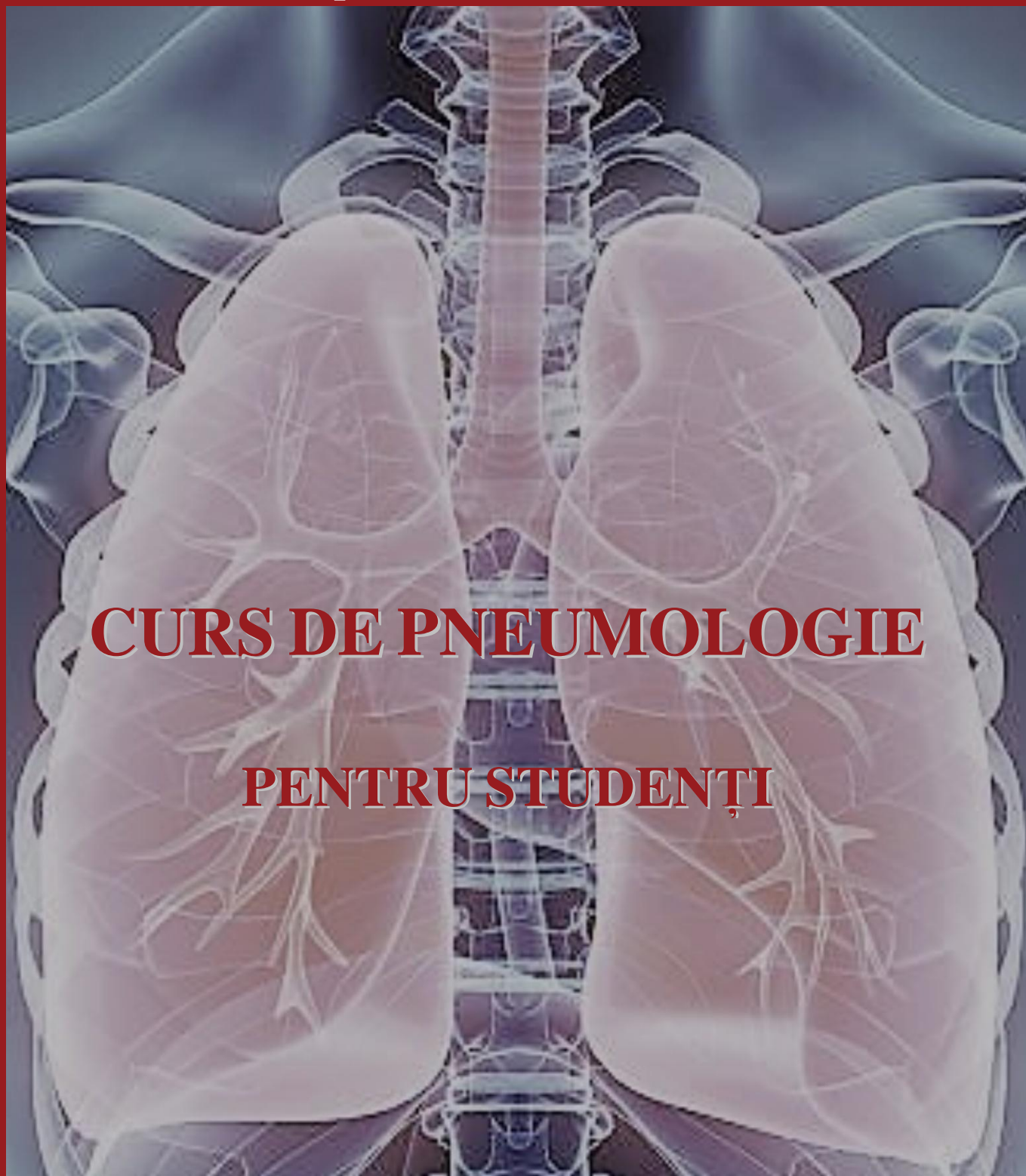


Disciplina de PNEUMOLOGIE



CURS DE PNEUMOLOGIE

PENTRU STUDENȚI

Timișoara 2019



Autori (în ordine alfabetică):

- **Bălă Gabriel, medic rezident pneumolog**
- **Bertici Nicoleta, Șef Lucrări, medic primar pneumolog**
- **Ciucă Ioana, Șef Lucrări, medic primar pediatru**
- **Crișan Alexandru, Conferențiar universitar, medic primar boli infecțioase**
- **Firă-Mlădinescu Ovidiu, Conferențiar universitar, medic primar pneumolog**
- **Frenț Ștefan, Asistent universitar, medic primar pneumolog**
- **Hogea Patricia, medic rezident pneumolog**
- **Manolescu Diana, Asistent universitar asociat, medic primar radiolog**
- **Marc Monica, Asistent universitar asociat, medic primar pneumolog**
- **Mihăicuță Ștefan, Șef Lucrări, medic primar pneumolog**
- **Mihuța Camil, medic rezident pneumolog**
- **Oancea Cristian, Profesor universitar, medic primar pneumolog**
- **Pescaru Camelia, Asistent universitar, medic primar pneumolog,**
- **Pop Liviu-Laurențiu, Profesor Universitar, medic primar pediatru**
- **Porojan-Suppini Noemi, Asistent universitar asociat, medic specialist pneumolog**
- **Socaci Adriana, medic primar pneumolog, Coordonator Program TBC**
- **Țiplea Cosmin, medic specialist pneumolog**
- **Trăilă Daniel, Asistent universitar, medic primar pneumolog**
- **Tudorache Emanuela, Asistent universitar asociat, medic specialist pneumolog**
- **Tudorache Voicu, Profesor universitar, medic primar pneumolog**

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu 2, cam 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax: 0256495210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

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

Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Colecția: MANUALE

Coordonator colecție: Prof.univ.dr. Sorin Eugen Boia

© 2019 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului pe orice suport, fără acordul scris al autoarelor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-152-5

Cuprins

1. ANAMNEZA ȘI EXAMENUL FIZIC AL PACIENTULUI CU PATOLOGIE RESPIRATORIE. ELEMENTE DE ANATOMIE FUNCȚIONALĂ (<i>Emanuela Tudorache, Noemi Porojan-Suppini</i>)	5
2. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ PULMONARĂ ÎN PRACTICA CLINICĂ (<i>Ovidiu Fira-Mladinescu, Emanuela Tudorache, Noemi Porojan-Suppini</i>)	18
3. DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII (<i>Alexandru Crișan</i>)	35
4. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE (<i>Ovidiu Fira-Mladinescu, Noemi Porojan-Suppini</i>)	40
5. ASTMUL BRONȘIC AL ADULTULUI (<i>Voicu Tudorache, Camil Mihuța</i>)	49
6. BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI CORDUL PULMONAR CRONIC (<i>Voicu Tudorache, Camil Mihuța</i>)	63
7. INFECȚII DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR ȘI INFERIOR (<i>Cristian Oancea, Patricia Hoge</i>)	81
8. ABCESUL PULMONAR (<i>Patricia Hoge, Cristian Oancea</i>)	95
9. CHISTUL HIDATIC (<i>Patricia Hoge, Cristian Oancea</i>)	101
10. BRONȘIECTAZIILE (<i>Voicu Tudorache, Cosmin Țiplea</i>)	106
11. FIBROZA CHISTICĂ (<i>Ioana Ciucă, Liviu-Laurențiu Pop, Cosmin Țiplea</i>)	113
12. PLEUREZIILE (<i>Ștefan Frenț, Ștefan Mihăicuță</i>)	121
13. CANCERUL BRONHOPULMONAR (<i>Emanuela Tudorache, Bălă Gabriel</i>)	134
14. TULBURĂRILE RESPIRATORII DIN TIMPUL SOMNULUI (<i>Ștefan Mihăicuță</i>)	145
15. FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ (<i>Daniel Trăilă, Diana Manolescu</i>)	150
16. DETERMINĂRI PULMONARE ÎN COLAGENOZE (<i>Nicoleta Bertici</i>)	157
17. SARCOIDOZA (<i>Camelia Pescaru</i>)	166
18. TUBERCULOZA (<i>Adriana Socaci</i>)	173
19. TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR (<i>Noemi Porojan-Suppini, Voicu Tudorache</i>)	214
20. TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE NICOTINĂ (<i>Monica Marc</i>)	226
21. REABILITAREA PULMONARĂ (<i>Cristian Oancea, Patricia Hoge</i>)	239

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

”EVERY MAN is
...like all other men,
...like some other men,
...like no other man”

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

I. Anamneza și examenul fizic al pacientului cu patologii respiratorii

Un istoric atent și complet, respectiv efectuarea unui examen clinic minuțios sunt atuurile unui bun clinician. Pentru un diagnostic corect, este importantă continuarea strângerii informațiilor anamnestică, 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.

- Se poate evalua prin Scala Borg, și chestionare, precum, mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale (Tabel 1) și Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire.
-

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

0	Dispnee 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 100m sau la câteva minute de mers pe teren plat
4	Dispnee severă la activități cotidiene (îmbrăcat)

Poate fi determinată de patologii cardiace, pulmonare, neuromusculare, metabolice, hematologice. În figura 1 este redat algoritmul de diagnostic al dispneei.

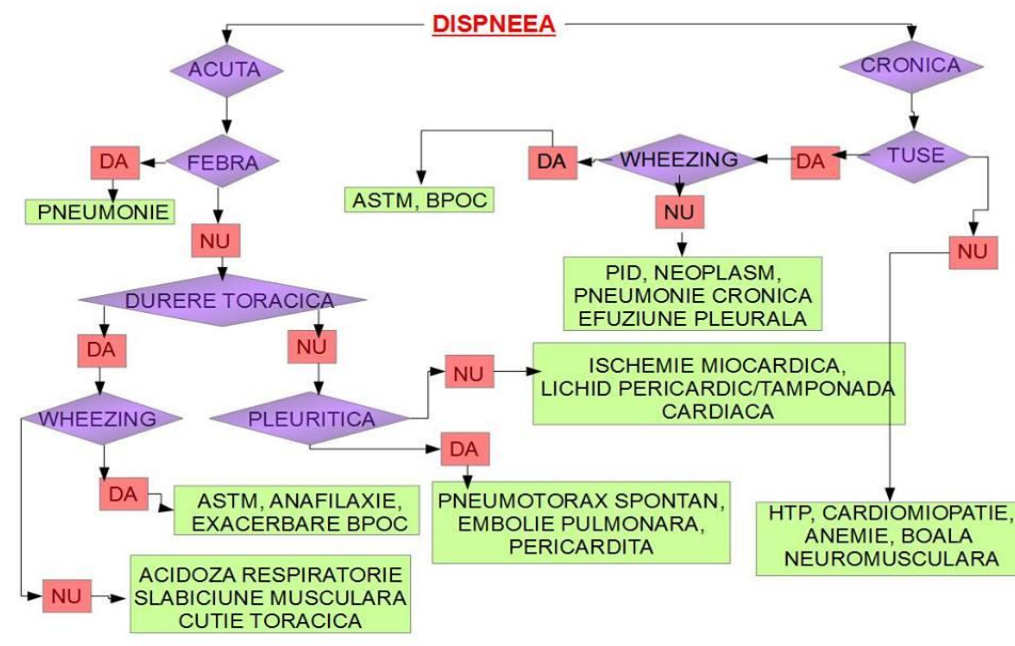


Figura 1. Algoritm de diagnostic al dispneei

Tusea este un mecanism reflex esențial (expir brusc cu glota închisă), cu rol protector a căilor aeriene de substanțe nocive, și rol protector al plămânilor prin drenajul secrețiilor în exces.

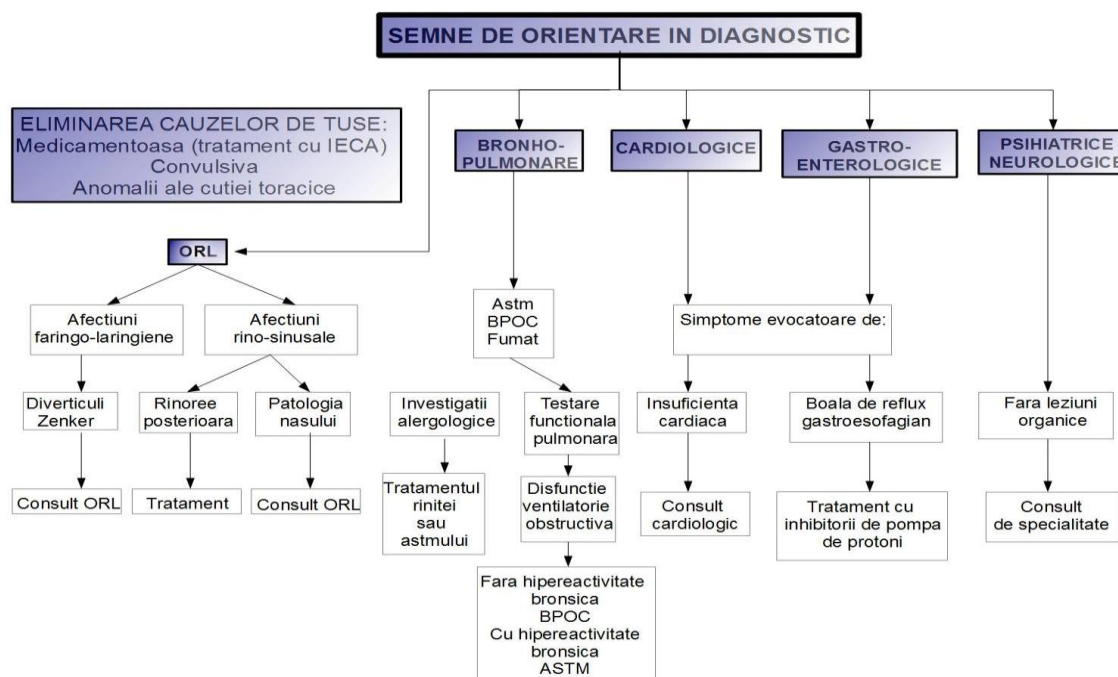


Figura 2. Algoritm de diagnostic al tusei

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, simptome asociate
Hemoptizia – eliminarea prin tuse, a unei cantități de sânge. Apărută de novo, necesită un examen amănunțit, incluzând examen tomografic, bronhoscopie.

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

Diagnostic diferențial: hema-temeza (patologie digestivă, precedată de greață, culoare negru- în zaț de cafea, însoțită de conținut alimentar), epistaxis posterior (precedat de gust sărat, eliminat pe gură fără efort de vomă, evidențiat la examen obiectiv pe pere-tele posterior al faringelui)

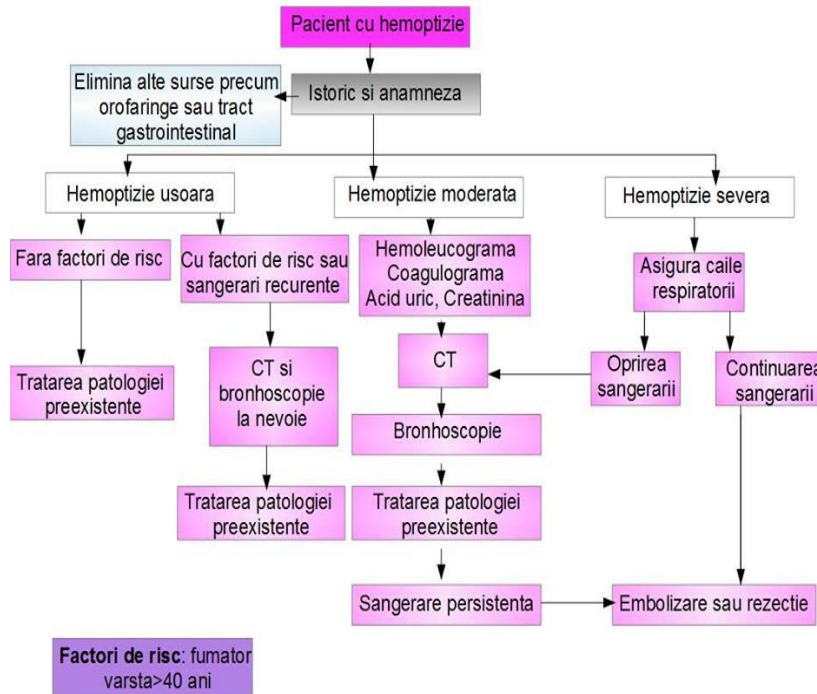


Figura 3. Algoritm de diagnostic al pacientului cu hemoptizie

Durerea toracică

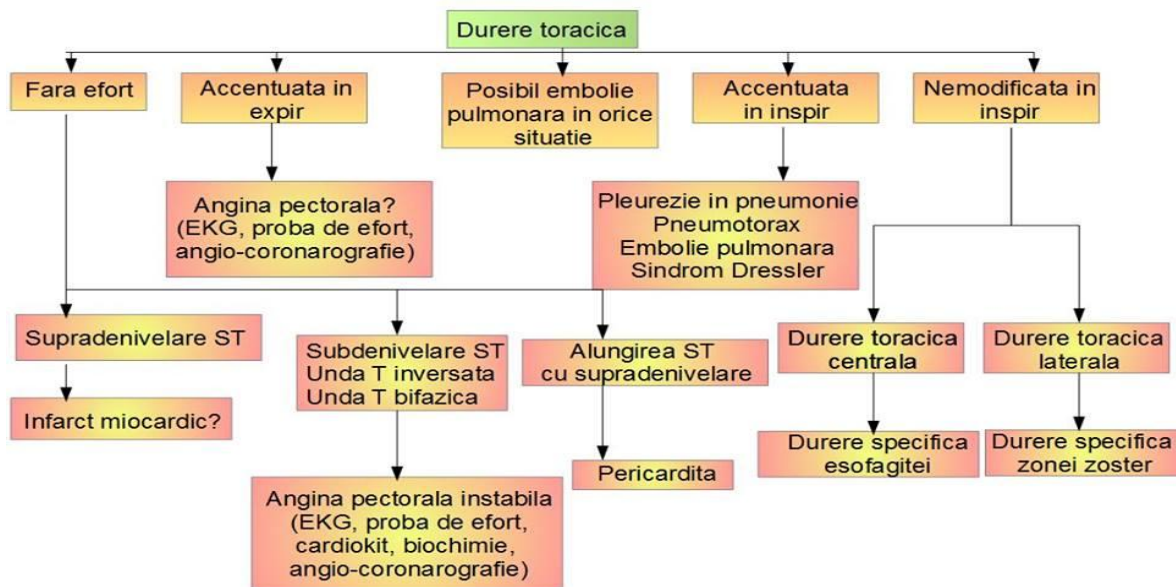


Figura 4. Algoritm de diagnostic al pacientului cu durere toracică

2 Antecedentele heredo-colaterale: istoricul familial aduce informații asupra bolilor genetice, precum fibroza chistică, deficiența de alpha 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 gatitul în interior, încălirea cu sobă cu lemne poate fi un factor de risc major pentru boli pulmonare, mai ales în rândul femeilor.



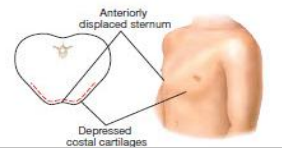

4. Medicatie și Alergii: se va nota medicația completă a pacientului, posibile reacții alergice sau toxice apărute la aceste medicamente, și care au fost acestea. Consumul de bauturi alcoolice (tipul și cantitatea acestora).

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

6 Istoricul călătoriilor: domiciliu anterior 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.

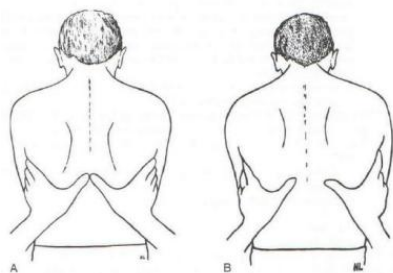
II. Examenul obiectiv al toracelui

Inspecția: la nivelul pielii și a țesuturilor moi: pot fi identificate cicatrici, modificări de culoare, edeme, formațiuni tumorale

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

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

- Palparea amplitățiilor 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 insirului, mâinile medicului se îndepărtează, pliurile cutanate dispar, iar în expir revin la poziția inițială

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

Atunci când amplitățiile respiratorii sunt diminuate, pliurile rămân prezente și în inspir (apical : tuberculoză, neoplasm, pahipleurită; bazal: pleurezii, pneumothorax, 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 (treizecișitri). Freamătul pectoral poate fi modificat în obstrucțiile bronșice, emfizem pulmonar, perete toracic gros, pleurezii, pneumothorax.

