataţi cu bosentan. Generaţii mai noi de ERA, cum sunt sitaxentan, ambrisentan, macitentan au efecte similare bosentanului, dar mai puține reacții adverse.

b. Inhibitori de fosfodiesterază-5 (PDE-5)

- **Sildenafil** – este inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE)-GMPc tip 5, cu administrare orală. Actionează prin creşterea concentraţiei intracelulare de GMPc, ce induce relaxare şi efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. PDE-5 se găseşte selectiv, în cantităţi crescute, în circulaţia pulmonară, iar expresia şi activitatea genei PDE-5 sunt crescute în HTP cronică. Administrat în doze cuprinse între 25-75 mg, de trei ori pe zi, sildenafilul îmbunătăţeşte capacitatea la efort şi parametrii hemodinamici cardiopulmonari. Prezintă reacţii adverse minore (cefalee, congestie nazală, tulburări vizuale).
- **Tadalafil –** acțiune și proprietăți caracteristice inhibitorilor de PDE-5.

c. Stimulator de guanilat ciclază (sGC)

- **Riociguat –** este un stimulator solubil al guanilat ciclazei (sGC) care determină vasodilatație prin relaxarea musculaturii netede vasculare. sGC este o enzimă din sistemul cardiopulmonar cu rol de receptor pentru oxidul nitric (NO). Când NO se leagă de sGC, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozină ciclică monofosfat (cGMP), care intracelular joacă un rol important în reglarea proceselor ce influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația. Riociguat este indicat în hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension) la pacienţii care nu pot fi operaţi sau după o intervenţie chirurgicală la pacienţii la care presiunea arterială se menţine crescută sau reapare postoperator, precum și în formele de hipertensiune pulmonară idiopatică, ereditară și în cele asociate cu o boală a țesutului conjunctiv. Administrarea este orală, iar dozarea fiecărui pacient trebuie facută progresiv în funcție de toleranță (sunt comprimate de la 0,5 mg la 2,5 mg). Doza inițială recomandată este de 1 comprimat de 1 mg administrat de 3 ori pe zi, timp de 2 săptămâni, cu creșterea progresivă a dozei până la doza maximă de 2,5 mg de 3 ori pe zi, la interval de 6 - 8 ore. Nu se administrează în sarcină, în asociere cu PDE-5, în asociere cu nitrați sau donatori de oxid nitric.

d. Oxidul nitric (NO)

NO este produs la nivel de endoteliu vascular din L-arginină prin acțiunea enzimatică a oxidului sintetazic (NOS). Acesta are un rol esențial în reglarea fluxului sangvin prin următoarele acțiuni: vasodilatație direct, dependentă de debit și receptor mediată, vasodilatație indirectă prin inhibarea influențelor vasoconstrictoare (de exemplu, inhibă angiotensina II și vasoconstricția simpatică), efect anti-trombotic (inhibă aderența plachetară la endoteliul vascular), efect antiinflamator (inhibă adeziunea leucocitelor la endoteliul vascular), neutralizarea anionului superoxid, efect anti-proliferativ (inhibă hiperplazia musculaturii netede). Administrarea NO se face pe cale inhalatorie, de obicei împreună cu un suport ventilator (utilizat deocamdată doar în situații critice).

e. Prostacicline sintetice şi analogi de prostacicline

Prostaciclinele sunt produse în principal de celulele endoteliale și produc vasodilatația potentă a tuturor paturilor vasculare studiate. Au ca efecte relaxarea musculaturii netede vasculare, inhibarea agregării plachetare, reglarea anomaliilor de agregare și dispersare trombocitară, ameliorarea injuriilor celulelor endoteliale, inhibarea migrării și proliferării celulelor vasculare, ameliorarea clearance-ului pulmonar al ET-1, efect inotrop direct, creşterea utilizării periferice a O2 la nivelul musculaturii scheletice.

- **Epoprostenol** – este disponibil ca un preparat stabil sub formă de pulbere, congelat, care trebuie dizolvat într-o soluţie tampon alcalină (glicină) care permite infuzarea i.v. a preparatului. Are un timp de înjumătăţire în circulaţie de 3-5 minute, fiind rapid convertit în produşi de degradare stabili sau metaboliţi. Este stabil la temperatura camerei doar aproximativ 8 ore, astfel că trebuie administrat în perfuzie i.v. continuă printr-o pompă de infuzie cu un cateter tunelizat permanent. Poate induce efecte adverse secundare serioase reprezentate de malfuncţia pompei, infecţii cutanate locale, obstrucţia cateterului şi sepsis. Managementul pacienţilor aflaţi în tratament cronic cu epoprostenol necesită o infrastructură considerabilă.

Analogi de prostacicline

- **Treprostinil** - este un analog al epoprostenolului, cu stabilitate chimică, ce poate fi admininstrat atât i.v., cât şi subcutanat la temperatura mediului într-o soluţie fiziologică.
- **Beraprost sodic** – este primul medicament stabil şi activ oral dintre analogii de prostacicline. Se absorbe rapid pe stomacul gol, concentraţia maximă se atinge la 30 de minute şi timpul de înjumătăţire este de 35-40 de minute. Eficacitatea sa este însă controversată.
- **Iloprost inhalator** - este un analog de prostaciclină stabil, disponibil pentru administrare i.v., orală şi în aerosoli. Terapia inhalatorie pentru HTP este un concept atractiv care are avantajul teoretic de a fi selectivă pentru circulaţia pulmonară. După o singură inhalare a iloprostului se poate observa o reducere cu 10-20% a presiunii medii în artera pulmonară, efect cu o durată de 45-60 de minute, ceea ce necesită o dozare frecventă (între 6 până la 12 dozări zilnice) pentru a obţine un efect persistent pe termen lung.
- **Selexipag si ralinepag** sunt prostanoizi orali care au confirmat eficiența prin studii clinice recente și urmează să fie utilizați pe scară largă datorită simplității de administrare.

8.4 Terapia combinată

Terapia combinată este o opţiune recomandată actual şi justificată de abordarea concomitentă a multiplelor mecanisme fiziopatologice prezente în HTP. Presupune administrarea simultană a două sau mai multe medicamente încă de la inițierea tratamentului sau adăugarea unui al doilea (sau al treilea) medicament, dacă tratamentul iniţial nu este considerat suficient.

8.5 Proceduri intervenţionale

a. Trombendarterectomia pulmonară

A fost introdusă în practică pentru prima dată în 1957 şi a devenit de atunci un tratament relativ comun al HPT secundare TEP, fiind recomandată ca primă linie de tratament când este posibil. Criteriile de selecţie pentru trombendarterectomia pulmonară au fost definite de către ghidul *American College of Chest Physicians* şi includ:

- clasa funcţională NYHA III sau IV;
- rezistenţa vasculară pulmonară preoperatorie mai mare de 300 dyn.s.cm-5;
- trombi accesibili abordului chirurgical în arterele pulmonare principale, lobare sau segmentare;
- absenţa comorbidităţilor severe.

Îndepărtarea chirurgicală a materialului obstructiv necesită o adevărată endarterectomie spre deosebire de embolectomia simplă. Din acest motiv operaţia este efectuată sub by-pass cardio-pulmonar, cu hipotermie profundă şi oprire circulatorie completă în scopul de a oferi o vizibilitate intra-operatorie adecvată.

b. Septostomie atrială cu balon

Observaţii clinice şi experimentale au sugerat că un defect interatrial poate constitui un beneficiu în HTP severă. Prezenţa DSA permite un şunt dreapta-stânga care creşte debitul sistemic şi, deşi scade saturaţia sistemică în oxigen, se produce o creştere a transportului de oxigen în circulaţia sistemică. Mai mult, şuntul atrial va permite decompresia atriului şi a ventriculului drept, ameliorând semnele şi simptomele insuficienţei cardiace drepte.

În prezent, septostomia atrială cu balon este indicată la pacienţii aflaţi în clasa NYHA III-IV, cu sincope recurente şi/sau insuficienţă cardiacă dreaptă, în ciuda tuturor tratamentelor medicale disponibile. Septostomia este utilizată atât ca punte paleativă către transplantul pulmonar, cât şi ca modalitate unică de tratament când alte opţiuni nu sunt accesibile.

c. Transplantul pulmonar

Transplantul pulmonar sau combinat de cord-pulmon a fost evaluat doar în studii prospective, fără lot de control. Supravieţuirea la 3-5 ani după transplant pulmonar sau cord-pulmon este de aproximativ 55%, respectiv 45%. Majoritatea centrelor preferă efectuarea transplantului pulmonar bilateral, în parte datorită faptului că apar mai puţine complicaţii post-operatorii.

Transplantul este indicat la pacienţii cu HTP în clasa funcţională NYHA III-IV, cu simptomatologie refractară la tratamentul medical disponibil. Imposibilitatea estimării perioadei de aşteptare şi numărul mic de donatori complică decizia privind momentul adecvat de înscriere pe lista de transplant.

9. <u>Algoritmul de tratament al HTAP</u> este prezentat în Tabelul 10.

Pacienţii trebuie să fie evaluaţi periodic (iniţial, ulterior în general la 3 – 6 luni) şi, în funcţie de răspuns/evoluţia bolii (vezi factorii de prognostic din Tabelul 9) se recomandă alegerea treptei de tratament, în vederea menţinerii pacientului în clasa de risc scăzut.

Tabel 10. Algoritm diagnostic in HTAP (McLaughlin et al. J Am Coll Cardiol. 2009).

Teste / Investigații	**Scopul evaluării / Screening**
Anamneza; Examen obiectiv; R-x torace/CT torace; ECG.	Ridică suspiciunea de HTP
Ecocardiografie	Evaluare cord stâng, drept/dilatații/ stenoze/regurgitări/posibile boli cardiace congenitale.
Angio-CT torace	Evaluare posibil TEP
Angiografie pulmonară	
Scintigrafie de ventilație/perfuzie	
Teste funcționale respiratorii	Evaluare funcție ventilatorie și schimburi gazoase.
Gazometrie sangvină	Evaluare PaO2, PaCO2, pH etc.
Poligrafie/polisomnografie; Pulsoximetrie nocturnă.	Evaluare sindrom de apnee în somn.
Teste inflamatorii: VSH, PCR, fibrinogen, factor reumatoid, profil ANA, celule lupice, ANCA etc. Testare HIV. Probe hepatice, markeri hepatite virusale, autoimune. TSH, FT3, FT4, Ac anti-TPO; Angiotensinconvertaza.	Colagenoze Vasculite Infecție HIV Hepatopatii cornice Tiroidite Sarcoidoza
Peptid natriuretric (BNP/NT-proBNP); Troponina T.	Stresul cardiac, monitorizare, prognostic.
Testul de 6 minute de mers	Stabilește condiția inițială și prognosticul.
Testare cardio-respiratorie la efort	Stabilește condiția inițială, etiologia și prognosticul.
Cateterismul cardiac drept + test vasodilatator cu NO	Confirmă diagnosticul. Relevă profilul hemodnamic. Evaluare raspuns terapeutic.
Rezonanța magnetică nucleară cardiacă	Mase, volume cavități, fracție ejecție etc.

Testarea cardio-pulmonară la efort este recomandată pentru diferențierea între etiologia cardiacă și cea pulmonară (inclusiv vasculară) responsabilă de limitarea toleranței la efort a pacientului. Se indică doar după ce celelalte teste (CT, testare funcțională pulmonară, cateterism cardiac) sunt complete și nu au elucidat diagnosticul.

Bibliografie:

1. Ghid de diagnostic şi tratament al hipertensiunii pulmonare arteriale, elaborat de Grupul de lucru al Societăţii Europene de Cardiologie privind diagnosticul şi tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale, European Heart Journal (2004) 25, 2243-2278.
2. Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogerio Souza, Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension , European Respiratory Journal 2019 53: 1801913.
3. Carmen Ginghină, Hipertensiunea arterială pulmonară în practica de cardiologie, Editura Academiei Române, Bucureşti 2006.
4. Galie N., Torbicki A., Burst R. et all, Guidelines of diagnoses and tratment of pulmonary arterial hypertension, European Haert Journal 2004, 25/2243-2278.
5. Hoeper MM, et al. Eur Respir J. 2005;26:858-863.
6. Marc Humbert, J. Gerry Coghlan and Dinesh Khanna, Early detection and management of pulmonary arterial hypertension, European Respiratory Jurnal, Volume 21 / Rewiew 126 / December 2012.
7. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990; 81: 1735-1743.
8. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. Proc AmTh orac Soc 2006; 3: 601-607.
9. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Th orac Soc 2006; 3: 577-583.

35. PATOLOGIA PULMONARĂ CU CARACTER PROFESIONAL

Voicu Tudorache, Florina Georgeta Popescu, Elena Păuncu

1. Aspecte generale de medicina muncii. Definiţii. Legislaţie

Medicina muncii (medicina/sănătatea ocupaţională) este o specialitate în slujba adulţilor activi profesional. Constă în promovarea şi menţinerea celui mai înalt grad de bunăstare fizică, mentală şi socială a lucrătorilor din toate profesiunile, prevenirea oricărui prejudiciu adus sănătăţii acestora de condiţiile de muncă, protejarea lucrătorilor faţă de factorii de risc existenţi la locurile de muncă, plasarea şi menţinerea lucrătorilor într-o muncă adecvată posibilităţilor lor fizice şi neuropsihice, adaptarea muncii pe măsura posibilităţilor omului şi pentru fiecare individ, corespunzător sarcinii lui (definiţie conform OIM, Organizaţia Internaţională a Muncii şi OMS, Organizaţia Mondială a Sănătăţii, 1950, revizuită în 1995).

Rolul şi sarcinile serviciilor de sănătate şi securitate în muncă (în România şi UE):

- Identificarea, evaluarea şi controlul riscurilor generate de pericolele de sănătate la locul de muncă;
- Oferirea formării şi educaţiei;
- Supravegherea sănătăţii angajaţilor;
- Participare la reabilitarea profesională;
- Acordarea primului ajutor.

Bolile profesionale sunt afecţiuni care se produc ca urmare a exercitării unei meserii sau a unei profesiuni cauzate de factori nocivi fizici, chimici, biologici, caracteristici locului de muncă, dar şi suprasolicitarea diferitelor organe sau sisteme ale organismului în procesul de muncă indiferent de tipul de contract de muncă existent între angajator şi angajat. Bolile profesionale sunt definite drept condiţii pentru care expunerea profesională este singura cauză, sau cauza majoră, iar în România, sunt boli cu declarare nominală obligatorie.

Sunt considerate boli profesionale şi afecţiunile suferite de elevi, studenţi, ucenici, personal care lucrează în perioada de probă în timpul efectuării practicii profesionale, afecţiuni produse în condiţiile enunţate mai sus. Intoxicaţia acută profesională se consideră accident de muncă. Boala transmisibilă profesională se declară atât ca boală infecţioasă, cât şi ca boală profesională. Îmbolnăvirile de cancer la locurile de muncă în care există noxe potenţial cancerigene se declară obligatoriu ca boli profesionale.

Biroul Internaţional al Muncii (BIM) estimează că 159.500 de lucrători din UE mor în fiecare an din cauza unor boli profesionale.

Este bine cunoscut faptul că o sumă de boli profesionale sunt nediagnosticate şi subraportate. Acesta este fenomenul aşa-numit al "icebergului". Partea vizibilă a aisbergului denotă cazurile manifeste clinic de boală într-o comunitate. Partea aisbergului aflată sub nivelul apei denotă stările latente, subclinice, nediagnosticate şi trenante din comunitate, care formează majoritatea bolilor profesionale. Au fost propuse mai multe explicaţii pentru nedescoperirea şi subraportarea bolilor profesionale, cum ar fi perioadele lungi de latenţă după expunere, lipsa de informare cu privire la originile profesionale ale unor boli, dificultăţi în realizarea diferenţei dintre bolile profesionale şi cele non-profesionale, faptul că un număr de muncitori nu se prezintă la consult în servicii de sănătate ocupaţională şi nu pretind despăgubiri de teama pierderii locului de muncă.

Bolile legate de profesiune sunt afecțiuni cu determinare multifactorială, la care unii factori determinanți sunt de natură profesională. Mediul și condițiile de muncă au o pondere importantă / reprezentativă între factorii etiologici.

Conceptul de boală legată de muncă (WHO 1985) este mai larg decât cel de boală profesională. Acesta include boli pentru care locul de muncă sau condițiile de muncă reprezintă principalul factor cauzal, bolile pentru care factorul de la locul de muncă poate fi unul dintre mai mulți agenți cauzali, sau factorul de la locul de muncă poate declanșa, agrava sau înrăutăți boala. Sunt afecțiuni pentru care munca este un factor de risc suplimentar, alături de stilul de viață.

Pledează și contribuie la diagnosticul corect de boală profesională următoarele:

- Simptomele apar sau sunt exacerbate la locul de muncă și dispar departe de acesta.
- Simptomele coincid cu introducerea de noi expuneri la locul de muncă sau orice altă modificare a condițiilor de muncă.
- Prezența de simptome similare în rândul colegilor cu aceeași expunere și loc de muncă/activitate profesională.
- Evaluarea expunerilor neprofesionale.
- Cunoașterea condițiilor de acasă (de exemplu, surse de apă, calitatea aerului, contaminarea solului).
- Hobby-uri sau activități recreative în cadrul cărora există expunere semnificativă.

Declararea bolii profesionale are 4 etape și anume: semnalarea, cercetarea, declararea și raportarea bolii.

- Semnalarea bolilor profesionale este procedura prin care se indică, pentru prima oară, faptul că o boală ar putea fi profesională; semnalarea poate fi realizată de orice medic, indiferent de specialitate și este obligatorie; se realizează pe formularul BP1;
- Cercetarea bolilor profesionale reprezintă procedura efectuată în mod sistematic, cu scopul de a stabili caracterul de profesionalitate a bolii semnalate; cercetarea se realizează la locul de muncă;
- Declararea bolilor profesionale este procedura prin care direcția de sănătate publică județeană sau a municipiului București trimite fișa de declarare a cazului de boală profesională BP2 la Institutul Național de Sănătate Publică;
- Raportarea bolilor profesionale este procedura prin care se transmit informații referitoare la bolile profesionale declarate potrivit legii, la Institutul Național de Sănătate Publică.

În prezent în România, patologia respiratorie ocupă încă primul loc în ierarhia bolilor profesionale.

Silicoza înregistrează o ușoară creștere ca număr total de cazuri: 167 față de 146 în anul 2016 și se situează pe locul doi în structura morbidității generale. Patologia pulmonară, incluzând bronșita acută și cronică, BPOC, astmul bronșic alergic și non-alergic, precum și alte afecțiuni pulmonare benigne reprezintă 12,65% din total, cu un număr de 70 de cazuri. O scădere semnificativă înregistrează cazurile de azbestoză, respectiv numai 5 cazuri in 2017 (de la 249 în 2014, 20 de cazuri în 2015 și 11 cazuri în 2016). Mai jos sunt prezentate: evoluția numărului de boli profesionale declarate în perioada 2005-2017 (Figura 1), situația numărului de boli respiratorii nou declarate, pe tipuri de diagnostic (Tabelul 1), distribuția numerică a cazurilor noi de îmbolnăviri profesionale respiratorii, pe agenți cauzali, 2017 (Tabelul 2).

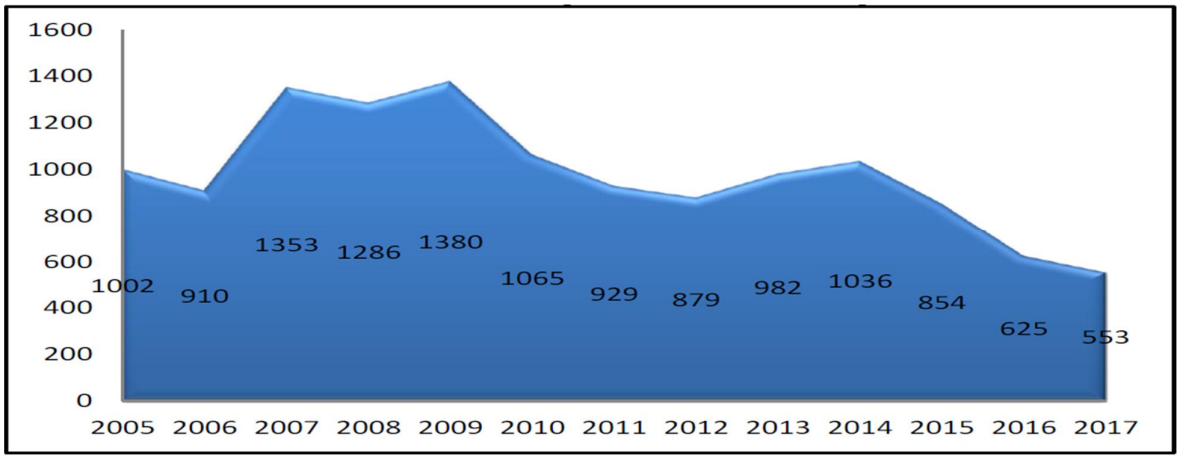


Figura 1. Evoluţia numărului de boli profesionale declarate în perioada 2005-2017 (INSP Bucureşti, 2018).

Tabelul 1. Situaţia numărului de boli respiratorii nou declarate, pe tipuri de diagnostic (INSP, 2018).

Boala	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Silicoză si silico-tbc	209	268	268	308	282	305	237	203	288	293	246	146	167
Bronşită cronică si BPOC	71	62	152	193	174	64	23	29	83	73	72	29	25
Astm bronşic	98	105	119	90	149	43	32	26	29	17	30	20	24
Azbestoză	12	10	10	8	24	37	109	173	72	249	20	11	5
Alte afectiuni pulmonare benigne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	21

Tabel 2. Distribuția numerică a cazurilor noi de îmbolnăviri profesionale respiratorii, pe agenţi cauzali, 2017 (INSP, 2018).

Agent cauzal	Nr. de boli
SiO_2l.c.	167
Iritanti respiratori	37
Agenţi patogeni	24
Alte pulberi	17
Azbest	7
Alergeni respiratori	4
Alţi solvenţi organici	4
Cărbune	4
Pulberi organice	4
Pulberi textile	1

2. Pneumoconioze și fibroze pulmonare profesionale

Fibrozele pulmonare profesionale sunt un grup larg de boli, cu etiologie profesională și forme diferite, ce cuprind pneumoconioze (exemple tipice: silicoza, azbestoza, pneumoconioza minerului la cărbune, vezi mai jos); boala metalelor grele (forma acută – rinită, astm, forma subacută – alveolită fibrozantă, forma cronică – fibroză interstițială progresivă și difuză; agenți etiologici: cobalt, carbură de titan, tantal, tungsten, Widia, etc.); febra metalelor; fibroze pulmonare cauzate de ierbicide (ex.: Paraquat); pneumonita cauzată de substanțe toxice de luptă (fosgen, zinc, muștar de azot și de sulf), fibroza pulmonară difuză cauzată de oxidul de indiu – staniu (ITO – Indium-tin oxide), alte fibroze pulmonare cauzate de: ardezie, carburi metalice (frite), clorura de vinil, medicamente (unele citostatice), metale grele (cobalt si altele), radiații ionizante, substante chimice (gaze, fumuri si vapori) - inclusiv gaze de furnal, gaze de sudura si altele; șisturi, uleiuri minerale si altele.

Pneumoconiozele sunt afecţiuni cauzate de acumularea pulberilor în plămâni şi reacţiile tisulare în prezenţa acestora. Menţiune: pulberile sunt aerosoli de particule (solide) inerte (neanimate).

Mai frecvent întâlnite în practică sunt pneumoconiozele cauzate de dioxidul de siliciu liber cristalin (silicoza), azbest (azbestoza), cărbune (Pneumoconioza minerului la cărbune), aluminiu (aluminoza), beriliu (berilioza).

Alte pulberi anorganice care cauzează pneumoconioze sunt: cele de antimoniu sau stibiu (stibioza), bariu (baritoza), caolin (caolinoza), fibre minerale artificiale, mica (micatoza), nefelina - apatita, olivina (olivinoza), oxid de ceriu, oxizi de fier (sideroza), perlit, pulberi anorganice mixte, staniu (stanoza), talc (talcoza), tantal, titan, tungsten, vanadiu, wolfram, zirconiu si altele.

3. Clasificarea pneumoconiozelor

a. Pneumoconioze necolagene sunt cauzate de pulberi nefibrogene (antracoza, stanoza, baritoza, sideroza); arhitectura alveolară rămâne integră, stroma pulmonară are reacţie minimă, cu proliferare de fibre de reticulină, iar reacţia este potenţial reversibilă. Clinic sunt boli cronice, neagresive, cu evoluţie benignă.

b. Pneumoconioze colagene sunt cauzate de pulberi fibrogene, în această categorie intrând: silicoza, azbestoza, berilioza, aluminoza, pneumoconioze cauzate de silicaţi naturali, pneumoconioze cauzate de metale dure - carburi (W, Ti), sau de Co. De asemenea, ele mai pot fi cauzate de pulberi nefibrogene dar cu reacţie tisulară modificată (pneumoconioza la cărbune, forma de fibroză masivă progresivă). Arhitectura alveolară este alterată definitiv, distrusă. Stroma pulmonară prezintă reacţie importantă, cu proliferare de fibre colagene. Modificările sunt ireversibile, rezultând o stare cicatricială a pulmonilor. Clinic sunt boli cronice, agresive, cu evoluţie severă (stadiu, complicaţii, boli asociate).

Expunerea concomitentă/succesivă la pulberi colagene şi necolagene poate determina aşa-zisele pneumoconioze mixte (sidero-silicoza, silico-antracoza, ş.a.).

În patologia cauzată de expunerea la pulberi pneumoconiogene, baza diagnosticului este constituită de investigaţia radiologică prin radiografie pulmonară standard, în incidență postero-anterioară (RPS). Este obligatorie efectuarea și interpretarea acesteia conform Ghidului pentru utilizarea clasificării radiografiilor din pneumoconioze a Biroului Internațional al Muncii (BIM) din 2000, revizuită în 2011, utilizată din rațiuni epidemiologice (comparare internațională și rapoarte științifice) și de standardizare a metodei de clasificare. Codificarea se aplică numai în cazul pneumoconiozelor. Varianta revizuită introduce și clasificarea imaginilor obținute pe radiografiile digitale. RPS este cel mai obiectiv mijloc de urmărire a evoluției cazului, este metodă predictivă a riscului individual și permite depistarea complicațiilor. Prin stricta standardizare a tehnicii radiografice se obțin imagini comparabile. Investigația computer-tomografică permite diagnosticul corect în cazurile dificile și în cele complicate; nu s-a demonstrat superioritatea sa în

diagnosticul inițial al pneumoconiozelor. Conform BIM, interpretarea radiografiilor se realizează de către trei cititori experimentați, în condiții standard, independent; ele se compară cu cele anterioare ale pacientului și, obligatoriu, pentru diagnostic și codificare, cu filmele radiografice din setul standard al BIM.

În stadii incipiente afectarea pulmonară este de tip nodular, în silicoză, și de tip fibroză interstițială difuză cu opacități liniare, neregulate, în azbestoză. Tot azbestul poate determina boala căilor mici aerifere, o fibroză limitată la regiunea peri-bronchiolară. Continuarea expunerii determină confluarea micilor opacități și evoluția spre fibroză masivă progresivă, cu imagini de tip pseudotumoral.

Silicoza

Silicoza este o boală sclerogenă a plămânilor, cu evoluţie cronică. Aceasta este determinată de inhalarea şi acumularea în plămâni a pulberilor ce conţin dioxid de siliciu liber cristalin şi de reacţia plămânilor la prezenţa acestor pulberi.

Agentul etiologic este dioxidul de siliciu liber cristalin, SiO_2 l.c. (silice liberă, cuarţ). Cuarţul conţine 46,7% Si şi 53,3% O cristalizat în sistem hexagonal. Forme alomorfice, cristaline, mai fibrogene sunt tridimitul şi cristobalitul. Reacţia colagenă începe la acumularea în plămâni a 300 mg SiO_2 l.c. şi devine manifestă când s-a acumulat 1 gram. În contact cu particulele de silice inhalată, diferitele tipuri de celule pulmonare reacţionează, ducând la declanşarea unor mecanisme de scurtă şi lungă durată, răspunzătoare pentru injuriile pulmonare produse. **Patogenia** este încă incomplet elucidată. Interacţiunea cu macrofagul pulmonar implică fagocitarea particulelor de silice de către macrofagele alveolare şi interstiţiale, urmată de necroza acestora, ca rezultat al potenţialului citotoxic al particulelor de cuarţ, cu eliberarea de enzime lizozomale. Macrofagele înalt activate de pulberea de siliciu eliberează o serie de factori proinflamatori: interleukina 1 (IL-1), factorul de necroză tumorală (TNF), radicalii liberi ai oxigenului, lipide bioactive, alte citokine, care sunt capabile să exercite un efect pe alte sisteme celulare, limfocite, fibroblaşti şi leucocite polimorfonucleare neutrofile. Când interacţionează cu celulele, citokinele pot determina: mitoze, chemotactism, angiogeneză, imunomodulare, producţie de matrice extracelulară. Interleukina 1 poate să stimuleze nespecific limfocitele T-helper şi fibroblaştii în proliferarea şi intensificarea producţiei colagene. În final are loc hialinizarea ţesutului colagen. Teorii: biosolubilitatea parţială a cristalului de SiO2 l.c., acţiunea acestuia pe suprafaţa macrofagului şi teoria imunobiologică.