• **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 sa percută falanga mijlocie a mediusului stâng.

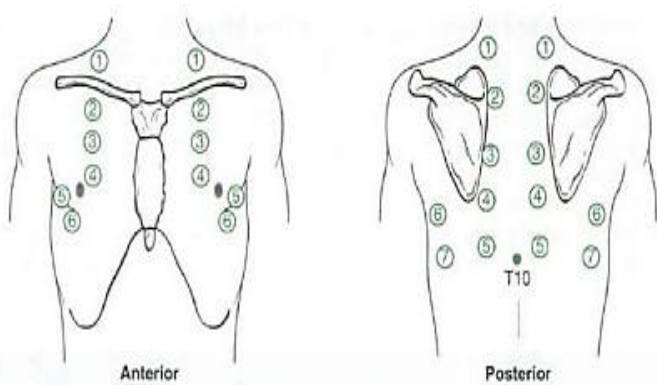


Figura 6 Siturile percuției și ausculțației pulmonare (Conform An Illustrated Guide For Respiratory System Examination, Dr. Farid Ghalli, 2016)

Tabel 3. Percuția toracelui

<i>Hipersonoritate</i>	Difuză	Perete toracic subțire, Emfizem pulmonar Pneumothorax
	Localizată	Caverne, Chiste evacuate, Abcese evacuate
<i>Matitate</i>	Lichidiană	Pahipleurită, Plurezie
	Condensare pulmonară cu bronhie liberă	Pneumonie, Infarct pulmonar, Stază
	Atelectazie	

• **Ausculțația:** aprecierea trecerii fluxului de aer prin arborele traheobronșic și parenchimul pulmonar; Manevra: Bolnavul respiră adânc, cu gura deschisă.

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

Zgomotele respiratorii fiziologice: suflu tubar fiziologic, respirația bronho-veziculară, murmurul vezicular(MV).

A. Modificarea murmurului vezicular:

- Respirația înăspriată: bronșiolite, 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 le peretelui toracic(cifoscolioză), pleurezii mici, pneumothorax
- Abolirea MV: criză severă de astm bronșic cu bronhoplegie, atelectazie, pleurezie masivă, pneumothorax masiv, pahipleurită masivă

B. Zgomote respiratorii supraadăugate

Tabel 4. Zgomote respiratorii patologice

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

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

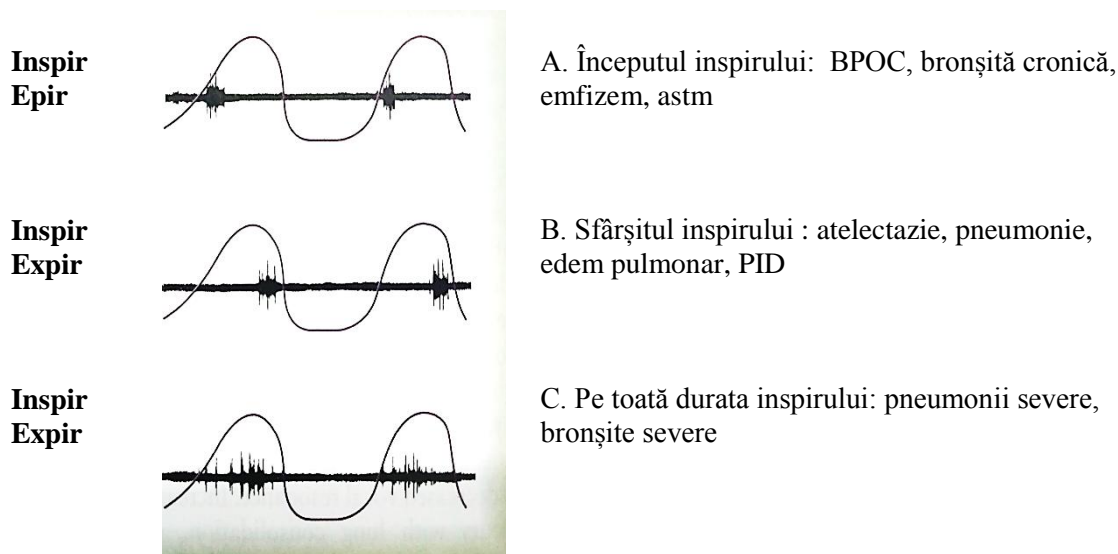


Figura 7. Raluri inspiratorii
(adaptat după Egan's fundamentals of respiratory care, 8th ed.)

2. Elemente de anatomie funcțională a bolnavului cu patologii respiratorii

Aparatul respirator este format din totalitatea organelor ce contribuie la realizarea schimburilor de gaze dintre organism și mediul extern, asigurând homeostazia acestora. În tabelul 5 sunt redate principalele funcții ale aparatului respirator.

Tabel 5. Funcțiile sistemului respirator

Funcția	Efector
<i>Controlul respirației</i>	Centri respiratori, chemoreceptori periferici, nervii aferenți și eferenți
<i>Pompă ventilatorie</i>	Peretele toracic, pleura, musculatura respiratorie
<i>Distribuția ventilației</i>	Căile aeriene superioare și inferioare, bronhiole
<i>Distribuția sângelui</i>	Artere și vene pulmonare, capilare
<i>Schimbul gazos</i>	Unitatea respiratorie terminală
<i>Clearance și mecanisme de apărare</i>	Escalatorul mucociliar, clearanceul alveolar, limfaticile 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: 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 (localizati in epiteliu, produc bronhoconstricție, tahipnee în contact cu noxe), de întindere (la nivelul musculaturii netede, răspund la modificari ale volumului pulmonar), juxtacapilari (la nivelul interstițiului peretelui alveolar, stimulați de edem, fibroză)

Chimiorceptorii: 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 6. Presiunile PaO₂, PaCO₂

	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (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 CO₂). Chimiorceptorii 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 CO₂, 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 PaCO₂ și scăderea PaO₂ cu 40-50 mmHg.

Efectele modificării PaO₂ - hipoxia determină creșterea efortului ventilator prin stimularea chimiorceptorilor periferici de la nivelul de la nivel carotidian și aortic, iar la nivel central depresie respiratorie.

Modificarea pH-ului – atât ionii de hidrogen (stimulează chimiorceptorii periferici și centrali) cât și schimbările nivelului PaCO₂ modifică ventilația. Creșterea ventilației pe minut poate fi determinată și de scăderea pH-ului la valori ale PaCO₂ constant.

2. Pompa ventilatorie

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

Musulatura respiratorie este compusă din mușchii *inspiratori* (diafragm, mușchi intercostali inspiratori, sceleni, 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*.

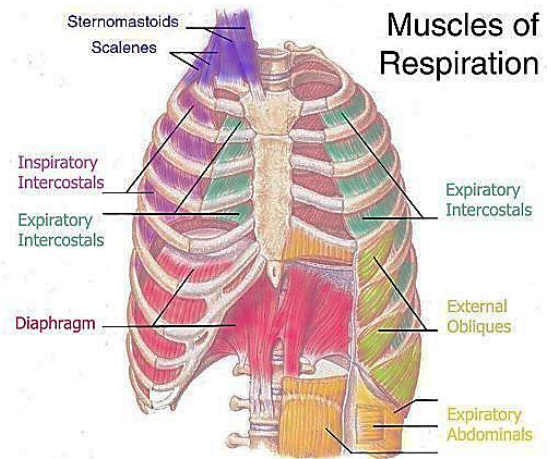


Figura 8. Musculatura respiratorie

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 1-15ml 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 respiratorii și abdominale. Este un mecanism de clearance major pentru materialul colectat în caile aeriene mari, inițiat de terminațiile nervoase de la nivelul traheei și cailor 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 =10-12cm). Este situată anterior esofagului, și posterior aortei. Este formată din 15-20 inele cartilajinoase 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-cartilajinoasă. 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 7).

Tabel 7. Tunicile bronhiilor principale

	Celule	
Mucoasă	Ciliate-cilindrice, caliciforme (secreție de mucus), Dendritice, nediferențiate, neuroectodermice (secreție mediatori și hormoni)	Poate fi afectată de noxele inhalatorii, infecții, scăzând capacitatea de apărare a organismului Pot apărea tumori, corpi străini
Proprie	Elastină, colagen, vase sanguine, limfatice, fibre nervoase	
Submucoasă	Țesut glandular	
Fibro-cartilaginoasă	Fibre elastice, colagen, inel cartilaginos	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. Bronhiiolele terminale au un diametru sub 1 mm, alcătite predominant din țesut muscular neted

Până la acest nivel funcția lor principală este conducerea aerului. Se divid apoi în bronhiiole 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. 70mp (mărimea unui teren de tenis)

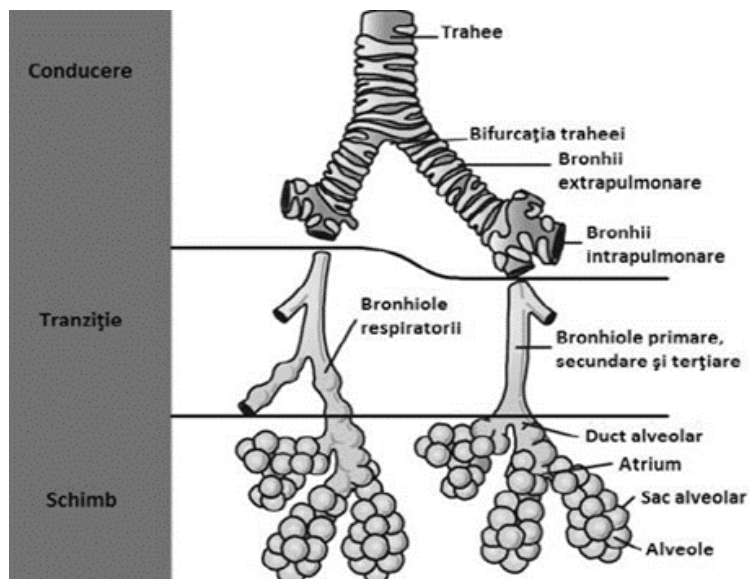
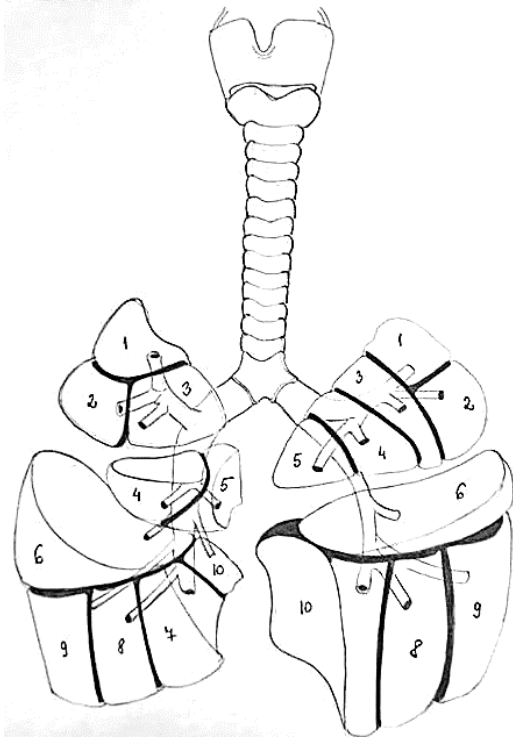


Figura 9. Arborizația pulmonară

Segmentul pulmonar: constituie unitatea morfologică și funcțională, este 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 10. Segmentația pulmonară

4. Distribuția sanguină

Vascularizația pulmonară este dublă:

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

La o frecvență cardiacă de 80bătăi/minut, schimbul gazos în 100ml lichid din capilarele pulmonare durează 0,75sec. 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; aceștia 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 - 5 tipuri:

<i>Tip celular</i>	<i>%</i>
<i>Pneumocite tip 1</i>	8.3
<i>Pneumocite tip 2</i>	15.9
<i>Celule endoteliale</i>	30.2
<i>Celule interstițiale</i>	36.1
<i>Macrofage</i>	9.4

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

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

Celulele interstițiale- oferă structură pereților alveolari. Macrofagul alveolar are rol important în clearanceul alveolar. Pneumocitele de tip 1 acoperă suprafața uneia sau mai multor alveole prin extensiile citoplasmice. Distrucția pneumocitelor de tip 1, determină proliferarea pneumocitelor de tip 2. Acestea au capacitatea de a transporta electroliți, rol în rezoluția edemului.

6. Clearance-ul alveolar și mecanisme de apărare

Pasajul particulelor în căile aeriene: particulele cu diametrul mai mare de 10 micrometri se depun în pasajul căilor aeriene superioare, cele între 2-10 micrometri la nivelul arborelui bronșic, iar cele între 0.5-3 micrometri pot pătrunde la nivelul unității respiratorii terminale.

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

- Escalatorul muco-ciliar: este format din celulele epiteliale ciliate, celule 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 microvili celulelor se pot mișca ușor. Transportă particulele de la nivelul bronhiolilor terminale către căile aeriene mari, de unde pot fi eliminate prin tuse, expectorație, sau pot fi înghițite. Viteza de transport este de 3mm/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 – celula fagocitoare a peretelui alveolar; este un monocit provenind din măduva osoasă, care se poate adapta mediului oxigenat de la nivel 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, pag 7- 15
2. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed., 2016 Saunders, Elsevier, pag 263- 277
3. Semiologie medicală vol. 1, sub redacția Mirela Cleopatra tomescu, Editura Victor Babes 2010, pag 139- 162
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, pag 2-45
11. Chest medicine, Essentials of pulmonary and critical care medicine, second edition, Ronald B. George, Richard W. Light, Michael A. Matthay, Richard A. Matthay, 1990, pag 3- 73
12. A guide to phisical examination and history taking, fifth edition, Barbara Bates, 1991, pag 3-26
13. Egan`s Fundamentals of Respiratory care, eighth edition, Robert L. Wilkins, James K. Stoller, Craig L. Scanlan, 2003, ISBN 0-323-01813-0, pag 1-37
14. . <http://www.bimjonline.com/Imageoftheweek/Imagewk31%2805-09-2011%29.htm>

2. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ PULMONARĂ ÎN PRACTICA CLINICĂ

Introducere

Testele funcționale pulmonare permit evaluarea acurată, reproductibilă a statusului funcțional al sistemului respirator. Prin modificările detectate aceste teste pot contribui la cuantificarea severității, la diagnosticul precoce și la aprecierea răspunsului la tratament în cazul bolilor pulmonare cronice.

Rezultatele obținute prin testarea funcțională, se interpretează doar în context clinic, ele neavând specificitate asupra cauzelor bolii, ci doar asupra mecanismelor care afectează funcția pulmonară.

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.

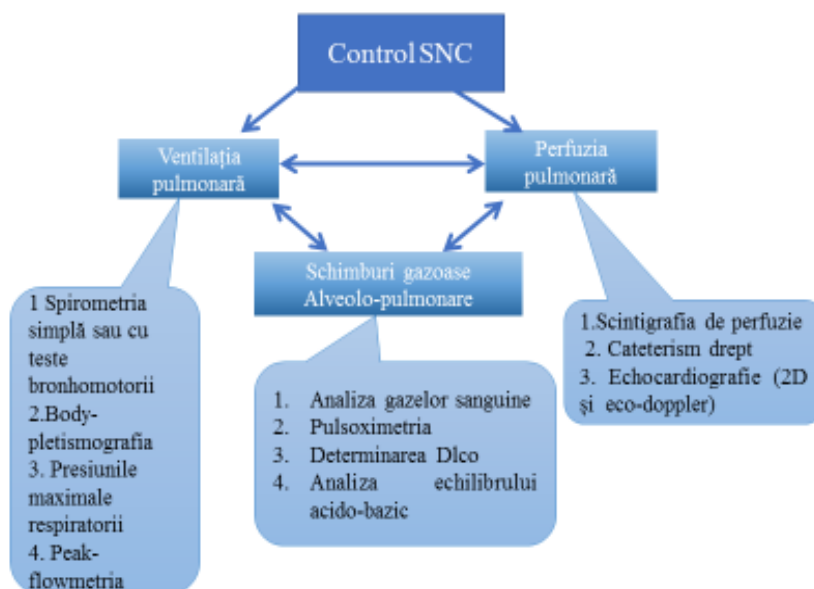


Figura. 1 Principalele teste în funcție de mecanismul analizat și simptome (Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013*)

I. Teste ale ventilației pulmonare

Anterior testării ventilației pulmonare este important ca pacientul să nu fumeze cu cel puțin 1 oră înainte, să nu consume alcool cu cel puțin 4 ore înainte, să nu fi realizat efort fizic intens cu cel puțin 30 de minute înainte și să nu consume mese copioase cu cel puțin 2 ore înainte. În plus trebuie evitată purtarea de haine strânse pe corp care pot împiedica expansiunea toracelui și a abdomenului.

A. Spirometria

Este un test simplu, util în diagnosticul și evaluarea bolilor pulmonare cronice, care măsoară cantitatea de aer inspirată și expirată în unitatea de timp (debitele ventilatorii).

Tabel 1. Indicațiile, contraindicațiile și complicațiile spirometriei		
Indicații	Contraindicații	Complicații
<ul style="list-style-type: none">• detectarea prezenței/absenței disfuncțiilor ventilatorii• evaluarea în timp a modificărilor funcției pulmonare, a progresiei bolii sau a răspunsului la tratament• evaluarea răspunsului la noxe profesionale sau de mediu• preoperator, în evaluarea riscului intervențiilor chirurgicale care pot afecta funcția pulmonară	<ul style="list-style-type: none">• hemoptizie• pneumotorax• boli cardiovasculare instabile• anevrism cerebral• chirurgie oculară recentă• intervenții chirurgicale abdominale, în sfera ORL sau toracice recente• demență	<ul style="list-style-type: none">• pneumotorax,• hipertensiune intracraniană• sincopă, vertij• durere toracică• tuse paroxistică• agravarea insuficienței respiratorii• bronhospasm• contaminare cu germeni nosocomiali

Pentru a obține date calitative, trebuie înregistrate expirograma forțată cât și curba flux-volum, respectiv trebuie îndeplinite criteriile de acceptabilitate și repetabilitate ale manevrelor respiratorii.

Tabel 2. Criterii de acceptabilitate și repetabilitate ale manevrelor respiratorii la spirometrie.
(*Adaptat după Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013*)

Criterii de acceptabilitate:

1. Început corespunzător al expirului, fără a fi ezitant sau fals extrapolat (volum extrapolat mai mic de 150ml sau mai mic de 5% din capacitatea vitală forțată, în funcție de care valoare este mai mare).
2. Expir complet (durată mai mare de 6 secunde și obținerea unui platou pe expirograma forțată).
3. Lipsa artefactelor precum:
 - tuse în prima secundă a expirului forțat, sau alte accese de tuse care conform cu judecata tehnicianului interferă cu acuratețea rezultatelor;
 - efort care nu este maximal în tot timpul expirului;
 - închiderea prematură a glotei;
 - terminarea precoce a expirului;
 - obstruarea sau pierderi de aer la nivelul piesei bucale.

Criterii de repetabilitate:

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

Datele asupra volumelor pulmonare și a debitelor forțate obținute prin măsurătoarea spirometrică se compară cu cele prezise, corespunzătoare vârstei, înălțimii, sexului și rasei bolnavului. În interpretarea spirometriei se iau considerare cele mai mari valori ale capacității vitale forțate (CVF) și ale volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) obținute din cel puțin 3 măsurători acceptabile efectuate, iar pentru restul parametrilor ventilatori valorile din manevra cu cea mai mare sumă dintre CVF și VEMS. Deși abordarea cea mai corectă este cea care compară fiecare parametru cu limita inferioară a normalului a acestuia, sunt considerate **normale** variațiile procentuale cuprinse între **80-120% din valoarea prezisă**. Și în cazul debitelor expiratorii raportate la CVF, se pot folosi valori prestabilite, care delimitează normalul:

- **VEMS/CVF (indicele de permeabilitate bronșică IPB) $\geq 0,7$;**
- **FEF50%/CVF (indicele de permeabilitate distală IPD) $\geq 0,8$.**

În tabelul nr. 3 sunt redate disfuncțiile respiratorii și principalii parametri spirometrici analizați. În cazul disfuncțiilor obstructive (de ex. astm bronșic, bronhopneumopatie obstructivă cronică, fibroză chistică, bronșiectazii, corpi străini, tumori endobronșice, sindroame posttuberculoase) incipiente, singurele modificări pot fi la nivelul parametrilor obstrucției distale și anume: **VEM25-75%**, respectiv **FEF50%/CVF scăzute**.

Tabel 3. Parametrii ventilometrici în disfuncțiile ventilatorii (Adaptat după <i>Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013</i>)				
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 ↑*)	↓

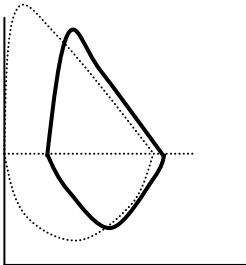
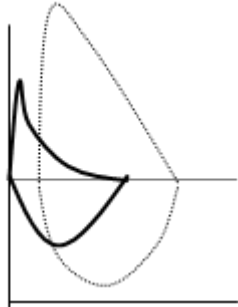
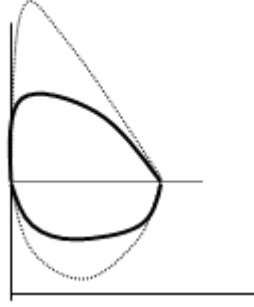
Notă: N – normal; ↑ – crescut; ↓ – scăzut; * - semn indirect de recul toraco-pulmonar crescut; ** - DVM reală sau falsă? (diagnosticul de DVM reală posibil doar în context clinic sugestiv pentru componenta restrictivă sau prin evidențierea scăderii CPT)

Severitatea disfuncției respiratorii (consensul privind strategiile de interpretare a explorărilor funcționale recomandă pentru aprecierea acesteia utilizarea VEMS exprimat procentual din valoarea prezisă) poate fi:

- ușoară VEMS > 70% prez.
- moderată VEMS = 60 - 70% prez.
- moderat-severă VEMS = 50 - 59% prez.
- severă VEMS = 35 - 49% prez.
- foarte severă VEMS < 35%

Aspectul curbei flux-volum poate furniza date supra tipului de disfuncție ventilatorie (vezi tabelul nr. 4).

Tabel 4. Aspectul curbei flux-volum (Adaptat după Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)

Sindrom restrictiv	Sindrom obstructiv tipic (astm, BPOC)	Sindrom obstructiv de căi superioare (Stenoze fixe CRS)
 <p>A.</p>	 <p>B.</p>	 <p>C.</p>
<p>bucla îngustată: debite ventilatorii instantanee păstrate, volume pulmonare diminuate</p>	<p>panta expiratorie scobită: toate debitele ventilatorii instantanee scăzute</p>	<p>aspect cvasidreptunghiular: vîrfurile și bazal buclei sunt aplatizate:</p>

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

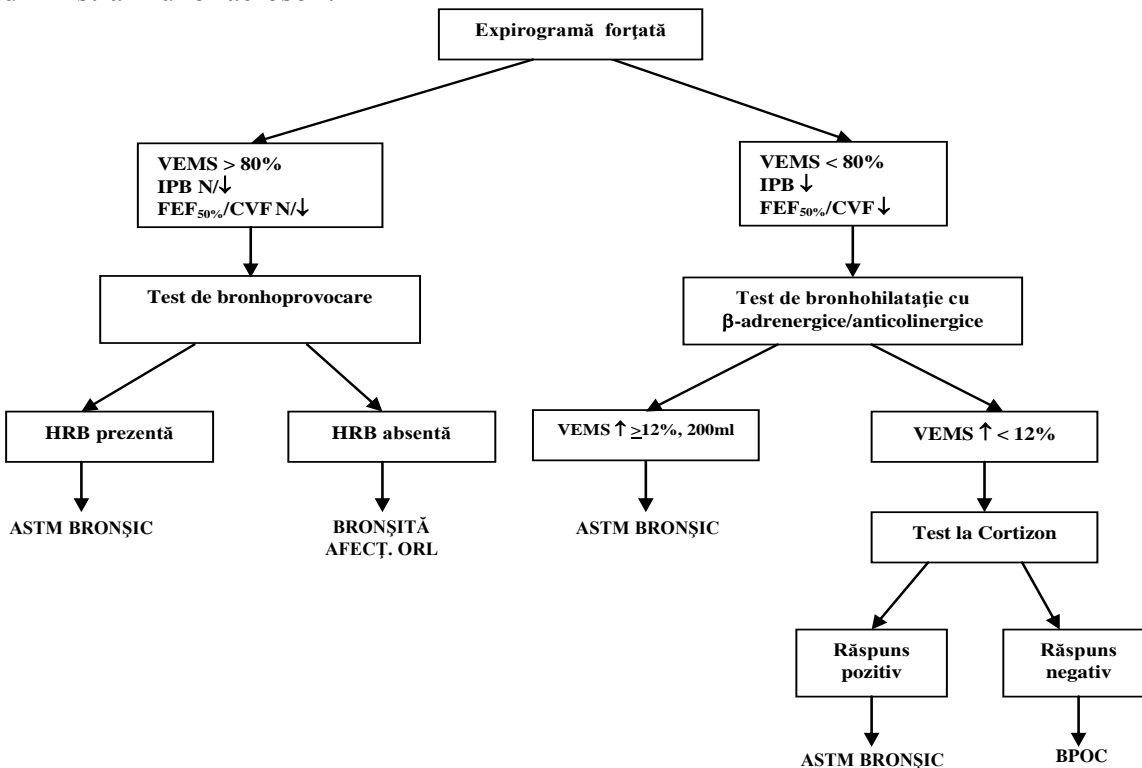


Figura 2. Algoritm de utilizare a testelor bronhomotorii pentru evidențierea HRB.
(conform Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)

➤ **Teste de bronhodilatație (BD)**

- se fac în scop diagnostic (evidențierea spasmului bronșic și reversibilitatea acestuia) sau terapeutic (aprecierea eficacității tratamentului bronhodilatator inhalator);
- administrarea inhalatorie de medicamente beta-adrenergice (**400 μg Salbutamol**) sau parasimpaticolitice (**40 μg ipratropiu**) cu durată scurtă de acțiune;
- test pozitiv: **creșterea semnificativă VEMS ≥ 12% și 200 ml față de valoarea inițială**,
- în cazul astmului bronșic în situația unei reversibilități parțiale (8-11%), dată de inflamația bronșică se efectuează **testul la corticosteroizi** → se recomandă corticoterapie orală 7-10 zile, sau inhalatorie 3-4 săptămâni, apoi reevaluare prin spirometrie cu test bronhodilatator, creșterea semnificativă a VEMS-ului indicând 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 parametri spirometrici normali sau rezultate neclare după efectuarea testului bronhodilatator;
- agenții utilizați în testele de bronhoprovocare pot fi clasificați pe baza mecanismului de acțiune:
 - stimuli direcți : metacolină, histamină, prostaglandine, leucotriene;
 - stimuli indirecti: manitol, adenzină, exercițiu fizic, hiperventilație eucapnică voluntară, soluție salină hipertona;
- anterior testării se va sista administrarea următoarelor:

*Beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune 8 ore
(inhalator)*

*Beta-agoniști cu durată lungă de acțiune 48 ore
(inhalator)*

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

Absolute	Relative
Infarct miocardic în ultimele 3 luni	Sarcina, lehuzie
Anevrism aortic*	Tratament cu inhibitori de colinesterază
Hipertensiune arterială necontrolată*	VEMS < 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 poate observa 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 respirații se utilizează următoarele concentrații de metacolină: 0 mg/ml → 0,065 mg/ml → 0,25mg/ml → 1mg/ml → 4mg/ml → 16mg/ml;
- test pozitiv: **scăderea VEMS cu 20% din valoarea inițială**;
- efectul metacholinei asupra căilor respiratorii se determină pe **curba doză-răspuns**, severitatea HRB apreciindu-se în funcție de concentrația de metacolină care determină scăderea VEMS cu 20% (PC20%):
 - 0,02 – 1 mg/ml hiperreactivitate severă,
 - 1 – 4 mg/ml hiperreactivitate moderată,
 - 4 – 8 mg/ml hiperreactivitate ușoară,
 - 8 – 16 mg/ml hiperreactivitate de tip „border-line”.

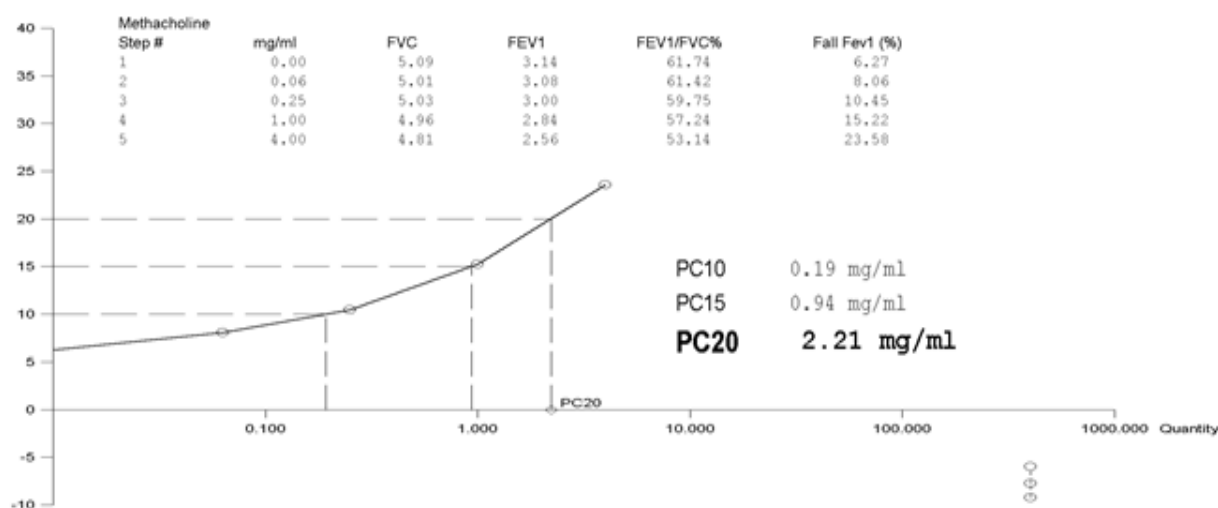


Figura 3. Curbă doză-răspuns la administrarea în doze cumulative de metacholină prin tehnica dozimetriei cu cinci respirații.

(Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013*)

B. Peak-flowmetria

Este o metodă care nu poate înlocui spirometria, însă este simplă și utilă în automonitorizarea pacienților astmatici la domiciliu, atât din punct de vedere al controlului bolii, cât și a răspunsului la tratament. Aparatul, denumit peakflowmetru, măsoară **debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEF)**. Valoarea PEF este una din criteriile de definire funcțională a zonelor de control la pacienții astmatici, și anume:



- *Controlat* (zona verde): valori normale, PEF > 80% din prezis sau personal „best” cu o variație circadiană < 20%;
- *Parțial controlat* (zona galbenă): valori de atenționare, PEF de 50 – 80 % din prezis sau personal „best” și variații circadiene de 20-30%;
- *Necontrolat* (zona roșie): zonă de urgență, valori ale PEF < 50% din prezis sau personal „best” și o variație circadiană > 30%.

C. Body-pletismografia

Este o metodă de investigație care aduce informații în plus față de spirometrie, prin care se măsoară debitele forțate inspiratorii și expiratorii, permițând măsurarea **volumelor pulmonare absolute** (statice):

- **Capacitatea funcțională 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.**

Technica se bazează pe *legea Boyle-Mariotte* conform căreia volumul de aer dintr-o incintă variază în proporție inversă cu presiunea la care este supus, în condiții de izotermie (temperatură constantă). Este cea mai precisă metodă de măsurare a întregului volum de aer din plămâni, estimând și cel din spațiile excluse de la ventilație prin obstrucția totală a bronșioloanelor (bule de emfizem), precum și cel din teritoriile hipoventilate.

Interpretare: creșterea CPT și VR

- valori normale cele 80 - 120% din prezis;
- valori ușor crescute 120 - 150% din prezis;
- valori moderat crescute 150 - 180% din prezis;
- valori sever crescute > 180% din prezis.

Disfuncțiile ventilatorii restrictive parenchimotoase (rezeccții pulmonare; creșterea reculului elastic din: pneumopatii interstițiale difuze, pneumoconioze, colagenoze, sarcoidoză, tuberculoză, etc.) sau extraparenchimotoase (patologie pleurală sau a peretelui toracic, boli neuromusculare, limitarea mișcărilor diafragmului) se caracterizează prin reducerea volumelor pulmonare, în principal CV și CPT (tabelul 6).

Parametru	Disfuncție obstructivă		Disfuncție restrictivă		
	cu hiperinflație	cu "aer captiv*"	prin afectare parenchimotoasă	prin limitare extra-parenchimotoasă a inspirului	prin limitare extraparenchimotoasă a inspirului și 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 sfârșitul expirului forțat prin colabarea precoce a bronhioloanelor.

Un alt parametru determinat prin această metodă este rezistența la flux a căilor aerifere (Raw), indicatorul de evaluare a proprietăților mecanice ale plămânilor. Valorile normale aproximative sunt de 0,05-0,22 KPa/L/s cu o variabilitate interindividuală de 25%. Cu ajutorul acestui parametru, respectiv a raporturilor VEMS/CVF și FEF_{50%}/CVF, se definesc mai multe tablouri funcționale caracteristice sindroamelor obstructive din stadii incipiente ale bolilor pulmonare (tabelul 7).

Tabelul 7. Tablouri funcționale caracteristice sindroamelor obstructive incipiente
(Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013*)

Paramerii	Sindrom obstructiv patent	Sindrom obstructiv distal discret	Sindrom obstructiv central discret
<i>VEMS</i>	N →↓	N	N
<i>VEMS/CVF</i>	↓	N	N
<i>FEF_{50%}/CVF</i>	↓	↓	N
<i>Raw</i>	↑	N	↑

Notă: N – normal; ↑ – crescut; ↓ – scăzut; → – înspre.

II. 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 integrității membranei alveolo-capilare, iar gazele respiratorii asupra potrivirii raportului ventilație/perfuzie în toate unitățile funcționale pulmonare. Astfel unii pacienți pot prezenta hipoxemie cu un DLco normal (astm bronșic sever), iar alții valori normale ale oxigenului în sângele arterial asociat cu un DLco scăzut (emfizem pulmonar).

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

Este singura investigație efectuată în mod uzual care poate detecta anomaliile microcirculației 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 actuală a pacientului).

Constanta de transfer (Kco) = DLco împărțit la valoarea obținută pentru ventilația alveolară (VA), deoarece DLco reprezintă produsul dintre rata de transfer prin membrana alveolo-capilară și VA.

Valori normale DLco: 80-120% din valorile prezise pe baza vârstei, înălțimii, sexului și rasei. Scăderea DLco se consideră:

- ușoară când > 60% prez.
- moderată când reprezintă 40 - 60% prez.
- severă când < 40% prez.

Scăderea DLco poate fi întâlnită în trei tipuri mari de afecțiuni:

- *Boli interstițiale pulmonare*: micșorarea suprafeței membranei de difuziune, respectiv a volumului de sânge din circulația pulmonară, date de fibroza unităților funcționale;
- *Emfizem*: diminuarea suprafeței membranei alveolare prin distrucția pereților alveolari;
- *Boli vasculare pulmonare* (hipertensiunea pulmonară, embolia pulmonară, etc.) prin reducerea volumului patului vascular.

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

Tabelul 8. Mecanismele de modificare ale DL_{co} și parametrilor derivați (Adaptat după Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)				
Diagnostic	DL_{co} (% din prez)	K_{co} (% din prez)	VA (% din prez)	Mecanisme
Astmul bronșic	↑	↑	N	Distribuție uniformă a perfuziei
Boli neuro-musculare	↓	↑	↓	Reducerea expansiunii alveolare
Pneumectomie	↓	N	↓	Pierderea de unități funcționale
Fibroză pulmonară	↓	N/↓	↓	Creșterea reculului elastic ± alterarea membranei alveolo-capilare
Emfizem	↓	↓	N/↑	Alterarea membranei alveolo-capilare
HTP sau arteriopatii pulmonare	↓	↓	N	Alterarea patului vascular

În figura 4 este prezentată strategia actuală de interpretare a rezultatelor testelor funcționale pulmonare conform ghidurilor.

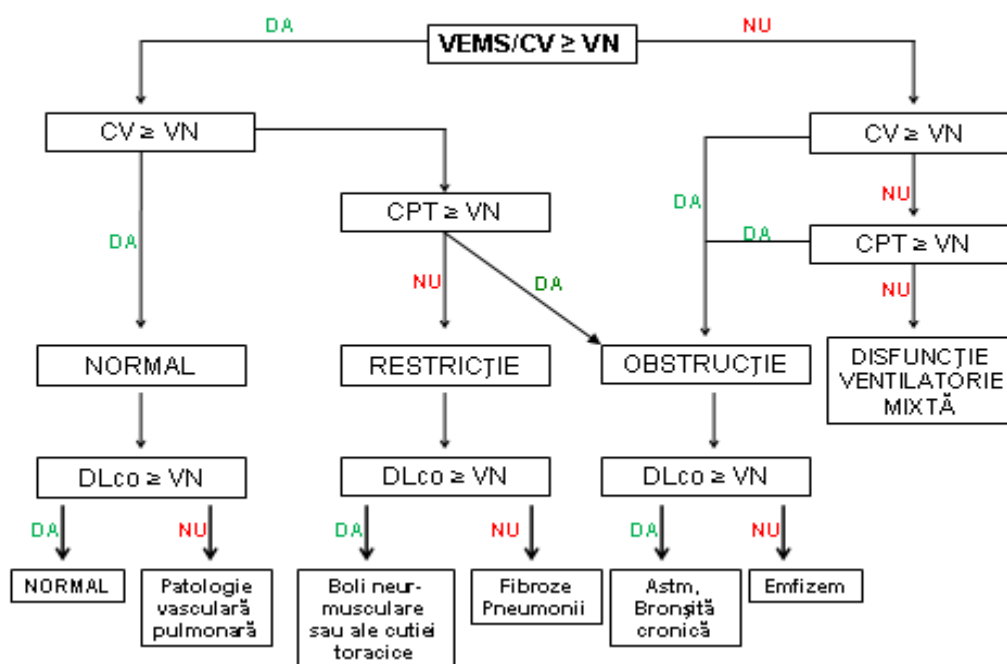


Figura 4. Algoritm de interpretare al rezultatelor investigațiilor funcționale pulmonare
(Adaptat după Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)

B. Analiza gazelor sanguine în sângele arterial (ASTRUP)

Se efectuează prin măsurarea presiunilor parțiale ale oxigenului (P_{aO_2}) și dioxidului de carbon (P_{aCO_2}) din sângele arterial. Nu este o metodă ideală de monitorizare, deoarece necesită efectuarea puncției arteriale și oferă date intermitente despre gradul de oxigenare a sângelui pacientului,

Valori normale: $P_{aO_2} = 80-100 \text{ mmHg}$

$P_{aCO_2} = 35-45 \text{ mmHg}$

Pentru calcularea gradientului alveolo-arterial al oxigenului ($P_{A-a}O_2$) se folosește o formă simplificată a ecuației gazului alveolar:

$$P_{A}O_2 = 150 - 1,25 \times P_{a}CO_2$$

Valori normale: $P_{A-a}O_2 < 15 \text{ mmHg}$ (sub 30 ani), crescând cu 3 mm Hg pentru fiecare decadă de viață peste 30 ani.

Hipoxemia poate fi indusă prin următoarele mecanisme fiziopatologice:

- scăderea nivelului PO_2 inspirat (altitudine crescută);
- hipoventilația alveolară globală (boli neuromusculare, tulburări centrale de reglare);
- șuntul arterio-venos (atelectazie pulmonară, pneumonie, edem pulmonar, cardiopatii congenitale cu șunt);
- dereglarea raportului ventilație/perfuzie (boli ale căilor respiratorii, boli pulmonare interstițiale, afecțiuni alveolare, boală vasculară pulmonară);
- datorată alterării difuziunii (situații clinice aparte).