Profesiuni expuse sunt: mineri, pietrari, muncitori din turnătorii (sablatorii cu nisip, formatori, turnători, dezbătători, sudori, macaragii), lucrători din construcţii, muncitori ceramişti (porţelan, faianţă, materiale refractare acide şi semiacide), cât şi alte profesiuni cu expunere la praf silicogen.

Anatomie patologică. Leziunea elementară în silicoza cronică este nodulul silicotic. Microscopic, nodulul silicotic cuprinde central o zonă de ţesut hialin acelular şi proteine plasmatice, în special imunoglobuline. Centrul hialin este înconjurat de ţesut colagen, ce are în periferie o zonă reactivă. Zona reactivă cuprinde: macrofage, histiocite, fibroblaşti, mastocite, fibre reticulare, celule imunocompetente plasmocitare, în diverse stadii de maturaţie. Nodulul silicotic creşte prin depunere concentrică de material hialin. Prin continuarea expunerii cresc nodulii existenţi şi apar alţii. Morfogeneza nodulului silicotic începe în alveolă şi se extinde în zona bronhiolelor respiratorii, în interstiţiul pulmonar, în vasele limfatice peribronho-vasculare şi în ganglionii traheo-bronşici. Prezenţa nodulilor activi trădează evoluţia procesului de fibrogeneză şi suprainfecţia. În timp se produce conglomerarea nodulilor urmată de apariţia maselor pseudotumorale ce caracterizează silicoza complicată, când efectelor silicei i se asociază grefa bacilară şi/sau procesul reumatic. Parenchimul restant prezintă grade variate de emfizem. Nodulii silicotici

vindecaţi prezintă centrul lor calcificat, fără coroană limfo-plasmocitară (fără imunoglobuline). În silicoza acută apare exudat intraalveolar (lipidic şi proteic) şi lezarea epiteliului.

Diagnosticul pozitiv în silicoză se realizează pe baza:

a. Criteriului expunerii profesionale: expunere la praf ce conţine SiO_2 l.c., semnificativă ca intensitate şi durată, evidenţiată anamnestic (ruta profesională, date asupra întregului trecut profesional înregistrate cronologic, locuri de muncă cu risc silicogen, profesia şi calificarea, descrierea procesului tehnologic). Datele anamnestice se corelează cu cele legate de mediul de muncă în care este prezent agentul etiologic (cantitate, dispersie, compoziţie chimică a pulberilor, durata expunerii la praf) şi cu prezenţa altor factori care pot influenţa expunerea şi acţiunea pulberilor. Aceşti factori includ: efortul fizic, condiţiile de microclimat, mijloacele de protecţie colectivă (ventilaţie!), existenţa şi purtarea mijloacelor de protecţie individuală documentată - carnet de muncă, buletine de analiză toxicologică (în cazul în care, la locul de muncă, pacientul a fost expus la pulberi silicogene).

b. Criteriului clinico-radiologic, respectiv tablou şi examen clinic şi rezultat al RPS. Adesea simptomele sunt absente, ori fruste, chiar în forme avansate. În evoluţie, sau ca semn al complicaţiilor, apar: dispneea de efort, apoi de repaus; tusea discretă, seacă, ce devine productivă, intensă; tusea supărătoare, cu expectoraţie muco-purulentă, uneori hemoptoică sau chiar însoţită de hemoptizie patentă; durerile toracice, vertebrale, parasternale bilaterale sau interscapulare (percepute ca apăsare, arsură, jenă sau constricţie); semne generale: astenie, febră, adinamie, transpiraţii, inapetenţă, scădere ponderală, greţuri, vărsături, meteorism, uneori artralgii interesând articulaţiile sacro-iliace, jenă toracică, dureri abdominale, alterare a stării generale, tulburări de somn.

Examenul obiectiv este adesea sărac, nu oferă date concludente în ceea ce priveşte silicoza, dar relevă semne pentru afecţiunile care o complică. Acestea pot fi: bronşita cronică, emfizemul pulmonar, tuberculoza pulmonară, cordul pulmonar cronic. În grefa bacilară activă se decelează hipersonoritate pulmonară şi raluri bronşice pe fondul respiraţiei înăsprite cu expirul prelungit, raluri crepitante, subcrepitante, cracmente la care se adaugă tabloul clinic, biologic şi radiologic de silico-tuberculoză evolutivă. În cordul pulmonar cronic aspar semnele de insuficienţă cardiacă, cum ar fi cianoza buzelor si cea tegumentară (chiar în stadii complicate).

Explorarea funcţională ventilometrică este obligatorie pentru evidenţierea tipului şi deficitului funcţiei pulmonare şi gradului de afectare a acesteia. Multă vreme valorile se menţin normale. Pot fi prezente: sindromul restrictiv, sindromul de rigiditate pulmonară (în care scade complianţa pulmonară statică şi cea dinamică, scade şi coeficientul de transfer), creşte presiunea elastică pulmonară şi travaliul respirator; tulburări de transfer gazos, creşte gradientul alveolo-arterial al O_2, în repaus sau după un efort muscular, apare sindrom obstructiv distal. Evoluția este obiectivată prin persistența/modificarea imaginii radiografice, în timp. La multe cazuri, sistarea expunerii nu opreşte evoluția procesului silicogen!!!

Alte investigaţii recomandate, de la caz la caz: intradermoreacţia la tuberculină, CT, HCT, scintigrama pulmonară, lavaj bronho-alveolar, examinări de laborator clinic (hematologice, VSH, imunologice şi enzimatice), examenul sputei, examenul de urină, bronhoscopia, mediastinoscopia, bronhografia, biopsia pulmonară prin toracotomie, biopsia ganglionară prescalenică, teste de provocare bronşică.

Formularea corectă/completă a diagnosticului cuprinde: denumirea afecţiunii (silicoză); stadiul clinico-radiologic cu precizarea codificării modificărilor radiografice; diagnosticul funcţional (tipul şi gradul disfuncţiei ventilatorii sau absenţa sa, alte modificări funcţionale respiratorii); complicaţiile existente enumerate în ordinea importanţei; evolutivitatea sau stabilitatea bolii; afecţiuni asociate.

Diagnostic diferenţial este circumscris de criteriul expunerii profesionale. Cuprinde: alte pneumoconioze colagene, tuberculoza pulmonară, pneumoconioze necolagene sau mixte (pneumoconioza minerului la cărbune, sideroza, talcoza, pneumoconioza la metale grele, baritoza, stanoza, ş.a.), fibroze pulmonare cu etiologie obscură, hemosideroza endogenă din stenoza mitrală, sarcoidoză (Boala Besnier), micoze pulmonare, rickettsioze, viroze şi parazitoze pulmonare (toxoplasmoză, chist hidatic etc.), pneumopatii datorate inhalării de gaze şi vapori iritanţi, colagenoze cu expresie pulmonară (sclerodermia, lupusul eritematos diseminat, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener), boli de sistem (limfogranulomul malign, leucemia, eritremia), cancer pulmonar primar sau secundar, modificări senile, afecţiuni bronho-pulmonare banale, bronşite cronice cu peribronşită, bronşectazii, bronşita obliterantă, fibroze post infecţioase, fibroze pulmonare iatrogene (ex: după bleomicină), fibroză pulmonară idiopatică Hamman-Rich, pneumopatii cronice, fibroza post iradiere, fibroză pulmonară la lantanide, hemosideroza pulmonară post traumatică, afecţiuni alergice, microlitiază alveolară, modificări consecutive aspiraţiei (pneumonie lipidică, resturi de lipiodol, ş.a.)

Complicaţii: bronhopneumopatia cronică obstructivă, bronşita cronică, emfizemul pulmonar, astmul bronşic (rar), insuficienţa respiratorie şi cordul pulmonar cronic, silico-tuberculoza, pneumotoraxul spontan, atelectazia segmentară sau a lobului mijlociu, compresiunea esofagului (disfagie), hernia hiatală, complicaţii infecţioase nebacilare, silicoza hepatosplenică, renală, peritoneală, complicaţii neurologice (paralizia corzilor vocale - recurent, paralizii ale nervului frenic, paraplegia) şi vasculare.

Asociaţii morbide prezentate în literatură sunt: silicoză - poliartrită cronică evolutivă (artrită reumatoidă, silico-artrită sau sindromul Colinet-Caplan), silicoză - sclerodermie (Sindrom Erasmus), asociere triplă silicoză + poliartrită reumatoidă + sclerodermie, silicoză - lupus eritematos, silicoză – sarcoidoză (?), silicoză-neoplazii (cancer pulmonar). SiO_2 l.c. este recunoscut drept cancerigen, în grupa I a IARC.

Formele clinico-radiologice depind de particularităţile evolutive şi etiologice ale bolii.

Silicoza acută are evoluţie rapidă, se instalează la câteva săptămâni sau luni până la 4 sau 5 ani de expunere la mari concentraţii de pulberi silicogene.

Silicoza accelerată poate apare după expunere de 5-10 ani, la silice în concentraţii crescute.

Silicoza comună (cronică) evoluează îndelungat (peste 10-15 ani) şi apare după o expunere de 5-15 ani (de obicei lungă, peste 10 ani) la pulberi silicogene ce au concentraţii mai scăzute.

Silicoza tardivă debutează după o perioadă variabilă de timp (ani) de la întreruperea expunerii la praf.

Silicozele "pure" apar la muncitorii expuşi la SiO_2 l.c. în procente foarte ridicate. Apare la cei care extrag si prelucrează cuarţul şi cuarţitul, în mine cu steril bogat în dioxid de siliciu liber cristalin, la prelucrători ai gresiei, la polizatori şi sablatori cu gresie. Radiografic este caracterizată printr-o nodulaţie difuză şi numeroasă, cu opacităţi mici, bine conturate şi de intensitate accentuată.

Silicoza "mixtă" este cauzată de pulberi complexe (mixte) şi realizează tablouri clinico-radiologice specifice de silico-antracoză, antraco-silicoză, silico-sideroză.

Silicoza prin pulberi din pământ de diatomee este o excepţie din punct de vedere radiologic. Este caracterizată prin fibroză difuză anodulară, care survine după expuneri foarte îndelungate.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia silicozei comune este în mod obişnuit lentă, progresivă chiar şi după scoaterea din mediul silicogen. Prognosticul este rezervat şi depinde de: durata şi gradul expunerii, cantitatea de SiO_2 din plămâni, complicaţii existente, răspunsul terapeutic, stadiul

afecţiunii la depistare, vârsta, zestrea genetică a muncitorului, obiceiurile de viaţă (tabagism, alcoolism, obezitatea, ş.a.).

Profilaxia primară cuprinde măsurile tehnice generale şi tehnico-sanitare în vederea reducerii prăfuirii la locul de muncă şi reducerii expunerii lucrătorilor. Pentru aceastase fac măsurători periodice în vederea respectării concentraţiei admise în atmosfera locului de muncă, se utilizează măsuri de protecţie individuală (măşti contra prafului, în operaţii cu degajare mare de pulberi, purtate un timp scurt).

Măsurile medico-sanitare vizează recunoaşterea riscului silicogen, selectarea medicală a forţei de muncă destinată să lucreze în mediul cu praf nociv, controlul adaptării în muncă, iar după încadrarea în muncă, monitorizarea stării de sănătate a grupurilor de muncitori expuşi riscului silicogen.

Măsurile medico-sociale sunt reprezentate de reducerea progresivă a orelor de muncă, acordare diferenţiată de concedii mai lungi, asigurarea condiţiilor pentru cura de odihnă şi reconfortare în staţiuni balneo-climaterice precum şi munca alternativă în mediul fără pulberi (rol în autoepurarea pulmonară); educaţie sanitară ce vizează combaterea obezităţii, fumatului, alcoolismului, promovarea igienei individuale, alimentaţie raţională.

Profilaxia secundară şi terţiară vizează tratamentul bolii şi cel al complicaţiilor.

Tratamentul etiologic constă în sistarea expunerii, esenţială pentru încetinirea şi uneori chiar stoparea procesului fibrogen. Tratamentul patogenic implică încercări de protecţie a macrofagului pulmonar faţă de agresiunea litică a SiO_2l.c. Antiinflamatoarele nesteroidiene au prezentat un efect de inhibiţie a fibrozei pulmonare, fenomen întâlnit şi la tratamentul cu corticosteroizi (Prednison). Corticoterapia însă poate redeştepta focare latente de tuberculoza. Tratamentul simptomatic urmăreşte ameliorarea simptomelor de bază ale silicozei, prevenirea şi tratarea complicaţiilor şi afecţiunilor asociate**.**

Silico-tuberculoza

Este o entitate clinică deosebită, una dintre cele mai frecvente asocieri/complicaţii ale silicozei, având ca agent etiologic Mycobacterium tuberculosis (uneori Mycobacterii atipice sau chiar bacili bovini cu virulenţă scăzută). Este demonstrat că bacilii Koch cresc şi se multiplică mai activ în macrofagele care au fagocitat SiO_2 l.c. Leziunile anatomo-patologice de silico-tuberculoză pot fi intricate sau complet separate. În primul caz infecţia tuberculoasă se suprapune pe o leziune silicotică preexistentă: bacilul Koch se dezvolta în nodulii silicotici. În cel de-al doilea, leziunea fibrotică silicotică şi cea tuberculoasă se dezvoltă separat. Evoluţia silicozei este modificată prin prezenţa infecţiei tuberculoase; dinamica bolii este accelerată, ajungându-se mai frecvent la formele pseudo-tumorale grave. Prezenţa silico-tuberculozei este de 3-6,8 ori mai frecventă în stadiul avansat de silicoză, comparativ cu stadiile incipiente. Diagnosticul de silico-tuberculoză se pune numai în cazul când tuberculoza este activă. Diagnosticul de silico-tuberculoză inactivă se pune când leziunile bacilare sunt stabilizate, fără semne de activitate (clinice şi biologice). Tratamentul etiologic curativ, strict supravegheat, se realizează în secţiile de pneumoftiziologie.

Pneumoconioza minerului la cărbune

Este pneumoconioza determinată de inhalarea pulberii respirabile de cărbune. Fibrogenitatea pulberilor de cărbune scade cu numărul de atomi de Carbon (pur) conținuți, de la antracit – huilă – lignit – (turbă). Expunere profesională există în minele de cărbuni: mineri, ajutori de miner, vagonetari, artificieri, ş.a.; în prelucrarea cărbunelui, grafitului, electrozi de cărbune, cărbune activat (adsorbant – lignit), coxului, negru de fum, ş.a.

Prezintă două forme clinice.

a. Pneumoconioza simplă la cărbune a minerului (PSCM), care evoluează ca o pneumoconioză nefibrogenă. Are un tablou clinic discret, de regulă cu evoluție de 15-30 de ani, cu un tablou nespecific, ce cuprinde tuse, expectoraţie, dispnee. La examenul anatomo-patologic se descrie macula de cărbune, ce cuprinde macrofage şi cărbune, localizată lângă bronhiolă; predomină fibrele de reticulină şi se descrie emfizem perifocal. La RPS se pot evidenția opacităţi rotunde (p, q, r) şi chiar neregulate (s, t, u) în lobii superiori pulmonari (iniţial), dar nodulaţia este slab definită asemenea unui „tatuaj". De regulă spirometria relevă valori normale, în formele necomplicate.

b. Fibroza masivă progresivă (FMP) reprezintă o formă severă de evoluție a unei PSCM, cu patogenie neelucidată până în prezent. La examenul anatomo-patologic se evidențiază leziuni rotunde, neregulate, „pseudotumori" de peste 2 cm, ce conțin macrofage, pulberi, fibre de reticulină şi colagen, la vârful pulmonului, uni-/bilaterale, având conținut lichidian negru în interior. Tabloul clinic devine evident, cu tuse, expectoraţie, dispnee uneori severă, cu repetate manifestări de bronşită acută şi hemoptizii. La RPS se evidențiază opacităţi mari de tip A, B, C (pseudotumori) în segmentele posterioare ale lobilor superiori pulmonari (inițial) asociate cu emfizem. Funcțional, se descrie un sindrom restrictiv, eventual obstructiv, alterarea complianţei, difuziunii alveolo-capilare, scăderea PaO_2 de repaus.

Diagnosticul pozitiv este pus pe baza dovedirii/recunoaşterii expunerii profesionale, tablou clinic, RPS şi PFV.

Asocieri morbide cunoscute sunt cu tuberculoza pulmonară, poliartrita reumatoidă (S. Caplan). **Complicaţiile** apar în FMP, şi anume cordul pulmonar cronic (rar) şi insuficienţa pulmonară. Evoluţia este favorabilă în forma simplă. În FMP deseori se dezvoltă complicații (dezvoltarea fibrozei spre hil). **Tratamentul şi profilaxia** sunt similare celor din silicoză.

Patologia profesională prin expunere la azbest

Azbestoza este pneumoconioza colagenă produsă prin inhalarea pulberilor de azbest. Acesta este un mineral, silicat fibros de calciu şi magneziu (fier, aluminiu). Are structură fibrilară. Fibra este o particulă cu raportul lungime / lăţime > 3:1. Varietăţi de azbest sunt: crisotilul (alb), amfibolii: crocidolitul (albastru), amozitul, antofilitul, tremolitul, actimolitul.

Expunere profesională la azbest există în: extracţia, măcinarea, concasarea, manipularea azbestului (mine, prelucrare), industria textilă a azbestului (carde, filaturi, ţesături), confecţia echipamentului de protecţie pentru pompieri, vulcanologi, confecţionarea de sfoară, funii, cortine din azbest, construcții vechi, din azbociment (demolări!), panouri, conducte, olane, garnituri de frână, confecţionarea pardoselilor izolante, montarea lor, lucrări de izolare a conductelor, cazanelor (termice), construcţii civile, construcţii navale (întreţinere, demolare), sudură cu electrozi cu azbest, purtarea echipamentelor ignifugate cu azbest neizolat. Talcul conţine azbest. În România şi UE, este interzisă utilizarea azbestului, cu câteva excepții şi condiții, clar legiferate.

Patogenie. Azbestoza apare prin inhalare de fibre de azbest cu lungime > 3 μm şi diametrul < 0,5 μm. Fibroza se declanşează la doza minimă prag de 500 mg azbest şi apare la peste 10 – 20 de ani de expunere. Azbestul stimulează producerea unui factor fibrogen de către macrofag, inducând fibroza interstiţială. Există şi o componentă mecanică în patogenie.

Tabloul clinic cuprinde: dispnee de efort, tuse seacă, toracalgii, limitarea expansiunii toracice, scăderea murmurului vezicular, raluri crepitante la baze; tegumentar sunt prezente veruci azbestozice, cianoză, degete hipocratice, la cei afectați. Complicaţii frecvente sunt: cordul pulmonar, insuficienţa respiratorie, cancerul bronhopulmonar, mezoteliomul pleural şi peritoneal.

Investigațiile paraclinice utilizate sunt: RPS (fibroza pulmonară în „pânză de păianjen", opacităţi liniare (s, t, u) inferior, apoi mase pseudotumorale (A, B, C), creşte densitatea pulmonară (*CT*), PFV pot fi alterate anterior modificărilor imagistice.

Laboratorul clinic decelează limfocitoză, neutrofilie, eozinofilie, posibil factor reumatoid, anticorpi antinucleari pozitivi şi anergie la tuberculină.

În spută, BAL şi ţesutul pulmonar pot fi prezenți corpi azbestozici (fibre de azbest acoperite de proteine, MPZ-acid hialuronic, Fe precipitat). Se formează în interiorul macrofagului ce a fagocitat fibra de azbest.

Diagnosticul pozitiv are la bază expunerea profesională la azbest, datele clinice şi paraclinice.

Diagnosticul diferenţial porneşte de la cunoaşterea expunerii, este similar cu cel ai silicozei. Trebuie amintite şi alveolita alergică extrinsecă, alveolite fibroase idiopatice, sarcoidoza, bronşite cronice, bronşiectazii.

Complicaţii: cord pulmonar cronic, insuficienţă respiratorie, bronşite cronice, cancer bronhopulmonar, mezoteliom pleural, peritoneal; rar se descrie asocierea tuberculozei.

Evoluţia este de regulă severă, lent progresivă şi continuă şi după încetarea expunerii.

Tratament etiologic şi patogenic nu există, se aplică doar tratamentul simptomatic şi cel al complicaţiilor.

Azbestoza pleurală este tot o afectare benignă a plămânului, manifestată sub formă de îngroşări pleurale (parietale), calcificări pleurale (ale plăcilor pleurale), pleurezie azbestozică. Localizarea plăcilor şi calcificărilor pleurale este adesea bilaterală, pe versantul posterior al cupolei diafragmatice, pe pleura parietală toracic anterior, rar pe pleura mediastinală şi interlobară şi niciodată în sinusurile costodiafragmatice. Extinse, determină disfuncţii ventilatorii restrictive, cu dispnee. Pleurezia azbestozică este serofibrinoasă, exudativă, serohemoragică şi poate preceda mezoteliomul pleural. Clinic pot fi prezente toracalgii, dispnee, tuse. Paraclinic: RPS şi radiografia de profil permit diagnosticul. Examenul lichidului pleural evidenţiază modificări specifice. Tratamentul constă în toracocenteză, corticoterapie, antibioticoterapie.

Pe lângă afectarea benignă pleuro-pulmonară, azbestul, cunoscut ca agent cancerigen sigur pentru om, poate conduce la cancer bronhopulmonar şi laringian şi la mezoteliom pleural.

Alveolita alergică extrinsecă

Alveolita alergică extrinsecă (AAE, sau „pneumonia hipersenzitivă" sau „granulomatoză pulmonară extrinsecă") este o pneumopatie dispneizantă rezultată prin inhalarea de pulberi organice, care determină sensibilizarea întregului organism, organul de şoc alergic fiind peretele alveolar. Tabloul reacţiei imunopatogene decurge după modelul semiîntârziat, de tip III Arthus. Ţesutul interstiţial pulmonar este prins difuz şi este asociat cu un sindrom de disfuncţie ventilatorie de tip restrictiv şi tulburări precoce de difuziune alveolo-capilară. Alveolitele alergice extrinseci, cunoscute şi ca pneumopatii prin hipersensibilizare, reprezintă un grup de boli respiratorii induse imunologic care se dezvoltă ca urmare a expunerii repetate la pulberi organice fin dispersate, atât în mediul profesional cât şi extraprofesional.

Etiologia AAE este exogenă, reprezentată de microorganisme, proteine animale şi vegetale, substanţe chimice, ş.a., dar este influenţată de vârstă, fumat, starea de sănătate, reactivitatea imunologică a celui expus. Conform HG 988/2010, sunt recunoscuți următorii agenți cauzali în AAE: acarieni, actinomicete termofile, aer condiționat, alge, alginați, amiodarona, amoebe,

anhidride (ftalica, hexahidroftalica, himica, tetracloroftalica, tetrahidroftalica, trimelitica şi altele), antigene animale (inclusiv din dejecţii), artropode, aur (sărurile de aur), bacterii aeropurtate, bagasa, blănuri, brânzeturi, bumbac, cafea verde (pulbere), carmin (pigment din gărgărițe), ceai (pulbere), cereale (grâu, orz, secara şi altele), compost, enzime din detergenţi, făina, fân (în special mucegăit), fungi (comestibili si microscopici), hamei, hârtie (pasta), hipofiza (pulbere), izocianați, lemn (pulberi), malţ, mumii (învelisurile lor textile), neghina sorgului, nuca de cocos, paprika, peşte (faina de peşte), piretroide, pluta, procarbazina, răşini epoxidice, reactivul Paulis, sisal, soia (coaja), trestie de zahăr, tutun, uleiuri de răcire, variola (cruste variolice) si altele.

Patogenie. Expunerea repetată la antigen determină sensibilizare imunologică şi o deteriorare complexă a plămânului mediată imun (mecanism tip III, mediat prin producerea de anticorpi precipitanţi specifici de tip IgA, IgG, IgM şi reacţia de tip IV, mediată celular), precum şi implicarea unor mecanisme toxice, componentă genetică (HLA), componentă infecţioasă.

Profesiuni cu risc sunt agricultorii, cultivatorii de ciuperci, preparatorii de brânzeturi, muncitorii de la prepararea malţului, detergenţilor enzimatici etc.

Plămânul de fermier este una dintre formele mai frecvent întâlnite ale AAE. Este o afecţiune dispneizantă în mediul agricol, apare mai ales toamna şi iarna, în condiţii de climă rece şi umedă, la manipularea fânului mucegăit (praf cu actinomicete termofile, Micropolispora faeni).

Forme clinice

a. **Forma cu debut acut:** tablou clinic de sindrom febril pseudogripal, cu durata de 2-3 zile, instalat la 4-6 ore după expunerea la antigenele inductoare, în concentraţii crescute (manipularea fânului mucegăit). Uneori simptomele se remit spontan în cateva ore/zile, sau trenează săptămâni, apoi fenomenele se remit. La o nouă expunere se repetă simptomele, dar atenuat. Semne generale sunt febră, frison, frilozitate, stare generală alterată, dureri toracice, scădere ponderală. Simptomele respiratorii sunt: dispneea progresivă agravată de efort, tuse seacă epuizantă, cu expectoraţie vâscoasă şi sanguinolentă. Examenul fizic poate pune în evidenţă: cianoză, tahipnee, tahicardie, raluri crepitante fine la baza toracelui bilateral. Bolnavul acuză astenie şi dispnee de efort.

b. **Forma cu debut subacut** urmează unui episod acut, implică dispnee progresivă, tuse seacă iritativă şi semne generale (anorexie, slăbire în greutate chiar 10 kg în câteva luni).

c. **Forma cronică** evoluează cu un tablou banal de fibroză interstiţială difuză, asociind, sau nu, un sindrom obstructiv, la o persoană cu expunere permanentă sau repetată la alergene. Simptomele prezente sunt: dispnee de efort agravată progresiv, tuse seacă sau productivă, anorexie, scădere ponderală. Examenul clinic evidenţiază: cianoză, degete în „tobosar”, scădere ponderală, tahipnee, crepitaţii bazal bilateral.

Investigaţii recomandate: spirometria, difuziunea alveolo-capilară, RPA/computer tomograf, determinarea anticorpilor precipitanţi IgG, lavajul bronho-alveolar, biopsia bronşică, pulmonară.

Funcţional, se evidenţiază alterarea transferului alveolo-capilar în forma acută şi un sindrom restrictiv, scăderea complianţei pulmonare, volum rezidual scăzut în forma cronică. În timp, funcţia pulmonară se deteriorează progresiv, existând riscul instalării insuficienţei respiratorii.

Examenul radiologic relevă, în forma recentă, aspect de pneumonie interstiţială (imagine reticulo-micronodulară difuză, „sticlă mată”), iar în forma cronică, avansată, aspect de „plămân în fagure”, cu umbre reticulare dispuse în zonele superioare pulmonare. Lipsesc adenopatiile hilare, interesarea pleurei, excavatele pulmonare.

Examenul morfopatologic aduce elemente de certitudine: în forma recentă pune în evidenţă o infiltraţie a septului interalveolar cu polimorfonucleare, limfocite, plasmocite. În interstiţiul pulmonar se constituie, în circa 3 săptămâni, noduli granulomatoşi de tip sarcoidoză, care retrocedează într-un an sub corticoterapie. Apar şi leziuni obstructive ale bronşiilor. Forma avansată şi cea cu debut cronic: fibroză interstiţială difuză + îngroşarea septului interalveolar (infiltrat celular şi fibre colagene). Aspect de fagure, prin alternanţa zonelor fibroase dense cu modificări chistice şi emfizematoase. Fibroza pulmonară confluentă (cronică) interesează lobii superiori. În timp, se deteriorează progresiv plămânul, se reduce patul vascular şi se instalează hipertensiunea pulmonară şi cordul pulmonar cronic.

Examenele de laborator infirmă bronhospasmul la testul cu acetilcolină. Testele cutanate la pneumalergeni sunt negative. Lavajul bronhoalveolar este testul de diagnostic cu sensibilitate mare, care evidenţiază predominanţa neutrofilelor în forma acută şi a limfocitelor în forma cronică; sunt pozitivi anticorpii precipitanţi IgG pentru antigene extrase din actinomicete (IgG, marker al expunerii).