Determinarea cauzei hipoxemiei depinde și de valoarea P_{aCO_2} , de calcularea gradientului alveolo-arterial al oxigenului ($P_{A-a}O_2$) și de răspunsul la suplimentarea cu oxigen (vezi capitoul Insuficiența Respiratorie). În tabelul 9 sunt prezentate modificările gazelor respiratorii în funcție de mecanismul responsabil de hipoxemie,

Tabelul 9. Modificarea gazelor respiratorii arteriale și a gradientului alveolo-arterial a oxigenului în funcție de mecanismul responsabil de insuficiența respiratorie (hipoxemie)

(Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013*)

Mecanism	$P_{a}O_2$	$P_{a}CO_2$	$P_{A-a}O_2$
Hipoventilați alveolară globală	↓	↑	↔
Nepotrivirea raporturilor ventilație perfuzie	↓	↔ ↓ ↑	↑
Tulburări de difuziune	↓	↔ ↓	↑
Șunt arterio-venos	↓↓	↔ ↓ ↑	↑↑

Notă: ↔ – nemodificat; ↑ – crescut; ↓ – scăzut.

C. Puls-oximetria

Măsoară saturația 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 discrepanțe între PaO₂ și SaO₂, puls-oximetrul având o sensibilitate relativ scăzută la schimbările de presiune parțială peste 60 mmHg, valoare care corespunde unei saturații de 90%, datorită formei de tip sigmoid a curbei de disociere a oxihemoglobinei;
- în cazul vasoconstricției periferice cutanate (debit cardiac scăzut sau folosirea de vasoconstrictoare), semnalul de la puls-oximetru poate fi mai puțin exact sau nepreluat;
- existența altor forme de hemoglobină (carboxihemoglobina și methemoglobina) determină valori măsurate ale SaO₂ neacurate;
- nu oferă date asupra nivelului PaCO₂, acesta putând fi modificat chiar și în cazul unei saturații periferice SaO₂ ≥ 90%.

III. Teste de efort

A. Testarea cardiopulmonară la efort

Efectuarea testării necesită un echipament complex, laborator cu un strict control al calității testului, precum și personal medical experimentat și antrenat. Testarea se adresează și altor aparate și sisteme (cardio-vascular, muscular, metabolic), are un caracter sintetic, însă în evaluarea capacității adaptării la efort a bolnavilor cu patologie pulmonară reprezintă „standardul de aur”.

Avantaje:

- utilă în diferențierea dispneei de etiologie pulmonară, de cea cardiacă sau de alte cauze;
- unele tulburări funcționale incipiente nu pot fi depistate decât în condiții de solicitare fizică;
- este evaluată atât capacitatea de adaptare la efort a bolnavilor cu tulburări pulmonare clinico-funcționale, cât și limitele antrenamentului fizic din cadrul programului de recuperare pulmonară;
- permite descifrarea mecanismului fiziopatologic principal limitator al toleranței la efort;
- oferă date asupra evoluției și a prognosticului unor boli pulmonare cronice, precum și a rezultatelor programelor de reabilitare pulmonară;

Metoda:

- testarea se efectuează pe bicicletă ergometrică sau covor rulant, cu o încărcare în rampa;
- din analiza parametrilor mășurați direct sau derivați indirect în cursul testării se formulează concluzii asupra capacității de adaptare la efort a aparatului cardio-vascular și pulmonar, respectiv se determină deficitul funcțional cardiovascular și/sau pulmonar (un algoritm simplificat de interpretare a rezultatelor testării cardiopulmonare la efort sunt prezentate în figura 5).

B. Testul de mers de 6 minute

Este un test simplu, ușor de efectuat, care 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 distanța parcursă care se compară cu valoarea prezisă în funcție de o serie de parametrii antropometrici (vârstă, înălțime și greutate) și sex, respectiv valorile post-test ale parametrilor enumerați.

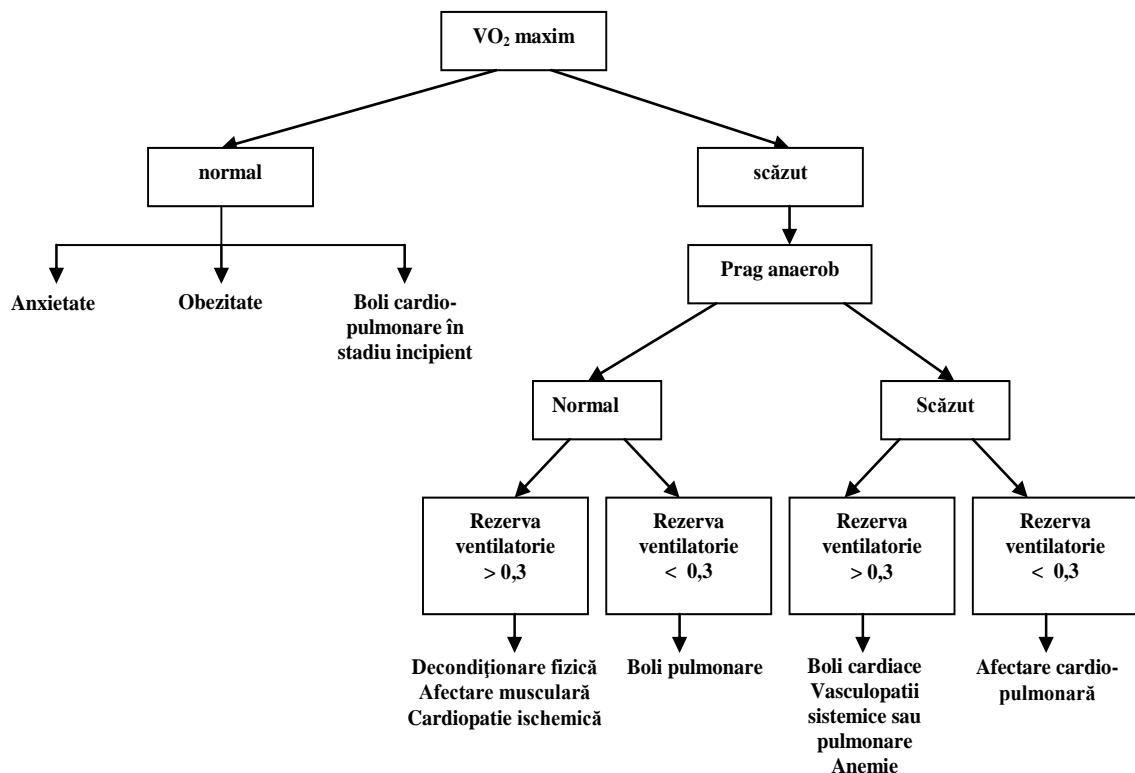


Figura 5. Algoritm de diagnostic a principalului factor de limitare a toleranței la efort.
(Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013*)

IV. Teste speciale

A. Evaluarea forței mușchilor respiratori

Forța mușchilor respiratori este esențială pentru menținerea ventilației adecvate și protecția căilor respiratorii. Funcția musculară este evaluată prin măsurarea presiunii inspiratorii maxime (P_{Imax} = cea mai joasă presiune în timpul unui insipir forțat susținut cu obstacol pe căile aeriene) și a presiunii expiratorii maxime (P_{Emax} = cea mai înaltă presiune dezvoltată în timpul unui expir forțat susținut cu obstacol pe căile aeriene).

Valori normale: P_{imax} = - 50 cmH₂O femei, - 75 cmH₂O bărbați

Scăderea P_{Imax} determină disfuncțiile restrictive de natură extraparenchimotoasă, cu limitare doar a inspirului: boli neuromusculare, boli ale diafragmului, mușchilor intercostali, accesorii, emfizem pulmonar prin aplatizarea diafragmului, cifoscolioze, obezitate. În această situație CPT este scăzută, iar VR modificat nesemnificativ

Valori normale: P_{emax} = 80 cmH₂O femei, 100 cm H₂O bărbați

Scăderea P_{Emax}: 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 și asociat cu incapacitatea de tuse eficientă.

În cazul unei disfuncții ventilatorii restrictive de natură neuromusculară, în stadiile incipiente ale bolii, este utilă și determinarea ventilației maxime directe (V_{max.dir}).

Tabel 10. Evaluarea forței mușchilor respiratorii

(Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013*)

Simptome și semne clinice care impun evaluarea forței mușchilor respiratori	Situații clinice care impun măsurători repetate ale forței mușchilor respiratori
<ul style="list-style-type: none">• Reducere inexplicabilă a capacității vitale• Retenția de CO₂ la trezire sau în cursul somnului, specific în absența obstrucției severe a căilor aerifere• Ortopnee• Dispnee în cursul îmbăierii sau a înotului• Lipsa de aer în cursul vorbirii• Tahipnee• Mișcări paradoxale ale abdomenului sau ale peretelui toracic• Probleme cu tusea (cu infecții recurente)• Slăbiciune musculară generalizată	<ul style="list-style-type: none">• boli cunoscute care afectează mușchii respiratori• Dispnee instalată după operații de chirurgie toracică (pareză de nerv frenic)• Boli pulmonare progresive cu impact posibil asupra funcției mușchilor respiratori• Pacienți tratați cu doze mari de corticosteroizi• Pacienți supuși unor programe specifice de antrenament a musculaturii respiratorii• Pacienții scoși de pe ventilația mecanică

B. Măsurarea inflamației bronșice

Măsurarea inflamației bronșice este posibilă prin 2 tehnici noninvazive: prin analiza sputei induse cu soluție salină hipertona (doar în centre specializate) sau prin determinarea concentrației oxidului nitric în 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 pacienții astmatici, cât și la 33% din pacienții cu BPOC sau tuse cronică. Studiile demonstrează că inflamația bronșică 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 și monitorizarea unor cazuri selecționate de astm sever refractar;
- există o minimă corelație la acești pacienți între nivelul F_ENO și testele funcționale pulmonare;
- răspunde mai rapid decât spirometria la modificările inflamatorii datorită expunerii la alergeni = marker mai sensibil la boală;
- poate fi măsurat și la nivelul cavităților nazale sau a sinusurilor, ca marker al inflamației nazale (rinite).

Interpretare:

- F_ENO < 5 ppb: diskinezie ciliară primară, fibroză chistică, displazie bronhopulmonară;
- F_ENO = 25 - 50 ppb la adulți: posibilă inflamație (de la 20 la 35 ppb la copii);
- F_ENO > 50 ppb: inflamație 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*(Adaptat după Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)*

NIVEL	SCAZUT	NORMAL	INTERMEDIAR	CRESCUT
INFLAMAȚIE EOZINOFILICĂ	Absentă	Absentă	Prezentă dar ușoară	Semnificativă
ADULȚI				
FE_{NO} (ppb)*	< 5	5-25	25-50	> 50 <i>(sau o creștere de > 60% de la o determinare anterioară)</i>
COPII < 12 ani				
FE_{NO} (ppb)*	< 5	5-20	20-35	> 35
* <i>La un flux de 50 ml/sec</i>	<p>Important:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fumător? <p>Copii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diskinezie ciliară primară <i>(a se verifica NO nazal)</i> Fibroză chistică Boală cronică pulmonară la prematuri 	<p>Dacă apar simptome</p> <ul style="list-style-type: none"> Revizuirea diagnosticului <p><i>(A se lua în considerare: astm neutrofilic, anxietate/hiperventilație, disfuncție a corzilor vocale, reflux gastro-esofagian, rinosinuzită și boală cardiacă. În plus la copii: bronșită, ENT și imunodeficiențe)</i></p> <p>Dacă nu apar simptome sub tratament</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacient compliant A se lua în considerare reducerea dozei sau renunțarea la medicație anti-inflamatorie 	<p>Interpretare bazată pe aspectul clinic</p> <p>Dacă apar simptome sub tratament anti-inflamator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infecție Expunere la nivele crescute de alergeni Creșterea dozei Adăugare LABA <p>În plus la copii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verificare: <ul style="list-style-type: none"> -compliance -tehnica de inhalație <p><i>(Pentru copii, a se lua în considerare utilizarea MDI și spacerului dacă pacientul folosește un dispozitiv cu pulberi uscate)</i></p> <p>Dacă nu apar simptome sub tratament</p> <ul style="list-style-type: none"> A nu se schimba doza de medicație anti-inflamatorie dacă pacientul este stabil 	<ul style="list-style-type: none"> 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 <p>În plus la copii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dacă există dovezi obiective ale reversibilității obstrucției căilor respiratorii, astmul este foarte probabil <p>Dacă apar simptome sub tratament anti-inflamator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verificare: <ul style="list-style-type: none"> -compliance -tehnica de inhalație -doza de medicamente A se lua în considerare <ul style="list-style-type: none"> - Expunere la nivele crescute de alergeni - Exacerbare iminentă sau recidive - Rezistență la steroizi (rar) <p>Dacă nu apar simptome sub tratament</p> <ul style="list-style-type: none"> A nu se schimba doza de medicație anti-inflamatorie dacă pacientul este stabil

C. Tehnica oscilometriei forțate (FOT)

Oscilometria de impuls

Permite măsurarea pasivă a mecanicii pulmonare, prin utilizarea undelor de sunet, generate cu ajutorul unui microfon. Principiu: undele de sunet (unde de presiune) sunt suprapuse cu respirația normală, iar modificările de flux și presiune cauzate de undele externe sunt utilizate pentru calcularea parametrilor care descriu rezistența la fluxul de aer, și reactanța plămânului la diferite frecvențe. Se obțin astfel informații importante despre inhomogenitatea regională și periferia pulmonară. Undele de frecvență mai joasă ajung mai în profunzime, până la nivelul alveolelor, iar cele cu frecvențe înalte doar până în căile aeriene de mari dimensiuni.

Avantaje:

- necesită cooperare minimă din partea pacientului, putând fi efectuată cu ușurință de către pacienții care nu pot efectua spirometrie (copii, vârstnici);
- poate diferenția obstrucția căilor mici de obstrucția căilor aeriene mari;
- este mai sensibilă decât spirometria în cazul afectării căilor aeriene periferice;
- parametri mășurați pot detecta modificări precoce în funcția pulmonară, mai ales la fumători, respectiv pierderea controlului bolii la pacienții astmatici.

Valori normale: **R5 – R20 < 0,03 kPa/L/s.**

BRONHOSCOPIA

Endoscopia bronșică sau bronhoscopia este o tehnică endoscopică care permite vizualizarea în timp real și efectuarea unor manevre minim invazive la nivelul căilor respiratorii. Această tehnică a devenit indispensabilă pentru medicul pneumolog.

Indicații

- neoplasm bronhopulmonar – confirmarea diagnosticului
- adenopatii hilare sau mediastinale,
- pneumonie recurentă în același teritoriu,
- pneumopatii interstițiale difuze,
- aspecte radiologice anormale precum ascensionarea unui hemidiafragm, infiltrate de etiologie neprecizată, atelectazii pulmonare,
- suspiciune de fistule sau leziuni ale căilor aeriene post-traumatice,
- simptome de etiologie neprecizată precum tusea persistentă, wheezingul localizat, stridorul, disfonia sau hemoptizia.

Bronhoscopia are și vize terapeutice: extragerea corpiilor străini, hemostaza unor hemoptizii masive, rezecții ale unor procese proliferative endotraheale/bronșice prin laserterapie, electrocauter sau crioterapie, dilatarea stenozelor traheale/bronșice, stentare traheală/bronșică, etc.

Contraindicații

Singura contraindicație absolută este reprezentată de refuzul pacientului de a efectua această investigație. Contraindicațiile relative sunt reprezentate de astm 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 etc.

Echipament

Bronhoscopul poate fi optic (rar utilizat astăzi în laboratoarele moderne) sau video-bronhoscop care proiectează imaginile în timp real și permite stocarea acestora.

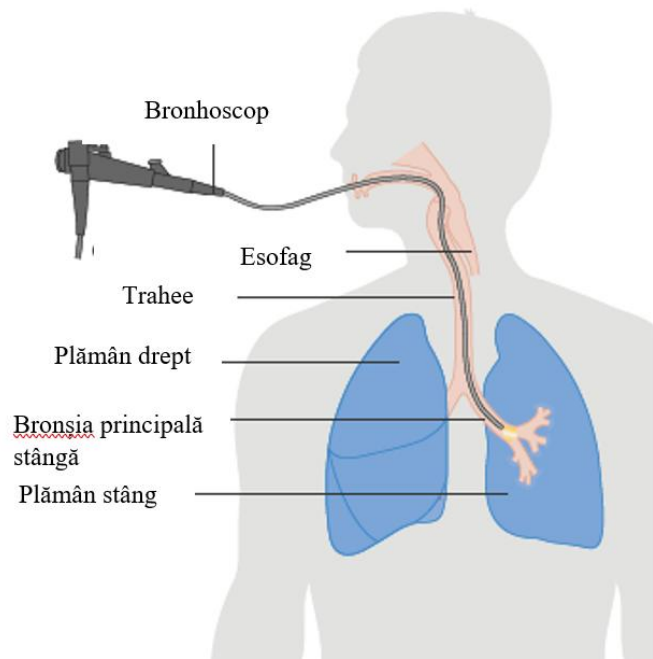
Instrumentarul cuprinde o serie de accesorii simple precum pense, ace de aspirație sau perii de broșaj cât și instrumente complexe utilizate în bronhoscopia intervențională.

Pregătirea pacientului și tehnica de lucru

Bronhoscopia flexibilă (clasică) se face de cele mai multe ori sub anestezie locală (Lidocaină) și necesită o bună cooperare a pacientului. Examinarea se poate face pe cale orală, nazală sau dacă este cazul, prin orificiul de traheostomă. Pacientul poate fi așezat în poziție șezândă sau poate fi examinat în decubit dorsal.

Bronhoscopia rigidă presupune utilizarea unor tuburi metalice rigide pentru intubație, dotate cu sursă de lumină, iar investigația se realizează sub sedare profundă/anestezie generală.

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.



Tehnici diagnostice de prelevare a produselor biologice

Biopsia bronșică sub directă vizualizare este realizată cu ajutorul unor pense flexibile care se introduc prin canalul de lucru al bronhoscopului și permite obținerea materialului biptic, care va fi supus examenului histopatologic.

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.

Broșajul 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.

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 biptic 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 biptic din periferia plămânului care va fi supus examenului histopatologic. Este indicată în stabilirea etiologiei unor opacități periferice sau în diagnosticul pneumopatiilor interstițiale difuze.

Tehnici diagnostice moderne

Bronhoscopia cu autofluorescență reprezintă o tehnică care folosește lumină albastră pentru a detecta displazii severe sau carcinom in situ, nedetectabile în bronhoscopia clasică cu lumina alba. Procedura însă trebuie interpretată cu atenție datorită numărului ridicat de rezultate fals pozitive.

Ecografia endobronșică (EBUS) cu punctie aspirativă(EBUS- TBNA) asociază o sondă ecografică minimalizată plasată la vârful bronhoscopului, care permite evaluarea structurilor adiacente pereților căilor respiratorii. Această investigație este indicată pentru stabilirea etiologiei adenopatiilor și tumorilor mediastinale, stadializare neoplasmului bronhopulmonar și respectiv diagnosticul recidivelor loco-regionale, punționarea unor leziuni pulmonare periferice, etc.

Complicații

În timpul manevrelor pot apărea o serie de complicații precum desaturările, tusea excesivă, laringo- sau bronhospasmul, aritmii cardiace și excepțional edemul pulmonar acut sau infarctul miocardic. Biopsia transbronșică poate conduce foarte 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 și permite vizualizarea și prelevarea materialului biptic într-un timp scurt.

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, 2000
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. 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
9. Bronchoscopy and central airway disorders: a patient-centered approach. Henri Colt, Septimiu Murgu. Elsevier Saunders. ISBN 978-1-4557-0320-3
10. Atlas of Flexible Bronchoscopy. Pallav Shah. CRC Press. ISBN 978-0-340-96832-1

3. DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII

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 și fatală dintre toate bolile acute, pneumonia, este în prezent Căpitanul solilor morții”.