Diagnosticul pozitiv în formele recente implică anamneza (ce relevă expunerea şi modul de debut, simptomele de tip pseudogripal), radiografia cu imagine reticulomicronodulară, disfuncţia restrictivă cu bloc alveolo-capilar şi IgG seric specific. Precipitinele (IgG) tind să dispară în timp iar boala se cronicizează.

Diagnosticul diferenţial se face cu astmul bronşic, bronşita acută, alte fibroze pulmonare.

Tratamentul constă în întreruperea contactului cu antigenul cauzal, terapii imunologice, corticoterapie şi antibioticoterapie.

Profilaxia tehnică este de bază, cu identificarea contaminanţilor la locul de muncă şi reducerea concentraţiei lor, reducerea expunerii (timp, spaţiu), îndepărtarea contaminanţilor (filtre, sisteme de exhaustare etc.), asigurarea unei ventilaţii eficiente, mutarea activităţii în exterior, interzicerea muncii în spaţii închise şi intens prăfuite, utilizarea de măşti şi alte echipamente de protecţie individuală adecvate. Pentru prevenirea dezvoltării sporilor: utilizare de inhibitori, uscarea cerealelor şi furajelor înainte de depozitare, ventilarea silozurilor şi prevenirea auto-aprinderii, utilizarea mijloacelor mecanizate, automatizate.

Profilaxia medicală vizează recunoaşterea riscului şi supraveghere corectă a sănătăţii lucrătorilor.

Astmul profesional (ABP)

ABP este forma de astm bronşic ce recunoaşte ca determinant al bolii un element fizic, chimic sau biologic din mediul de lucru. La nivel mondial este una dintre cele mai frecvente boli profesionale, adesea invalidantă. Astmul este o boală respiratorie cronică, manifestă prin wheezing, dispnee, tuse, constricţie toracică. Calea de pătrundere în organism a alergenilor este calea aerogenă. Aceştia pătrund în plămâni şi activează mecanismele de apărare ale organismului. Plămânii lucrătorului afectat devin tot mai sensibili la alergen, cu fiecare expunere, până când o nouă expunere determină un răspuns alergic important, manifestat prin îngustarea căilor aeriene, inflamaţie şi dificultate respiratorie. După acest prim răspuns alergic, chiar şi cea mai mică expunere poate declanşa un răspuns similar. În astm, căile respiratorii (traheea, bronhiile, bronhiolele, alveolele) răspund imun reactiv, prin îngroşare, îngustare şi inflamaţie, la diferiţi agenţi sensibilizanţi, ce pot fi alergeni sau iritanţi respiratori. În cazul agenţilor sensibilizanţi este necesară o perioadă mai lungă de expunere pentru a se instala simptomatologia, iar astmul este de tip alergic. În concentraţii crescute, agenţii iritanţi induc simptomatologie în câteva ore, iar forma de astm este de tip nonalergic (iritativ). O expunere izolată poate determina un răspuns sub formă de sindrom de hiperreactivitate broşică, respectiv disfuncţie a căilor respiratorii.

Incidența astmului profesional este estimată la 9-15%, dar, posibil să fie mai mare, respectiv 50%. Astmul este diagnosticat și tratat, fără a se recunoaște sau/și investiga posibila etiologie profesională. În Europa, circa 30% din lucrătorii diagnosticați cu astm continuă să fie expuși la agentul/agenții care a/au determinat astmul. În aceste condiții, în ciuda tratamentului medical corect condus, au exacerbări și evoluează spre agravarea rapidă a bolii, fenomene ce afectează munca prin scăderea eficienței acesteia ori absenteism medical. Problemele de la locul de muncă generează la acești lucrători anxietate și depresie, inaptitudine temporară în muncă și chiar definitivă, ajungându-se la șomaj. Aproximativ 33% din lucrătorii cu astm profesional devin șomeri în primii 6 ani de la diagnostic.

Alături de factorii etiologici ocupaționali propriu-ziși, există și factori favorizanți, neprofesionali, care pot favoriza declanșarea sau/și exacerbarea astmului profesional, în ambele forme (alergic și non-alergic), precum: poluarea atmosferică citadină, fumatul, parfumurile, microclimatul rece, efortul fizic, refluxul gastro-esofagian, infecțiile respiratorii virale. Riscul relativ de astm profesional este de 3,4% mai mare în cazul lucrătorilor cu factori predispozanți: teren genetic, hiperreactivitate bronșică, atopie.

Agenții etiologici ai astmului pot fi clasificați în funcție de greutatea moleculară în două grupe:

- agenți cu greutate moleculară mică ce pun probleme privind ușurința testării imunologice (izocianați – MDI, TDI, metale, praf de lemn, produse de curățat);

- agenți cu greutate moleculară mare, care au un răspuns imun specific IgE mediat, (proteine și enzime animale, proteine vegetale, făină, praf de cereale, cauciuc, piele, talc, bacterii, fungi, insecte, pesticide).

Bronhoconstricția poate rezulta în urma lucrului sau expunerii la săruri metalice (de exemplu, de platină, crom și nichel), pulberi de lemn sau vegetale (de exemplu, de stejar, cedru roșu, grâne, făină, boabe de ricin, boabe de cafea verde, moka, rășină de acacia, rășină de karay și tragacantă), agenți farmaceutici (de exemplu, antibiotice, piperazină și cimetidină), chimicale industriale și mase plastice (de exemplu, diizocianat de toluen, anhidrida acidului ftalic, anhidrida trimetilică, persulfați, etilendiamina și alți coloranți), enzime biologice (de exemplu, detergenți și enzime pancreatice) și pulberi de animale și insecte, seruri, secreții. Este important de remarcat că expunerea la diverse substanțe chimice sensibilizante, în mod special cele folosite în vopsele, solvenți și mase plastice, poate avea loc, de asemenea, în timpul liber sau în activități nelegate de locul de muncă.

Criterii de diagnostic clinic şi paraclinic în ABP. Diagnosticul ABP implică două etape, respectiv

- diagnosticul de boală (AB) cu realizarea: spirometriei cu test bronhodilatator, PEF-metriei, testarea alergică serologică sau cutanată, dozare eozinofile, radiografia pulmonara;
- diagnosticul de profesionalitate - legătura cu locul de muncă și agenții etiologici prezenți la muncă: debutul bolii după un interval de timp de la începerea activităţii, apariția simptomelor la locul de muncă, agravarea simptomelor la locul de muncă, rar, simptome întârziate, agravarea progresivă a simptomatologiei dacă expunerea este permanentă, apariţia simptomatologiei doar în zilele în care persoana a fost expusă, ameliorarea simptomatologiei în perioadele când nu există expunere. Corelaţie bună între simptome și expunere există numai la debutul bolii. De regulă, simptomele dispar în concediu și la sfârșit de săptămână. Esențială pentru diagnosticul de profesionalitate în ABP este evidențierea asocierii dintre perioadele simptomatice și expunerea la locul de muncă, respectiv a perioadelor asimptomatice cu absența expunerii.

Pentru a pune diagnosticul de ABP este necesară asocierea între simtomele de AB şi activitate/locul de muncă (anamnestic) împreună cu unul din următoarele elemente:

- expunere profesională la un agent cunoscut că produce ABP, confirmată prin teste de sensibilizare la agentul etiologic respectiv, sau:
- confirmarea bronhoconstricţiei legate de expunerea profesională; modificarea semnificativă a VEMS-ului sau PEF-ului; confirmarea hiper-reactivităţii nespecifice legate de expunerea profesională, sau;
- test de provocare pozitiv, cu agentul etiologic profesional respectiv identificat.

Confirmarea bronhoconstricţiei legate de expunerea profesională - proba locului de muncă constă în:

- măsurarea seriată a VEMS-ului; dacă este negativă în condiţii de muncă obişnuite, exclude diagnosticul de profesionalitate; dacă la spirometria realizată înainte şi după expunerea profesională se produce scăderea semnificativă a VEMS-ului (cu peste 15%), se confirmă etiologia profesionala;
- PEF-metria seriată (minim de 4 ori pe zi, timp de 3 săptamani continuu) este înalt specifică şi sensibilă pentru diagnosticul astmului profesional. Realizarea sa depinde de cooperarea pacientului**.**

Evoluţie şi prognostic. Sistarea precoce a expunerii la pneumalergeni poate duce la suspendarea crizelor, în ABP incipient. Continuarea expunerii duce la cronicizare, „status astmaticus", atenuarea simptomelor în acces. Prognosticul de viaţă este bun, dar cel de vindecare în formele intricate este rezervat.

Complicaţii sunt emfizemul pulmonar, infecţiile bronşice, cordul pulmonar cronic.

Profilaxia vizează în primul rând aspectele tehnice, cu măsuri de respectare a valorilor limită şi scăderea concentraţiei pneumalergenilor.

Profilaxia medicală constă în recunoaşterea riscului, selectarea forţei de muncă (examen medical la angajare, control medical periodic).

Bisinoza („sindromul de luni")

Bisinoza este o boală asociată expunerii la pulberi textile naturale, cu efecte acute şi, în unele cazuri, pe termen lung. Manifestările de tip acut sunt: tuse seacă, senzaţie de constricţie toracică, dispnee, care apar după un timp variabil de expunere la pulberi textile naturale (peste 10 ani pentru bumbac sau de câteva luni pentru in şi cânepă). Simptomele apar la reluarea lucrului, de obicei în prima zi care urmează unei întreruperi a activităţii în weekend sau concediu. Boala evoluează spre cronicizare, dacă expunerea continuă.

Etiologia este reprezentată de expunerea profesională la pulberi de bumbac, in, cânepă, iută, sisal (egrenare, balotare, pregătirea fibrelor de bumbac, filaturi - carde, bataj, ş.a.); riscul de îmbolnăvire creşte prin prezenţa de impurităţi: peri, coji, resturi de seminţe, pământ, substanţe eliberatoare de histamină.

Timpul de expunere până la apariţia simptomelor este de 10 ani. Factori favorizanţi sunt expunerea la gaze iritante, fumatul, microclimatul rece, umed, infecţiile respiratorii repetate.

Patogeneza implică mai multe teorii: teoria histaminică, PG, endotoxinelor bacteriene, imunologică (C).

Tabloul clinic: după câțiva ani de expunere, în ziua de luni, respectiv prima zi lucrătoare după o întrerupere de minimum 48 de ore a muncii (expunerii), la câteva ore de la începerea schimbului apar constricţia/durerea toracică, dispneea, tusea seacă. Fenomenele dispar la sfârşitul zilei şi nu reapar ziua următoare (marţi). Sunt prezente fenomene iritative cutanate, mucoase, oculare. În timp, acuzele se extind şi în ziua de marţi, apoi în restul zilelor, ajungându-se la cronicizare și evoluție spre BPOC, după 15-20 de ani. Stadializarea clinică a bisinozei (OMS) este redată în tabelul 3.

Tabel 3. Stadializarea clinică a bisinozei (OMS 1983).

Clasificare	**Simptome**
Gradul 0	Fără simptome.
Bisinoză (forma acută)	
Gradul B_1	Constricție toracică și/sau sufocare - frecvent în prima zi de reluare a activității.
Gradul B_2	Constricție toracică și/sau senzația de sufocare - în prima și în alte zile ale săptămânii de lucru.
Iritarea tractului respirator (IR) (forma cronică)	
Gradul IR_1	Tuse asociată cu expunerea la pulberi.
Gradul IR_2	Expectorație persistentă (mai mult de 3 luni pe an) provocată sau exacerbată de expunerea la pulberi.
Gradul IR_3	Expectorație persistentă provocată sau înrăutățită de expunerea la pulbere, asociată cu suferința pulmonară având o durată de 2 sau mai mulți ani.

Spirograma evidentiază scăderea funcției pulmonare pe parcursul unei zile de lucru. Scăderea VEMS este mai mare în prima zi a săptămânii de lucru. În timp, scade și CVF. Există o corespondență între manifestările clinice și scăderea VEMS. OMS a propus o clasificare a modificărilor funcționale respiratorii pentru utilizare în programele de supraveghere (Tabelul 4).

Tabel 4. Modificările VEMS în bisinoză (OMS).

Modificări acute	
Fără efect	Scădere a VEMS – cu mai puțin de 5% sau creșterea VEMS în timpul schimbului de lucru
Efect ușor	Scădere cu 5-10% a VEMS – în timpul schimbului de lucru
Efect moderat	Scădere cu 10-20% a VEMS – în timpul schimbului de lucru
Efect sever	Scădere cu 20% sau mai mult a VEMS – în timpul schimbului de lucru
Modificări cronice	
Fără efect	VEMS > 80% din valorile teoretice
Efect ușor-moderat	VEMS = 79-60% din valorile teoretice
Efect sever	VEMS < 60% din valorile teoretice

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza cunoașterii expunerii profesionale, anamnezei complete, rezultatelor examenului clinic și a investigațiilor paraclinice. Legătura cu expunerea

ocupațională se realizează pornind de la debutul simptomelor după începerea muncii în mediu bisinogen; inexistența lor înaintea acestei expuneri; prezența, în stadiile incipiente, a unui interval liber de simptome; prelungirea, în timp, a perioadelor simptomatice, până la permanentizarea lor.

Diagnosticul diferenţial se realizează cu bronşite iritative (la praf), bronşita tabagică, astmul bronşic (profesional şi neprofesional), febra de cânepă, febra ţesătorilor-endotoxine bacteriene Gram negative.

Tratamentul *c*onstă din scoaterea din mediu, schimbarea locului de muncă cu unul fără expunere la pulberi bisinogene, fapt care, în stadiul iniţial, determină remisiunea fenomenelor. Menţinerea lucrătorului în locul de muncă cu risc, duce la BPOC, cord pulmonar. Tratamentul este simptomatic.

Profilaxia cuprinde măsuri tehnice: reducerea prăfuirii, ventilație eficientă, curăţenie umedă, aspirare, utilizare a echipamentului individual de protecție. Este necesară respectarea valorii limită admisibilă pentru pulberi de bumbac; şi măsuri medicale:implică recunoaşterea riscului şi realizarea de examinări medicale profilactice, inclusiv examen medical de adaptare în muncă.

Bronhopneumopatii chimice

Bronhopneumopatiile chimice sunt afecţiuni de gravitate diferită, instalate sub formă acută, după expuneri intense, de scurtă durată sau pe termen lung, la concentraţii relativ mici de substanţe chimice iritante, sub formă de gaze, vapori, fumuri sau aerosoli.

Mecanisme

- scăderea concentraţiei oxigenului în aerul inspirat - insuficienţa respiratorie extrapulmonară (asfixie directă);
- substituirea oxigenului prin gaze toxice (STL, substanţe toxice de luptă) sau inerte, gaze de combustie (incendii);
- unele toxice alterează faza de transport a gazelor în sânge (CO, nitroderivaţi, SH_2) sau blochează enzimele respiratorii (cianuri, acrilonitril, SH_2);
- unele acţionează ca toxice sistemice, cu manifestări clinice de organ sau sisteme de organe;
- iritaţie locală şi sensibilizare alergică prin inhalarea unor vapori proveniţi din substanţe cu potenţial sensibilizant, ca izocianaţii (TDI - diizocianatul de toluen), sărurile complexe de platină, formaldehida, fumurile de sudură etc.

Etiologie. Agenţii chimici, în functie de structura chimica pot fi halogeni, acizi, baze, metale, anhidride, esteri, alchilanti, substante generatoare de radicali liberi, cu acţiune asupra tegumentelor, conjuctivelor, dar mai ales asupra mucoasei căilor respiratorii:

- substanţe caustice puternice care, emanând vapori sau fumuri sunt iritante: acizi şi acidogeni corozivi (caustice puternice) acid acetic, acid azotic, acid clorhidric, acid sulfuric, acroleina, acid tricloracetic, aldehida formică, apa oxigenată, bromul, clorul, iodul, ozonul, cloritul de sodiu, fosgenul;
- necrozante tisulare: hidroxidul de sodiu (soda caustică), hidroxidul de potasiu, oxidul de calciu, oxidul de potasiu, oxidul de sodiu, peroxidul de sodiu, carbura de calciu (carbid);
- iritante puternice: hidrogenul sulfurat, hidrogenul seleniat;
- amoniacul şi aminele alifatice (amoniac, butilamina, dietilamină);
- gaze asfixiante: acetilena, anhidrida carbonică, azotul, bioxidul de carbon (CO_2), butadiena, butanul, clorura de metilen, clorometanii, etanul, eterul sulfuric, etilena, freonii, metanul, propanul, propilena, tetrafluormetanul;

- baze iritante: carbonat de amoniu, de litiu, de potasiu, de sodiu, hidroxid de calciu, fosfatul trisodic (lapte de var), silicat de sodiu (în contact cu apa dă soluţii alcaline iritante pentru mucoasele respiratorii, digestive şi oculare).
- toxice sistemice (neurotrope, hematopoetice sau renale) şi cu efecte iritative respiratorii (bromura de etil, clorura de etil, tricloretilena, dioxanul etc).

Expunere profesională există în industria chimica, petrolieră, farmaceutică, metalurgie, construcţii de maşini etc.

Patogenie. Efectul principal este cel iritant asupra receptorilor şi terminaţiilor nervoase din căile aeriene.

Prin mecanism iritativ sunt declanşate reflexe antidromice (axonice scurte) ale căror efecte similare celor declanşate prin receptori, constau în tulburări reflexe motorii, secretorii şi vasculare: spasm, hiperlacrimaţie, rinoree, sialoree, hipersecreţie bronşică, hiperemie, congestie şi edem.

Producere de radicali liberi cu puternice proprietăţi inflamatorii, oxidante, afectand in special gruparile SH, care induc lipoperoxidarea acizilor graşi polinesaturaţi din structura membranelor celulare, pe care le fac permeabile patologic. Acest mecanism stă la baza instalarii edemului pulmonar acut (EPA) toxicolezional.

Expunerile masive, determină o inflamaţie aseptică a căilor aeriene, sindromul disfuncţiei reactive a căilor aeriene.

a. Forme acute

- Sindromul de căi aeriene superioare (SICAS). Se manifesta prin urmatoarele simptome: tuse, strănut, hipersecreţie nazală, salivară şi bronşică. Intoxicatul are hiperlacrimaţie, blefarospasm, senzaţie de uscăciune în gât, dureri retrosternale şi rinoree. Tusea este spasmodică, asociaza tulburări de deglutiţie, care au ca substrat spasm glotic sau edem glotic (tiraj, cianoză şi stridor). Urmează un interval liber, cu risc de infecţii, urmat de declanşarea, după o perioadă de latenţă a unei bronşiolite obliterante sau EPA. Tratamentul consta in sistarea expunerii (Atenţie, salvator!), instilaţii nazale şi gargarisme cu soluţie 5% bicarbonat de Na, pentru spasmul glotic: ATI, intubaţie sau traheotomie. Sunt interzise: fumatul, condimentele, alcoolul, băuturile excesiv de reci sau excesiv de calde.
- Traheobronşitele acute iritative profesionale. Pot fi cauzate de flor, fosgen, amoniac, anhidride. Recunosc ca mecanism: polipnee reflexă, bronhospasm, hipersecreţie bronşică; fenomenele obstructive sunt parţial reversibile la beta-2 agonişti. Clinic se manifestă prin: tuse extenuantă cu expectoraţie mucoasă ± hemoptoică, dureri toracice, wheezing, cianoză. Stetacustic sunt prezente raluri bronşice. Este posibilă suprainfecţia (sputa purulentă). Exista risc de EPA; este obligatorie radiografia pulmonară. In evolutie pot să apară ca sechele: astmul bronşic tardiv, bronşita cronică, emfizemul, bronşiectazia, stenozele bronşice şi supuraţiile. Tratamentul este identic cu cel din SICAS. Este necesară susţinerea funcţiilor vitale, oxigen pentru combaterea hipoxemiei. Tusea se va combate cu codeină şi aerosoli cu soluţii alcaline şi anestezice. Se asociază beta-2 agonişti (obstrucţie, tuse), aerosoli sau inhalaţii din preparate presurizate. Antibiotice se pot administra preventiv.
- Bronşiolita profesională. Are ca agenți etiologici ocupaționali, mai frecvent întâlniți în practică clorul, HCl, oxizii azotului, TDI, amoniacul etc. Debutul clinic este după un interval liber (săptămâni) de la SICAS cu febră, 38-39°C, alterarea stării generale, frison, tuse seacă, dispnee, polipnee şi cianoză. ECG evidenţiază afectare ventriculară dreaptă, iar pe RPA se observă opacităţi micronodulare cu diametrul între 1 şi 5 mm, în câmpurile pulmonare mijlocii; spirometria decelează o disfuncţie ventilatorie restrictivă. Formele benigne sunt vindecabile, dar cele grave au prognostic rezervat, cu

risc de deces prin insuficienţă respiratorie sau apariţia de sechele. Tratamentul constă in repaus la pat, regim hidrozaharat, Prednison 50-60 mg/zi, timp de 2-3 săptămâni fără a reduce doza (există risc de recădere!). Se pot asocia beta-2 agonişti în aerosoli, aminofilin retard 500-600 mg/zi şi antibioterapie preventivă. Prezenţa fenomenelor de insuficienţă respiratorie impune oxigenoterapia.

- EPA toxico-lezional poate apărea în multiple situaţii profesionale, cu frecvenţă mare în cazul expunerii la oxizi de azot, ozon. EPA toxicolezional poate apărea după expuneri masive, în faza imediată expunerii, concomitent cu SICAS sau tardiv, după o perioadă de latenţă de ore sau zile. Iniţial, tusea este chinuitoare, persistentă, cu expectoraţie mucoasă sau hemoptoică (câţiva mililitri, până la 1-2 litri), dispnee ce se accentuează, vertij şi constricţie toracică, anxietate, transpiraţii. Examenul obiectiv decelează initial raluri bronşice, urmate apoi de crepitante şi subcrepitante la baze, apoi în zonele superioare. Asociat apar vărsături şi starea generală se alterează. Sunt posibile tulburări de ritm cardiac. Radiografia relevă aspect normal sau specific EPA, opacităţi multiple, difuze, neomogene perihilar şi bazal (pot apărea precoce). Evoluţia poate conduce spre deces sau vindecare, cu o lungă convalescenţă. Tratamentul variază in functie de starea in care se gaseste intoxicatul. Tratamentul preventiv constă în repaus la pat, tratament sedativ şi simptomatic; tratamentul curativ constă în oxigenoterapie, aerosoli anestezici şi neutralizanţi, combaterea bronhospasmului (xantine retard, beta2 agonişti), a tusei şi suprainfecţiilor prin antibiotice cu spectru larg. Dacă expunerea a fost masivă, se initiaza şi corticoterapie HSH (polipnee, tahicardie, scăderea TA, risc EPA). La apariţia EPA se iau măsuri de terapie intensivă, cu scopul ameliorării schimburilor gazoase, diminuării transudaţiei edematoase, ameliorarea echilibrului acido-bazic, tratament etiologic, dacă este posibil, şi se continuă antibioterapia. Oxigenul se administrează peste 10 l/minut (presiune pozitivă intermitentă), cu mască - sondă nazală – intubaţie; HSH 25 mg la 3-4 ore trecându-se, după rezolvarea edemului, la preparate per os în doze mijlocii. Morfină la pacientii intubati sau fentolamină (perfuzie, 5-20 mg/oră), produc o vasodilatatie periferica cu rol protector asupra circulatiei pulmonare. Aerosoli - alcool etilic 12% se administreaza pentru combaterea inundatiei cailor respiratorii. Se limitează aportul hidric, se aspiră secreţiile. Se monitorizează clinico-radiologic, TA, puls, SaO_{2}.. Sunt contraindicate sângerarea si tonicardiacele.

b. Formele cronice sunt reprezentate de: sindrom obstructiv - disfuncţie reactivă a căilor aeriene, bronşită cronică, emfizem, astm bronşic.

Profilaxia constă în recunoaşterea riscului, măsuri tehnice (generale, individuale) şi măsuri medicale: investigaţii medicale specifice şi contraindicaţiile aferente expunerii profesionale necesare examenului la angajare, controale medicale periodice.

Patologie respiratorie cauzată de gaze şi vapori iritanţi şi asfixianţi

Definiție, generalități

Gazele şi vaporii iritanţi şi asfixianţi au fost cunoscuţi şi utilizaţi încă din timpuri străvechi ca arme de luptă; in 428 atenienii au utilizat fumuri pe bază de sulf împotriva spartanilor, iar în primul război mondial s-au utilizat gaz muştar, clor si fosgen.

Gazele iritante sunt substanțe cu reactivitate chimică mare, care fără a produce efecte corozive, pot determina inflamatia reversibila a țesutului la nivelul de contact (cutanat, respirator, ocular). În funcție de locul de acțiune, se grupează în iritanți primari și iritanți secundari. Iritanții primari au în principal acțiune locală, dar pot să exercite inconstant și o slabă acțiune generală (excepție, acidul fluorhidric, ozonul). Iritanții secundari, care pe langa actiunea locala pot sa determine si actiune generala (oxizii de azot formeaza methemglobina).

Gazele asfixiante sunt substante care induc deficit de saturare a hemoglobinei, însa fără acţiune directă asupra mecanicii ventilatorii. Asfixianţii pot fi simpli, gaze fiziologic inerte şi care sunt periculoase numai la concentraţii mari (azot, hidrogen, metan) sau chimici, care la concentraţii scăzute în aer induc asfixie (monoxid de carbon, acid cianhidric).

Expunerea profesională poate fi prezentă la lucratorii din industriile de sinteză (numai in SUA sunt expusi la anhidrida de amoniu ~ 0,5 milioane de lucrători), dar în număr mai mic şi în alte procese industriale. De asemenea, foarte mulţi sunt expuşi la produşii rezultaţi din arderea diverselor materiale, atât în context profesional cât şi casnic. Produşii de piroliză rezultaţi din combustie pot fi: acid cianhidric, acroleină, dioxid de sulf, fosgen, monoxid de carbon etc. (Tabelul 5)

Tabel 5. Materiale şi produşi de combustie.

Materialul de combustie	**Produsii toxici/iritanti , asfixianti rezultati**
Cauciuc	Hidrogen sulfid, dioxid de sulf
Policlorură de vinil	Clor, fosgen, acid clorhidric
Materiale acrilice	Acroleină
Cărbune, carburanţi, lemn	Monoxid de carbon
Carburanţi, ţesături, celuloid, nitroceluloză	Oxizi de azot, cianură, aldehide
Melamină, mătase, lână, poliuretan, nylon	Amoniac, acid cianhidric, sulfură de hidrogen, izocianaţi
Baterii, vopsele	Metale – cadmiu, cobalt, plumb, zinc, mangan
Răşini fluorinate	Acid fluorhidric
Compuşi de sulf	Dioxid de sulf
Lemn, fumul de la hornuri, de la clădiri	Acroleină, acetaldehidă, acid cianhidric, monoxid de carbon, dioxid de azot, amoniac

În SUA se estimează o medie peste 11.000 de evenimente non-fatale cauzate de expunerea la substanţe periculoase. OMS estimează 2 milioane de decese/an datorate poluanţilor atmosferici, dintre care 88% sunt în ţările cu venituri economice slabe şi moderate.

Efectele expunerii la gaze şi vapori iritanţi şi asfixianţi depind, pe de o parte, de proprietăţile fizico-chimice ale compuşilor - dimensiunea particulelor, solubilitatea, concentraţia, iar pe de altă parte, de particularităţile individului expus, genetice sau dobândite (vârstă, fumat, comorbidităţi, frecvenţa resipiraţiei). Acestea pot fi influenţate de prezenţa sau nu la locul de muncă a mijloacelor de protecţie generală (ventilaţie) şi individuală (măşti).

Localizarea acţiunii acestor substanţe pe traiectul căilor respiratorii depinde, în principal, de solubilitatea lor. Astfel, cele foarte hidrosolubile (amoniac, dioxidul de sulf, etc) sunt rapid absorbite în căile aeriene superioare, unde stimulează receptorii de sensibilitate, exercitând o acţiune iritantă, cu rol de avertizare.

Substanţele mai puţin hidrosolubile (fosgenul, dioxidul de azot, etc) şi mai mult liposolubile, vor trece bariera surfactantului şi vor ajunge la nivelul bronhiolelor şi alveolelor pulmonare, unde vor dezvolta efecte toxice. Gazele iritante cu solubilitate intermediară (clorul) îşi vor manifesta acţiunea pe întregul tract respirator, în funcţie şi de dimensiunea particulei şi de concentraţie.

Simptomatologia clinică include fenomene iritative la nivelul căilor aerine superioare (nasului, faringelui, traheei), dar şi a ochilor sau pielii, intensitatea depinzând de concentraţia si durata de expunere.

La nivelul căilor aeriene inferioare induc bronhoconstricţie, dar şi inflamaţie şi edem. Hiperreactivitatea bronşică poate persista câteva zile după expunere sau chiar săptămâni sau luni

în cazul RADS (Reactive Airway Disfunction Syndrome). Acesta apare ca urmare a unei expuneri masive la iritanți respiratori (ex. acid sulfuric, clor, etc).

Agenții cu solubilitate scăzută în apă, cum sunt fosgenul și dioxidul de azot, pot penetra tractul respirator inferior și să producă edem pulmonar toxico-lezional cu o latență de cateva ore. De aceea, aceste cazuri trebuie urmărite cel puțin 24 ore după expunere.

Agenții iritanți care pătrund la nivel respirator distal pot induce și modificări cronice persistente, ca bronșiolita obliterantă sau bronhopneumoniile chimice, care se pot dezvolta cu întârziere de câteva săptămâni de la expunere. În aceste situații, clinic va apărea dispnee, tuse, febră, fatigabilitate, iar spirometria și investigațiile imagistice (RPS, CT) vor completa diagnosticul. În general, răspund bine la terapia cu corticosteroizi.

Expunerile repetate la concentrații scăzute ale unor agenți iritanți pot să inducă fenomenul de toleranță față de manifestările acute ale acestuia (ex. ozonul) sau ale altor gaze (toleranță incrucișată).

Tabel 6. Principalii agenți iritanți/asfixianți.

	Proprietăți	**Surse de expunere**	**Mecanism principal de acțiune**	**Tratament**
I.**Iritanți primari**				
1.Amoniac	Gaz incolor, hidrosolubilitate mare, miros înțepător, foarte alcalin.	Zootehnie, îngrășământ, distilare cărbune, ind. petrolieră, chimică, farmaceutică, explozibili,frigotehnie.	Acțiune directă pe mucoasa oculară și a tractului respirator, traheită, edem pulmonar.	Simptomatic; Spălare tegumente cu apă sau solutii usor acide (5% acid acetic, citric); Oxigen; Corticosteroizi.
2.Dioxid de sulf	Gaz incolor, mai greu decât aerul.	Agent de înălbire, topirea metalelor, ind. hârtiei,chimică, frigotehnie,fumigant, antiseptic, conservant.	Acțiune directă pe tractul respirator, bronșită, edem pulmonar – rar Co-cancerigen?	Simptomatic; Oxigen; Bronhodilatatoare; Supraveghere 48 ore; Gimnastică respiratorie.
3.Clor	Gaz galben-verzui, mai greu decât aerul, miros specific, acru, sufocant.	Dezinfectant, sterilizant, agent de înălbire, industria mase plastice, pesticide.	Acțiune directă pe mucoasa oculară și respiratorie; traheită, edem pulmonar; posibil efecte cronice și fenomene obstructive.	Simptomatic; Oxigen; Bronhodilatatoare; Antitusive; Cortiocosteriozi.
4.Fosgen	Gaz asfixiant, incolor/ușor gălbui, mai greu decât aerul, miros de ”cartofi putrezi”.	Industria chimică, coloranți și insecticide, refrigerare, stingerea incendiilor.	Iritativ direct respirator, edem pulmonar.	Repaus, supraveghere 24 ore; Oxigen; Bronhodilatator; Corticosteroizi; Diuretic.

5. Brom	Lichid roșu - brun, emite vapori la frig, foarte dens.	Industria chimică, fotografică, farmaceutică, gaze lacrimogene, extargere metale, înălbitor.	Iritant și coroziv foarte puternic, bronșită, pneumonie, alveolită hemoragică.	Oxigen; Aer curat; Căldură.
6. Iod	Solid, sublimează la temperatură obisnuită, culoare neagră, miros caractaeristic, gust acru.	Fabricarea iodurilor, ind. chimică, farmaceutică, fotografică, medicină, prelucrare zirconiu, hafniu.	Iritant direct pe tractul respirator, ochi, piele, edem pulmonar.	Spălare abundentă cu apă; Solutie amidon, lavaj gastric; Tiosulfat de sodiu.
7. Fluor	Gaz galben pal, foarte iritant, reactiv, miros foarte pătrunzător.	Carburant rachete, procesarea uraniului, producere fluorocarbon, freon, pesticide, ignifuge.	Iritație severă ochi, piele, tract respirator; edem pulmonar.	Dializă; Aport masiv de clor și calciu; Diureză.
8. Ozon	Gaz incolor, ușor albăstrui, miros caracteristic de fân sau, la concentrații mari, de dioxid de sulf.	Sudură, aer, în încăperi cu aparate electrice cu înaltă tensiune, UV, sterilizare, dezodorizant, învechirea lemnului.	Iritație directă, edem pulmonar la concentrații mari.	Simptomatic; Spitalizare, supraveghere 72 ore.
9.Oxizii de azot Amestecuri (**NO_2**, N_2O_4, N_2O)	Mai greu decât aerul.	Sudură, coloranți, îngrășământ, agricultură, silozuri, explozivi, industria lemnului, sticlei, celuloidului.	Iritant respirator, traheită, edem pulmonar, bronșiolită obliterantă, emfizem.	Spitalizare, repaus la pat în încăperi încălzite- 48 ore; Oxigen – cu prudență! Corticosteroizi; Dispensarizare.
10.Apa oxigenată (H2O2)	Lichid incolor.	Industrie detergenți, perborați, înălbire, tratarea apelor reziduale, aviație, medicină.	Iritant respirator, edem pulmonar la concentrații mari+fenomene neurologice, digestive, fibroză pulmonară interstițială (cronic).	

II. Iritanți secundari				
1.Hidrogen sulfurat (H_2S)	Gaz incolor, mai greu decât aerul, miros neplăcut „ouă stricate”.	Produse petroliere, gaze naturale, industria hârtiei, canalizări, tăbăcărie, crescătorii porci.	Iritant puternic local și sistemic, edem pulmonar în concentrații mari (paralizia nervului olfactiv), asfixiant, fibroză pulmonară interstițială (cronic) + sistemic (nervos, miocard, digestiv).	Oxigen; Antibiotic; Agenți methemglobinizanți -nitrit de amil, dacă nu primesc oxigen.
2.Hidrogen fosforat (H_3P)	Gaz incolor, mai greu decât aerul, foarte toxic, inodor (pur), miros de usturoi (impuritati).	Industria electronică, fumigant.	Iritant puternic respirator, edem pulmo-nar, asfixiant + efecte siste-mice (nervos, renal, hepatic, miocard) Bronșită cronică.	Simptomatic n-acetil cisteină; Corticosteroizi.

Investigațiile necesare pentru stabilirea diagnosticului constau în determinări biotoxicologice specifice (determinarea toxicului în aerul expirat, a metaboliților în urină – ex. tiosulfat în expunerea la hidrogen sulfurat, indicatori de efect biologic – ex. aberații cromozomiale în expunerea la hidrogen fosforat), radiografie pulmonară sau CT pulmonar, spirometrie, oximetrie, DLCO.

Diagnosticul pozitiv are la bază: anamneza profesională care confirmă expunerea la noxele respiratorii, semnele clinice și obiective sugestive, investigațiile paraclinice.

Diagnostic diferențial – formele acute: criza de astm bronsic, afecțiuni respiratorii de cauză infecțioasă, embolie pulmonară, edem pulmonar cardiogen; formele cronice: BPOC tabagic, fibroze pulmonare non-profesionale, pneumoconioze, colagenoze, infecții fungice etc.

Evoluția. Efectele pe termen lung ale inhalării acute de iritanți, asfixianți pot fi: rezoluția completă a simptomelor, RADS, bronșita cronică, bronșiectazii (amoniac, dioxid de sulf), bronșiolita obliterantă (dioxid de azot, dioxid de sulf), stenoze bronșice (gaz mustar), BPOC sau fibroza pulmonară, volum rezidual scăzut.

Tratamentul în toate cazurile de intoxicații acute implică scoaterea lucrătorului din mediu, administrarea de oxigen, scoaterea hainelor contaminate, spălarea tegumentelor și mucoaselor cu apă și apoi tratament specific (unde există) și tratament simptomatic. În unele situații supravegherea pacientului se impune pentru 24 sau 48 ore vizând riscul edemului pulmonar toxico-lezional.

Profilaxia. Măsurile tehnico-organizatorice implică respectarea condiţiilor tehnice pentru a nu depăşi limitele admise la 8 ore şi la 15 minute. Prevenţia generală constă din etanşeizarea şi ermetizarea procesului tehnologic, ventilaţie locală şi generală eficientă, dispozitive avertizoare pentru atenţionarea în cazul atingerii concentraţiilor periculoase, acordarea de măşti cu cartuş filtrant adecvat lucrătorilor.

Profilaxia medicală constă în examinările medicale la angajare, adaptare, periodice în relaţie cu aceşti factori de risc chimic prezenţi la locul de muncă.

BPOC în patologia profesională

Generalităţi. Definiţii

BPOC este o cauză majoră de dizabilitate şi a patra cauză de deces în lume. Termenul de BPOC este un concept generic pentru mai multe boli care determină dificultăţi în respiraţie şi reprezintă consecinţele fiziopatologice şi clinice ale mai multor boli respiratorii cronice care recunosc: limitarea cronică a fluxului aerian, boală obstructivă cronică a căilor aeriene a plămânilor, bronşită cronică, emfizem. Conform definiţiei GOLD, BPOC este „o boală caracterizată prin limitarea fluxului de aer prin căile respiratorii care nu este complet reversibilă. Limitarea fluxului de aer este progresivă şi însoţită de un raspuns inflamator anormal al plămânului faţă de particule străine sau gaze".

În cazul BPOC profesionale, agenţii etiologici, particule sau gaze, sunt prezenţi la locul de muncă. Unii dintre aceştia pot fi factori etiologici pentru astm bronşic sau bronşită cronică. O problemă controversată este rolul fumatului în patologia respiratorie profesională şi de asemenea overlap-ul cu astmul bronşic. Un studiu realizat în 14 state industrializate a arătat asociere pozitivă între expunerea profesională şi bronşită cronică doar pentru fumătorii activi (raportul de prevalenţă (PR): 1,2 la 1,7) deşi, corelaţia expunerii profesionale cu fumatul nu a fost semnificativă statistic (p> 0.1). Riscul a fost mai mare pentru lucrătorii din agricultură, industria textilă, a hârtiei, lemnului, chimică şi alimentară şi mai ales la fumători.

Epidemiologie. Numeroase studii au arătat că BPOC poate fi cauzată sau agravată de prezenţa pulberilor, fumurilor, gazelor de la locul de muncă. Astfel, BPOC este o importantă problemă socio-economică prin costul suferinţei umane, al calităţii vieţii, dar şi al costurilor financiare prin absenteism şi medicamente. În Marea Britanie, studiile au arătat că ~15% din BPOC este cauzat sau agravat de locul de muncă, 4000 de decese /an sunt atribuite expunerii profesionale, 40% din pacienţii cu BPOC sunt sub vârsta de pensionare, iar ¼ dintre aceştia şi-au pierdut capacitatea de muncă. În majoritatea studiilor în Europa şi SUA, 15% din cazurile BPOC sunt atribuite factorului profesional, în special lucrătorii din minerit, industria textilă şi agricultură. Într-un studiu recent, în SUA, (NHNES III) realizat pe 10.000 de persoane cu vârste între 30 şi 75 de ani, s-a estimat BPOC de cauză profesională a fost estimat într-un procent de 19,2%, respectiv de 31,1% pentru fumători.

Etiologie. Factorii etiologici profesionali pot fi: pulberi organice (bumbac, in, cânepă), azbest, dioxid de siliciu liber cristalin, alte pulberi anorganice (cadmiu, ciment, grafit, fosfor, crom, pentoxid de vanadiu, emisii de la cuptoarele de cocs, etc), gaze, fumuri, vapori (amoniac, hidrogen sulfurat, dioxid de azot, anhidrida ftalică, fosgen, etc).

Domenii de activitate cu risc crescut sunt: agricultura, producerea de cărămizi, mineritul, construcţiile, lucrătorii din docuri, industria alimentară (făină, cereale), a petrolului, ceramică, a cauciucului, maselor plastice, textilă, turnătorii, cariere, cioplitul în piatră, sudură.

Clinic, bronşita cronică profesională se caracterizează prin tuse cronică, recidivantă cu secreţii bronşice abundente, cel puţin 3 luni pe an, minim 2 ani consecutiv, la persoane expuse

profesional la pulberi, vapori, gaze, fumuri şi alte substanţe. Evoluţia este în general lentă, primele simptome apar în jurul vârstei de 40 de ani, fiind de multe ori atribuite oboselii sau vârstei, diagnosticul fiind stabilit în stadii avansate.

Investigaţii paraclinice: spirometrie, RPS, CT, oximetrie.

Diagnostic pozitiv. Pentru stabilirea caracterului profesional este necesară identificarea factorilor etiologici profesionali prin realizarea anamnezei profesionale şi vizita la locul de muncă. Prin aceasta se vor identifica în ordine cronologică locurile de muncă, profesia, expunerea ca timp şi concentraţie la pulberi, gaze, vapori, fumuri, prezenţa şi eficienţa mijloacelor de protecţie generală (ventilaţia) şi individuală (măşti).

Diagnosticul diferenţial: BPOC neprofesională, bisinoza, astmul bronşic, bronşiectazii, tuberculoza, bronşiolita obliterantă, embolie pulmonară, pneumonii, cancer, insuficienţa cardiacă congestivă.

Tratamentul: constă în primul rând în reducerea factorilor de risc prin intreruperea expunerii la noxe respiratorii ocupaţionale, la alţi poluanţi din mediul casnic şi mediul inconjurător şi renunţarea la fumat. Tratamentul medicamentos (bronhodilatatoare, glucocorticoizi, oxigen) este individualizat în funcţie de severitate, răspunsul la tratament, conform ghidurilor terapeutice actuale.

Profilaxia. Prevenţia generală implică înlăturarea sau reducerea expunerii la factorii etiologici prin mijloace tehnice, ventilaţie şi echipament individual de protecţie adecvat (măşti cu cartuş filtrant specific). Într-o evaluare recentă a impactului asupra sănătăţii, s-a estimat că aproximativ 1 milion de cazuri de BPOC în Europa ar fi prevenite dacă pentru SiO_2lc se va respecta în 90% din cazuri limita de expunere profesională de 0,1 mg/m^3. Prevenţia medicală implică în primul rând renunţarea la fumat şi investigaţiile specifice de medicina muncii prin examenul medical la angajare, periodic, consultaţii spontane, promovarea sănătătii la locul de muncă (fumatul).

De remarcat, recunoaşterea în GOLD 2019 a subaprecierii factorilor de risc ocupaţionali în diagnosticul şi managementul cazurilor de BPOC.

Patologia respiratorie infecţioasă profesională

Definiţie. Generalităţi

Bolile infecţioase profesionale sunt boli de etiologie microbiană (bacterii, virusuri, fungi, paraziţi şi toxinele lor) care apar la lucrători în contextul expunerii profesionale. Deşi, cele mai multe infecţii respiratorii sunt dobândite în comunitate, în anumite situaţii, sunt în directă legătură cu profesii sau locuri de muncă specifice.

Astfel, creşterea expunerii la bioaerosoli în ultimul timp, în agricultură este explicată prin intensificarea creşterii de animale şi a culturilor de plante, asociate cu inundaţii frecvente. Bioaerosolii sunt prezenţi şi în sectoarele de activitate emergente, cum ar fi tratarea şi reciclarea deşeurilor, industria procesării şi producţiei de alimente cu biotehnologii.

Modul de transmitere poate fi prin: microaspiraţia agenţilor microbieni care colonizează oro-faringele, inhalare de aerosoli sau diseminare hematogenă la nivelul plămânilor. Sursa de transmitere poate fi omul, animalele sau mediul inconjurător.

Expunere profesională. Principalele sectoare de activitate sunt: sectorul medical, zootehnia, medicina veterinară, salubritate, agricultura, industria alimentară, industria deşeurilor.

Factori etiologici şi expunere profesională

- Tuberculoza pulmonară *(Mycobacteium tuberculosis, M.bovis, M. Africanum),* este cea mai întâlnită ca boală profesională dobândită prin transmitere umană, fiind prezentă în primul rând la personalul din sectorul medical, în special secţiile de pneumoftiziologie, laborator, imagistică, ATI, dar şi la personalul din închisori sau lucrătorii sociali implicaţi în activitatea cu imigranţii, în special cu cei proveniţi din zonele cu prevalenţă crescută a tuberculozei. Dintre procedurile medicale cu risc crescut sunt: bronhoscopia, intubaţia endotraheală, tratament prin nebulizare cu aerosoli. Alte profesii cu risc sunt: minerii şi lucrătorii expuşi la dioxid de siliciu liber cristalin, echipajul de zbor, personalul din şcoli, şantiere navale, îngrijitorii de animale, menajere.
- Zoonozele, afectează cel mai adesea agricultorii şi alte categorii de personal care vin în contact cu animale (personalul din cabinetele de medicină veterinară, îngrijitorii de animale din laboratoarele de cercetare, grădini zoologice, cercetătorii, lucrătorii din abatoare, vânzătorii din magazinele de animale de companie etc). Aceştia pot dezvolta pneumonii cu Chlamydia psittaci (ornitoza), Coxiella burnetii (febra Q), Brucella Abortus (bruceloza), Bacillus antracis (antraxul) etc. Utilizarea ca arme biologice (Bacillus anthracis, s.a.) poate să constituie factor de risc profesional şi pentru alte categorii de lucrători, cum ar fi factorii poştali, lucrători de întreţinere, din organele de forţă şi din sectorul medical.
- Infecţia cu *Legionella pneumonia,* având ca sursă apa contaminată, a fost descrisă la personalul de întreţinere de la turnurile de răcire, fântâni, piscine, nave de croazieră.
- Riscul infecţiei cu *Streptococcus pneumonia*, dar şi cu alţi agenţi microbieni este mai mare la sudori şi probabil şi la alţi lucrători expuşi la fumuri metalice. În perioada 1991-2010, la sudorii britanici, s-a observat un usor declin în rata mortalităţii prin infecţii pneumococice, explicat prin îmbunătăţirea controlului expunerii.
- Riscurile biologice emergente, reprezentate de factorii etiologici ai bolilor respiratorii acute (ARD – Acute Respiratory Diseases), *coronarovirus* (SRSA), *virusul gripal- ex. H_5N_1 influenza,* sunt în special prezente la personalul medical.
- Un alt risc emergent este rezistenţa microoragnismelor la medicamente, care iniţial a fost considerată factor de risc pentru personalul medical, dar acum datorită creşterii utilizării antibioticelor în şeptelul de animale, în special de porci şi viţei, şi pentru lucrătorii din aceste sectoare, dar şi pentru populaţia generală.
- Infecţiile fungice sunt mult mai rar întâlnite, iar stabilirea criteriului profesional este dificilă şi nu este clar stabilită. Cu siguranţă, la personalul cu imunitate scăzută (post transplant, post chimio, radioterapie, tratament corticosteroizi, etc) riscul este mai mare să dezvolte infecţii cu fungi ubicuitari (*Aspergillus*), dar este necesară documentarea relaţiei expunere-risc prin dezvoltarea de standarde atât pentru mediul interior cât şi exterior. Profesii cu risc sunt personalul medical, muncitorii care au participat la lucrări în zonele inundate (*Stachybotrys*).
- În etiopatogenia sindromului de clădire bolnavă, descris în clădirile noi, moderne cu sisteme de aer condiţionat, sunt implicaţi şi agenţii biologici alături de compuşii organici volatili, condiţiile de microclimat şi probabil şi factori psiho-sociali.

Diagnosticul pozitiv, implică dovedirea expunerii profesionale prin anamneză profesională, vizita la locul de muncă, identificarea agentului biologic în mediul de lucru (animale, sol, apă, aer, etc), semnele clinice specifice, investigaţii paraclinice – RPS, examen de spută, testări imunologice şi microbiologice specifice.

Diagnostic diferenţial: pneumonii de cauză neocupaţională, bronşite, BPOC suprainfectate neprofesionale.

Tratament: specific în funcţie de agentul etiologic incriminat (± antibiogramă, antifungigramă) şi simptomatic .

Profilaxie: generală implică sisteme de ventilaţie, respectarea regulilor de curăţenie şi igienă, a circuitelor, folosirea de soluţii specifice pentru decontaminare (formaldehidă, sterilizarea cu abur sau iradierea părului sau lânii animalelor pentru antrax, lămpi de UV pentru bacilul Kock, etc); individuală, implică acordarea de echipament de protecţie personală: măşti, mănuşi, îmbrăcăminte. Profilaxia medicală implică vaccinarea (unde există vaccin) surselor de expunere (animale, om), screeningul personalului prin examenul medical la angajare, supravegherea stării de sănătate prin control medical periodic, consultaţii spontane, informare, educare privind riscul biologic, igienă prin activităţi de promovare a sănătăţii la locul de muncă.

Alte patologii respiratorii profesionale datorate unor riscuri emergente

Schimbările survenite în ultimii zeci de ani în industrie, economie, cercetare au determinat apariţia a noi procedee tehnologice, noi locuri de muncă, profesii şi prin urmare noi factori de risc ocupaţionali, denumiţi şi factori emergenţi.

Expunerea la nanoparticule, este una din cele mai importante provocări privind riscul ocupaţional. Nanoparticulele, prin dimensiunile extrem de mici şi proprietăţile fizico-chimice reprezintă potenţiali factori de risc pentru tractul respirator dar şi pentru întregul organism. Mai multe studii au arătat că acestea, inhalate, induc reacţii citotoxice în plămâni. Deşi nu sunt multe studii efectuate privind efectele asupra sănătăţii umane, la muncitorii expuşi la nanoparticule de poliacrilat s-au evidenţiat la nivelul plămânului, semne de inflamaţia nespecifică cu modificări fibrotice şi corpi granulamatoşi străini. Alte studii au arătat, o creştere a concentraţiei de leucotriene în aerul expirat şi hipermetilare a genei DNMT1. Măsurile profilactice, atât cele tehnice cât şi cele medicale sunt dificil de realizat, pe de o parte prin cantitatea scăzută de informaţii despre efectele lor în organismul uman şi pe de altă parte a dificultăţilor tehnice de a le măsura concentraţia în aer.

Substanţe chimice emergente sau procedee tehnice care generează probleme de sănătate au fost descrise în legatură cu Indiu, 2.3 butandionă/diacetil (VDK – vicinal diketone), compuşii organici volatili rezultaţi din combustia produselor petroliere, produşii rezultaţi din fracţiunile hidraulice, produşii rezultaţi în dezastre, calamităţi naturale sau teroriste.

Amploarea dezvoltării industriei electronice şi mai ales producerea ecranelor plate cu cristale lichide a dus la identificarea unui nou risc emergent, oxidul de indiu – staniu (ITO – Indium-tin oxide), folosit pentru obţinerea acestora. În 2003, în Japonia a fost declarat primul caz de pneumonie interstiţială în expunerea la Indiu, la un tânăr sănătos de 28 de ani, care a lucrat la măcinarea materialelor conţinând ITO. Acesta a decedat prin pneumotorax bilateral, complicaţie a afectării pulmonare de către Indiu. Au fost descrise mai multe cazuri de fibroză interstiţială sau proteinoză alveolară.

Expunerea la diacetil 2.3 butandionă (VDK – vicinal diketone), substanţă utilizată pentru aromatizare, a determinat bronşiolită obliterantă, descrisă prima dată în 2000, în SUA, la opt lucrători care preparau popcorn la microunde. Ulterior, s-au descris mai multe cazuri, la lucrători expuşi în industria de prelucrare a cerealelor, panificaţie, producţia de ciocolată, chipsuri de cartofi şi fursecuri. Bronşiolita obliterantă a fost descrisă şi în legatură cu expunerea, probabil, la stiren, în producerea fibrei de sticlă.

Compuşii organici volatili rezultaţi în urma combustiei produselor petroliere precum şi particulele Diesel, şi expunerea la gazul lichid folosit pentru reîncărcarea brichetelor, s-a arătat că determina diverse patologii pulmonare la personalul expus, evidenţiate prin disfuncţii ventilatorii mixte, obstructive sau restrictive.

Procedeul de fracturare hidraulică, folosit pentru extragerea gazelor de şist, generează numeroase substanţe sub formă de pulberi, vapori sau gaze, cum ar fi: siliciu, uleiuri minerale, hidrogen sulfurat, oxizi de azot, ozon. Aceştia pot fi responsabili pentru patologia respiratorie descrisă la lucrătorii din acest sector, respectiv, astm bronşic, BPOC, silicoză, cancer pulmonar.

Dezastrele naturale (tsunami) sau atacurile teroriste, generează, de asemenea, numeroase pulberi, substanțe chimice și biologice care pot fi factori etiologici profesionali pentru salvatori, lucrătorii implicați în recuperare și apoi restaurare. Categoriile profesionale expuse pot fi: pompieri, forțe de ordine, militari, personal medical, paramedical, constructori etc. După tsunami-ul care a devastat, în 11 martie 2011, regiunea nord-estică a Japoniei, s-au descris variate patologii pulmonare la locuitori și la cei implicați în salvare și reconstrucție. S-a descris o pneumonie de aspirație, numită "tsunami lung". Tsunami aduce la suprafață cantități mari de namol de pe fundul oceanului, care conține metale grele, uleiuri, alte substanțe chimice și microorganisme. Acestea au efecte imediate, dar și de lungă durată. În timp se usucă și se amestecă cu alte pulberi, substanțe de la suprafață, constituind factori de risc respiratori, atât pentru lucrătorii din construcții cât și pentru populație.

Afecțiunile pulmonare descrise în SUA, după atacul terorist din 11 septembrie 2001, la pompieri și alți lucrători implicați în salvare, atribuite substanțelor iritante, au fost: astm bronșic, bronșită cronică, bronșiolită cronică, agravarea afecțiunilor respiratorii pre-existente.

De asemenea, există studii care analizează asocierea dintre diferite boli autoimune, de ex. sarcoidoza și expunerile profesionale.

Cancer profesional respirator

Cancerul profesional respirator include cancerul pulmonar, care poate fi cauzat de o serie de expuneri, precum azbest, silice, emisii de evacuare a motorului diesel și uleiuri minerale, și mezoteliomul, un cancer al mucoasei plămânilor, care este cauzat de azbest. Cancerul pulmonar se află pe locul I ca incidență și mortalitate, în România (Figura 2).

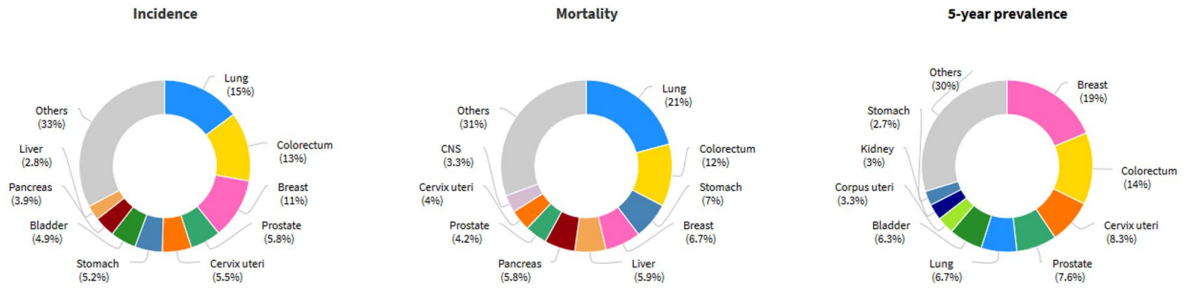


Figura 2. Cancer, incidența estimată, mortalitatea și prevalența pe 5 ani la ambele sexe, România (http://gco.iarc.fr/today).

La nivel mondial, cele mai frecvente cinci localizări ale cancerelor diagnosticate în rândul bărbaților în 2012 au fost: cancer pulmonar, prostatic, colorectal, gastric și hepatic. La femei au fost: cancer de sân, colorectal, pulmonar, de col uterin și gastric. Expunerea profesională determină 5,3–8,4% din toate cazurile de cancer, iar la bărbați 17–29% din toate decesele se produc prin cancer pulmonar, conform celor mai bune estimări prin studii epidemiologice.

Azbestul reprezintă 55-85% din cauzele cancerului pulmonar și provoacă și alte tipuri de cancer și boli legate de azbest. Expunerea la azbest și efectele acesteia ar fi putut fi prevenite în trecut. Din cele 102.500 de decese de cancer profesional din UE28, azbestul cauzează între 30.000 (estimare veche) și 47.000 decese în fiecare an. Cifrele sunt în continuă creștere.

Cancerul bronho-pulmonar cauzat de azbest are drept agent etiologic crocidolitul (lungimea fibrei > 8 µm și diametrul < 0,25 µm). Timpul de latență este de 20 de ani. Boala este favorizată de prezența azbestozei (nu este obligatorie asocierea cu aceasta) și de fumat (cocarcinogen, crește riscul de 8 ori). Anatomopatologic, este adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase sau

carcinom anaplastic microcelular. Azbestul poate determina şi apariţia carcinomului gastric sau ovarian.