Microorganismele ajung în tractul respirator inferior prin inhalare, aspirare sau prin torentul sanguin. Subiecții imunocompetenți sunt susceptibili la infecții generate de patogeni care posedă adevine, prin intermediul cărora germeii se fixează pe receptorii specifici de la nivelul epiteliului respirator. Cei cu posibilitățile de apărare alterate, de exemplu cei imunocompromiși, 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, empieme pleurale. La vârsta copilăriei predomină infecțiile virale (virus sincițial respirator, paragripal) și bacteriene, secundare unei infecții respiratorii virale (de exemplu după rujeolă). La adult etiologiile bacteriene sunt mai frecvente decât cele virale, condiționate și 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*, *Nocardia*, *M.tuberculosis*), precum și al infecțiilor nosocomiale (bacterii gram-negative: *Klebsiella*, *Serratia*, *P.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), datelelor clinice (sindromul de condensare, abolirea murmurului respirator, etc.) și 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 și să reducă apariția rezistenței la antibiotice. Totodată pot fi identificați patogeni mai rar suspecți, care nu sunt cuprinși în spectrul de acțiune al terapiei inițiale, ”empirice”.

Tabel 1. Agenți etiologici implicați în patologia respiratorie:

<i>Bacterii frecvent identificate:</i>	<i>Bacterii rar întâlnite:</i>	<i>Virusuri</i>
<p>Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Bacteroides spp. Fusobacterium spp. Peptostreptococcus spp. Peptococcus spp. Prevotella spp. Enterobacteriaceae Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter spp. Serratia spp. Pseudomonas aeruginosa Legionella spp.</p>	<p>Acinetobacter Actinomyces 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</p>	<p>Virus gripal A Virus gripal B Virus sincițial respirator Metapneumovirus uman Adenovirus tip 4 și 7 Rhinovirus Enterovirusuri Virus ECHO Virus Cocksackie Virus Epstein-Barr Virus citomegalic Virus varicelo-zosterian Virus parainfluenza Virus rujeolic Virus herpes simplex Hantavirus Virus herpetic uman 6 Coronavirus (SARS)</p>
<i>Fungi</i>	<i>Alți agenți care cauzează pneumonie:</i>	<i>Paraziți</i>
<p>Histoplasma capsulatum Coccidioides immitis Rhizopus spp. Absidia spp. Mucor spp. Cunninghamella spp. Aspergillus spp. Candida spp.</p>	<p>Coxiella burnetii Rickettsia rickettsiae Mycoplasma pneumoniae Chlamydia psittaci Chlamydia trachomatis Chlamydia pneumoniae (TWAR) Mycobacterium tuberculosis Mycobacterii nontuberculoase M. abscessus M. avium complex M. kansasii M. chelonae M. fortuitum M. xenopi M. simiae M. scrofulaceum M. malmoense</p>	<p>Ascaris lumbricoides Pneumocystis jirovecii Strongyloides stercoralis Toxoplasma gondii Paragonimus westermani</p>

Prelevate patologice

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

- a. Prelevate contaminate cu microbiota tractului respirator superior: spută, tampon nazofaringian, aspirat nazofaringian, hipofaringian, prin tub endotracheal, prin bronhoscopie simplă. Aspiratul prin canula de traheostomie este contaminat frecvent cu germeni din mediul extern.
- b. 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, dacă un patogen pretențios nu este mascat de creșterea contaminanților. Patogenii primari, baciliile tuberculozei, fungii patogeni, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila* au semnificație clinică indiferent de prelevatul în care au fost depistați.

Examenul microscopic

Din produsul prelevat și eventual fluidificat se efectuează 4 frotiuri, care se colorează astfel:

- un frotiu cu albastru de metilen pentru o apreciere generală a elementelor
- un frotiu colorat cu Gram pentru aprecierea florei grampozitive și gramnegative
- un frotiu colorat Ziehl-Neelsen pentru baciliile acido-alcoolorezistenți
- un frotiu colorat May-Grunwald-Giemsă pentru citologie.

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

Prelevate curente

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 "jelu" (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 celulele 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*, *Candida albicans* (din cauza mobilizării insuficiente a

acestor patogeni din focarul bronhopulmonar), Legionella (din cauza antagonizării prin microbiota orofaringiană).

Mediile de cultură recomandate sunt: agar-sânge, agar-sânge șocolat și un mediu diferențial lactozat.

Tamponul nazo-faringian

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

Aspiratul gastric

Se efectuează a jeun, este indicat pentru depistarea bacililor tuberculozei, mai ales la copil.

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/mm³, 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/mm³, pH sub 7,2, proteine peste 3 g/dl, LDH peste 200 UI/l, glucoza sub 60 mg/dl.

Aspiratul prin orificiul de traheostomie

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

Aspiratul transtraheal

Este o metodă invazivă, prelevarea fiind de competența medicului pneumolog. Are următoarele indicații: a) atunci când sputa sau alte prelevate nu dau rezultate concludente din cauza contaminării oro-faringiene (bacterii anaerobe, C.alibicans) sau b) pentru a exclude un proces infecțios în pneumopatii de altă etiologie (neoplasm, embolie pulmonară).

Aspiratul pulmonar transtoracic

Aspirația transtoracică obține probe necontaminate direct din parenchimul pulmonar. Are următoarele indicații: a) infecții pulmonare non- uzuale ale adultului sau la cei imunocompromiși, b) leziuni pulmonare nodulare suspecte de malignitate cu infecție asociată, c) 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, P.jirovecii, micobacterii, fungi oportuniști, nocardii.

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.

Hemoculturile

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

Teste serologice

Într-o serie de etiologii care beneficiază de antibioticoterapie (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *C.psittaci*, *C.trachomatis*, *Coxiella burnetii*) rezultatele examenului microbiologic sunt tardive. Se preferă testarea serurilor în dinamică (ser acut și ser de convalescent) cu o creștere de patru ori a titrului. Titrarea anticorpilor din clasa IgM după prima săptămână de boala permite diagnosticul, inclusiv în etiologiile virale.

Detectarea de antigene

În ultimele două decenii tehnica anticorpilor fluorescenți a fost tot mai folosită pentru detectarea antigenelor din secrețiile respiratorii pentru diagnosticarea infecțiilor generate de *S.pneumoniae*, *Pneumocystis* (sensibilitate 80% și specificitate de 90%).

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

Tehnica PCR

Tehnica PCR are o serie de avantaje evidente: pot fi identificate cantități infime de material provenit de la patogeni potențiali, nu este influențată de antibioterapia anterioară și rezultatele sunt rapide. Este rezervată diagnosticării infecțiilor cu *M.tuberculosis* și *Legionella* sp. Sensibilitatea este de 63% și specificitatea de 99%. Rămâne problema rezultatelor fals pozitive. PCR a fost pozitiv la 70% din subiecții cu expunere anterioară la *M.tuberculosis* dar fără boală activă.

Bopsia pulmonară.

Indicația majoră se referă la diagnosticarea afecțiunilor pulmonare la pacienții imunocompromiși. Proporția depistării agentului etiologic (bacterii și fungi oportuniști, micobacterii, actinomicete, *P.jirovecii*) variază între 50 și 90%, superioară depistării prin biopsie bronșică.

Bibliografie

1. Goering RV, Dockrell HM, Zuckerman M, Roitt IM, Chiodini PL. Mims' Medical Microbiology. 2013 Elsevier
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010 Churchill Livingstone Elsevier
3. Buiuc D, Neagu M. Tratat de microbiologie clinică. 2008 București Ed. Medicală

4. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

1. Definiție

Insuficiența respiratorie este o condiție patologică definită prin alterarea schimburilor gazoase pulmonare, prin scăderea oxigenării sângelui venos, prin scăderea eliminării dioxidului de carbon sau ambele, care se însoțește de modificarea presiunii parțiale a gazelor sanguine respiratorii.

Hipoxemie, $PaO_2 < 60$ mmHg
Hipercapnie, $PaCO_2 > 45$ mmHg

Diagnosticul se stabilește pe baza gazometriei sanguine (parametrii ASTRUP).

2. Clasificare

- În funcție de modul de instalare :
 - Acută
 - Cronică
 - Cronică acutizată
- În funcție de severitate: - *latentă*, cu manifestări doar la efort (ușoară, medie, severă)
- *manifestă*, cu manifestări în repaus
- În funcție de gazele a căror schimb este afectat:

Parțială (tip I) sau insuficiență de pompă	$PaO_2 < 60$ mmHg	hipoxemie
	$PaCO_2 < 45$ mmHg	normo/hipocapnie
Globală (tip II) sau insuficiență pulmonară	$PaO_2 < 60$ mmHg	hipoxemie
	$PaCO_2 > 45$ mmHg	hipercapnie

- În funcție de severitatea alterării gazelor:

	<i>Hipoxemie</i>	<i>Hiperapnie</i>
<i>Ușoară</i>	95-60 mmHg	45-50 mmHg
<i>Moderată</i>	60-45 mmHg	50-70 mmHg
<i>Severă</i>	<45 mmHg	>70 mmHg

3. Etiopatogenie

Insuficiența respiratorie hipoxemică are la bază patru mecanisme fiziopatologice:

- Hipoventilația alveolară globală
- Neuniformitatea raportului ventilație/perfuzie (V/Q)
- Tulburarea difuziunii alveolo-capilare
- Șuntul intrapulmonar dreapta-stânga

I. Hipoventilația alveolară

Scăderea cantității de aer care ventilează plămânii și care participă la schimburile gazoase, caracterizată prin scăderea PaO₂ sub 60 mm Hg, creșterea PaCO₂ peste 45 mm Hg. Gradientul de presiune a oxigenului alveolo-arterial(P_{A-a}O₂) rămâne neschimbat (normal: 5-15 mm Hg). În tabelul 2 sunt redată principalele cauze de hipoventilație.

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 stimulului hipoxemic de la nivelul sinusului carotidian în condițiile în care centrul respirator este deprimat prin acidoza hipercapnică.

Tabel 2. Cauzele hipoventilației alveolare

Adaptat după Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013

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, diselectrolitemii, 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, Infecții severe, Tromboembolism pulmonar, Atelectazie, Edem pulmonar acut

II. Neuniformitatea raportului ventilație/perfuzie (V/Q)

Este raportul care definește relația dintre ventilația alveolară și irigarea alveolei în cadrul unității pulmonare. Valori normale V/Q = 0,8-1. Se caracterizează prin P_{A-a}O₂ modificat.

Se poate corecta prin administrare de oxigen în concentrație mare.

$$V = (VC - V_{\text{spațiu mort}}) \times \text{frecv} = (500-150) \times 12 = 4200 \text{ ml/min}$$

$$Q: 5 \text{ L/min} = \text{debitul ventriculului drept}$$

Cauze:

- V/Q > 1: alveole ventilate dar neirigate: emfizem pulmonar, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, ventilație mecanică controlată;
- V/Q < 1: alveole irigate dar hipoventilate: BPOC, atelectazie, pneumonie, astm bronșic, edem pulmonar acut, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA).

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: diferența de presiune parțială a gazelor dintre aerul alveolar și capilarul pulmonar,

timpul de contact al sângelui din capilar cu aerul alveolar, mărimea suprafeței de schimb gazos și îngroșarea membranei alveolo-capilare.

Se poate corecta prin administrare de oxigen în concentrație mare, iar respirația în atmosferă săracă în oxigen și efortul fizic precipită instalarea sa.

Cauze: edem pulmonar și interstițial, tromboembolism pulmonar, hemoragii pulmonare difuze, scleroza și fibroza pulmonară.

IV. Șuntul intrapulmonar

Nu răspunde la administrarea de oxigen, chiar în concentrație mare.

Cauze: fistule arteriovenoase pulmonare, atelectazie, edem pulmonar, pneumonii.

4. Diagnostic

4.1 Examen clinic

Principalele simptome și elemente de examen clinic ale hipoxiei și hipercapniei sunt prezentate în tabelul 3 și 4.

	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 ideății	Somnolență, tulburări de atenție și personalitate
Examen clinic	Cianoză	Cianoză, poliglobulie, degete hipocratice

	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. 1):

- Decelează fluxul sanguin pulsatil, HbO₂ și HbH
- Estimează saturația arterială a Hb
- **Prag critic: 90%**
- Surse de eroare: hipotensiunea, HbCO, unghii modificate

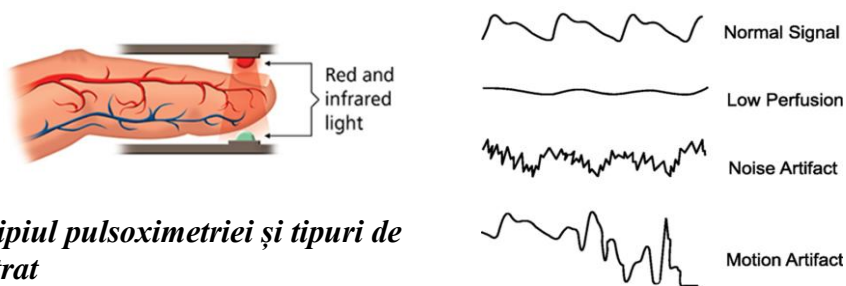


Figura 1. Principiul pulsoximetriei și tipuri de semnal înregistrat

O valoare sugestivă de hipoxemie la pulsoximetrie ($SaO_2 \leq 90\%$) trebuie datorită limitărilor tehnicii de măsurătoare întotdeauna confirmate prin gazometrie.

Gazometria arterială: confirmă diagnosticul.

Permite aprecierea stării echilibrului acido-bazic, statusului oxigenării, echilibrului electrolitic.

Valorile normale și semnificația parametrilor acido-bazici obținuți sunt următoarele:

- pH-ul actual (v.n. = 7,35-7,45) reprezintă pH-ul sângelui examinat;
- pH-ul standard (v.n. = 7,35-7,45) și bicarbonatul standard (v.n. = 23-27 mEq/l) indică mărimea acestor parametri în condiții standard (pCO_2 de 40 mmHg, $37^\circ C$, saturația Hg cu O_2 de 100%);
- pCO_2 (v.n. = 38-42 mmHg) este presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele examinat;
- bazele tampon (v.n. = 48-52 mEq/l) reprezintă suma tuturor anionilor tampon capabili să accepte protoni (bicarbonat, hemoglobină, proteine, fosfați) prezenți într-un litru de sânge;
- bazele exces (v.n. = ± 2 mEq/l) reprezintă deficitul (când valoarea este negativă) sau excesul de baze (când valoarea este pozitivă) față de valoarea normală a bazelor tampon; valoarea BE are o importanță clinică fiind utilizată în calcularea necesarului de soluție de bicarbonat din tratamentul dezechilibrelor acido-bazice conform formulei $0,3 \times Gc(kg) \times BE$;
- bicarbonatul actual (v.n. = 20-24 mEq/l) reprezintă valoarea bicarbonatului în sângele examinat;
- CO_2 total (v.n. = 24-27 mEq/l) este suma dintre bicarbonatul actual și cantitatea de CO_2 dizolvată în plasmă, exprimată în mEq/l și obținută prin formula $pCO_2 \times 0,3$.

O cale simplă de a aprecia tipul de dezechilibru acido-bazic este folosirea nomogramei (fig. 2), iar un algoritm simplificat de interpretare este următorul:

1. Un pH modificat este sugestiv pentru tipul de dezechilibru și anume acidoză (toate condițiile care tind să scadă pH-ul sanguin fie prin creșterea acizilor, fie prin diminuarea bazelor) sau alcaloză (toate condițiile 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 modificați concordant (în același sens), dezechilibrul este compensat și este de natură metabolică dacă sensul de modificare a bicarbonatului este similar celui a pH-ului, sau de natură respiratorie când sensul de modificare a bicarbonatului este diferit de cel a pH-ului;
4. Dacă amândoi factorii sunt modificați discordant (în sens opus), dezechilibrul este mixt.

Totuși pornind de la cele anterior prezentate, o interpretare corectă este numai aceea care corespunde contextului clinic și limitărilor privitoare la compensare (tabelul 5).

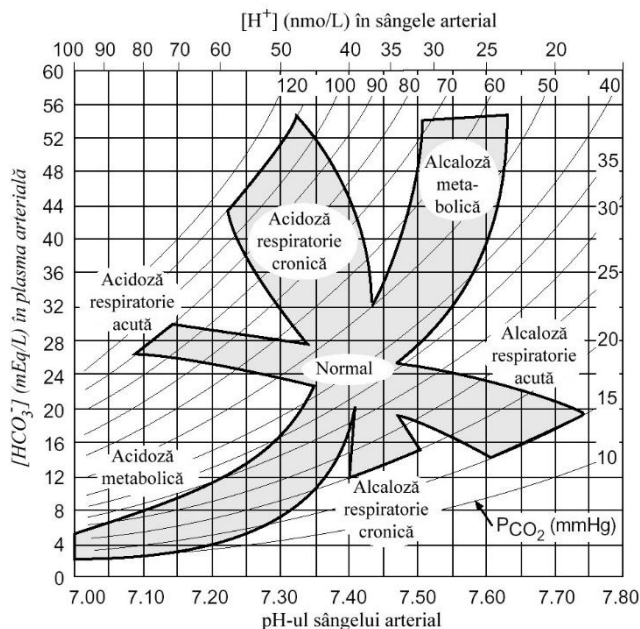


Figura 2. Nomogramă acido-bazică (zonele umbrite reprezintă 95 % din limitele în care se realizează compensarea dezechilibrelor acido-bazice simple)

Tabelul 5. Predicția răspunsului compensator în tulburările acido-bazice simple

Dezechilibru	Predicția compensării	Limita compensării
Alcaloza respiratorie		
Acută	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$ cu 2 mEq/l pentru 10 mmHg \downarrow de PaCO_2	$[\text{HCO}_3^-] > 18$ mEq/l $[\text{HCO}_3^-] > 12-15$ mEq/l
Cronică	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$ cu 5 mEq/l pentru 10 mmHg \downarrow de PaCO_2	
Acidoza respiratorie		
Acută	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$ cu 1 mEq/l pentru 10 mmHg \uparrow de PaCO_2	$[\text{HCO}_3^-] < 30$ mEq/l
Cronică	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$ cu 4 mEq/l pentru 10 mmHg \uparrow de PaCO_2	$[\text{HCO}_3^-] < 45$ mEq/l

În fig. 5 și 6 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: $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 60-70$ mmHg, $\text{pH} < 7,35$, $\text{HCO}_3 < 29 - 30$ mEq/l;
- IR cronică: $\text{PaO}_2 < 50$ mHg, $\text{PaCO}_2 > 60-70$ mmHg, $\text{pH} > 7,35$, $\text{HCO}_3 > 27- 30$ mEq/l;
- IR cronică acutizată: $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 60-70$ mmHg, $\text{pH} < 7,30$, $\text{HCO}_3 > 35 - 39$ mEq/l.

Alte investigații sunt: probele funcționale, radiografie toracică, tomografie toracică, HRCT (tomografie cu înaltă rezoluție), ecocardiografie, EKG, hemoleucogramă, glicemie, uree, creatinină. Acestea pot orienta clinicianul spre identificarea cauzei insuficienței respiratorii.

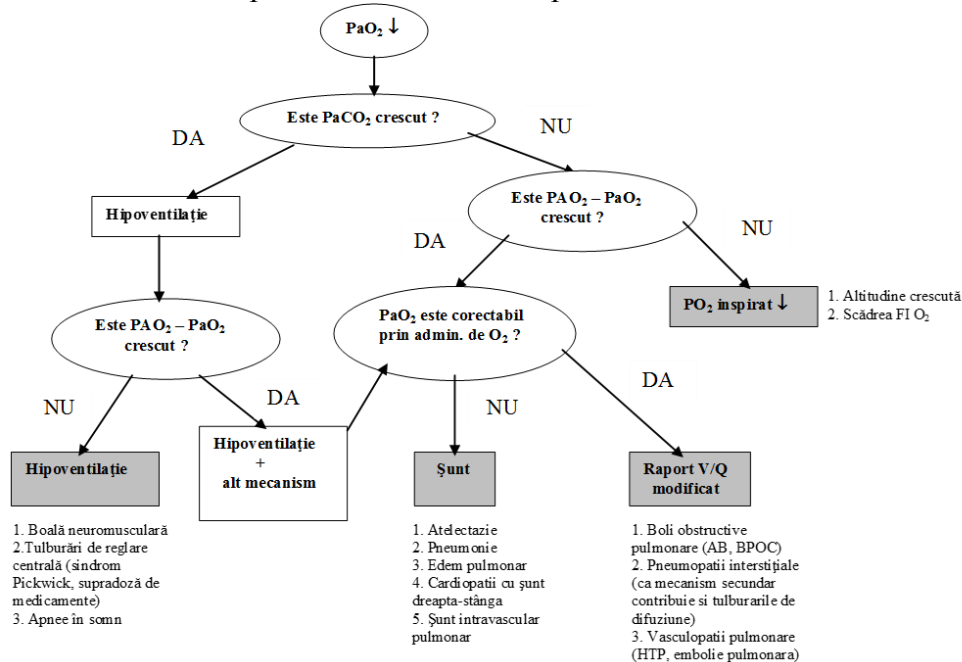


Figura 3. Algoritm de diagnostic al pacientului cu hipoxemie.

(Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți* sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)

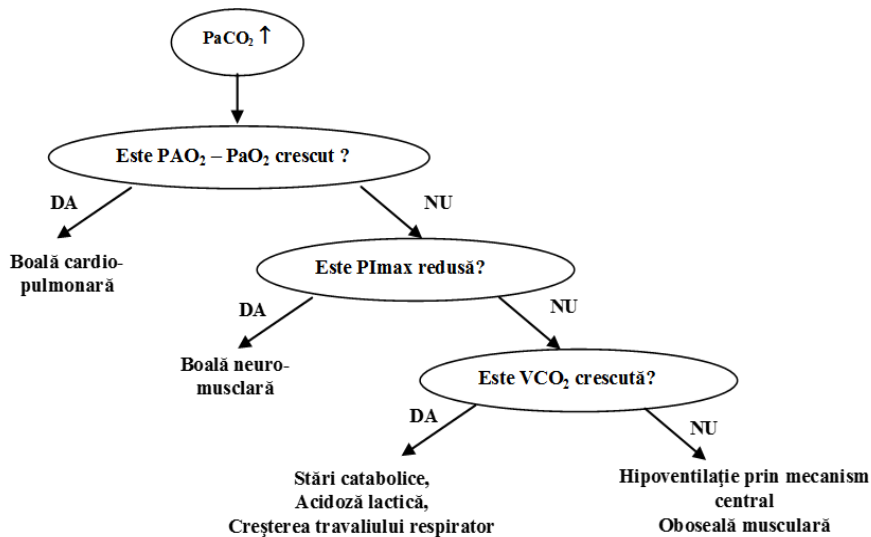


Figura 4. Algoritm de diagnostic al pacientului cu hipercapnie.

(Adaptat după *Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți* sub redacția Voicu Tudorache, editura Mirton 2013)

5. Complicații

Complicații sistemice date de prezența insuficienței respiratorii:

- Bronhopulmonare: embolii pulmonare, fibroză interstițială difuză (post SDR),
- 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 nutritional 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 profilactice: 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 determină 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, durata 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

Ventilația noninvazivă conferă suport ventilator pe durata tratamentului unor afecțiuni reversibile, reduce oboseala mușchilor respiratori, corectează hipoxia și hipercapnia.

Tabel 6. Avantajele și dezavantajele ventilației noninvazive

Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 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: ulceratii, 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).

Indicațiile VNI:

- Acidoză respiratorie ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ și $\text{pH arterial} \leq 7.35$).
- Tahipnee (>24 respirații/minut)
- Dispnee severă cu semne clinice sugestive de epuizare a musculaturii respiratorii, creșterea travaliului respirator sau ambele, precum folosirea musculaturii respiratorii accesorii, mișcarea abdominală paradoxală sau îngustarea spațiilor intercostale.
- Hipoxemie persistentă în pofida suplimentării cu oxigen.

Contraindicațiile VNI:

<u>Absolute</u>	<u>Relative</u>
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturile/arsurile faciale • Chirurgia recentă la nivelul feței, căilor aeriene superioare sau la nivelul tractului digestiv • Secrețiile abundente • Ocluzia intestinală • Voma • Comorbiditățile severe • Obezitatea morbidă • Anxietatea extremă • Hipoxemia severă refractară la administrarea de oxigen ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) • Pacient necompliant, agitat

Ventilația noninvazivă se poate realiza cu CPAP (presiune pozitivă continuă în căile aeriene), VSP (ventilația spontană cu suport de presiune) sau BiPAP (ventilație cu presiune pozitivă la două nivele).

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.

Criteria pentru IOT:

- **Instabilitate hemodinamică, degradarea statusului neurologic**
- **PaO₂ < 40mmHg, PaCO₂ > 90mmHg, pH < 7.2**

D. Reabilitarea Pulmonară

E. Psihoterapia, consiliere nutrițională

F. 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>

5. ASTMUL BRONȘIC AL ADULTULUI

Generalități

Astmul bronșic (AB) este o boală frecventă, cronică, 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, astfel se face abuz de antibiotice.

Datorită subdiagnosticării, cât și a subdozării cortizonului inhalator (cauză a corticofobiei), astmul bronșic rămâne subtratată. Evoluția epidemiologică a AB este oarecum paradoxală: rata incidenței și a mortalității crește, în pofida unui arsenal terapeutic din ce în ce mai complex și eficient.

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.

Epidemiologie

La nivel mondial afectează aproximativ 300 milioane de indivizi. Prevalența AB a crescut în ultimii 30 de ani, aproximativ 10-12% din adulți fiind afectați la nivel global.

În România, frecvența este de 5-7%. AB se corelează cu prevalența crescută a atopiei și a alergiilor, constituind o problemă de sănătate publică cu un impact economic semnificativ.

Mecanisme fiziopatologice

Datorită 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 această linie celulară (Th2) va fi activată. Linia celulară Th2 va sintetiza și elibera IL4 și IL13 care vor acționa asupra celulelor B declanșând cascada inflamatorie pe filiera plasmocit - IgE - mastocit - eozinofil.

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 descumare, 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 descumării epitelului, care va expune dendritele nervilor senzitivi subepiteliali.

Bronhoconstricția, este consecință a HRB 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, PGE₂ și endopeptidazele care metabolizează bronhoconstrictorii endogeni) sunt rezultatul descumării epiteliale și al edemului de mucus, care contribuie la declanșarea/întreținerea HRB.

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- β), proliferarea fibroblaștilor (prin EGF), hiperplazia vasculară (endotelină₁ și VEGF). Injuria repetată a căilor aerifere, secundate de cicluri de inflamație și reparație din ce în ce mai deficitară, 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.

În concluzie, 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): aleroalergeni, factori profesionali, medicamente ca aspirina și 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).

Diagnosticul pozitiv

A) Clinica AB ”clasic” – alergic, este prea puțin specifică, dar foarte variabilă în timp.

Cele patru simptome cadrinale ale astmului sunt: tusea, dispneea, wheezing-ul și senzația de constricție toracică. Acestea pot apare în diverse combinații sau grade de intensitate. Caracteristica generală a acestor simptome este variabilitatea în timp. Acestea se accentuează noaptea/spre dimineață sau la efectuarea unui efort fizic susținut.

Triggerii declanșatori de criză pot fi: efortul, infecțiile tractului traheobronșic, expunerea la alergeni specifici, la poluanți aerieni, fum de țigară, aer rece, stress puternic, reflux gastro-esofagian, etc.

Dispneea: descrisă semiologic cu predominantă în expir, survine inițial paroxistic. Manifestările nocturne și/sau la efort sunt sugestive; în cazurile avansate se instalează la cele mai mici eforturi.

Tusea: este neproductivă inițial, dar spre sfârșitul crizei se poate însoți de expectorație mucoasă dificilă în cantitate mică. Sputa poate fi de culoare galbenă, dată de abundența eozinofilelor grupate sau nu în clasicele spirale Curschmann.

Este de cel mai multe ori chinuitoare, repetitivă, în chinte sau violentă, provocând dureri toracice ori vomismente. În tusea astmatică, antitusivele convenționale sunt ineficiente.

Wheezing-ul: este un zgomot caracteristic astmului, dar și altor boli obstructive. Este perceput deseori de bolnav și descris plastic ca șuierat, sforăit, hureit sau tors de pisică. Apare mai frecvent în timpul exacerbărilor și în decubit dorsal sau lateral.

Constricția toracică: difuză pe întreaga suprafață toracică, este descrisă ca senzație de presiune sau strângere, care împiedică inspirul profund. Este mai rar întâlnită comparativ cu celelalte acuze, se pare că ar fi generată de spasmul difuz și extins al bronhiilor.

Sputa, este în general în cantitate redusă dar la anumiți pacienți poate exista o creștere a producției de mucus, cu un mucus tipic aderent și greu de expectorat. Are un aspect gelatinos sau perlat, conținând spirale Curschmann și cristale Leyden, care conferă o culoare gălbuie.

Din această cauză este adesea confundată cu o spută apărută în cadrul unei infecții, și ca atare se escaladează în mod fals antibioterapia.

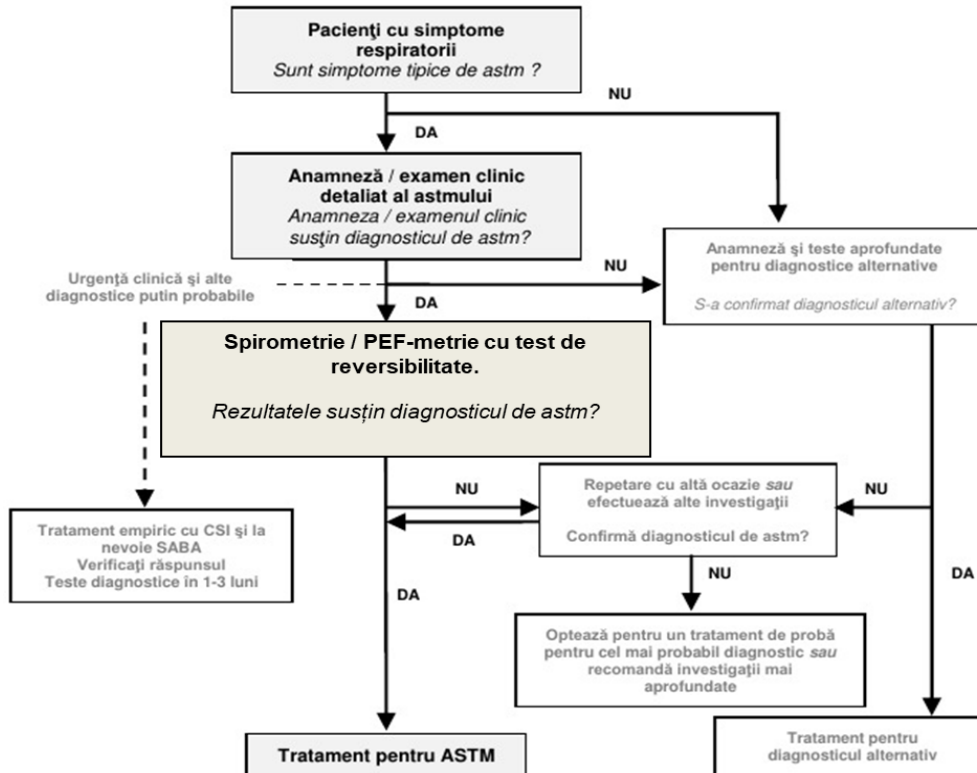


Figura 1. Algoritm diagnostic în astmul bronșic (GINA 2018)

Criza de astm. În condiții stabile a astmului ușor, examinarea fizică este de regulă normală, dar devine caracteristică în timpul apariției crizei. Din punct de vedere al tiparului temporal, criza se declanșează în a doua parte a nopții, bolnavul fiind trezit din somn de o dispnee paroxistică progresivă, tuse chinuitoare și wheezing (oferindu-i o senzație de panică intensă). Din cauza nevoii de ”a avea cât mai mult oxigen”, se scoală din pat și se îndreaptă spre geam pentru a-l deschide. Sprijinit pe pervazul geamului, adoptă o poziție înclinată care-i permite involuntar folosirea musculaturii respiratorii accesorii. După o perioadă de 20-30 de minute, dacă nu se administrează medicație bronhodilatatoare, iar criza nu este foarte severă, simptomatologia se remite treptat, cu expectorația spre finalul crizei a unei cantități 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 amplitudini respiratorii diminuate (blocat), expir prelungit, hipersonoritate, murmur vezicular diminuat acoperit de raluri ronflante, sibilante și subcrepitante (zgomot specific de porumb), anxietate intensă și transpirații abundente.

Starea de rău asmatic (status asmaticus), este o formă particulară și de gravitate maximă a crizei de astm bronșic ce se manifestă prin dispnee intensă, asfixie, polipnee, cianoză, tahicardie, scăderea tensiunii arteriale și fenomene de insuficiență cardiacă dreaptă.

Criza de astm se poate instala post expunere la antigene alergizante specifice, după infecții sau după expunerea la o creștere bruscă a poluării. Prodroamele pot preceda criza de astm bronșic, dar nu în mod obligatoriu. Prodroamele de tip strănut, lăcrimare sau rinoree care anunță declanșarea crizei, reprezintă aura crizei și trebuie integrate în tabloul asmatic.

Modelul simptomatologiei este sezonier, discontinuu, perenă;

Antecedente heredo-colaterale alergice: sunt identificate pe baza anamnezei, cel mai adesea sunt descrise boli atopice ca rinita alergică sau dermatita de contact și chiar AB.

Întodeauna vor fi analizați cu atenție eventuali **factori care întrețin sau declanșează** tabloul asmatic din habitatul bolnavului cu astm: situația locuinței: casă nouă / veche (fără temelie, igrasie); prezența mochetelor sau a draperiilor colonizate cu diverși acarieni; animale domestice: pisici, câini, păsări de colivie; prezența în grădină sau în jurul locuinței a anumitor plante intens alergogene ca ambrozia sau ricinul etc.

De asemenea, bolnavul trebuie conștientizat de multitudinea de **factori precipitanți / agravanți ca:** infecțiile tractului respirator, efortul fizic, fumul de țigară, medicamente (AINS, β -blocante), factori emoționali, vapori de lacuri / vopsele, parfumuri sau diferențe termice.

Evaluarea familiei: relațiile de cuplu/copii, gradul de toleranță și suportul oferit de membrii familiei.

B) Explorări funcționale respiratorii

(a) Spirometria certifică diagnosticul de astm, prin evidențierea reversibilității post administrare de bronhodilatator β_2 -agonist (creșterea VEMS >12% și în valoare absolută cu > 200 ml) față de valoarea bazală. Diagnosticul poate fi confirmat și de testul de bronhoprovocare specifică (cu antigenul incriminat) sau nespecifică (metacolină) cu scăderea VEMS > 12% sau mai mult de 200 ml.

(b) Peak-flow metria (PEF): Se recomandă pacienților cu suspiciune clinică de astm și cu valori spirometrice normale. O variație diurnă de 20% pune diagnosticul de astm. Monitorizarea timp de 2-4 săptămâni la domiciliu, poate detecta variabilitatea limitării fluxului aerifer și indica gravitatea evoluției în funcție 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 bronșica la efort: Scăderea FEV₁ cu $\geq 12\%$ sau ≥ 200 mL din valoarea prezisă după un efort fizic, certifică diagnosticul de astm.

C) Testarea alergică: - *Teste cutanate (prick-test):* Se realizează prin aplicarea pe față anterioară a antebrațului a câtorva picături din soluția de extract alergen care va pătrunde prin înțepare nesângerândă în tegument. În cazul unei reacții pozitive, apare la locul aplicării o papulă înconjurată de eritem.

- *Teste serologice: fadiatop sau ImmunoCAP:* Fadiatop conține numai alergeni inhalatori și se adresează 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.

- *Testare inhalatorie, cu substanța presupusă a fi incriminată sau Metacolină:* practică la bolnavii cu simptomatologie sugestivă de astm dar cu teste funcționale pulmonare normale la determinări repetate.

D) Laborator: - *Eozinofilie sanguină (>400/mm³) + eozinofilie din spută /secreții nazale;*

- *Testul degranularii bazofilelor; Testul de histamino-eliberare.* Detectează IgE alergen-specifice legate de celule, precum și 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 afecțiunilor inflamatorii. reprezintă un marker mai bun decât IgE în procesul inflamator alergic;

E) 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 (PaO₂ scade puternic) și virajul PaCO₂ spre hipercarbție care poate pune în discuție intubare și ventilarea mecanică.

F) Radiografia toracică: În formele ușor-moderate, examenul radiologic clasic oferă aspecte normale. În formele severe, se decelează distensia cutiei toracice 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.

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.

Diagnosticul diferențial

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

Tabelul 1. Diagnosticul diferențiat al wheezing-ului.

PULMONARE		EXTRA-PULMONARE
Wheezing monofonic	Wheezing polifonic	Wheezing polifonic
Tumoră/granulom endobronșic Stenoză/compresiuni traheală/bronșică(tumori, chiste, hematoame) Guşă retrosternală Timom retrosternal Aspirare de corp străin Anomalie intrabronșică Cicatrice Laringită striduloasă	BPOC Astm bronșic Bronșiolită Diskinezie traheo-bronșică	Astmul cardiac Șocul anafilactic Sindromul carcinoid Angeitele alergice Reflux gastro-esofagian

Diagnosticul diferențial se realizează cu entitățile cauzatoare de: **-dispnee:** BPOC, boală coronariană arterială, insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară, boală de reflux gastroesofagian; **-tuse:** sinuzită, rinită, bronșită cronică sau postvirală, otită, bronșiectazii, fibroză chistică, pneumonie, fibroză interstițială difuză; **-boli care produc obstrucția căilor aeriene:** bronșită cronică și emfizem, bronșiolită obliterantă, fibroză chistică, afectare organică sau funcțională 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, o dată cu avansarea în vârstă se produce un cumul de comorbidități și intricări fiziopatologice conducând la ceea ce se numește „sindromul 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 în capitolul BPOC.

Evoluție și prognostic

Astmul este o boală cu evoluție ondulatorie, imprevizibilă, cu exacerbări ritmate de expunerea la diverși penumoalergeni, suprapunerea unei infecții de tract respirator, a întreruperii tratamentului sau subdozarea medicației.

Instalarea crizei poate fi bruscă (minute-ore) sau lent progresivă pe parcursul multor zile (exacerbare). Evoluția unei exacerbări traversează mai multe faze, fiecare necesitând ajustare gradul crescută a terapiei. Parametrii și gradul intensității sunt descriși în tabelul 2.

Tabelul 2. Declinul clinico-funcțional în timpul unei exacerbări astmatice

Parametrii	Ușoară	Moderată	Severă	Iminență de stop respirator
Dispnee	Mergând	Vorbind	În repaus sta aplecat în față	Bradipnee
Frecvența respiratorie	Crescută	Crescută	Polipnee superficiala(>30/min)	
Folosirea musculaturii accesorii(depresie suprasternala)	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
Frecvența cardiacă	<100	100-120	>120	Bradycardie
Puls paradoxal	Absent <10mmHg	Poate fi prezent 10-25mmHg	Frecvent prezent >25mmHg	Absența indică oboseala severă a mușchilor respiratori
PaO2 PaCO2 PH	Normală <45mmHg Normal	>60mmHg <45mmHg N	40-60mmHg >45mmHg,cianoza N	<40mmHg >44mmHg Acidoză
PEF După beta2 agoniști	>80%	60-80%	<60% <100l/min Răspunsul persistă<2h	Nu coopereaza
TA EKG	N N	N N	Scăzută TC, semne de CPC	Iminență de colaps ESV,tahiaritmii ventr.

Absența manifestărilor clinice și a modificărilor paraclinice semnifică noțiunea de control în cadrul AB. Astfel, astmul se poate aprecia ca fiind echilibrat prin tratament, conform următorului tabel. Totuși, nivelul de control trebuie raportat și la treapta terapeutică în care este încadrat bolnavul.

Tabelul 3. Nivelul de control al astmului bronșic

<i>Caracteristici</i>	Controlat (Toate din următoarele)	Parțial controlat (Oricare din următoarele în oricare săptămână)	Necontrolat
Simptome diurne	2 sau mai puțin / săptămână	Mai mult de două / săptămână	Cel puțin 3 caracteristici prezente în oricare săptămână
Limitarea activității	Fără	Prezentă	
Simptome nocturne / treziri	Fără	Prezente	
Medicație de salvare / “reliever”	2 sau mai puțin / săptămână	Mai mult de două ori / săptămână	
Funcția 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: cunoștințele pacientului despre boala sa și self-managementul bolii, complianța (urmarea tratamentului și tehnica inhalatorie), fumatul, expunerea la alergenii (expunerea la climatizatoare, antigenii profesionali), bolile asociate astmului (rinită alergică, BRGE, SAS), intoleranțele la medicamente (aspirina, AINS, β-bloquant sau IECA), infecțiile cronice, factorii psihologici sau existența comorbidităților sistemice reprezintă posibile cauze care pot interfera cu un controlului adecvat.

Dacă bolnavul este tratat adecvat și este compliant, prognosticul este favorabil. La anumiți bolnavi, după mai mult de 10 ani de evoluție a bolii, datorită remodelării bronșice refractare la tratament se dezvoltă o bronhoconstricție ireversibilă prezentă la 2-8% din populația cu AB. Fenotipurile de astm instabil (“brittle asthma” sau astm fragil) pot avea un prognostic mai rezervat. *Factorii care cresc riscul de deces prin astm* vor fi enumerați în ordinea 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*.

Tratament

Obiectivele pe termen lung în managementul astmului sunt:

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

Principiile tratamentului antiastmatic:

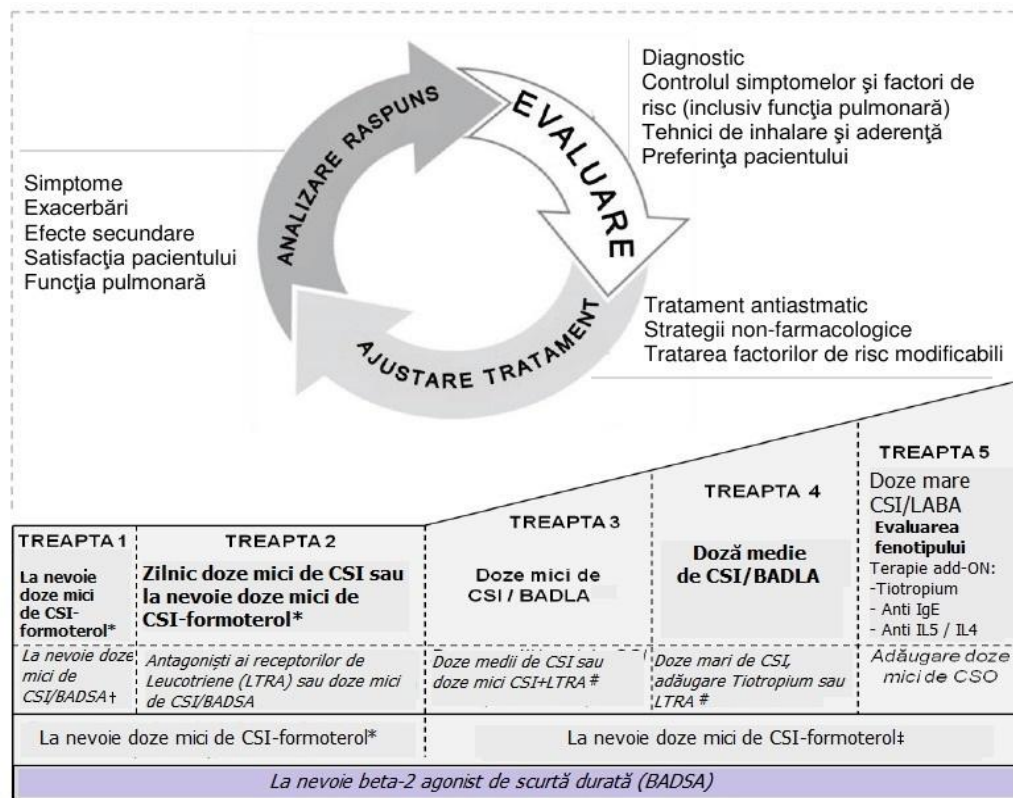
- Evicțiunea alergenului
- Înlăturarea triggerilor / factorilor agravanți
- Tratamentul cronic “ în trepte” GINA (Global Initiative for Asthma)
- Tratamentul fazelor acute: criza, exacerbarea
- Imunoterapia (desensibilizarea)

Administrarea unui tratament antiinflamator cronic de lungă durată este obligatorie, AB fiind o boală cronică dezvoltată pe baza unui model inflamator corticosensibil. Tratamentul poate fi 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. 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 se manifeste clinic.

Pentru un tratament eficient, educarea bolnavului constituie o componentă fundamentală. Cunoașterea administrării medicației și a tehnicii inhalatorii, determinismul bolii, prevenirea sau recunoașterea exacerbărilor, importanța compliației precum și înmânarea unui *plan de acțiune* intră în cadrul de educare a bolnavului. Afirmatia “*managementul bolilor respiratorii obstructive cronice este 10% medicație și 90% educație*” a devenit deja o axiomă.

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 după stabilirea diagnosticului de astm.

În figura 2 este reprezentată terapia în trepte cu recomandarea de creștere (step up) sau de scădere (step down) a medicației în funcție de ciclurile 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 stăpânită în intervale scurte prin ”valsul” rapid, sus-jos, al medicamentului antiinflamator.



* Date existente doar pentru budesonidă/formoterol. # Adăugarea terapiei SLIT pentru pacienții cu rinită alergică și FEV₁>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 2. Terapia medicamentoasă în funcție de nivelul de control (GINA 2019)

Medicația antiastmatică se împarte în două mari categorii:

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

1. Tratamentul cronic antiinflamator pe termen lung:

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

Corticosteroizii 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 îmbunătățirea funcției pulmonare, spre deosebire de începerea tratamentului la mai mult mulți ani de la debutul simptomatologie. 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 (FEV₁ 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 disfonia.

CS sistemici sunt indicați în treapta terapeutică 5 când astmul nu poate fi controlat cu doze mari de CSI în perioade de exacerbare și în stare de rău astmatic. Efectul CSO se instalează lent după 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

Antagoniștii leukotrienelor se administrează pe cale orală în doză unică, de preferat în asociere cu CSI. Au efect bronhodilatatori și antiinflamatori inferior CSI/BADLA, sunt indicați pentru diminuarea simptomatologiei nocturne și în astmul indus de efort.

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.

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 și necesitatea introducerii sau a creșterii 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 reușesc să obțină un control, adăugarea unui BADLA la CSI ameliorează simptomele, funcția pulmonară și 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 lent și au un efect bronhodilatator mai scăzut. Sunt indicate la pacienții cu comorbidități cardiace coexistente și la care β_2 -mimeticele și 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.

• **Combinatii β_2 – agoniștii de scurtă durată + anticolinergicele cu durată scurtă de acțiune** într-un singur inhalator: ipratropium+terbutalina.

• **Metilxantine:** teofilina.

Prescrisă de peste 70 ani în astmul bronșic, în prezent a ieșit din preferințele clinicienilor datorită efectului bronhodilatator limitat și a efectelor secundare frecvente (cefalee, insomnie, agitație, greață, vărsături, anorexie sau tulburări de ritm care pot fi fatale). Deși în formatul actual al ghidului “GINA 2019” teofilinele și-au pierdut poziția inițială în tratamentul astmului, datorită costurilor reduse sau a preferinței bolnavului, teofilinele rămân totuși o soluție. Acestea pot fi administrate ca alte opțiuni în tratamentul de fond, fie în combinație cu CSI în treptele terapeutice 3-4.

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

Pentru treapta 5, în situația astmurilor cu eozinofilie crescută care nu răspund la omalizumab se poate recurge la 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 și 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 “sterge” după cca 1 an de imunoterapie, chiar la cei care au răspuns inițial 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 adecvată vârstei și cu minimum de medicație posibilă. **Ghidul “GINA 2019”** are o abordare progresivă, în trepte, cu ajustarea tratamentului pentru a promova o stare de sănătate ce definește noțiunea de AB controlat. Așadar:

- **TREAPTA TERAPEUTICĂ 1:** Se recomandă doze mici de *CSI-formoterol* la pacienții 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 opțiuni: *LTRA*, dar mai puțin eficiente decât *CSI*; Pentru astmul alergic sezonier, se începe administrarea de *CSI* cu oprirea 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 pacienții cu una sau mai multe exacerbări în ultimul an, sunt preferate doze mici de BDP/formoterol sau BUD/formoterol în regim de întreținere.

La pacienții adulți cu rinită și alergii la acarieni, cu exacerbări sub tratament cu *CSI*, se va lua în considerare adăugarea imunoterapiei sublinguale (SLIT), dacă FEV_1 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 opțiuni: Tiotropiu inhalator adjuvant pentru pacienții adulți cu istoric de exacerbări sau doze mari de *CSI/BADLA*; medicație de fond suplimentară, ex. *LTRA* sau teofilină cu eliberare prelungită;

- **TREAPTA TERAPEUTICĂ 5: *Tratamente adjuvante***

Tiotropiu inhalator cu pulbere fină la pacienți cu istoric de exacerbări, *anti-IgE (omalizumab)* pentru astm alergic sever și anti-IL5 (*mepolizumab sc sau reslizumab iv*) pentru astm eozinofilic sever.

Tratamentul diverselor fenotipuri astmatice (astmul sever fragil, astmul premenstrual, profesional, etc) necesită abordări și tratamente speciale, complex elaborate, care depășesc intenția noastră de a nu ne adresa specialiștilor, ci doar familiarizării studenților cu astmul comun, întâlnit în 80% din cazuri.

Intervenții non-farmacologice

Pentru a contribui la controlul simptomelor și la reducerea riscurilor, pe lângă medicația trebuie luate în considerare și alte terapii și strategii:

- *Consilierea pentru renunțarea la fumat:* la fiecare vizită, se va încuraja fumătorii să renunțe la fumat. Țigara electronică nu poate fi considerată un substituent celei clasice. Unica folosire a țigărilor-E are efecte mecanice respiratorii și inflamatorii mai proeminente la bolnavii cu astm. Acestea determină declinul mai rapid al funcțiilor pulmonare, cresc frecvența exacerbărilor și reduc controlul.

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

- *Astm profesional:* Toți pacienții cu debut al astmului la vârsta adultă vor fi întrebați asupra condițiilor profesionale, cu identificarea și eliminarea factorilor alergeni sensibilizanți din mediul profesional cât mai repede. Se va folosi în acest scop PEF-metria la domiciliu comparată cu valorile acesteia de la locul de muncă.

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

Monitorizare

Prezența 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 consacrat – Tabel 3) și a factorilor de risc, a tehnicii de inhalare și a aderenței. Întotdeauna, cu ocazia vizitei de control se vor cerceta dacă există sau nu reacții adverse post-medimentoase (disfonie – post-corticoterapie inhalatorie; tremor, tahicardie, agitație – post-medicație bronhodilatatorie).

Tratamentul crizei (vezi figura 3).

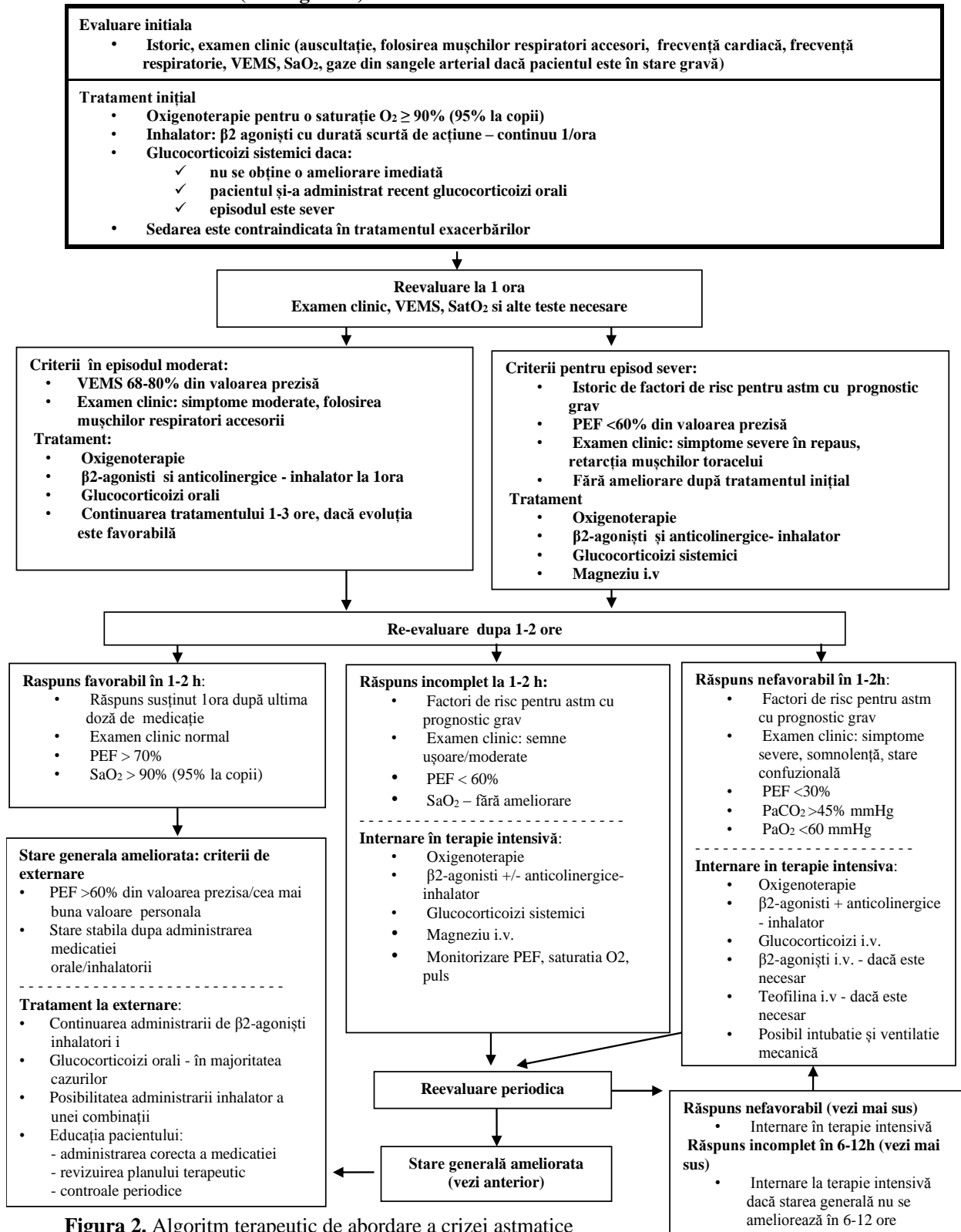


Figura 2. Algoritm terapeutic de abordare a crizei astmatice

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, soluții. 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

6. BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ȘI CORDUL PULMONAR CRONIC

Introducere

În prima parte a acestui capitol se va aborda bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), iar ulterior se va discuta cordul pulmonar cronic (CPC) privit ca o complicație a bolii obstructive cronice.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală tratabilă și prevenibilă, a devenit a 3-a cauză de mortalitate de pe glob. Această boală are la bază un anumit model de inflamație care depășește cu mult teritoriul respirator și, în tandem cu alți factori, precum tabagismul, sedentarismul și hipoxemia cronică, se însoțește de consecințe sistemice majore.

Definiție

BPOC este o afecțiune multifactorială caracterizată prin obstrucție cronică 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 mării fumători, care nu au astm, bronșiolita obliterantă sau bronșectazii.

Epidemiologie

În Europa: 44 milioane de pacienți sunt diagnosticați cu BPOC. În România se înregistrează 60 de decese la 100.000 de locuitori. BPOC afectează în special persoanele care au depășit vârsta de 40 ani. Un procent de 50-70% dintre bolnavii ce suferă de BPOC, la fel ca în cazul astmului, rămân nediagnosticsați în stadiile incipiente, deoarece acuzele bolnavilor sunt minore și atribuite eronat altor factori, motiv pentru care nu se prezintă la medic.

Factorii de risc dovediți în apariția BPOC:

Genetici: deficit de alfa1-antitripsină, polimorfisme genetice implicate în metabolismul oxidativ și balanța proteaze-antiproteaze, atopie, nivel înalt de IgE, hiperreactivitate 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, (c) poluare aeriană de exterior: pulberi organice și anorganice, particule extrafine (PM 2,5/10).

Alți factori: afectarea creșterii și a dezvoltării pulmonare (expunere la fum de țigară în perioada pre/postnatală crește riscul de a dezvolta BPOC); fumat pasiv; bronșite și pneumonii repetate înainte de vârsta de 2 ani se asociază cu un FEV₁ scăzut la vârsta de 36 ani.

Clinic

Simptomatologia apare în special la mării fumători (>20 PA; numărul de Pachete-An fumate: se calculează înmulțind numărul de pachete fumate pe zi cu numărul de ani de fumat).

Simptomele sunt mai intense noaptea și dimineața: tuse cu expectorație; dispnee; wheezing (nu întotdeauna perceptibil); dureri toracice (cauze: a. ”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 decondiționării etc;

Tusea și expectorația: constante, 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) configurarea 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 FEV₁. Percepută inițial în legătură cu efortul fizic (FEV₁ < 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;

Semnele fizice: Apar treptat, odată cu reducerea sub 50% a FEV₁. 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.
- Expir prelungit (uneori > 5 secunde) cu pensarea buzelor în expir (împiedică colabarea expiratorie a bronhiilor mici, prin creșterea presiunii expiratorii);
- Cianoza (reflectând hipoxemia, policitemia);
- Utilizarea musculaturii respiratorii accesorii;
- Zgomotul II cardiac este accentuat, dar deseori perceperea lui este camuflată din cauza hiperinflației; se mai poate constata hipertrofia ventriculului drept (semnul Harzer prezent);
- 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.

Există un spectru larg de fenotipuri clinice (peste 40), dintre care *pink puffer* și *blue bloaters* reprezintă două extremități cu caracteristici clinice, funcționale, imagistice și biologice mai mult sau mai puțin pregnante.

***Pink puffer* dispneizează, dar nu prezintă cianoză.** Au o creștere a ventilației alveolare, PaO₂ fiind aproape normală și PaCO₂ normal/scazută. Acest fenotip evoluează spre tipul I de insuficiență respiratorie. ***Blue bloaters* nu dispneizează, dar prezintă cianoză intensă.** Au o ventilație alveolară scăzută, PaO₂ fiind scăzută și PaCO₂ crescută. Acest fenotip evoluează spre CPC. Centrii respiratori în *Blue bloaters* sunt neresponsivi la creșterea CO₂, respirația rămânând dependentă de stimulul hipoxic pentru a menține efortul respirator. De aceea, administrarea O₂ trebuie făcută cu grijă.

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

- 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)
- Sindrom de apnee obstructivă în somn;
- Sindrom metabolic și Diabet Zaharat tip 2, în cazul pacienților cu obezitate;
- Disfuncții nutriționale: aproximativ 30% din pacienți prezintă scădere ponderală;
- Disfuncții sexuale: scăderea libidoului, impotență.

Clasificarea severității, se face luând în calcul (Figura 3):

- a) Criteriul funcțional clasic: valoarea **FEV₁**
- b) Scorul simptomatic: **dispneea** pe scala mMRC sau scorul CAT
- c) Riscul viitor, dedus din **frecvența exacerbărilor**

mMRC (Modified Medical Research Council): *Gradul 0:* dispnee la eforturi fizice intense. *Gradul 1:* dispnee la mers rapid. *Gradul 2:* mers mai lent decât persoanele de aceeași vârstă datorită dispneei sau necesitatea de a se opri la urcarea unui etaj. *Gradul 3:* obligat să se oprească la mai puțin de 100m mers în ritm propriu. *Gradul 4:* dispnee prea marcată pentru a putea părăsi casa, sau când se efectuează activități curente ca spălatul sau îmbrăcatul.

CAT (COPD assessment test) este un chestionar ce conține 8 întrebări ce acoperă domenii diferite din clinica BPOC precum: simptomatologia, statusul mental, statusul funcțional, gradul de oboseală, gradul de limitare a activităților, iminența exacerbărilor etc.

Un punctaj < 10 ne asigură despre o situație bună, incipientă; intervalul între 10-20 este apanjul formelor moderate, iar > 20 orientează spre formele severe.

Fiziopatologie

Mecanismele fiziopatologice creează un cadru în care fenomenele *inflamatorii*, *dezechilibrul balanței proteaze-antiproteaze* și al *balanței oxidanți anti-oxidanți* interferează complex.