Mezoteliomul pleural are drept agent etiologic azbestul, sub formă de crocidolitul, antofilit. Timpul de latenţă este de obicei de 30 ani. Dezvoltarea mezoteliomului pleural este favorizată de fondul de azbestoză. Absenţa fibrozei interstiţiale nu exclude rolul azbestului. Mezoteliomul apare şi la nefumători. Simptomele sunt insidioase, cu slăbire în greutate şi fenomene interpretate ca „nevralgie intercostală". Poate fi asociat cu pleurezie serohemoragică; lichidul pleural conţine acid hialuronic, fapt ce sugerează prezenţa mezoteliomului. Azbestul determină şi localizare peritoneală şi char pericardică a mezoteliomului.

Dioxidul de siliciu este incriminat, de asemenea, în etiologia cancerului pulmonar. Rol de cocarcinogeni au radonul, fumatul, hidrocarburile aromatice policiclice.

Unele tipuri de nanotuburi de carbon pot duce la efecte carcinogene asemănătoare azbestului.

Date epidemiologice sugerează o asociere între cancerul pulmonar şi expunerea la pesticide. Utilizarea pesticidelor în agricultură, în diferite etape, a pus în discuţie efectul de disruptori endocrini. Au risc profesional lucrătorii din instalaţiile de producţie a pesticidelor, fermierii şi lucrătorii agricoli; personalul care lucrează în sere, livezi şi parcele de legume; grădinarii; lucrătorii de întreţinere, persoanele implicate în dezinsecţie, conservarea lemnului, manipularea lemnului tratat etc.

În etiologia cancerelor bronho-pulmonare profesionale sunt recunoscute expunerile la: arsen şi compuşi, azbest, beriliu, bisclormetileter şi derivaţi, cadmiu şi compuşi, carbură de tungsten, clormetil-metileter, clorură de vinil, cobalt, crom hexavalent şi compuşi, dioxid de siliciu liber cristalin, formaldehidă, gaze muştar, hidrocarburi aromatice (din funingine, gudroane, negru de fum şi altele), nichel şi compusi, oxizi de fier, radiaţii ionizante, radon şi produşi de dezintegrare ai radonului (inclusiv la mineritul subteran al hematitei), talc cu conţinut de azbest, uleiuri minerale, agenţi cancerigeni certi din lista IARC.

Recunoaşterea riscului şi apoi sistarea expunerii la cancerigenii profesionali, alături de fumat, sunt esenţiale pentru o profilaxie eficientă. În prezent, Registrul Naţional de Cancer (asemenea registrelor naţionale de cancer din alte state UE) nu conţine elemente privind profesia sau expunerea profesională. Ar fi un câştig introducerea de date privind expunerea profesională în registrele de cancer, atât pentru evaluarea cât mai corectă a etiologiei acestora, cât şi pentru prevenţia primară eficientă.

Bibliografie:

1. Cocârlă A. (sub redacţia)(2009), Medicina Ocupaţională, Editura Medicală Universitară Iuliu Haţieganu Cluj-Napoca.
2. Internaţional Labour Office (ILO)(1950). Joint ILO/WHO Committee on industrial hygiene : report of the first meeting: Aug 28-Sept 2 1950. Geneva: ILO.
3. World Health Organisation (WHO)(2008). The global burden of disease: 2004 update. Geneva : WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html.
4. Păuncu Elena-Ana, Hărătău Valerian Theodor, Bardac Dorin-Iosif, Bura Marian, et al. (2015), Promovarea Sănătăţii la Locul de Muncă în comunităţile rurale – Ghid pentru gestionarea sănătăţii la locul de muncă, S.C. Infodesign Group S.R.L.
5. Păuncu Elena-Ana (2008), Medicina muncii, teorie şi practică, Ed. Orizonturi Universitare.
6. Păuncu Elena-Ana (2001), Siliciul şi silicoza, Ed. Solness.
7. Călugăreanu Lavinia Delia, Popescu Felicia Steliana (2018), Morbiditatea profesională în România, Anul 2017, https://cnmrmc.insp.gov.ro/images/rapoarte/BoliProfesionale2017.pdf.
8. Ministerul Sănătăţii (2010), Silicoza -ghid de practică medicală, Monitorul Oficial, Partea I nr. 723bis din 29/10/2010.
9. Raşcu A (2003), Algoritm de diagnostic în alveolita alergică extrinsecă; Teza de doctorat.
10. Schachter EN: Byssinosis and al. (2005), Textile dust-related lung disesases; in Textbook of clinical occupational and environmental medicine; Ed. by Rosenstock L, Cullen M, Brodkin CA, Redlich C, second edition; 309-319.

11. European Commission (2009), Lung diseases caused by the inhalation of dusts and fibres from cotton, flax, hemp, jute, sisal and bagasse: Information notices on occupational diseases : a guide to diagnosis, 188.304.02; 182.
12. Artenie C. (2009), Bisinoza; in Tratat de sanatate ocupationala sub coordonarea Cocarla A; Ed Medicala Universitara"Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca; 2009; 762-774.
13. Zervas, E. & Gaga, M. (2010). Work-related and occupational asthma. In P. Palange & A. Simonds (Eds.), Respiratory Medicine (pp. 268-272). Sheffield : European Respiratory Society Inc.
14. Fishwick, D., Barber, C.M., Bradshaw, L.M., Harris-Roberts, J., & al. (2008). Standards of care for occupational asthma. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee Guidelines on Occupational Asthma. Thorax, 63: 240–250.
15. Tan E, Fishwick D, Pronk A. (2016), et al. The avoidable future burden of COPD due to occupational respirable christalline silica in the EU. Occup Environ Med; 73:Suppl. 1, A1–A250.
16. Piera Boschetto, Sonia Quintavalle, Deborah Miotto, Natalina Lo Cascio, Elena Zeni, Cristina E Mapp (2006), Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures, Journal of Occupational Medicine and Toxicology, I-II.
17. YounMO Cho et al. (2015), Work-related COPD after years of occupational exposure, Annals of Occupational and Environmental Medicine 27:6.
18. Păuncu Elena-Ana (2009), Capitolul Gaze si vapori iritanți și asfixianți, in Tratat de Sănătate Ocupațională sub coordonarea Cocarla A; Ed. Medicala Universitara"Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca.
19. Sara De Matteis, Dick Heederik, Alex Burdorf, Claudio Colosio, Paul Cullinan, Paul K. Henneberger, Ann Olsson, Anne Raynal, Jos Rooijackers, Tiina Santonen, Joaquin Sastre, Vivi Schlünssen, Martie van Tongeren, Torben Sigsgaard on behalf of the European Respiratory Society Environment and Health Committee (2017), Current and new challenges in occupational lung diseases, European Respiratory Review 2017 26: 170080; DOI: 10.1183/16000617.0080.
20. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2019), Report.
21. David Koh, Tar-Ching Aw (2017), Textbook of Occupational Medicine Practice, Published by World Scientific Publishing Co. Pte Ltd, Singapore, 4th edition. ISBN: 97898 1320 0692.
22. J. Brent et al. (2015), Critical Care Toxicology, Springer International Publishing AG (outside the USA)
23. Jan-Paul Zock , Jordi Sunyer , Manolis Kogevinas , Hans Kromhout , Peter Burney , Josep Maria Antó The Ecrhs Study Group (2001), Occupation, Chronic Bronchitis, and Lung Function in Young Adults An International Study, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol.163, no.7.
24. https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/24_occupational_disease.pdf.
25. Sugio Furuya, Odgerel Chimed-Ochir, Ken Takahashi, Annette David, Jukka Takala, (2018) Global Asbestos Disaster , Int J Environ Res Public Health, May; 15(5): 1000.
26. Lei Han, Ruhui Han, Xiaoming Ji, Ting Wang ingjin Yan, Jiali Yuan, Qiuyun Wun, Baoli Zhu, Hengdong Zhang, Bangmei Ding, Chunhui Ni (2015), Prevalence Characteristics of Coal Workers' Pneumoconiosis (CWP) in a State-Owned Mine in Eastern China, Int J Environ Res Public Health. Jul; 12(7): 7856–7867.
27. https://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/respiratory-diseases.pdf (2018)Occupational Lung disease in Great Britain, 2018, Health and Safety Executive, Annual Statistics.
28. Occupational safety and Health in Public Health Emergency (2018), A manual for protecting health workers and responders, WHO, ILO, Geneva.
29. De Matteis S, Heederik D, Burdof A, et al (2017), Current and new challenges in occupational lung diseases, European Respiratory Review, 26.
30. Narufumi Suganuma, Yuji Natori, Hajime Kurosawa, Makiko Nakano, Takahiko Kasai, Yasuo Morimoto (2019), Update of occupational lung disease, Journal of Occupational Health, 61(1): 10–18.
31. Paul Cullinan, Xavier Muñoz, Hille Suojalehto, Raymond Agius, Surinder Jindal, Torben Sigsgaard, Anders Blomberg, Denis Charpin, Isabella Annesi-Maesano, Mridu Gulati, Yangho Kim, Arthur L Frank, Metin Akgün, David Fishwick, Rafael E de la Hoz, Subhabrata Moitra (2017), Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies, Lancet Respiratory Medicine, 5: 445–55.
32. World Health Organization, Cancer Fact sheet N°297. (2017) (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en).
33. Klaus Kuhl, Lothar Lißner (2017), Work-related cancer, https://oshwiki.eu/wiki/Work-related_cancer#cite_note-1.
34. Jukka Takala, et all, Eliminating occupational cancer in Europe and globally, https://oshwiki.eu/wiki/Eliminating_occupational_cancer_in_Europe_and_globally.
35. EU-OSHA - European Agency for Safety and Health at Work, Workplace exposure to nanoparticles (2009), European Risk Observatory, literature review, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
36. Gunderson Paul et al (2011) Safety and health in agriculture - ILO code of practice.
37. http://gco.iarc.fr/today/home.

38. OMS nr. 2027/2007 Activitatea de înregistrare pe baze populaționale a bolnavilor de cancer și înființarea registrelor regionale de cancer.
39. Legea nr. 319 din 14 iulie 2006 a securității şi sănătății în muncă publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 646 din 26/07/2006.
40. Hotărâre de Guvern nr. 355/2007 privind supravegherea sănătății lucrătorilor publicată în M.Of. nr. 332 din 17.05.2007.
41. Hotărâre de Guvern nr. 1169/2011 pentru modificarea și completarea Hotărârii Guvernului nr. 355/2007 privind supravegherea sănătății lucrătorilor, publicată în M.Of. nr. 873 din 12.12.2011.
42. Hotărâre de Guvern nr. 1425 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a prevederilor Legii securității și sănătății în muncă nr. 319/2006, publicată în M.Of. nr. 882 din 30 octombrie 2006 cu modificările și completările din HG 955/2010.
43. Hotărâre de Guvern nr. 955/2010 pentru modificarea şi completarea Normelor metodologice de aplicare a prevederilor Legii securității și sănătății în muncă nr. 319/2006, aprobate prin Hotărarea Guvernului nr. 1.425/2006, publicată în M.Of. nr. 661 din 27.09.2010.
44. Hotărârea de guvern nr. 1875/2005 privind protecția sănătății și securității lucrătorilor față de riscurile datorate expunerii la azbest, cu modificări și completări ulterioare.
45. Hotărâre de Guvern nr. 1093 privind stabilirea cerințelor minime de securitate și sănătate pentru protecția lucrătorilor impotriva riscurilor legate de expunerea la agenti cancerigeni sau mutageni la locul de muncă publicată în M.Of. nr. 757 din 06.09.2006.
46. Hotărâre de Guvern nr. 1092 privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de expunerea la agenti biologici în muncă publicată în M.Of. nr. 762 din 07.09.2006.
47. Hotărâre de Guvern nr. 1218 privind stabilirea cerințelor minime de securitate și sănătate în muncă pentru asigurarea protecției lucrătorilor împotriva riscurilor legate de prezența agenților chimici publicată în M.Of. nr. 845 din 13/10/2006.

36. FUMATUL, MEDIUL ȘI STILUL DE VIAȚĂ

Monica Marc

Tratamentul dependenței de nicotină

1. Generalități

Fumatul este prezent din cele mai vechi timpuri în diferite culturi din întreaga lume. Dacă la început a fost o practică în cadrul unor ceremonii religioase, după invazia Americii fumatul s-a răspândit masiv, primele țigări fiind fabricate la scară largă în SUA, în anii 1860**.** De-a lungul timpului, percepția asupra țigării a fost de la sofisticată la vulgară, de la activitate socială la pericol asupra sănătății. Totuși, în anii 50, apare primul raport științific care relevă faptul că, consumul de tutun este responsabil de apariția unor afecțiuni grave. Între timp, au apărut numeroase politici de control a consumului de tutun, în diverse țări ale lumii, având ca rezultat o scădere a numărului de fumători în țările dezvoltate și, în paralel, un nou asalt al companiilor producătoare de tutun, în dorința de a ocupa vidul lăsat de țigara clasică. Astfel, au apărut alternative ,,sănătoase'' cum ar fi țigara electronică și mai recent, IQOS.

2. Definiție

Dependența de tutun este o adicție cauzată de drogul numit nicotină. Ea este asociată consumului zilnic, îndelungat, a produselor pe bază de nicotină (țigări, pipe, trabucuri, narghilea, tutun de mestecat, bidis). Fumătorul care suferă de dependența de tutun, nu se poate opri din consumul substanței, chiar dacă știe că aceasta îi face rău. Astfel, dependența de tutun este o boală cronică, cu caracter recidivant, care trebuie corect diagnosticată și tratată.

Dependența de nicotină, conform OMS este definită atunci când pacientul are antecedente de consum cronic cu următoarele caracteristici: abuz de substanțe, continuarea administrării substanței chiar dacă sunt percepute efecte negative, toleranță mare la substanță și apariția simptomelor de sevraj la tentativele de încetare a consumului. Este inclusă la secțiunea ,,Tulburări mentale și comportamentale cauzate de consumul de tutun'', codul de boală fiind F 17.

3. Epidemiologie

Consumul de tutun reprezintă principala cauză de îmbolnăvire și moarte prematură în Europa, în fiecare an peste 700.000 de europeni decedând din cauza afecțiunilor cauzate de fumat. Conform sondajului Eurobarometru, publicat în 2017, 26% dintre europenii cu vârsta peste 15 ani și 33 % dintre cei cu vârsta între 25 și 39 ani, fumează.

În România, conform aceluiași sondaj, realizat de Comisia Europeană și publicat cu ocazia Zilei Mondiale fără Tutun, consumul de tutun se menține încă relativ ridicat, cu o prevalența a fumatului de 28% în rândul celor cu vârsta peste 15 ani, aproape de media europeana (26%). În rândul bărbaților, prevalența este de 38% iar în rândul femeilor de 19%.

4. Compoziția tutunului

Fumul de țigară cuprinde peste 7000 de constituenți toxici, incluzând 50 de substanțe cunoscute cu potențial carcinogen. Cele mai importante substanțe sunt: nicotina, gudronul, acetona, arsenicul, monoxidul de carbon, cadmiul, acidul cianhidric, hidrocarburile aromatice policiclice, nitrosaminele, formaldehida, etc.

Nicotina este principalul compus chimic care se găsește în plantele de tutun și care generează dependență. Se găsește sub forma unui lichid incolor, solubil in apă, ușor absorbit în

piele şi mucoase. Aceasta este un drog psihoactiv care, prin utilizare repetată, determină o dependenţă puternică, la fel de puternică ca heroina sau cocaina.

Gudronul este o substanţă lipicioasă asemănătoare cătranului de pe drumuri, produsă prin distilarea din diverse materiale: lemn, cărbune, petrol, etc.

Monoxidul de carbon este un gaz otrăvitor asemănător fumului ce este emanat de pe ţeava de eşapament a maşinilor.

5. Mecanismele dependenţei de nicotină

Adicţia la tutun este dată de nicotină, aceasta fiind o substanţă cu proprietăţi psiho-active, ce creează nevoia acută de a consuma produse pe bază de tutun. Nivelul de adicţie indus de nicotină este comparabil cu cel al heroinei sau cocainei, fiind capabil să inducă o puternică dependenţă acelor persoane care consumă produse de tutun în mod cronic.

O dată inhalată, nicotina ajunge în şapte secunde la creier, şi se fixează la nivelul receptorilor acetilcolinici specifici (mai ales receptorii acetilcolinici nicotinici alpha$_4$ beta$_2$) din aria nucleului accumbens, care stimulează eliberarea de neurotransmiţători, ca dopamina şi noradrenalina, declanşând astfel o ,,senzaţie de plăcere''. Consumul de tutun va duce la scăderea pe moment a dorinţei de a fuma, dar va induce şi o desenzitivizare a receptorilor nicotinici şi în acelaşi timp, o creştere a numărului acestora, crescând astfel nevoia pentru următoarea ţigară. Din acest motiv, consumatorul de tutun va fi nevoit să-şi crească cantitatea de nicotină administrată pentru a experimenta aceleaşi senzaţii intense, dezvoltând astfel dependenţa fizică.

În afara dependenţei fizice, utilizarea repetată a produselor de tutun poate deveni un obicei, situaţiile asociate cu rutina zilnică precum şi anturajul, putând intensifica consumul de tutun. Vorbim astfel şi de o dependenţă psihică, care la rândul ei, necesită o abordare particulară.

Ceea ce face ca renunţarea la nicotină să fie dificilă este apariţia simptomelor de sevraj care se instalează în primele 4 până la 12 ore de la încetarea consumului de nicotină, cele mai frecvente simptome fiind: nevoia imperioasă de a fuma (aşa numita ,,poftă''), iritabilitate, nelinişte, anxietate, deficit de atenţie, cefalee, vertij, apetit crescut, depresie. Aceste simptome diferă de la pacient la pacient, fenomenele de sevraj putând fi foarte intense.

6. Diagnosticul clinic

Se stabileşte în funcţie de:

Statusul fumatului:

- Nefumător: persoana care a fumat mai puţin de 100 ţigarete în viaţa sa (sau 100 gr tutun, în cazul altor produse).
- Fumător curent: o persoană care a fumat zilnic timp de trei luni, cel puţin.
- Fumător ocazional: persoana care fumează, dar nu zilnic.
- Fost fumător: o persoană care a renunţat la fumat de cel puţin 6 luni.

Este recomandată consemnarea corectă în fişa pacienţilor a acestor date, pentru a putea alege strategia corespunzătoare pentru abordarea pacientului.

Tipul de produs consumat: ţigaretă, pipă, trabuc, narghilea, ştiut fiind faptul că la consumatorii de ţigaretă dependenţa se instalează mai rapid şi este mai puternică comparativ cu cei care consumă alte produse.

Consumul de tutun este definit fie ca număr de ţigări fumate într-o zi fie prin număr pachete de ţigări/ani (număr PA), acesta fiind calculat prin înmulţirea dintre numărul de pachete de ţigări fumate/zi şi numărul de ani de fumat.

Evaluarea dependenţei de tutun se face în practica zilnică prin testul de dependenţă Fagerstrom, care împarte consumatorii de tutun ca având nivel de dependenţă de nicotină redus, moderat sau ridicat, cu cât scorul este mai mare, cu atât dependenţa este mai mare. Acest scor este de asemenea util deoarece poate direcţiona şi abordarea terapeutică a pacientului.

Tabel 1. Testul de dependență Fagerstrom

1. Când fumați prima țigară după trezire ?	
a. În primele 5 minute	3
b. 6-30 minute	2
c. 31-60 minute	1
d. Peste 60 de minute	0
2. Este dificil să nu fumați în locuri interzise ?	
a. Da	1
b. Nu	0
3. La ce țigară renunțați mai greu ?	
a. Prima	1
b. La celelalte	0
4. Câte țigări fumați pe zi ?	
a. Sub 10	0
b. 10-20	1
c. 21-30	2
d. Peste 30	3
5. Fumați mai mult dimineața decât după-amiaza ?	
a. Da	1
b. Nu	0
6. Fumați când sunteți bolnav și trebuie să ramâneți la pat o zi întreagă?	
a. Da	1
b. Nu	0
Scor total	

Scor:

- 1-2 – dependență scăzută (nu este nevoie de medicație);
- 3-4 – dependență scăzută spre moderată (se pot oferi substituenți de nicotină);
- 5-7 – dependență moderată (terapie combinată de substituție: patch-uri, gumă, tablete);
- >8 – dependență crescută (terapie combinată de substituție: patch-uri, gumă, tablete).

Evaluarea motivației de renunțare la fumat: în urma anamnezei, este important să aflăm care este motivația renunțării la fumat. De cele mai multe ori, este legată de aspecte ce țin de sănătatea fumătorului și în mai mică măsură aspectele financiare. Cu toate acestea, este dovedit faptul că o legislație mai puțin permisivă și un preț crescut al țigărilor duce în timp la scăderea numărului de fumători.

Istoricul medical: întotdeauna când ne aflăm în fața unui pacient fumător, trebuie să aflăm și istoricul medical al acestuia, deoarece multe patologii sunt declanșate sau pot fi agravate de prezența fumatului.

7. Investigaţiile paraclinice

Consumul de tutun poate fi obiectivat prin teste biochimice care evaluează prezenţa biomarkerilor specifici. Aceştia sunt cotinina (un metabolit al nicotinei) şi monoxidul de carbon.

Cotinina este principalul metabolit al nicotinei şi poate fi determinat în sânge, păr, salivă sau urină. În funcţie de intesitatea fumatului, valorile cotininei pot ajunge până la 1000 ng/ml, valorile la nefumători fiind pentru cotinina plasmatică sub 15 ng/ml. Aceste valori variază, fiind dependente de timpul petrecut de la ultima ţigară, având în vedere că nicotina are un timp de înjumătăţire de aproximativ 2 ore.

CO exhalat: este un indicator cert de consum de tutun, dar poate fi influenţat şi de expunerea la noxe provenite din aparate de gătit sau încălzire defecte sau neventilate corespunzător (inclusiv aparate pe gaz, cărbune, lemn) sau sisteme de epanşament defectuoase. Expunerea la CO poate fi determinată cu ajutorul unui test simplu şi rapid, iar cantitatea de CO este măsurată în părţi per million (PPM), care poate fi convertit în echivalent de carboxihemoglobină. La un nefumător, valoarea CO este sub 4 ppm, iar la fumători, valoarea poate varia în funcţie de momentul zilei. De regulă, valorile sunt de 10-20 ppm. Timpul de înjumătăţire a CO este de aproximativ 4 ore, astfel că, în cursul dimineţii, valorile vor fi mai scăzute, după pauza de somn în care nu s-a fumat.

8. Patologia indusă de fumat

a. **Patologia cardiovasculară**: deşi fumatul este cauza de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară cea mai uşor de prevenit, prin profilaxia primară şi secundară, datele statistice arată că aproximativ 20% dintre decesele din această cauză sunt direct relaţionate cu consumul de tutun. Probabilitatea unei astfel de patologii se corelează atât cu numărul de ţigarete consumate în fiecare zi, cât şi cu perioada de consum. Spre exemplu, studiile arată că riscul de boli cardiovasculare este de două ori mai mare în cazul unui pacient care a fumat 1 pachet/zi timp de 10 ani, comparativ cu al unui pacient nefumător. Cele mai frecvente afecţiuni sunt: ateroscleroza, bolile coronariene, accidentele vasculare cerebrale.

b. **Patologia respiratorie**: BPOC, cancerul pulmonar, ştiut fiind faptul că fumatul este principalul factor de risc major în apariţia cancerului bronhopulmonar. De asemenea, fumatul reprezintă unul dintre principalii factori declanşatori/triggeri în producerea exacerbărilor (crizelor) astmatice prin inducerea bronhoconstricţiei şi agravarea inflamaţiei căilor aeriene. Şi în ceea ce priveşte tuberculoza, fumătorii au un risc de 2-3 ori mai mare de a se infecta cu bacilul Koch, iar o dată infectaţi au mai multe şanse de a dezvolta boala decât nefumătorii, iar infecţiile respiratorii sunt mai frecvente.

c. **Patologia digestivă**. Fumatul are un efect nefavorabil şi asupra patologiei digestive, crescând riscul de ulcer gastric şi duodenal, cancer esofagian, gastric, pancreatic şi colo-rectal.

d. **Patologia sistemului reproductiv feminin**. Fumatul produce numeroase anomalii ale ciclului menstrual: dismenoree, ritm neregulat, amenoree secundară. Femeile fumătoare au un risc cu aproximativ 50% mai mare de a avea dureri menstruale în comparaţie cu femeile nefumătoare. De asemenea, creşte riscul de infertilitate şi menopauză precoce. Patologia oncologică este mai frecventă la femeile fumătoare, cum ar fi cancerul de col uterin şi cancerul ovarian. Riscul de avort spontan este crescut cu cel puţin 25% la femeile fumătoare, acesta fiind cu atât mai mare cu cât numărul de ţigări este mai mare, iar femeile fumătoare care folosesc anticoncepţionale, au un risc crescut de a dezvolta tromboză venoasă profundă şi trombembolism pulmonar.

e. **Patologia sistemului reproductiv masculin**. Fumatul poate determina la bărbaţi scăderea libidoului şi potenţei sexuale. Este afectată şi fertilitatea masculină precum şi disfuncţia erectilă.

f. **Patologia sistemului urinar**. Riscul de a dezvolta cancer renal este influenţat direct de doza de tutun inhalată zilnic precum şi de sexul persoanei. De asemenea, cancerul de vezică urinară este mai frecvent la fumători.

g. **Efectele fumatului asupra copiilor.** Sunt menţionate în strânsă legătură cu fumatul matern naşterile premature cu risc malformativ (cheiloschizis- buza de iepure), greutate mică la naştere, risc de renunţare la alimentaţia la sân, scăderea funcţiei pulmonare la copii, factor de risc pentru otită medie în primul an de viaţă, risc de a dezvolta obezitate. Mai apar şi afecţiuni pulmonare inclusiv astmul bronşic, bronşită, pneumonii repetate. Alte patologii care pot fi influenţate de fumatul matern sunt infecţiile intrauterine şi sindromul morţii subite la sugar.

h. **Modificări estetice.** Fumatul îşi pune amprenta şi asupra tenului, cu îmbătrânirea prematură a pielii şi apariţia ridurilor, din cauza slabei oxigenări a ţesuturilor. Mai poate apărea îngălbenirea dinţilor, apariţia cariilor dentare precum şi parodontoza, halitoza şi hipersalivaţia.

i. **Alte patologii influenţate de fumat**: osteoporoza, fracturile de şold , riscul fiind cu 41% mai mare la femeile fumătoare, tulburări depresive, modificări de comportament, tulburări de personalitate şi de dispoziţie, tulburări de memorie.

9. Principiile generale în terapia dependenţei de nicotină

Încurajarea renunţării la fumat nu este apanajul unei singure specialităţi, fiecare medic trebuind să fie conştient de rolul său în acest demers. Sfatul minimal: trebuie efectuat de către toţi medicii de familie, medicii stomatologi, medicii specialişti şi durează maxim 3-5 minute. Trebuie să identifice statusul de fumător. În cazul în care pacientul nu fumează, acesta va fi încurajat de către medic să rămână nefumător, iar dacă acesta este fost fumător, încurajat şi felicitat pentru decizia luată. Consilierea antifumat implică o intervenţie mai elaborată, trebuind să evaluăm statusul de fumător dar şi gradul de motivaţie de care dispune pacientul. Scopul este de a construi o strategie de schimbare comportamentală. Astfel, putem să clasificăm fumătorii într-unul din următoarele cinci stadii ale motivaţiei:

- Precontemplare: nu intenţionează să renunţe.
- Contemplare: intenţionează să renunţe dar nu în viitorul apropiat.
- Pregătire: intenţionează să renunţe în viitorul apropiat.
- Acţiune: încearcă să renunţe.
- Menţinere: a renunţat la fumat de minim 3 luni.

Strategia celor 5 A

Ask (întreabă): este obligatoriu, în cadrul anamnezei, să aflăm dacă pacientul este fumător sau nu şi să menţionăm acest lucru în foaia de observaţie.

Advise (sfătuieşte): îi recomandăm fiecărui fumător să renunţe la fumat.

Assess (evaluează): trebuie evaluată disponibilitatea fiecărui pacient de a renunţa la fumat iar dacă a luat decizia de a renunţa, să-i furnizăm informaţiile necesare şi eventual terapie. Dacă nu sunt încă pregătiţi, trebuie să îi încurajăm.

Assist (asistă): pacienţilor decişi să renunţe la fumat le punem la dispoziţie un plan specific, informaţii, terapie.

Arrange (aranjează): stabileşte vizitele de control şi în cazul unei recidive, asistă şi susţine reînceperea planului de renunţare.

Algoritmul de tratament:

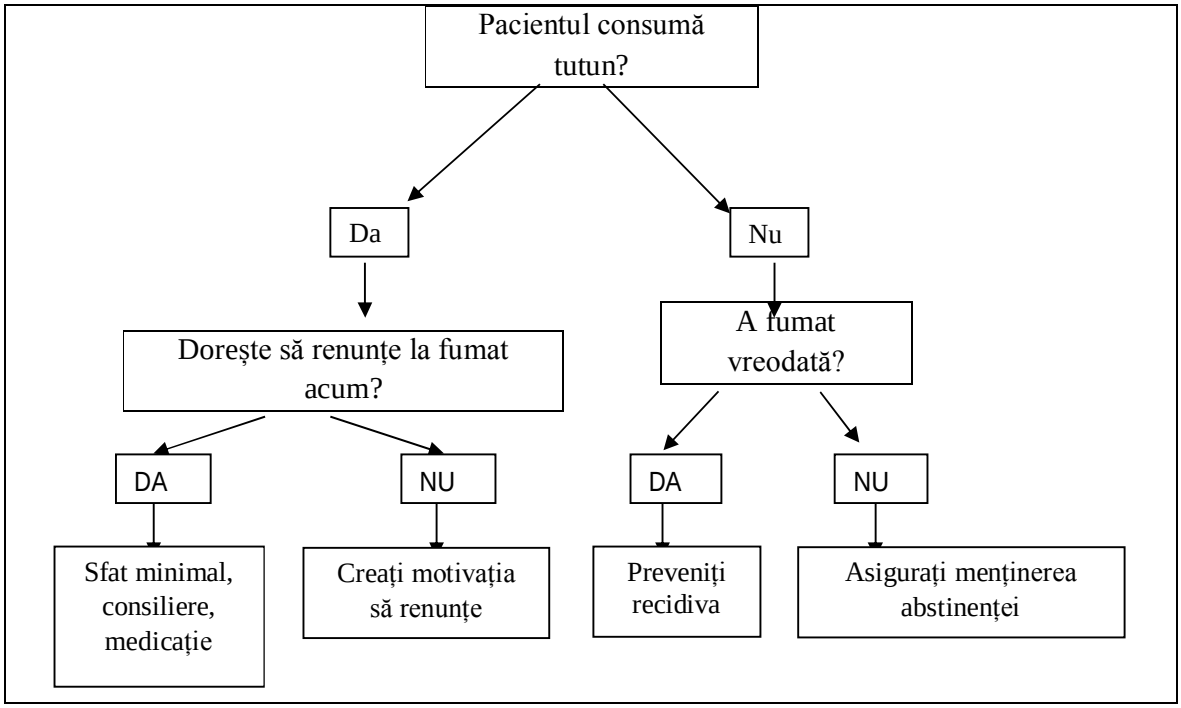


Figura 1. Algoritm de renunțare la fumat în practica curentă

Recidiva, o numim ca fiind reluarea consumului de tutun după o perioadă de abstinență, reprezentând o parte inevitabilă a procesului de recuperare după fumat. Piasecki arată un aspect comun printre persoanele care opresc fumatul: marea majoritate a fumătorilor care sunt înscriși la studiile clinice de renunțare la fumat, raportează antecedente de tentative de renunțare, deoarece cei mai mulți dintre ei au eșuat deja măcar o dată în timp ce foloseau un tratament farmacologic pentru renunțare. Cele mai multe ,,căderi'' au loc în primele 24 de ore de după ziua renunțării.

Controlul pandemiei tabacologice

Se face pe de-o parte prin măsuri care să diminueze consumul produselor de tutun: interzicerea publicității directe și indirecte, prețuri crescute periodic la toate produsele ce conțin tutun, legislație solidă care să interzică fumatul în spații publice și la locul de muncă, educare și informare, de la imaginile pe pachetele de țigări până la educația și informarea în școli. Aceste măsuri au un impact social, dar care trebuiesc dublate de măsuri care să ajute fumătorii să renunțe la fumat. Fiind o boală cronică, dependența de nicotină trebuie diagnosticată și trebuie stabilit un plan terapeutic în vederea renunțării la fumat. Acest plan trebuie să combine educația terapeutică, suportul comportamental și farmacoterapia, acolo unde există indicație.

Sfatul minimal*:* trebuie efectuat de către toți medicii de familie, medicii stomatologi, medicii specialiști și durează maxim 3-5 minute. Trebuie să identifice statusul de fumător. În cazul în care pacientul nu fumează, acesta va fi încurajat de către medic să rămână nefumător, iar dacă acesta este fost fumător, încurajat și felicitat pentru decizia luată.

Dacă pacientul este fumător, trebuie încurajat să renunțe, explicând în termeni clari efectele nocive ale fumatului. În cazul în care pacientul își exprimă dorința de a renunța la fumat în viitorul apropiat, se îndrumă la un cabinet de renunțare la fumat pentru consiliere detaliată.

Deși aplicată individual are un impact scăzut, doar 1 din 40 de fumători renunță, este mai eficientă decât o simplă recomandare de a renunța la fumat, dublând rata de renunțare comparativ cu lipsa oricărei intervenții. Dacă însă este administrat în mod curent, ca intervenție elementară sistematică, sfatul minimal devine un instrument terapeutic foarte eficient.

10. Terapia farmacologică

Dependența nicotinică beneficiază și de terapie farmacologică, cuprinzînd două categorii de medicație: de primă linie și de linia a doua.

Medicația de primă linie:

a. **Terapia de substituție nicotinică (TSN)** este medicația de primă linie recomandată atât fumătorilor motivați care doresc să abandoneze fumatul, cât și la cei nemotivați. Utilizând TSN se produce o saturație a receptorilor nicotinici pentru a îndepărta astfel pofta și alte simptome de sevraj, cu efect imediat și se reduce numărul receptorilor nicotinici, pe durata mai multor săptămâni, ducând astfel la scăderea dependenței de tutun.

Forme de TSN

- Plasturii cu nicotină au avantajul unei concentrații mai stabile, dar mai puțin eficiente decât formele orale. Absorbția nicotinei se va face la nivel de piele și țesut subcutanat, ajungând apoi în sânge și la creier. Este foarte ușor de aplicat și eliberează o doză de maxim 21 mg/24 h, în cazul plasturilor recomandați pentru 24 h, sau 25 mg nicotină pentru plasturii utilizați 16 h. Efectele secundare frecvente sunt de natură alergică cutanată, de la roșeață ușoară până la reacții alergice severe la adezivi.
- Substituenții de nicotină administrați pe cale orală: în cazul formelor orale de TSN, nicotina este absorbită la nivelul epiteliului cavității bucale, imediat după ce începe mestecatul, precum și pe tot parcursul acestuia, dar și după 15-30 minute după ce încetează. Absorbția nicotinei este posibilă dacă pH-ul bucal este neutru, de aceea se recomandă evitarea băuturilor acidulate cu 30 minute înainte de administrarea unei formule orale de TSN.
  - Guma de mestecat se comercializează în concentrații de 2, respectiv 4 mg. Concentrația recomandată este dictată de gradul de dependență al fumătorului. Este necesară administrarea corectă a gumei pentru a fi o terapie eficientă și pentru a se evita reacțiile adverse, cel mai frecvent acestea fiind de natură digestivă: durere la nivelul maxilarelor, sughițuri, epigastralgii.
  - Tabletele sublinguale sunt de 2 mg sau cu concentrație mai mică, nefilmate, se plasează sub limbă și nu trebuie supte sau mestecate. Se absorb în 15-30 minute și uneori pot declanșa o senzație de înțepătură.
  - Tabletele orale, cu doze de la 1 la 4 mg, sunt ușor de utilizat, fiind tablete filmate care nu necesită mestecare. Absorbția orală este mai bună decât în cazul gumei cu nicotină.
  - Inhalatoarele cu nicotină sunt tuburi de plastic care conțin un cartuș cu nicotină. Sunt ușor de acceptat deoarece întrețin gestul fumatului.
  - Spray-ul nazal*:* este cel mai eficient în suprimarea simptomelor de sevraj. Poate produce iritație nazală și poate întreține dependența, deoarece administrează nicotină brusc, asemenea țigărilor.

În concluzie, TSN este o medicație eficientă în renunțarea la fumat, fiind dovedit că asocierea formelor orale cu plasturii cu nicotină cresc rata de succes. De asemenea, durata terapiei peste 14 săptămâni crește succesul renunțării la fumat.

b. Tratamentul cu Bupropion SR

Bupropionul este un medicament de primă linie dovedit eficient în renunțarea la fumat. Blochează eliberarea neuronală a dopaminei și noradrenalinei și posibil, acțiunea care inhibă funcția receptorilor nicotinici anticolinergici, dovedit în vitro.

Se recomandă inițierea tratamentului cu 150 mg Bupropion SR în primele 3 zile, apoi se trece la administrare de două ori pe zi, până la sfârșitul perioadei de 7, 9 sau 12 săptămâni.

Se recomandă la fumătorii predispuși la creștere ponderală, pentru prevenirea recidivelor (s-a dovedit că prelungirea terapiei cu Bupropion SR duce la un procent crescut de abstinență la 52 săptămâni), la pacienții alcoolici care renunță la fumat, la pacienții cu BPOC.

Terapia cu Bupropion este contraindicată sub 18 ani, în sarcină şi alăptare, alergie la Bupropion sau la alte componente inactive, episoade convulsive în antecedente, epilepsie, tumori cranio-cerebrale, accidente vasculare cerebrale în antecedente, tulburări alimentare, afecţiuni psihiatrice bipolare, sevraj alcoolic, insuficienţă hepatică severă, ciroză hepatică, tratament cu inhibitori MAO în ultimele două săptămâni, tratament cu benzodiazepine.

Efectele adverse pot să fie frecvente: insomnie, cefalee, senzaţie de uscăciune a gurii, dar pot fi severe, alergii cutanate până la angioedem, reacţii neurologice, reacţii neuropsihice (gânduri suicidare, depresie), mai ales la cei cu factori de risc predispozanţi.

c. Tratamentul cu Vareniclină

Vareniclina este un medicament de linia întâi, care prin antagonismul parţial faţă de receptorii a4p2 ar promova abstinenţa la fumat prin stimularea neuronilor dopaminergici şi ameliorarea, în consecinţă, a poftei de fumat şi a sevrajului nicotinic. Astfel, satisfacţia obţinută în urma fumatului şi recompensa psihologică sunt semnificativ reduse la pacienţii trataţi cu Vareniclină.

Se administrează oral, în primele 3 zile se administrează 0,5 mg/zi, apoi în zilele 4-7 se administrează 2x0,5 mg/zi, după care se continuă terapia cu 2x1 mg/zi, până la săptămâna a 12-a.

Contraindicaţiile sunt reduse: hipersensibilitate la Vareniclină sau componente inactive, sarcină, alăptare, vârsta sub 18 ani. Se impun precauţii la pacienţii cu insuficienţă renală şi trebuie administrată cu prudenţă la şoferi şi cei care manevrează utilaje grele.

Cel mai frecvent efect advers este greaţa, mai frecvent în prima săptămână şi durează în medie 12 zile. De asemenea mai sunt citate insomniile, cefaleea şi apariţia viselor anormale.

Studiile actuale au arătat că plasturii cu nicotină în combinaţie cu formele orale sunt mai eficienţi decât un singur produs cu substituenţi de nicotină. De asemenea, TSN pot fi asociaţi cu Bupropionul dar nu se recomandă asocierea cu Vareniclină deoarece acţionează pe receptorii nicotinici.

Medicaţia de linia a doua. Sunt medicamente utilizate în cazul în care cele de linia întâi sunt contraindicate. Acestea sunt Clonidina, Nortriptilina şi Citizina.

a. Clonidina: este un antihipertensiv care, de asemenea, reduce activitatea simpatică centrală prin stimularea receptorilor adrenergici alpha2. Anulează eficient fenomenele acute de sevraj nicotinic, ca iritabilitate, anxietate, poftă de fumat. Este recomandat doar sub strictă supraveghere şi este o opţiune atunci când medicaţia de primă linie nu poate fi administrată din cauza contraindicaţiilor.

b. Nortriptilina: este un antidepresiv triciclic, care s-a dovedit la fel de eficient ca şi bupropionul şi TSN în renunţarea la fumat. Mecanismul de acţiune este diferit de cel antidepresiv, astfel că nu este restricţionat la cei cu antecedente de sindroame depresive. Efectele adverse asociate cu administrarea nortriptilinei sunt gura uscată, vederea înceţoşată, constipaţia, retenţia urinară, hipotensiunea ortostatică.

c. Citizina: este un alcaloid natural extras din seminţele unor plante (Cytisus laburnum şi sophora tetraptera). Mecanismul de acţiune este similar cu al vareniclinei, fiind un agonist parţial al receptorilor acetilcolinici nicotinici alfa4beta2. Nu a fost folosită la nivel global din cauza lipsei de studii clinice ample dar este folosită pe scară largă în Bulgaria (ţară unde se găseşte compania producătoare). Supradoza are efecte similare intoxicaţiei cu nicotină, putând apărea cefalee, tahicardie, greţuri, vărsături, convulsii clonice. Sunt dovezi limitate asupra şanselor de creştere a ratei de renunţare la fumat (nivel de evidenţă B).

Studiile clinice au dovedit că anumite combinaţii sunt mai eficiente în terapia dependenţei de nicotină, recomandată fiind asocierea pe termen lung, peste 14 săptămâni, cu gumă sau spray cu nicotină (nivel de evidenţă A). De asemenea plasturii cu nicotină se pot combina cu inhalatorul de nicotină (nivel evidenţă B) sau cu Bupropionul (nivel de evidenţă A). Sunt în curs de evaluare şi combinaţiile între TSN şi vareniclină şi Bupropion – Vareniclină dar nu au fost încă aprobate.

11. Renunțarea la fumat la fumătorii cu condiții speciale sau categorii de risc

Gravidele: este foarte importantă abstinența totală la femeile însărcinate, fiind dovedit faptul că hipoxia intrauterină cauzată de fumat se asociază cu o greutate mică a fătului la naștere. Se recomandă încetarea fumatului înaintea instalării sarcinii dar și pe perioada sarcinii, se recomandă intervenții intensive psiho-sociale. Singura terapie medicamentoasă acceptată pe perioada sarcinii este TSN deoarece riscul pentru făt este mai mic comparativ cu cel al continuării fumatului. Vareniclina și Bupropionul nu se recomandă în sarcină.

Tinerii sub 18 ani: sunt o categorie de risc deoarece majoritatea fumătorilor inițiază fumatul în adolescență, iar dependența se instalează foarte rapid. Cele mai eficiente tehnici au fost cele de automonitorizare, strategii motivaționale, dezvoltarea abilităților de a face față situației și evaluării influențelor sociale. În prezent nu există suficiente dovezi care să susțină utilizarea farmacoterapiei la adolescenți, numărul studiilor clinice cu TSN și Bupropion nefiind numeroase. Se recomandă ca medicii să întrebe toți pacienții cu vârsta sub 18 ani despre consumul de tutun. O metodă eficientă la adolescenți este consilierea (nivel de evidență B). Se recomandă de asemenea și consilierea în serviciile de pediatrie, știut fiind faptul că fumatul pasiv este dăunător copiilor și adolescenților. S-a dovedit că rata de abstinență a fost crescută în rândul părinților fumători care au beneficiat de consiliere.

Pacienții cu patologie cardio-vasculară trebuie să fie puternic încurajați să renunțe la fumat. TSN nu este recomandat în primele 48 ore după un eveniment coronarian acut dar studiile au arătat că terapia de substituție nicotinică este sigură la acești pacienți, după faza acută de boală. De asemenea, Vareniclina poate fi administrată fără rezerve la acești pacienți.

Pentru **pacienții cu BPOC** renunțarea la fumat este cea mai importană intervenție terapeutică. De cele mai multe ori, acești pacienți au o dependență crescută, astfel că beneficiază de toate clasele terapeutice, dacă nu au alte contraindicații (nivel de evidență A).

Astmul bronșic: pacienții fumători cu astm bronșic trebuie catalogați ca pacienți cu risc înalt, având în vedere că exacerbările sunt mai severe la pacienții fumatori, rata de declin a VEMS-ului este mai abruptă, necesarul de medicație de este urgență mai mare. Se va include în planul de management al astmului și un plan terapeutic pentru renunțare la fumat. Se recomandă prudență în utilizarea spray-ului cu nicotină.

Tuberculoza: fumătorii sunt mai predispuși la infecții și de asemenea studiile arată că menținerea fumatului face ca vindecarea să fie încetinită. Având în vedere că pacientul cu TBC se prezintă regulat la dispensar și intră în contact cu personalul medical, se recomandă abordarea treptată a tratamentului pentru renunțare la fumat – ABC (Ask, Brief advice, Cessation suport). Se pot recomanda toate clasele de medicamente.

Cancerul: renunțarea la fumat reprezintă o adevărată provocare pentru acest grup de pacienți cu afecțiuni mai complexe. Pacienții cu cancer pot avea un nivel mai ridicat de dependență față de nicotină, ei pot întâmpina mai multe dificultăți în încercarea de a se lăsa de fumat, mai mult stres sau disconfort emoțional, ceea ce sugerează nevoia unor programe mai intensive, combinând intervențiile comportamentale cu terapiile medicamentoase în vederea renunțării la fumat. Consilierea motivațională este și ea extrem de eficientă când vine vorba despre acești pacienți.

Afecțiunile psihice și consumatorii de droguri: tulburările psihice, consumul de droguri sau alcool sunt frecvent întâlnite în rândul fumătorilor, ceea ce îi face pe acești pacienți să treacă printr-un proces deosebit de greu când vine vorba de renunțarea la fumat. Piper și colaboratorii săi afirmă ca fumătorii care au avut vreodată tulburări de dispoziție sau crize de anxietate în comparație cu fumătorii care nu au avut un istoric de boli psihice, au mai puține șanse sa rămână abstinenți la 8 săptămâni după încetarea fumatului. De menționat este faptul că tratamentul dependenței de tutun la pacienții cu tulburări psihice nu înrăutățește starea mentală ci poate chiar îmbunătăți starea de sănătate.

Pacienților care suferă de depresie majoră, schizofrenie sau tulburare psihotică li se recomandă creșterea sau prelungirea duratei de tratament, aplicarea tehnicilor de terapie cognitiv-comportamentală, precum și utilizarea oricărui tratament medicamentos care ajută la reducerea sau

controlarea recidivei. Statusul fumatului trebuie introdus obligatoriu în evaluarea clinică la pacienții cu schizofrenie, primind în cele din urmă și TSN. Terapia de substituție si vareniclina au fost eficiente și nu au indus stres psihologic pacienților cu comorbidități.

Pacienții infectați cu HIV: fumătorii infectați cu HIV, sunt expuși unui risc mai mare de a contacta infecții, boli pneumococice invazive, pneumotorax spontan în comparație cu nefumătorii infectați cu HIV. Fumătorii seropozitivi decedează timpuriu și frecvent,, comparativ cu nefumătorii infectați cu HIV. În ziua de azi, persoanele infectate cu HIV au o speranță de viață aproximativ egală cu cea a populației generale, datorită progreselor terapeutice, ceea ce face ca obiceiul fumatului în rândul acestor persoane să reprezinte o adevărată problemă de sănătate.

12. <u>Noi provocări în tabacologie</u>

Țigările electronice sunt dispozitive cu baterie care încălzesc și emit vapori dintr-o soluție lichidă care conține în mod obișnuit glicerină, propilen glicol, arome și aditivi. Acest lichid poate fi găsit în forme cu și fără nicotină. Se comercializează ca o alternativă la țigări și ca un produs cu scopul renunțării la fumat. Nu sunt suficiente dovezi despre eficacitatea țigărilor electronice în renunțarea la fumat, astfel că în absența acestora, majoritatea autorităților naționale au interzis promovarea acestora ca mijloc eficient în renunțarea la fumat. De asemenea, sunt studii care au arătat că aburul produs de glicerol este o substanță iritantă în caz de expunere repetată, iar aditivii aromatici pot induce reacții oxidative și inflamatorii cu efecte pe termen lung greu de anticipat.

O altă formă de consum a tutunului, recent promovată, este IQOS (acronimul de la I Quit Ordinary Smoking). Prin această tehnologie tutunul este încălzit dar fără a-l arde. Sunt necesare rezerve de tutun HEETS, care imită țigaretele. Este de cele mai multe ori folosit de fumători ca o alternativă la fumatul în spații închise, unde acesta este interzis. Cu toate astea, sunt deja peste 3 milioane de utilizatori la nivel global. Deși promovat intens ca o formă de a consuma tutun mai puțin periculoasă, nu se cunosc încă riscurile reale la care se supun fumătorii. Nu este acceptat ca o metodă de renunțare la fumat.

Cele mai recente studii arată că vaparea nu este deloc inofensivă, fiind asociată cu afecțiuni pulmonare cauzatoare de moarte, al căror numitor comun este țigara electronică. Un articol apărut în 2019 a demonstrat că utilizarea țigărilor electronice a fost asociată cu patologie pulmonară similară cu patologia provocată de expunerea la gaze toxice.

POLUAREA ȘI AFECȚIUNILE RESPIRATORII

Gazele și particulele din aer pot crește riscul a numeroase afecțiuni respiratorii. În mediul urban, oamenii petrec peste 80% din timp în spații închise, astfel, calitatea aerului devenind o problemă de sănătate publică.

Poluanții atmosferici

Principalii poluanți din aer rezultă în primul rând din activitățile casnice (Tabel 1).

În exterior, poluarea foto-oxidantă este determinată în sezonul estival de către efectul radiațiilor solare asupra oxidului de azot și compușilor organici volatili.

Poluarea cu particule acide este legată de zonele industriale, încălzirea prin combustie (ardere) și emisia automobilelor.

Principalele gaze chimice întâlnite în exterior includ: ozonul (O_3), dioxidul de azot (NO_2), dioxidul de sulf (SO_2) și compușii organici volatili. Particulele prezente în suspensie sunt un amestec de particule inerte și biologice, solide și lichide, de dimensiuni diferite, care pot fi identificate în aerul atmosferic, putându-se clasifica în primare și secundare.

Particulele primare pot fi pe de-o parte rezultatul activităților umane, iar pe de altă parte pot fi produse de fenomene naturale.

Particulele secundare se formează în aerul atmosferic atunci când gazele sunt modificate prin reacții chimice.

Particulele care prezintă un risc pentru afecțiunile respiratorii sunt cele care pot fi inhalate: particule cu diametru aerodinamic sub 10 microni (numite PM_{10}), particule fine cu diametru aerodinamic sub 2,5 um (PM_{25}) și particule ultrafine, cu diametru aerodinamic sub 0,1 um ($PM_{0,1}$). Particulele conțin de asemenea și contaminări biologice (acarieni, mucegaiuri).

În Europa, concentrațiile de gaze și de particule inhalabile sunt monitorizate continuu la nivel urban, prin dispozitive de monitorizare standardizate, care urmăresc menținerea acestora în parametrii acceptabili, conform unor protocoale.

Tabel 2. Principalii poluanți atmosferici, surse și efecte respiratorii.

Poluantul atmosferic	**Sursele principale**	**Efectele asupra sănătății și riscurile**
Exterior		
Chimici		
Ozon (O_3) troposferic	Poluant secundar rezultat din transformarea fotochimică a COV și NO_2 emis de trafic, centrale electrice, cazane industriale, rafinării sau uzine chimice în prezența razelor ultraviolete (UV)	Iritații Declin pulmonar Hiperreactivitate bronșică Astm bronșic și rinită alergică Contribuie la efectul de seră
Dioxid de azot (NO_2)	Transport rutier (50%), industrie (25%), rezidențial (5%), terțiar, încălzire urbană	Perturbă funcția respiratorie Probleme respiratorii cronice, în doză mare poate provoca leziuni
Particule în suspensie (PM)	Transport rutier (10%), combustie și fenomene naturale (emisii vulcanice, particule de praf, sare)	Iritația tractului respirator Afecțiuni respiratorii precum BPOC și disfuncții ventilatorii obstructive (DVO)
Dioxid de sulf (SO_2)	Industrie (80%), rezidențial și terțiar (10%), încălzire urbană	Afecțiuni respiratorii La originea ploilor acide
Componenți organici volatili (COV)	Transport rutier, rezidual și terțiar, utilizarea solventului, combustie	Dificultăți de respirație Risc mutagen și cancerigen (benzen)
Monoxid de carbon (CO)	Transport rutier (30%), încălzire urbană, rezidențial și terțiar (30%), industrie	Perturbă transportul oxigenului în sânge: poate provoca probleme respiratorii
Biologici		
Alergeni, componenți organici volatili microbieni (mCOV), micotoxine, virusuri, bacterii, etc.	Polenul Umiditatea în prezența materiei organice (mucegaiuri, alergeni, mCOV, micotoxine) Agenți infecțioși	Alergii: rinită, astm, alveolită, sensibilizare alergică mCOV: iritație, rinită și astm non-alergic Altele: febra fânului, pneumonie, infecții respiratorii

În interiorul încăperilor, poluanții au două origini: emisiile directe și aerul care pătrunde din exterior. Cele mai frecvente surse de emisii directe sunt dependente de ocupanții încăperilor și activitățile acestora (tabagism, bricolaj, menaj), de materialele de construcții folosite la amenajare (pardoseli, pereți), picturi, materiale de izolare, precum și de alte echipamente din clădire (echipamente de gătit, centrale termice, aer condiționat). Poluanții din locuințe sunt: fumul de

țigară, particulele, dioxidul de azot, monoxidul de carbon, compușii volatili, alergenii biologici. În țările în curs de dezvoltare, biomasa și arderea cărbunelui pentru gătit și încălzire reprezintă o sursă importantă de poluare. De asemenea, poluanții de interior pot prezenta și ei contaminare biologică (acarieni, mucegaiuri). Nu trebuie ignorat faptul că poluanții de interior sunt mult mai numeroși, iar concentrațiile acestora pot fi mult mai mari decât în aerul exterior.

Tabel 3. Poluanții de interior

Interior		
Chimici		
Fum de țigară	Consun de tutun	Astm, DVO, BPOC, cancer
Hidrocarburi aromatice policiclice	Fum de țigară, combustie	Cancer
Componenți organici volatili (COV) (non metanici precum aldehida și formaldehida)	Combustie, emisie din produse domestice (pictură, lac, podele, produse de întreținere, parfumuri și cosmetice, presă, fum de țigară etc.) Transfer între exterior și interior	Iritația tractului respirator, astm, rinită, cancer (formaldehidă)
Particule în suspensie (PM), PM10, PM2,5 sau ultrafine	Combustie, încălzire, fum de țigară Transfer între exterior și interior Gătitul la foc	Alterarea funcției respiratorii (cu dificultăți de dezvoltare pulmonară în rândul copiilor)
Dioxid de azot (NO_2)	Combustie (gaz)	Perturbă funcția respiratorie Probleme respiratorii cronice
Monoxid de carbon (CO)	Combustie incompletă de carbon și compozit de carbon	
Radon	Origine naturală	Cancer
Biologici		
Alergeni	Surse din interiorul locuinței (acarieni, animale domestice etc.) Transfer între exterior și interior (polenuri, mucegaiuri) (Alteratia...)	Rinită, astm, sensibilizare alergică
Mucegaiuri: alergeni, COV și micotoxine	Umiditatea în prezența materiei organice	Alergii: rinită, astm, alveolită Altele: febra fânului, pneumonie
Bacterii, virusuri	Transport, sistem de aer condiționat (Legionella)	Infecții respiratorii, pneumonii

Încă din anii 1990 reducerea emisiilor industriale a permis diminuarea poluării cu particule acide, dar creșterea traficului rutier a provocat o creștere îngrijorătoare a poluării, în special cu particule foto-oxidante, o suită de fenomene care duc la formarea de ozon și alți compuși oxidanți, de la poluanții primari emiși direct în atmosferă cât și produși oxidați și compuși organici volatili (COV) precum și energie produsă de radiațiile ultraviolete solare. De asemenea, poluarea chimică din interiorul locuințelor a crescut ca și consecință a creșterii etanșeității locațiilor pentru a evita dispersia căldurii și prin introducerea a noi produse chimice pentru construcții, întreținere, bricolaj. Schimbările climaterice sunt la originea creșterii expunerii la diferite polenuri și mucegaiuri.

Poluanții atmosferici pot avea efecte pe termen scurt și lung, scăzute la nivel individual dar semnificative la nivel populațional, pentru indicatori ai sănătății respiratorii cum ar fi mortalitatea, spitalizarea, patologii respiratorii ca astm, BPOC, cancer pulmonar, disfuncții ale funcției respiratorii. Efectele expunerii prelungite sunt mai dificil de studiat decât cele ale expunerii acute. Rolul tutunului este atât de important încât devine dificilă cuantificarea efectelor lui nocive, în asociere cu alți poluanți.

Câteva studii au arătat că expunerea prelungită la poluarea urbană poate diminua progresiv funcția pulmonară. Astfel, la cei ce locuiesc în apropierea unei artere cu trafic intens s-a observat o legătură cu astmul și BPOC.

Poluarea aerului din interior poate crește riscul de iritație, sensibilizare alergică, simptome și boli respiratorii acute și cronice și afectarea funcției pulmonare.

Pe lângă fumat si utilizarea internă a lemnului și a cărbunelui, sunt cauze de patologie pulmonară. Acest lucru este valabil mai ales în țările în curs de dezvoltare, unde indivizii sunt foarte expuși. Produsele de uz casnic ce reprezintă un amestec de COV au fost asociate cu astmul atât la gospodine, cât și la copiii ale căror mame le-au folosit în timpul sarcinii.

Prevenția, gestionarea bolilor respiratorii și promovarea sănătății respiratorii depinde de o înțelegere clară a interacțiunilor dintre individ și agenții potențial nocivi din mediul imediat înconjurător. În cazul poluanților atmosferici, măsurile de reducere a acestora pot determina un impact pozitiv asupra sănătății, așa cum s-a putut constata în mai multe situații reale. O prevenție eficientă se bazează pe eradicarea surselor, reducerea emisiilor și prin aerisirea interiorului locuinței.

În concluzie, impactul expunerii la poluanții chimici și biologici atât în interior cât și exterior asupra sănătății respiratorii este mai atenuat ca urmare a evoluției metodelor epidemiologice. O creștere a concentrației poluanților atmosferici, chiar și la doze mici, a fost asociată cu riscul crescut de mortalitate și morbiditate, precum și cu afectarea funcției pulmonare și dizabilității. Pentru a înțelege mai bine efectul poluanților atmosferici asupra sănătății respiratorii și pentru a pune în aplicare măsuri preventive mai adecvate, va fi necesar să se elaboreze instrumente pentru estimarea expunerii integrate la poluanți, atât în interiorul cât și în exteriorul locuinței, și anume, expunerea la aerul poluat.

Bibliografie:

1. International Classification of Diseases (ICD-10). http://www.icd10data.com/.
2. WHO. WHO global report : Mortality attributable to tabacco. 2012;ISBN: 978 92 4 1564434.
3. European Commission, 2017. Special Euromarometer 458 Report Attitudes of Europeans towards Tabacco and Electronic Cigarettes.
4. Kellar KJ. Neuropharmacology anf biology of neuronal nicotinic receptors. National Cancer Institute, NIH Office on Smoking and Health^ CDC.
5. Jarvis MJ. ABC of smoking cessation: why people smoke. British Medical Journal, 2004, 328:277-279.
6. West R., Hakek P., Steaad L., Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. Addiction. 2005;100(3):299-303.
7. Benowitz NL. Biohemical verification of tabacco use and cessation. Nicotine Tob Res. 2002;4:149-159.
8. Jarvis, M. J., Primatesta, P., Erens, B., Feyerabend, C.^Bryant, A. Measuring nicotine intake in population suerveys: comparability of saliva cotine and plasma cotinine estimates. Nicotine and Tabacco Research, 2003;5:349-355.
9. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity, Jay H. Lubin, David Couper, Pamela L. Lutsey, Mark Woodward, Hiroshi Yatsuya,andRachel R Huxley. Epidemiology. 2016 May.
10. Pharmacological and Chemical Effects of Cigarette Additives, Michael Rabinoff, DO, PhD, Nicholas Caskey, PhD, Anthony Rissling, MA, and Candice Park,Am J Public Health. 2007 November.
11. Determinants of cardiovascular disease and sequential decision-making for treatment among women: A Heckman's approach, Raman Mishra, SSM Popul Health. 2019 Apr.
12. Ghidul Gold 2019- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseasehttps://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf.
13. Ghid actualizat pentru managementul astmului. Ghid practic 2008. Ghidul societatii romane de pneumologie.
14. Chiang YC, Lin YM, Lee CN, Chen HY., Tabacc consumption is a reversible risk factor associated whith reduced successful treatment outcomes of anti-tuberculosis Therapy, Int. J. Inf. Dis. 2012;16(2);e130-5.

15. Centrul national pentru renuntare la fumat.://https://stopfumat.eu/efectele-fumatului/.
16. Journal of Radiotherapy^Medical. Cancerul de colon primar: Ghidurile de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament adjuvant și urmărire:// https://srrom.ro/wp-content/uploads/2018/04/03.3.2_9_3_Primary_colon.pdf, p. 2.
17. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 uodate. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, 2008.
18. Curs de pneumologie pentru rezidenti.Editura Mirton.Timisoara 2013.pag.324.
19. Piasecki T.M., Relapse to smoking, Clinical Psychology Review, 2006;26:196-215.
20. DeJong W.,Relapse Prevention: An Emerging Technology for Promoting Long- Term Drug Abstinence. Substance use and misue,1994;29(6):681-705.
21. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Har tmann-Boyce J, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8.Art. No.: CD003999.DOI: 10.1002/14651868.CD 003999.pub4.
22. Taylor M, Leonardi-Bee J, Agboola S, McNeilA, Coleman T., Cost effectivenyions to reduce relapse to smoking following cessation, Addiction.2011;106(10):1819-26.
23. Stead L, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann- Boyce J, Lancaster T, Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database of Systemic Reviews 2013, Issue 4.
24. Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic rewiew and meta-analysus to compare advice to quitand offer of assistance. Addiction.2012; 107(6):1066-73.
25. Hurt R.D., Ebbert J.O.,,Hays T.J.,McFadden D.D., Treating Tabaco dependence in a Medical Setting, CA Cancer J Clin.2009;59:314-326.
26. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, Parag V, Basset B, Bullen C.Cysteine versus nicotine for smoking cessation.N Engl J Med.2014 Dec18;371(25):2353-62.
27. West R, Zatonski W,Cedzynka M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J.Placebo-Controlled Trial of Cysteine for Smoking Cessation. New Engl J Med.2011;365(13):1192-200.
28. Etter J-F. The Electronic Cigarette: An Alternative to Tabacco? Geneva, Switzerland: Jean- Francois Etter, 2012;1-125, 2012;141(6):1400-6.
29. Nayan S., Gupta M.K., Sommer D.D., Evaluating Smoking Cessation Interventions and Cessation Rates in Cancer Patiens: an updated Systematic Review and Meta- Analysis, Otalaryngol Head Neck Surg. 2013;149(2):200-11.
30. Cataldo J.K.Dubey S., Prochasja J.J. Smoking Cessation: An Integral Part of Lung Cancer Treatment Oncology 2010;78:289-301.
31. Piper M., Smith S.S., Schlam T.R., Fleming M.F., Bittrich A.A., Brown J.L.,Leitzke C.J.,Zehner M.E., Fiore M.C., Baker T.B.,Psychiatric Disorders in Smokers Seeking Treatment for Tabacco dependence: Relations whith Tabacco dependence and Cessation J Concult Clin Psychol.2010;78(1):13.
32. Allen MH, Debanne M, Lazignac C, Adam E, Dickinson LM, Damsa C. Effect of nicotine replacement theraphy on agitation in smokers whith schizofrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry.2011;168(4):359-9.
33. Fiore M.,C., Tabacco Use and Dependence:A 2011 update of Treatments CME/CE.
34. Pathology of vaping – associated lung injury.Y.M. Butt and others, New Medical Journal, october 2019, DOI: 10.1056/NEJMc1913069.
35. ANNESI-MAESANO I, DAB W. Air pollution and the lung: epidemiological approach. Med Sci (Paris), 2006, *22* : 589-594.
36. ANNESI-MAESANO I, HULIN M, LAVAUD F et al. Poor ai quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. Thorax, 2012, *67* : 882-688.
37. BAYER-OGLESBY L, GRIZE L. GASSNER M et al. Decline of ambient air pollution levels and improved health in Swiss children. Environ Health Perspect, 2005, *113:*1632-1637.
38. CHEN H GOLDBERG MS, VILLENEUVE PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambiant air pollution and chronic diseases. Rev Environ Health, 2008, *23*: 243-297.
39. DOMINICI F, McDERMOTT A, DANIELS M et al. Revised analyses of the national mortality and air pollution study: mortality among residents of 90 cities. J Toxicol Environ Health, 2005, *68* : 1071-1092.
40. HULIN M, SIMONI M, VIEGI G, ANNESI-MAESANO I. Respiratory health and indoor air pollutans based on measurement exposure assessments. Eur Respir j, 2012, *40* : 1033-1045.
41. JERRETT M, BURNETT RT, POPE CA 3rd et al. Long-term ozone exposure and mortality. N Engl J Med, 2009, *360* : 1085-1095.
42. PENARD-MORAND C, ANNESI-MAESANO I. Maladies allergiques et respiratoires et pollution atmospherique exterieure. Rev Mal Respir, 2008, *25* : 1013-1026.
43. PENARD-MORAND C, RAHERISON C, CHARPIN D et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. Eur Respir J, 2010, *36* : 33-40.
44. ROM WN, SAMET JM. Small particles whith big effects. Am J Resp Crit Care Med, 2006, *173* : 365-366.

37. REABILITAREA PULMONARĂ

Ana-Adriana Trusculeşcu, Adelina Mariţescu, Alexandru Florian Crişan

1. Definiție. Generalități.

Conform declarațiilor actuale ale American Thoracic Society (ATS) şi European Respiratory Society (ERS), reabilitarea pulmonară (RP) este definită ca ”o intervenție cuprinzătoare bazată pe o evaluare aprofundată a pacientului, urmată de terapii adaptate pacientului, care includ, dar nu sunt limitate la, antrenament de exerciții fizice, educație şi schimbare de comportament, concepute pentru a îmbunătăți starea fizică şi psihologică a persoanelor cu boli respiratorii cronice şi pentru a promova aderarea pe termen lung a comportamentelor care îmbunătățesc simptomatologia.”

Pacienții cu patologie respiratorie cronică prezintă simptome invalidante, cum ar fi dispnee, fatigabilitate şi intoleranță la efort, nivelul lor de activitate fizică fiind scăzut şi calitatea vieții afectată. Acesti pacienți prezintă caracteristici heterogene, la care manifestările extrapulmonare, ca şi disfuncția mușchilor scheletici, dar şi comorbiditățile medicale şi psihologice (anxietatea şi/sau depresia) devin factori suplimentari, importanți implicați în limitarea funcțională şi în conturarea tabloului clinic şi simptomatic.

Tratamentul medicamentos reprezintă medicația de primă linie în patologia pulmonară cronică, însă uneori aceasta este insuficientă pentru controlul adecvat al simptomatologiei. În aceste cazuri programele de reabilitare pulmonară vin în completarea schemei terapeutice farmacologice, cu scopul de a îmbunătății calitatea vieții.

Reabilitarea pulmonară implică o abordare multidisciplinară, realizată de o echipă multiprofesională de specialişti în îngrijiri de sănătate şi includ: medici specialişti în reabilitare medicală şi pneumologie, fiziokinetoterapeuți, asistenți medicali, psihologi, nutriționişti şi asistenți sociali. Intervenția trebuie să fie individualizată conform nevoilor fiecărui pacient, având la bază evaluarea statusului clinico-biologic, gradul de severitate a bolii şi comorbiditățile pacientului.

RP poate fi inițiată în orice stadiu al bolii, în perioadele de stabilitate clinică, în timpul sau imediat după o exacerbare. Ca atare, RP oferă oportunitatea de a coordona îngrijirea pe parcusul evoluției clinice a bolii unui pacient.

2. Rolul şi beneficiile programelor de RP sunt:

- Promovarea schimbării comportamentului;
- Construirea şi implementarea unui plan individualizat de tratament;
- Controlul şi ameliorarea simptomelor (dispnee şi fatigabilitate) şi a complicațiilor fiziopatologice respiratorii;
- Creşterea puterii, a rezistenței (anduranței) şi a toleranței la efort, prin creşterea graduală a intensității programului de reabilitare;
- Reducerea povarei economice a bolilor respiratorii cronice, prin reducerea exacerbărilor, a spitalizărilor şi a duretei lor, a vizitelor în serviciul de urgență, etc.;
- Îmbunătățirea calității vieții pacientului;
- Optimizarea starii nutriționale;
- Îmbunătățirea stării de sănătate mintală (reducerea anxietății sau a depresiei);
- Îmbunătățirea calității somnului;
- Reinserția profesională sau cel puțin socială;
- Construirea unei aderențe la RP, pe termen lung;
- Prevenție: educarea publicului general şi a comunității medicale despre RP, conştientientizarea importanței diagnosticului precoce a bolilor respiratorii prin screening (ex: spirometrie);
- Reducerea mortalității premature.

3. Indicații și contraindicații

a. Indicații:

Programele de RP sunt recomandate, în special pacienților la care afectarea funcțională persistă și după utilizarea terapiilor farmacologice optime. Programul de reabilitare pulmonară poate fi inițiat în orice stadiu al bolii, în perioada de stabilitate clinică, în timpul exacerbărilor sau după stabilizarea unei exacerbări.

Patologia pulmonară la care se pretează inițierea unui program de reabilitare pulmonară (PRP) este reprezentată de:

- Boli pulmonare obstructive: astm bronşic, bronşiectazii, bronşite cronice, emfizem, BPOC, fibroză chistică;
- Boli pulmonare/extrapulmonare restrictive: boli interstiţiale- (fibroze pulmonare, pneumoconioze, sarcoidoza),boli autoimmune cu afectare pulmonară, anomalii ale cutiei toracice (scolioză, cifoză), boli neuromusculare, sindroame post-tuberculoase;
- Cancer bronho-pulmonar stabil;
- Status post infecţie virală cu coronavirus 2 (SARS CoV-2) formă severă în perioada de convalescență sau post ATI;
- Parte integrantă şi a tratamentelor pre- şi post- operatorii pentru transplant pulmonar, reducerea volumului pulmonar, sau pentru orice intervenţie chirurgicală toracică ori abdominală, etc.

Se abordează şi afecţiunile pulmonare în stadii avansate, severe sau ireversibile, atâta timp cât sunt stabile.

b. Contraindicații:

Programele RP prezintă puține **contraiindicații absolute**:

- Persoanele cu angină pectorală sau aritmie instabilă, fracturi osoase;
- Boli infecțioase transmisibile care ar prezenta un risc pentru alții;
- Afecțiuni psihiatrice instabile care ar prezenta un risc de auto-vătămare sau vătămarea persoanelor din jur.

Contraindicațiile relative includ: afectarea cognitivă severă, boala neuromusculară progresivă, anemie necontrolată severă, lipsa de motivație, oboseală severă debilitantă (de exemplu, legată de insuficiența cardiacă congestivă avansată sau chimioterapie etc.).

4. Tipuri de programe de reabilitare pulmonară

Programele de RP necesită o perioadă de desfăşurare de minim 6-8 săptămâni. Programele trebuie să fie cât mai flexibile și adaptate cerințelor pacientului. Ținând cont de aceste aspecte s-au descris mai multe categorii de programe:

a. **”In-patient” - cu internare:** pacienții sunt internați într-o instituție specializată din diverse cauze, precum: prezintă dizabilități mari, sunt incapabili să meargă periodic la un centru de RP sau se află într-o fază instabilă a bolii (convalescență).
b. **”Out-patient” – ambulator**: pacienții care se prezintă în mod regulat la ședințe de reabilitare într-un centru specializat. Pacientul poate opta și pentru internarea de zi, cu prezentări multiple. Între ședințele efectuate la centru se recomandă ca pacienții să efectueze antrenamentele fizice și la domiciliu.
c. **”Home patient” - la domicilu**: asistență medicală de reabillitare pulmonară efectuată la domiciliul pacienților.

În urma efectuării acestor programe putem descrie avantaje și dezavantaje care sunt redate în Tabelul 1.

Tabel 1. Avantajele şi dezavantajele diferitelor programe de reabilitare pulmonară.

Tip program	Avantaj	Dezavantaj
In-patient	• Intensiv • Conferă siguranţă	• Cost ridicat • Limitarea accesului familiei
Out-patient	• Economie de resurse medicale, comparativ cu modelul ”in patient” • Conferă siguranţă	• Deplasarea (centrele pot fi la mare distanţă de domiciliul pacientului) • Pot absorbi un număr limitat de pacienţi
Home patient	• Oferă posibilitatea de a rămâne în habitatul cu care este obişnuit • Nu necesită deplasare la centrul de RP • Cost scăzut	• Motivaţia pacientului/anturajului • Absenţa stimulării legată de grup • Absenţa educaţiei terapeutice • Lipsa unei monitorizări adecvate

(Adaptat după V. Tudorache,Tratatul de Reabilitare Pulmonara, 2009)

Durata variază în funcţie de complexitatea cazului şi de posibilităţile centrului de reabilitare. În general este nevoie de minimum 6 – 8 săptămâni cu efectuarea a 2 – 3 şedinţe pe săptămână (un cumul de > 72 de ore), pentru a obţine efecte favorabile asupra performanţei fizice şi a calităţii vieţii. Durata şedinţelor per săptămână este de aproximativ 150 de minute distribuite astfel: 60 de minute sunt alocate educării medicale (explicarea anatomiei, medicaţiei, nutriţiei etc) şi 90 de minute sunt alocate efectuării exerciţiilor fizice. Durata nu este fixă, aceasta variind în funcţie de tipul de program şi complexitatea bolii (Figura 1).

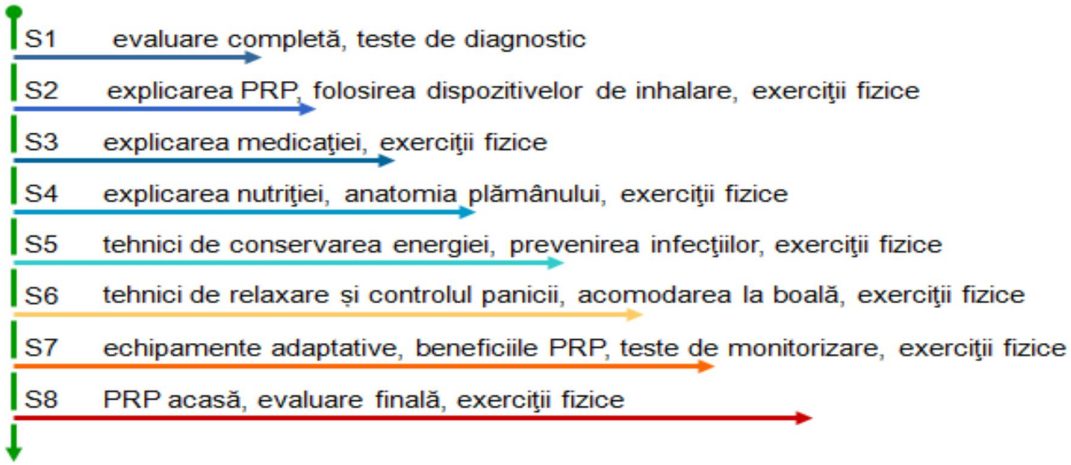


Figura 1.Secvenţele şi conţinutul fiecărei şedinţe de reabilitare medicală.

5. Componentele esenţiale ale programului de reabilitare respiratorie

RP reprezintă standardul de îngrijire pentru pacienţii cu boli pulmonare cronice motivaţi să participe la programul de reabilitare pentru a deveni mai activi fizic şi mai independenţi, făcând parte integrantă din managementul clinic şi de menţinere a stării de sănătate a acestor pacienţi, care rămân simptomatici şi cu afectarea semnificativă a calităţii vieţii şi a activităţilor zilnice, după aplicarea tratamentului medical standard şi a măsurilor igieno-dietetice.

Programul de reabilitare trebuie personalizat în funcţie de nevoile pacientului, deficitele funcţionale şi comorbidităţile prezente.

Componenetele esențiale ale PPR:

a. Evaluarea pacientului - a statusului clinico-biologic şi funcţional; prezența comorbidităţilor;
b. Renunțarea la fumat:
c. Educarea pacientului (strategii de autogestionare) şi a familiei;
d. Atrenamentul fizic - prin exerciţii fizice terapeutice (exerciţii aerobice, de creştere a forţei şi tonicităţii musculare) pentru musculatura respiratorie şi a extremităţilor;
e. Re-educarea respiraţiei, ceea ce implică strategii de reantrenarea respiraţiei şi a tusei, tehnici de conservare a energiei, tehnici de relaxare;
f. Prevenția şi managementul infecţiilor respiratorii;
g. Suport psiho-social;
h. Evaluare nutrițională;
i. Tehnici de drenaj bronşic;
j. Tratament medico-chirurgical adecvat;
k. Deprinderea corectă a tehnicilor de utilizare a medicaţiei inhalatorii;
l. Utilizarea corectă a sistemelor de oxigenoterapie.

Tabel 2. Paşii pentru evaluarea pacienților incluși în PRP.

Paşii necesari evaluarii pacientului pre- şi post- RP[]:
Anamneza şi examenul obiectiv(cu accent pe simptomatologie, comorbidităţi).
Explorări funcționale, teste diagnostice.
Evaluarea musculo-scheletală şi a capacităţii de efort.
Evaluarea Activităţii zilnice (Activities of daily living-ADL) şi a statusului nutrițional.
Evaluarea pshiho-socială şi a statusului social.

[]Se vor utiliza aceleaşi mijloace de evaluare-pentru o comunicare eficientă şi pentru monitorizarea corectă a evoluției funcționale.

a. Evaluarea pacientului:

În ultimii ani se pune tot mai mult accent pe evaluarea capacităţii pacienților de a efectua activitățile zilnice curente (activities of daily living – ADL). Activitatea fizică zilnică şi exerciţiile fizice terapeutice încetinesc evoluția bolilor, întârzie instalarea unor boli cronice (osteoporoza, ateroscleroza) şi cresc durata de supraviețuire. Limitarea ADL la persoanele cu patologie pulmonară cronică reflectă decondiționarea musculară şi prezența simptomelor limitante. Chiar dacă inactivitatea nu este văzută ca o cauză a bolii, ea contribuie la progresia decondiționării fizice şi la agravarea simptomatologiei, realizându-se astfel un cerc vicios.

Cuantificarea ADL se face prin **metode subiective** (chestionare care evaluează dispneea, activitățile casnice, limitările fizice etc. – evaluând calitatea vieţii şi a impactului bolii): CRQ (Chronic Respiratory disease Questionnaire), SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), SOBQ (Shortness Of Breath Questionnaire), QLI (Quality of Life Index), SPF (Satisfaction of Physical Functioning), PASE (Physical Activity Scale for the Elderly), cât şi prin **metode obiective** (pedometre, accelerometer - cu senzori de mişcare). **Pedometrele** înregistrează doar numărul de paşi pe zi, săptămână sau lună, în timp ce **accelerometrele** permit cuantificarea cantităţii şi intensităţii activităţii motorii. O altă variantă utilă sunt programele de pe smartphon-uri ce pot cuantifica gradul de mişcare, îmbinând atât mişcarea pe orizontală cât şi cea pe verticală.

Pentru evaluarea ***capacităților funcționale cardiorespiratorii şi a toleranței generale la efort*** se pot utiliza următoarele teste (Tabelul 3 şi 4):

Tabel 3. Teste ce necesită echipament complex, costisitor. (Adaptat după V. Tudorache, Curs de Pneumologie, 2013 si 2019).

Tipul testului funcțional	Utilitate
Testarea cardiopulmonară la efort (*CPET)*	"Gold standardul" Se efectuează pe bicicletă ergometrică sau covor rulant. Evaluare complexă funcțională - pulmonară, cardio-vasculara, musculară și metabolică - stabilind etiologia dispneei.
Bodypletismografia	Măsoară debitele forțate inspiratorii și expiratorii + măsurarea volumelor pulmonare absolute (statice: CFR, VR, CPT□).
DLco	Determinarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară pulmonară (difuziunea pulmonară) pentru monoxidul de carbon (DLco).

□CFR=capacitatea funcțională reziduală,CPT=capacitatea pulmonară totală,VR=volumul rezidual.

Tabel 4. Teste cu echipament simplu.

Tipul testului funcțional	Utilitate
Spirometrie +/- test bronhodilatator	Stabilesc tipul și severitatea disfuncției respiratorii. Testele bronhomotorii pot fi utile în diagnosticul hiperreactivității bronșice din cadrul astmului bronșic.
Test de 6 minute de mers (TM6) – 6 Minute Walk Test (6MWT)	Cel mai frecvent utilizat pentru măsurarea capacității de efort. Este ușor de efectuat și necesită echipament redus.
Holter de O_2 - pulsoximetria continuă	Cuantifică gradul și numărul de desaturări.

(Adaptat după V. Tudorache, Curs de Pneumologie, 2013 și 2019).

Evaluarea toleranței la efort la începutul RP este necesară pentru a formula prescripția intensității de efort. De asemenea monitorizarea saturației de oxigen și a indicilor vitali (PS, TA, FR) înainte, în timpul și la sfârșitul ședinței de reabilitare este obligatorie.

Disfuncția musculară se cuantifică prin diverse testări. Musculatura respiratorie se evaluează prin determinarea presiunii inspiratorii maximale (PImax) și a presiunii expiratorii maximale (PEmax). Musculatura periferică (membre superioare și inferioare) este evaluată prin dinamometrie (testează forța musculară) și testul de mers de 6 minute (cuantifică capacitatea la efort).

Anxietatea, depresia și tulburările cognitive sunt frecvente și sunt asociate cu o varietate de rezultate adverse asupra sănătății în rândul persoanelor cu boli respiratorii cronice, fiind asociate cu o aderență și finalizare slabă a RP. Evaluarea neurocognitei se face prin Montreal Cognitive Assessment (MoCA), iar anxietate și depresia prin scala Hospital of Anxiety and Depression (HADS).

Pierderea de masă musculare (fără grăsimi), frecvent întalnită la pacienții cu BPOC, poate fi evaluată utilizând analiza de compoziție corporală prin impedanță bioelectrică. Pierderea masei fără grăsimi este însoțită de slăbiciune musculară și de o calitate a vieții redusă, fiind un factor de prognostic negativ. Suplimentarea alimentară calorică poate avea un efect benefic asupra masei lipsite de grăsimi, în special la pacienții subnutriți, combinată cu antrenamentul fizic. Aceste măsuri îmbunătățesc capacitatea de performanță fizică, calitatea vieții și chiar funcția pulmonară. Menținerea unei greutăți în limite normale este importantă pentru sănătatea în general. Evaluarea nutrițională și terapia nutrițională individuală, orientată către menținerea unei alimentații sănătoase, cu managementul obezității sau a cașexiei, este o caracteristică importantă a PRP.

Trebuie determinat statusul consumului de tutun al pacienților, pentru a permite furnizarea de educație axată pe încetarea și/sau trimiterea la un specialist în renunțare la fumat, acolo unde este necesar. Cunoașterea și autoeficiența pacientului, rezultatele comportamentale (cum ar fi aderența la medicamente și/sau oxigen), stiluri de coping și satisfacția pacientului sunt alte domenii importante care trebuie luate în considerare în programul de RP.

b. Educarea pacientului și a familiei:

Obiectivele de învățare, componenta educațională a unui program de reabilitare pulmonară ar trebui să ajute participanții să dobândească:

- Abilități de autogestionare;
- Cunoașterea bolilor respiratorii, a factorilor de risc, a recunoașterii și gestionării simptomelor;
- Întelegerea rolului exercițiului, a activității fizice și cunoașterea modurilor adecvate de exercițiu;
- Cunoașterea utilizării corecte și adecvate a medicamentelor, inclusiv a terapiei cu oxigen;
- Abilități de management emoțional;
- Abilități de control al respirației;
- Capacitatea de îmbunătățire a calității vieții;
- Capacitatea de a dezvolta planuri de acțiune în consultare cu un profesionist din domeniul sănătății;
- Cunoașterea opțiunilor de îngrijire primară, secundară și terțiară, inclusiv a serviciilor de spirjin comunitar;
- Înțelegerea importanței nutriției și menținerea unei stări nutriționale bune.

c. Antrenamentul fizic:

Antrenamentul fizic este considerat piatra de temelie în procesul de îmbunătățire a funcției musculare. Pentru a stopa distrugerea masei musculare (Figura 2) este necesar ca antrenamentul fizic să fie bine individualizat și riguros.

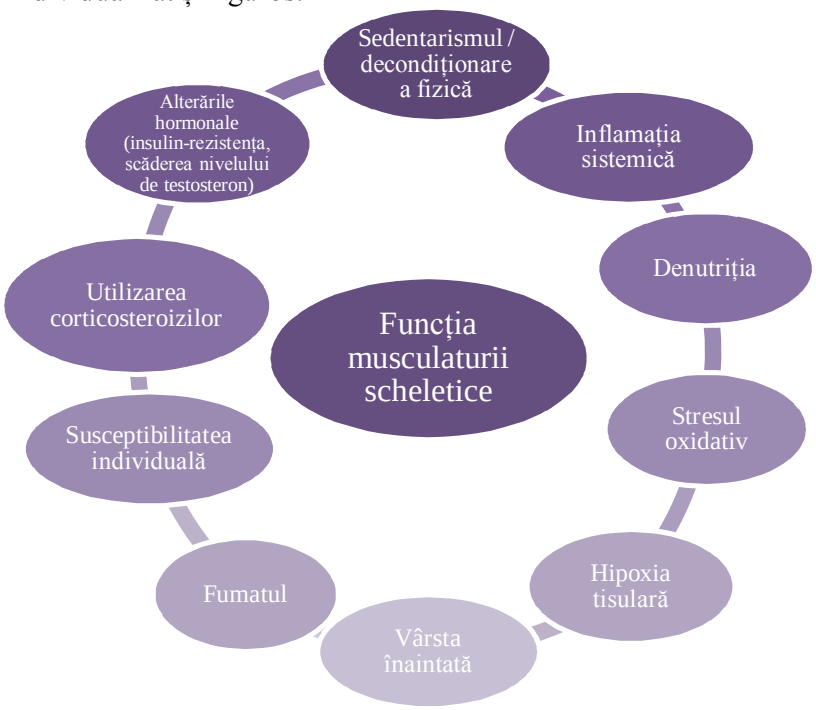


Figura 2. Factorii care determină alterarea funcției musculaturii scheletice.

Modificările de tip metabolic și structural care apar la nivelul musculaturii secundar exercițiilor fizice sunt:

- Se modifică proporția de fibre de tip I și II – crește procentul fibrelor de tip I;
- Se îmbunătățește capilarizarea;
- Crește nivelul de mioglobină;
- Se îmbunătățește capacitatea oxidativă – se reduce acidoza lactică, scade producția de CO_2, întârzie apariția oboselii musculare și scade intensitatea percepției efortului muscular.

Pacienții cu patologie respiratorie cronică prezintă dispnee și fatigabilitate care le limitează capacitatea de efort și le afectează calitatea vieții. Această simptomatologie este de fapt multifactorială: disfuncția musculaturii scheletice, alterarea schimburilor gazoase, disfuncția cardiacă. Musculatura scheletică afectată are un rol important în apariția simptomatologiei la acești pacienți. De aceea, îmbunătățirea funcției musculare prin antrenament ameliorează capacitatea de efort a pacienților.

Condiția principală în cadrul programului de exerciții fizice este siguranța!

Este important ca antrenamentul fizic să se adreseze în primul rând grupelor de mușchi implicate în activitățile zilnice ale pacienților. Astfel, în cursul ședințelor de reabilitare se va lucra atât musculatura membrelor inferioare, cât și cea a membrelor superioare, ținând cont de următoarele:

- Antrenamentele vizează ameliorarea funcției musculare, coordonarea, echilibrul, postura și efectuarea cât mai eficientă a activităților zilnice;
- Sunt incluse activități fizice de tip aerob prin care se urmărește obținerea anduranței sau rezistenței (mers pe jos, mers rapid, jogging, înot, cicloergometria, începând de la intensitate scăzută cu creșterea treptată a intensității și duratei efortului, repetate de 3-5 ori pe săptămână, 20-30 min pentru fiecare ședință sau în funcție de capacitatea și toleranța la efort a pacientului);
- Se vor combina cu antrenamentul de forță, în ideea de a consolida grupele musculare majore, cu accent pe membrele inferioare, deoarece atrofia musculară este mai accentuată la acest nivel în cadrul patologiei cronice respiratorii. Sarcina de antrenament pentru fiecare grup muscular țintă este de 8-12 repetări, 1-2 grupe musculare/unitate de timp. Antrenamentele de forță se pot efectua de 2-3 ori/săptămână cu creșterea sarcinii de antrenament cu 5% -10% pe săptămână (în funcție de capacitatea pacientului). Se vor utiliza greutăți libere sau propria greutate corporală, la un nivel adaptat pentru fiecare pacient;
- Pentru îmbunătățirea musculaturii membrelor inferioare se va asocia mersul cu urcatul scărilor, înotul sau cicloergometria;
- Extremitatea superioară poate fi antrenată prin diferite modalități, de la utilizarea greutăților de mână până la accesarea circuitelor de rezistență. Încărcarea trebuie atent dozată și supravegheată, în special la persoanele vârstnice și la cele cu corticoterapie, pentru a evita riscul de ruptură musculară sau tendinoasă și de fracturi;
- Întărirea musculaturii centurii prin ridicarea și tragerea înapoi a umerilor, asociată cu mărirea flexibilității pectoralilor ajută la menținerea unei posturi normale, astfel fiind ameliorată mecanica respiratorie;
- Pacienții cu dereglări de echilibru și coordonare necesită implicarea în activități care vizează restabilirea echilibrului, inclusiv cu utilizarea de dispozitive asistive (cârje, bastoane, cadru de mers);
- Antrenamentul specific pentru mușchii respiratori prin utilizarea echipamentelor de antrenament muscular inspirator; aceste antrenamente cresc capacitatea mușchilor inspiratori, ceea ce înseamnă că aceștia vor putea compensa mai bine creșterea acută a efortului ca urmare a activității fizice;
- Terapia bronhodilatatoare trebuie ajustată deoarece va permite pacienților să exerseze la intensități mai mari. În mod similar, oxigenoterapia este indicată pentru pacienții hipoxemici, crescându-le astfel siguranța și capacitatea de a efectua exerciții la un nivel mai ridicat;
- O altă metodă de terapie fizică este stimularea electrică neuromusculară, utilizată în special la pacienții cu disfuncție musculară severă sau imobilitate. În timpul stimulării musculare electrice, impulsurile electrice sunt livrate prin electrozi atașați pe piele, care declanșează o contracție intensă a musculaturii.

d. Reeducarea respiratorie:

- **Tehnici de reantrenare a respirației**



Figura 3. Tehnica de reantrenare a respirației.

Se poziționează mâinile pe cutia toracică inferioară. Inspirul se face adâncpe nas. Expirul se efectuează pe gură cu buzele țuguiate.



Figura 4.Tehnica de reantrenare a respirației 2.

În șezut, spatele sprijinit, cu o mână pe stern. Inspirul se efectuează adânc pe nas. Expirul se efectuezăpe gură cu buzele țuguiate.



Figura 5. Tehnica de reantrenare a respirației 3 (respirație diafragmatică).

În şezut cu spatele pe spătarul unui scaun şi cu o mână poziționată pe burtă. Inspirul se efectuează pe nas, observând cum se deplasează mâna aşezată pe burtă. Expirul se efectuează încet pe gura, contractând muşchii abdominali.

- **Tehnici de reantrenare a tusei**



Figura 6.Tehnica de reantrenare a tusei. (Preluat de la medium.com)

Tehnica de tuse controlată (profundă) necesiă mai puțină energie și este mult mai eficientă în curățarea mucusului din plămâni și gât. Tehnica folosește puterea mușchilor stomacului pentru a expulza aerul și îndepărtează astfel mucusul.

- **Tehnici de expectorație**

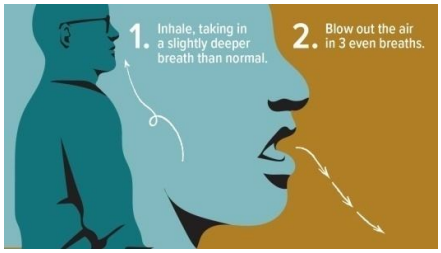


Figura 7. Tehnica de expectorație. (Preluat de la healthline.com)

Tehnica de Huff-ing este un exercițiu de respirație conceput pentru a ajuta pacientul să elimine mai ușor mucusul acumulat în plămâni fără a se simți foarte obosit.

- **Tehnici de conservare a energiei**

Pentru pacienții cu boli pulmonare cronice, adaptarea mediului și a performanței ADL sunt realizate într-un mod simplu.



Figura 8. Tehnica de conservare a energiei. (Preluat de la M. Velloso. 2006)

Oglinda de la baie este coborâtă, împiedicând astfel pacientul să efectueze igiena personală în poziție ortostatică și cu membrele superioare fără suport.



Figura 9. Tehnica de conservare a energiei 2. (Preluat de la M. Velloso. 2006)

Organizarea mediului înconjurător și a obiectelor utilizate frecvent, evitând mișcările largi necesare pentru a depozita ustensilele în locuri prea joase sau prea înalte.



Figura 10. Tehnica de conservare a energiei 3. *(Preluat de la M.Velloso. 2006)*

Învățarea pacienților să-și încrucișeze picioarele în timp ce se încalță, eliminând necesitatea de a se apleca.

- **Tehnici de relaxare**

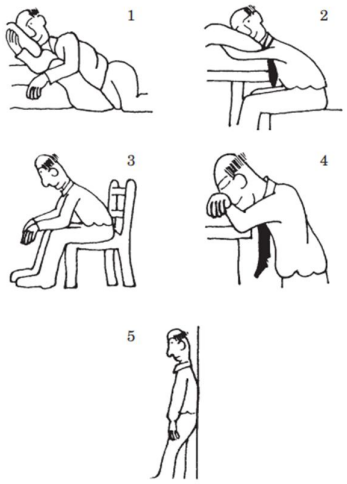


Figura 11. Tehnici de relaxare. (Preluat de la bc.lung.ca)

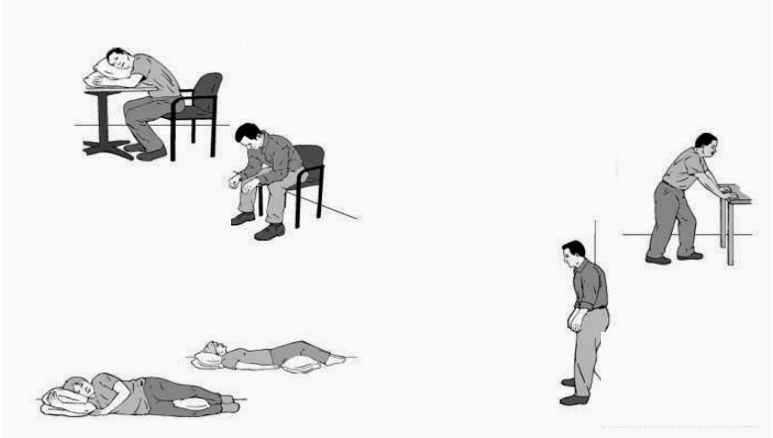


Figura 12. Tehnici de relaxare. (Preluat de la charakpharma.blogspot.com)

Pozițiile de relaxare atunci când apar dificultăți de respirație se utilizează împreună cu respirația de tip ”pursed lips” și respirația diafragmatică.

6. Drenajul postural – fizioterapia patologiei pulmonare acute

Drenajul postural este o metodă fizioterapeutică care utilizează poziția corpului astfel încât să se folosească maximal efectul gravitației pentru a facilita eliminarea secrețiilor bronșice. Tehnica necesită poziționarea pacientului în funcție de zona afectată, astfel încât bronhiile corespunzătoare fiecărui segment pulmonar să fie vertical. Această poziționare a pacientului asociată cu percuția sau vibrația (vestă de tapotament) toracică facilitează mobilizarea secrețiilor spre bronhiile principale, de unde vor fi eliminate din plămân prin tuse.

Drenajul este recomandat în bronșite cronice supurate, bronșiectazii, abces pulmonar, atelectazii pulmonare prin impact mucos, fibroză chistică, pacienți cu ventilație artificial prelungită, bolnavi cu paralizie sau comatoși.

Contraindicațiile percuției sau vibrației peretului toracic sunt: arsuri sau grefe recente de piele la nivelul toracelui, osteomielită, emfizem subcutanat, tuberculoză, anomalii de sângerare, corp străin intrabronșic, hemoptizie, inserție recentă de pacemaker, leziuni ale abdomenului superior.

Drenajul postural previne retenția puroiului în focare, reduce fenomenele septice, facilitează acțiunea antibioticelor, îmbunătățește respirația și oxigenarea.

Dintre riscurile tehnicilor de drenaj reținem: agravarea dispneei, hipoxie, greață, vomismente, durere sau leziuni a peretelui toracic, tahicardie, hipotensiune, aritmii.

Tehnica de efectuare a percuției - se realizează cu mâna sau veste speciale de tapotament. Mâna se ține sub forma unei cupe, iar mișcările se fac din încheietura mâinii. Drenajul se execută înainte de masă și se începe cu zonele cele mai încărcate. Pacienților cu fenomene obstructive li se poate administra tratament bronhodilatator cu 10-15 minute înainte. Se realizează 2-4 ședințe pe zi, cu o durată de 30-45 de minute. La sfârșitul fiecărei poziții de drenaj pacientul execută câteva respirații profunde, după care tușește și expectorează.

7. Cuantificarea eficienței sau neeficienței PRP:

Se face prin urmărirea periodică a parametrilor obținuți la eveluarea inițială a pacienților. Dintre aceștia menționăm monitorizarea funcției pulmonare, aprecierea toleranței la efort, a simptomatologiei, a calității vieții, statusul nutrițional și activitatea zilnică.

După program, care durează în mod normal în jur de 8 săptămâni, repetăm testele efectuate la începutul programului pentru a urmări îmbunătățirile și a identifica domeniile care necesită o atenție suplimentară.

Programele de reabilitare pulmonară s-au dovedit eficiente în toate categoriile de PRP menționate, însă majoritatea rezultatelor publicate în literatura de specialitate, desfășurate în centre specializate, au utilizat programe de tip in-patient sau out-patient, home-patient fiind cu o aderență slabă.

Se consideră că un PRP desfășurat pe o perioadă de 1,5-3 luni a fost eficient dacă:

- Se obține o creștere a capacității de efort cuantificată prin:
  - Testul de mers s-a îmbunătățit 10-25%, ceea ce corespunde la 50-80 de metri;
  - Se obține o anduranță de minimum 10 minute la mersul pe covorul rulant sau minimum 5 minute la cicloergometru, efectuată la efort submaximal;
  - Crește consumul maximal de oxigen (VO_2max);
  - Durată de 30 minute a anduranței/sesiune a musculaturii respiratorii supusă la un efort de 30-35% din presiune inspiratorie maximă (PImax);
  - Pentru aceeași intensitate a efortului fizic se constată o reducere a ventilației, a lactacidemiei și o ameliorare a activității enzimelor oxidative.
- Se reduce senzația de dispnee în cursul efortului.
- Se înregistrează o creștere ponderală > de 2 kg în 8 săptămâni la pacienții subponderali.

- Se constată o îmbunătățire a calității vieții, cuantificată prin scăderea cu ≥ 4 puncte la chestionarul SGRQ sau creșterea cu ≥ 0,5 puncte la chestionarul CRQ.

Durata beneficiilor depinde de complianța pacientului și disponibilitatea de a-și însuși un nou mod de viață. În absența unei strategii de întreținere a antrenamentului fizic, beneficiile PR par să se diminueze în 6-12 luni. Motivele acestui declin sunt multifactoriale, incluzând scăderea aderenței la terapie, progresia bolii pulmonare sau a comorbidităților și exacerbările bolii. PRP desfășurate pe o perioadă mai îndelungată, sub supraveghere de specialitate, au șanse mai mari de a-și schimba modul de viață.

8. Concluzii:

Evaluarea pacientului și măsurarea rezultatelor sunt trăsături esențiale ale reabilitării pulmonare. Factorii suplimentari, cum ar fi comorbiditățile, anxietatea, depresia, strategiile de adaptare, cunoașterea bolii și educația generală asupra sănătății, autoeficacitatea, exacerbările bolii, regimuri complexe de medicație, oxigen suplimentar, spitalizări și asistență medicală, toate influențează impactul final al bolii asupra pacientului. Reabilitarea pulmonară reprezintă o oportunitate de a oferi un tratament individualizat și personalizat pentru a aborda multe dintre aceste probleme. Pacienții au un spectru larg de nevoi de la aceste programe. Unii pot necesita în principal antrenamente cu exerciții și gestionarea simptomelor, în timp ce alții care prezintă multiple comorbidități pot necesita un program de reabilitare cu personal multidisciplinar.

Bibliografie

1. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013.
2. V.Tudorache. Tratat de reabilitare pulmonară. Ed Mirton, Timișoara. 2009;(ISBN 978-973-52-0574-4).
3. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct;188(8):e13-64.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Gobal strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. United States; 2014No Title.
5. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Dec;192(11):1373–86.
6. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, Trappenburg J, Lenferink A, Cafarella P, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. Eur Respir J. 2016 Jul;48(1):46–54.
7. Cornelison SD, Pascual RM. Pulmonary Rehabilitation in the Management of Chronic Lung Disease. Med Clin North Am. 2019 May;103(3):577–84.
8. Rochester CL. Patient assessment and selection for pulmonary rehabilitation. Respirology. 2019 Sep;24(9):844–53.
9. Gloeckl R, Schneeberger T, Jarosch I, Kenn K. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Dtsch Arztebl Int. 2018 Feb;115(8):117–23.
10. Cleutjens FAHM, Spruit MA, Ponds RWHM, Vanfleteren LEGW, Franssen FME, Gijsen C, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis. 2018 May;15(2):91–102.
11. Pierobon A, Sini Bottelli E, Ranzini L, Bruschi C, Maestri R, Bertolotti G, et al. COPD patients' self-reported adherence, psychosocial factors and mild cognitive impairment in pulmonary rehabilitation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2059–67.
12. Singh S. Approaches to outcome assessment in pulmonary rehabilitation. Clin Chest Med. 2014 Jun;35(2):353–61.
13. Ghid operațional de RP (coordonator Conf. Univ. Dr. Paraschiva Postolache, UMF Iași) DOI: 10.1183/20734735.007715.
14. https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/pulmonary-rehab.pdf.
15. World Health Organisation- office for Europe. Support for Rehabilitation Self-Management after COVID-19-Related Illnes. https://www.who.int/publications/m/item/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illnes.
16. Reabilitarea medicală a pacienților cu infecția COVID-19 Ghid național-Chisinau 2020.

38. INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN BOLILE PULMONARE – "O NOUĂ FRONTIERĂ"

Diana Manolescu, Ana-Adriana Truşculescu

În urmă cu mai bine de jumătate de deceniu, lansarea seriei televizate "Star Trek" a uimit lumea cu inovațiile prezentare. Aceasta a inspirit inventatorii "noii generații" să transpună tehnologiile Science Fiction (SF) în viața de zi cu zi. Astăzi, telefoanele mobile, traducătorii universali, sistemele de recunoaștere a vocii, asistenții virtuali sunt utilizați în mod curent, reprezentând deja o rutină.

Dar oare a călători mai repede decât viteza luminii sau să ne teleportăm dintr-un loc în altul ar putea să fie modul nostru de viață obișnuit în viitor?

„Sickbay" – patul magic de diagnosticare care putea afișa indicatorii vitali ai pacientului și prezența tehnologiile avansate de scanare, a fost transpus în realitate, regăsindu-se în softurile actuale ale computer tomografului.

„Tricorder"-ul, dispozitivul medical inteligent care analizează automat un pacient, rămâne o sursă de inspirație pentru diagnosticul viitor prin intermediul inteligenței artificiale.

Epoca Mașinilor

Sistemele de diagnoză asistată de computer (DAC) sunt sisteme bazate pe tehnologia informației (IT) care permit medicilor să interpreteze diverse investigații imagistice. Interdisciplinar prin natura lui, DAC implică în egală măsură medici și ingineri, devenind un asistent de neprețuit în domeniul medical, îmbunătățind timpul de diagnosticare și calitatea îngrijirii pacienților.

Formulată pentru prima dată în 1955 de către John McCarthy, inteligența artificială (AI), creează în esență mașini și computere de înaltă performanță, comparabile cu inteligența umană. La baza aceasteia se află algoritmi matematici utilizați pentru a învăța o sarcină specifică prin aplicații, fără instrucțiuni umane specifice, realizând astfel o învățarea automată. Acest tip de învățare structurată profundă este formată dintr-o arhitectură multistratificată ce mimează organismele biologice prin intermediul unor neuroni. Fiecare strat va procesa non-liniar datele de intrare (input), complexitatea procesării fiind exponențială, diferind astfel în mod fundamental de algoritmii orientați pe rezultat din restul domeniului de machine learning (ML).

Primul algoritm utilizat cu succes pentru recunoașterea unor tipare a fost Necognitron, în 1980, care a integrat arhitectura neurofiziologică. Un progres major a fost cel din 1989 constând în dezvoltarea tehnicii care a permis recunoașterea cifrelor scrise de mână, devenind o implementare de referință pentru extragerea caracteristicilor unor imagini.

Prima rețea neuronală care a obținut performanțe supraomenești în recunoașterea tiparului vizual a apărut în 2011, când Ciresan și colab. a folosit o rețea neuronală profundă pe unitățile de procesare grafică (GPU) pentru a recunoaște imaginile semnelor de trafic rutier.

Krizhevsky și colab. a dezvoltat un model de CNN (rețea neuronală convoluțională) numit AlexNet prin colectarea celei mai mari baze de date pentru instruire: 1,2 milioane de imagini. Algoritmul a reușit să clasifice imaginile în 1.000 de categorii cu cea mai mică rată de eroare posibilă, creând astfel baza de date de referință din domeniu.

”The Voyager” - de la imagini naturale la bio-imagini

Există multiple provocări în achiziționarea de imagini medicale pentru a fi utilizate în învățarea profundă structurată:

- sunt dificil și costisitor de obținut, în comparație cu imaginile obișnuite din natură;
- pentru a adnota în mod valid bio-imagini, trebuie folosiți specialiști radiologi;
- volumul bazei de date medicale este, în general, insuficient, în timp ce seturile datelor de analiză de referință (ImageNet, AlexNet, GoogLeNet, VGGNet) conțin mii sau chiar milioane de imagini.

O soluție propusă este cea de învățare prin transfer, în care greutățile dintr-un CNN instruit pe un set de date despre natură sunt transmise către un alt CNN cu un set de date medical.

Chiar dacă imaginile naturale și imaginile medicale sunt foarte diferite, primele fiind colorate, în timp ce razele X, imaginile CT, imaginile RMN sunt scalate în funcție de tonurile de gri, toate au aceiași descriptori. Histograma gradientului a fost aplicată cu succes în detectarea modelelor specifice imaginilor medicale.

Începând cu 2014, aplicațiile CNN în cercetarea bio-imagistică au crescut exponențial. Deși cercetarea AI a fost direcționată în principal către patologia neurologică, oncologică sau cardiovasculară, imagistica toracică prezintă, de asemenea, un interes pentru detectarea și clasificarea nodulilor pulmonari, clasificarea leziunilor de tuberculoză sau clasificarea bolilor parenchimatoase pulmonare.

Boala pulmonară interstițială - „The Last Frontier” în algoritmul de diagnosticare a afecțiunilor pulmonare

Bolile pulmonare interstițiale (ILD) sunt un grup divers de afecțiuni pulmonare care implică grade variate de inflamație și fibroză a interstitiului, cu caracteristici clinice, radiologice, funcționale și patologice comune, reprezentând o cauză importantă de morbiditate și mortalitate.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) este principala metodă în diagnosticul ILD, datorită proprietăților specifice de atenuare a radiației în țesutul pulmonar și rezoluției spațiale maxime. Datele imagistice sunt analizate prin evaluarea diferitelor tipare texturale, cu aprecierea extinderii și distribuției. Tiparele ILD tipice în imaginile CT sunt reticulația, fagurele de miere, opacitatea în sticlă mată (ground glass), consolidarea, micronodulii, emfizemul sau combinațiile celor de mai sus.

Analiza diferitelor ”pattern-uri” lezionale pulmonare se concentrează pe histograma imaginii (tonurilor de gri) și pe structura geometrică a tiparului (Figura 1). CNN-urile au nevoie de un numar mare de imagini de monstră pentru a creștere acuratețea diagnosticului. La analiza celor doi parametrii descriși anterior, mai multe variabile pot influența puterea algoritmică. Acestea se pot datora unor similitudini între plămânul normal și diferite categorii de țesuturi. De asemenea variații semnificative pot fi observate între diferiți subiecți pentru aceeași clasă de țesut.

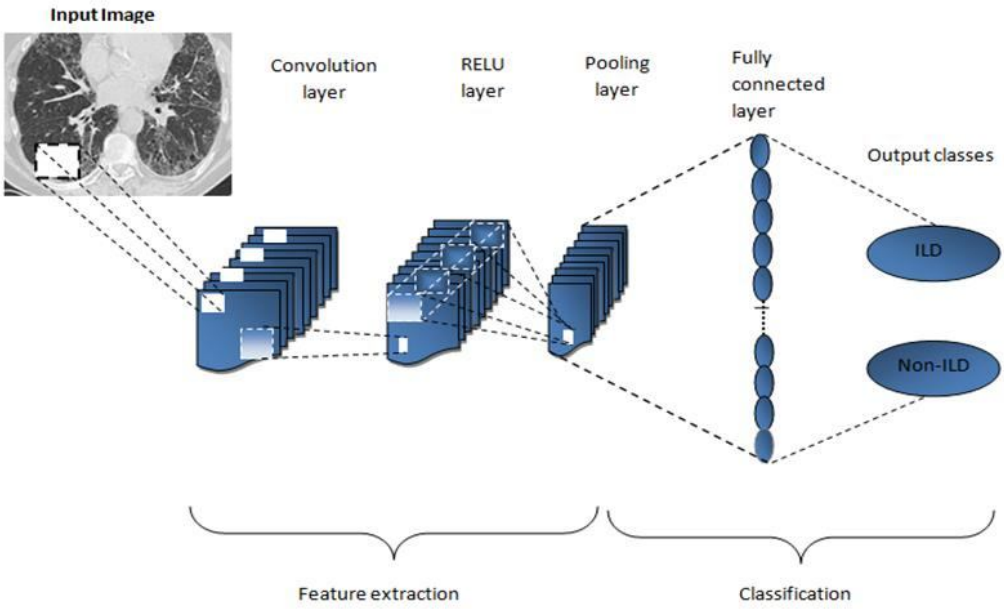


Figura 1. Arhitectura rețelei neurologice convoluționale (CNN) în algoritmul de identificare a ILD.

Plecând de la aceste considerente, Anthimopoulos M. și colab. a proiectat și instruit unul dintre primele CNN de recunoastere și clasificare a celor mai frecvente categorii de ILD, obținând o performanță de clasificare de 85,5%.

Perspectiva viitorului

O problemă majoră în dezvoltarea algoritmilor AI de înaltă precizie pentru diagnosticarea bolilor pulmonare este lipsa unor seturi mari de date imagistice pentru învățare. Pentru a depăși această barieră, un depozit centralizat de imagini trebuie creat printr-un efort de colaborare internațional. Un algoritm de AI care ar putea fi rulat pe orice stație de calculator și accesibilă centrelor non-academice este „Next Generation" de AI în practica clinică.

În viitorul apropiat, aplicabilitatea softurilor AI ar putea nu numai să economisească resursele umane, ci și să reducă povara costurilor din din sistemul sanitar și social.

Bibliografie:

1. K. Doi. Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential. Comput Med Imaging Graph. 2007; 198–211., 31(4-5).
2. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. Metabolism, 2017 Apr, 69S: S36–S40. doi:10.1016/j.metabol.2017.01.011. .
3. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep Learning. Nature. 2015 May 28;521(7553):436-44. .
4. Fukushima K. Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. Biol Cybern. 1980;36(4):193-202. .
5. LeCun Y, Boser B, Denker JS, et al. Handwritten Digit Recognition with a Back-Propagation Network. Advances in Neural Information Processing Systems. 1990;396--404.
6. http://people.idsia.ch/~juergen/superhumanpatternrecognition.html. [Online].
7. Krizhevsky A, Sutskever I, Hintonet GE. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. NIPS'12 Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 1. 2011; Pages 1097-1105.

8. Christodoulidis S, Anthimopoulos M, Ebner L, et al. Multi-source Transfer Learning with Convolutional Neural Networks for Lung Pattern Analysis. IEEE J Biomed Health Inform. 2017 Jan;21(1):76-84.
9. Bar Y, Diamant I, Wolf L, et al. Deep learning with non-medical training used for chest pathology identification, Medical Imaging: Computer-Aided Diagnosis.94140V (20 March 2015).
10. Tu X, Xie M, Gao J, et al. Automatic categorization and scoring of solid,part-solid and non-solid pulmonary nodules in CT images with convolutional neural network. Sci Rep 2017; 7(1):8533.
11. Lopes UK, Valiati JF. Pre-trained convolutional neural networks as feature extractors for tuberculosis detection. Comput Biol Med 2017; 89:135–143.
12. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, et al. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. Lancet Respir Med 2018; published online Sept 16. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)3.
13. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 174(7):810–816, 2006.
14. Anthimopoulos M, Christodoulidis S, Ebner L, et al. Lung Pattern Classification for Interstitial Lung Diseases Using a Deep Convolutional Neural Network.IEEE Trans Med Imaging. 2016 May;35(5):1207-1216.
15. Kaiming H, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR); Las Vegas, NV; June 27–30, 2016, pp 770–78. .
16. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. Lancet Respir Med 2016; 4: 557–65. .
17. K. Doi. Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential. Comput Med Imaging Graph. 2007; 198–211., 31(4-5).