Emfizemul și bronșita cronică sunt principalii factori în constituirea BPOC, alterând în grade diferite și neuniform teritoriul pulmonar. Emfizemul este definit morfo-patologic, prin distensia permanentă a spațiilor aeriene distale, cu distrugerea acinului pulmonar și fără fibroză reactivă. Bronșita cronică este descrisă inițial ca o entitate clinică, definită prin tuse productivă zilnică, cu o durată de minim 3 luni, cel puțin 2 ani consecutivi (în lipsa altor entități capabile de a oferi o simptomatologie asemănătoare – bronșectaziile, fibroza chistică, etc). Prin distrucția patului alveolar, a inflamației cronice, a edemului, a hipersecreției de mucus și a fibrozei, se alterează în special căile respiratorii periferice, dar și cele centrale. Sunt de asemenea afectate parenchimul și vasculația pulmonară.

Din punct de vedere funcțional, procesul patologic se poate descrie cronologic astfel: limitarea fluxului aeric canalicular determină apariția hiperinflației (prin creșterea volumului de aer rezidual-„captiv”) cu alterarea schimburilor de gaze la nivel alveolar, iar aceste modificări duc, în final, la apariția suferinței cardiace.

Debutând pulmonar, dar devenind sistemică în evoluție, BPOC se va însoți de disfuncția musculaturii scheletice (prezentă până la 40% la bolnavii cu formă severă), care va afecta toleranța la efort și va crește riscul cardio-vascular precum și cașexie, osteoporoză, etc.

Explorări funcționale:

Spirometria și curba flux-volum certifică disfuncția ventilatorie obstructivă după inhalarea de bronhodilatator cu β₂-agoniști. Astfel, dacă FEV₁ < 80% (uneori cu valori normale în fazele incipiente), iar FEV₁/FVC < 0,7 din valoarea prezisă și test bronhodilatator negativ (ameliorare a FEV₁ mai mică de 12% din valoarea teoretică sau mai puțin de 200 ml) ± semne de hiperinflație se poate certifica BPOC.

Difuziunea monoxidului de carbon (difuse lung CO - DL_{CO}) apreciază gradul de afectare emfizematoasă; De obicei, valorile sunt scăzute în BPOC (< 80%), dar pot fi și normale.

Testul de mers 6 minute, (6 minutes walking test-6MWT) măsoară distanța parcursă de pacient în 6 minute. La începutul și la finalul testului se evaluează câțiva parametri: SaO₂, FC și se apreciază dispneea după scala Borg.

Laborator

Gazele sanguine sunt de utilitate clinică în cazurile de BPOC severă, atunci când determinările PaO₂ + PaCO₂ indică grade diferite de scădere. Răspunsul metabolic compensator la hipercapnia cronică este reprezentat de creșterea valorii bicarbonatului venos.

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

Eozinofilia sanguină reprezintă un marker seric al riscului de exacerbare la pacienții cu antecedente de exacerbări și poate preconiza efectele terapiei cu corticosteroizi inhalatori.

EKG: semne de hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă (→ CPC).

Radiologie – imagistică toracică

Radiografia standard/convențională nu este o investigație sensibilă pentru diagnosticul de BPOC în stadii incipiente. Utilitatea ei însă este demonstrată în diagnosticul diferențial. Radiografia oferă următoarele date: a) stadii inițiale: aspect normal; b) stadii avansate: hiperinflație; reducerea desenului vascular în teritoriile periferice; coborârea (aplatizarea) diafragmului; mărirea proiecției cordului și a ariei cardiace; mărirea spațiului retrosternal; creșterea diametrului arterei pulmonare (vezi figura 1).

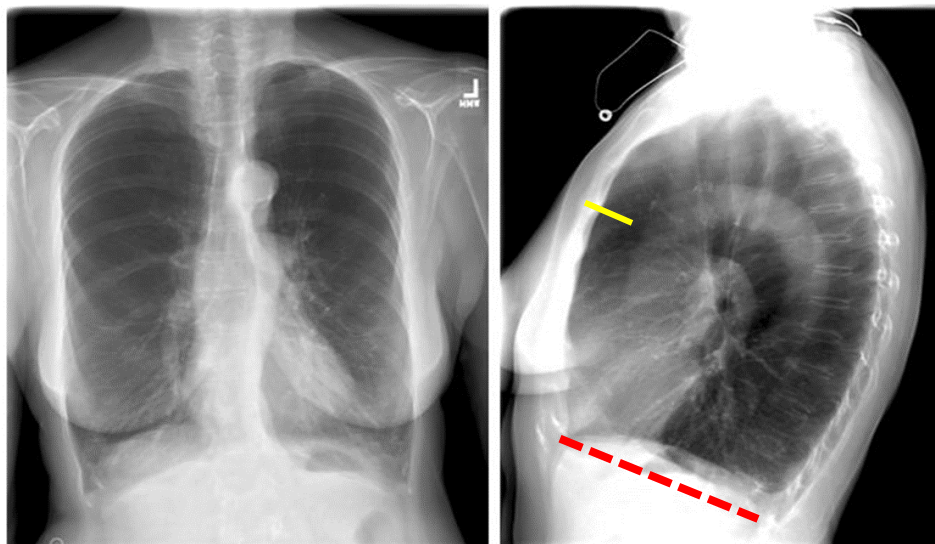


Figura 1. Radiografie standard (PA și profil) BPOC fenotip emfizematos.

A: Radiografie torace, incidență PA, cu evidențierea aplatizării diafragmelor. **B:** Radiografie de torace, incidență de profil, cu hipertransparență retrosternală accentuată și creșterea spațiului retrosternal (linie galbenă). Ambele unghiuri costofrenice sunt obtuze iar hemidiafragmele sunt aplatizate (linie roșie punctată).

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) nu este o investigație de rutină. Modificarea principală evidențiată este **EMFIZEMUL**, care poate fi de tip centroacinar (zone superioare) și panacinar (zone inferioare) – Figura 2. Acesta este evidențiat prin prezența bulelor, a zonelor cu densitate redusă și diminuarea desenului vascular.

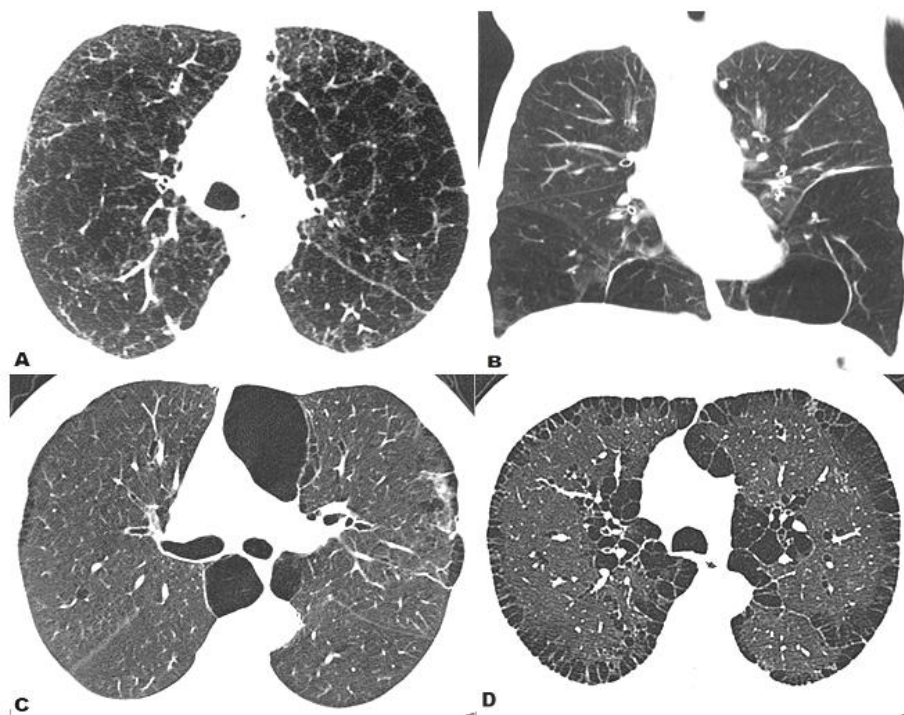


Figura 2. BPOC aspect HRCT: secțiuni axiale și coronală, cu distribuția anatomică a emfizemului: A: emfizem centrilobular, B: emfizem panlobular, C: emfizem bulos subpleural, D: emfizem paraseptal

Diagnosticul pozitiv

Presupune combinarea prezenței factorilor de risc, a vârstei > 35-40 ani, cu elemente clinice (tuse, dispnee, scăderea capacității de efort) și certificarea spirometrică a unei obstrucții ireversibile sau parțial reversibilă după administrarea de β_2 -agoniști inhalatori ($FEV_1 < 80\%$ din valoarea prezisă și $FEV_1/CVF < 70\%$ din valoarea prezisă).

Diagnosticul diferențial

-*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 bronșectatică* se manifestă prin spută purulentă abundentă și raluri bronșice localizate. Investigația CT este edificatoare. BPOC în stadiul IV (clasă de risc D) este complicat în 30-50% din cazuri 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 „in velcro”, însoțite deseori de hipocratism digital. Aspectul CT caracteristic este cel de „fagure de miere”, „geam mat”, fibro-reticulație cu bronșectazii de tracțiune, etc.

-*Bronșiolita obliterantă* intră în discuție în cazul pacienților ce suferă de artrită reumatoidă sau sunt transplantați. Investigația CT este cea care va clarifica în fine situația

-*Insuficiența cardiacă NYHA IV* este confirmată prin lipsa obstrucției la nivel pulmonar, aspectul radiografic caracteristic și prezența ralurilor crepitante la nivel bazal, bilateral.

Mare atenție trebuie acordată situației în care BPOC a ajuns în faza de *CPC decompensat*.

Diagnosticul diferențial *per primam* trebuie făcut cu astmul bronșic (Tabelele 1 și 2).

Tabelul 1. Diagnosticul diferențial BPOC - astm: anamnestice și clinice

	ASTM	BPOC
Debut inițial	Predominant în copilărie	La maturitate
Dispnee	Paroxistică; reversibilă sub tratament	Progresivă, puțin reversibilă
Tuse	De obicei în criză	Frecventă, prelungită, cronică
Expectorație	±	De obicei cronică
Cianoză	rare	Frecventă, în evoluție
Simptome nocturne	Relativ comune	Rare, neobișnuit
CPC	±	++
Efectul tratamentului cu CSI	Eficient	±
Evoluție	În episoade,	Progresivă
Prognostic	Bun; control > 80% cazuri	Stagnarea sau încetinirea degradării

Tabelul 2. Teste pentru diagnosticul diferențial astm bronșic vs. BPOC

Teste diagnostice	ASTM	BPOC
Reversibilitate la bronhodilatatoare cu glucocorticoizi	De obicei prezentă	De obicei absentă
Volume pulmonare VR, CPT	Normale/scăzute dacă sunt reversibile	Crescute, de obicei ireversibile
Capacitatea de difuziune	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	Eozinofile	Neutrofile
Oxid nitric expirat	Crescut	De obicei normal

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 bronhodilație, și se pot remarca alte însușiri ale astmului bronșic precum nivelul crescut de eozinofile în spută sau creșterea oxidului nitric în aerul expirat. Diagnosticul poate fi stabilit dacă la un pacient cu BPOC întâlnim 2 criterii majore sau 1 criteriu major + 2 minore.

Criterii majore: Test bronhodilatator intens pozitiv (creșterea $FEV_1 \geq 15\%$ și ≥ 400 ml); eozinofilie în spută; istoric de astm (înainte de 40 ani). **Criterii minore:** Test bronhodilatator pozitiv (creștere a $FEV_1 \geq 12\%$ și ≥ 200 ml); istoric de atopie; IgE crescute.

Tratament

Tratamentul farmacologic și non-farmacologic trebuie *individualizat* și ghidat de o multitudine de factori: severitatea simptomelor, riscul exacerbărilor, comorbiditățile, nivelul economic, răspunsul la tratament sau capacitatea de a utiliza diferite tipuri de inhalatoare etc.

Obiectivele tratamentului în BPOC țintesc impactul afecțiunii asupra vieții bolnavului atât pe termen scurt cât și pe termen lung.

Reducerea simptomatologiei este vizată pe termen scurt cu: ameliorarea simptomelor; creșterea capacității de efort; îmbunătățirea stării de sănătate.

Obiectivul pe termen lung este reducerea riscului: ameliorarea funcției respiratorii și reducerea vitezei de declin; prevenirea și tratamentul exacerbărilor; reducerea mortalității.

Componentele tratamentului BPOC sunt

- (I) Reducerea factorilor de risc
- (II) Managementul BPOC stabil
 - a) Educația pacientului
 - b) Tratament farmacologic, incluzând și oxigenoterapia de lungă durată
 - c) Tratament non-farmacologic: reabilitarea pulmonară, chirurgia de rezecție a volumelor pulmonare, transplantul pulmonar.
- (III) Managementul exacerbărilor
- (IV) Managementul complex al stadiilor severe

(I) Reducerea factorilor de risc

Identificarea și reducerea expunerii la factorii de risc sunt etape importante, în prevenție și tratament. Renunțarea la fumat are un impact marcant asupra declinului funcției pulmonare fiind capabilă de a modifica “istoria naturală” a BPOC fiind cu atât mai eficientă cu cât se produce mai devreme. Astfel, consilierea asociată sau nu cu terapia farmacologică specifică (substituția nicotinică, vareniclină, bupropion) reprezintă “sfatul minimal” (programul celor 5 pași). Alți factori vizează reducerea sau evitarea poluării aeriene de interior, rezultată din arderea biomasei pentru încălzit, precum și eliminarea sau reducerea expunerii la locul de muncă. *Vaccinarea antigripală* și cea antipneumococică, reprezintă intervențiile specifice și eficiente de prevenție indiferent de stadiul bolii pentru exacerbările BPOC (EBA).

(II) Managementul BPOC stabil

a) Educarea pacientului

Instruirea pacientului este o componentă esențială în desfășurarea unui tratament eficient. Ea va trebui să includă elemente referitoare la recunoașterea exacerbărilor, a modificărilor cronice fizice și psihologice generate de boală, a factorilor de risc, la self-management și la înțelegerea importanței aderenței la tratamentul prescris.

În practica clinică, rata de aderență este relativ mică, de aproximativ 10 – 40%. Un număr surprinzător de mare (31%) dintre pacienți, ca și în astmul bronșic, declară că decid în mod intenționat să oprească medicația dacă se simt bine. “*Aderența 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 obstrucție (FEV₁) cât și simptome și frecvența exacerbărilor (Figura 3). Clasificarea în funcție de FEV₁ apreciază gradul obstrucției bronșice și are valoare diagnostică, prognostică și de monitorizare a evoluției. Cum prin definiție FEV₁ scade ireversibil, strategia actuală GOLD recomandă alegerea

tratamentului farmacologic doar în funcție de gradul simptomelor și riscul de exacerbare; tratamentul farmacologic vizează ameliorarea simptomatologiei, reducerea frecvenței și a severității exacerbărilor, creșterea toleranței la efort etc.

INSTRUMENT DE EVALUARE

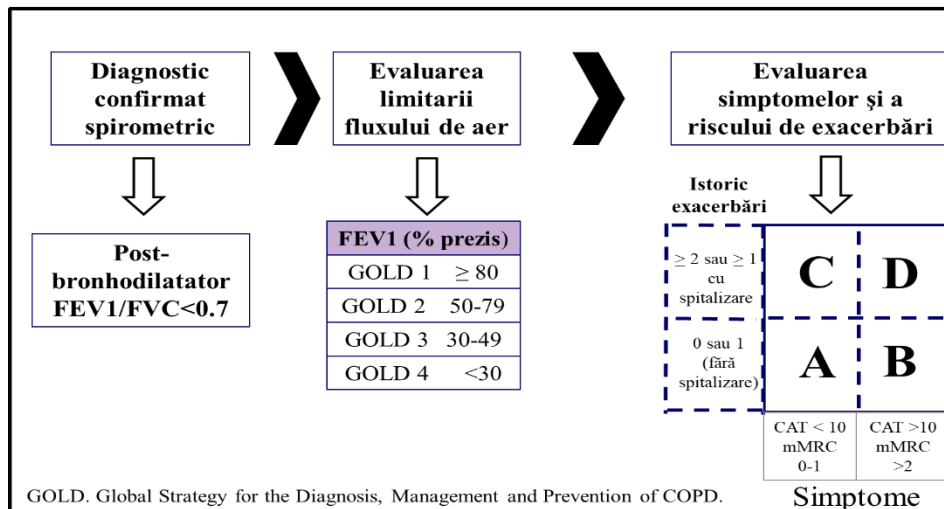


Figura 3. Instrument de evaluare în funcție de simptomatologie și riscul de exacerbare

Bronhodilatatoarele reprezintă tratamentul de fond al acestei afecțiuni. Acestea reduc dispneea/hiperinflația și cresc capacitatea de efort. Cele mai folosite bronhodilatatoare se împart în 3 clase: β 2-agoniștii adrenergici (de lungă/scurtă durată), anticolinergicele (de lungă/scurtă durată) și methylxantinele (Teofilinele).

- β 2 agonistii de scurtă durată (BADSA) cu efect rapid instalat și cu acțiune pe o durată de 2-3 ore (ex. Salbutamol). Utilizate inhalator la nevoie sau profilactic (înainte de a efectua efort).
- β 2 agonistii de lungă durată (BADLA) “adeverata 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 agonistii 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.
- Methylxantinele (Teofilinele) sunt bronhodilatatoare mai slabe comparativ cu cel menționate anterior; impun precauții la folosire, având un prag scăzut pentru apariția efectelor secundare.

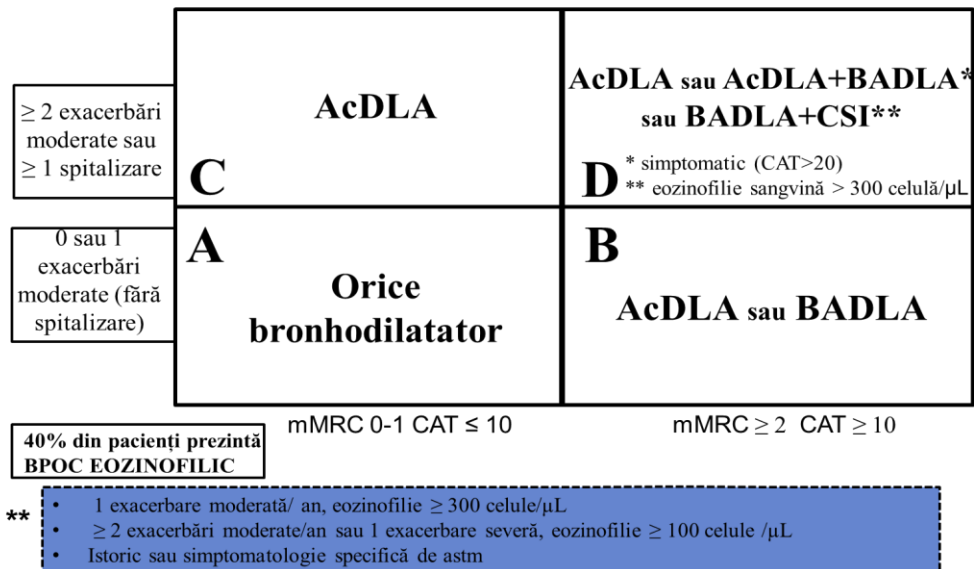
În stadiul I al bolii se vor folosi la nevoie **bronhodilatatoarele de scurtă sau lungă durată în funcție de gradul dispneei**. În stadiile următoare, bronhodilatatoarele de lungă durată, în mono terapie sau în diverse asocieri. Asocierea unui al doilea bronhodilatator cu mecanism diferit de acțiune poate îmbunătăți efectul bronhodilatator cât și cel clinic. Astfel, pacienții aflați pe tratament cu un bronhodilatator și cu dispnee persistentă, li se vor adăuga încă un bronhodilatator (*escaladarea* tratamentului). **Combi-națiile de bronhodilatatoare** de tip BADSA/AcDSA sau BADLA/AcDLA cresc gradul de bronhodilatare și reduc riscul de exacerbare. **Tripla terapie** BADLA+AcDLA+CSI, se adresează categoriei de risc D pentru bolnavii cu un nivel crescut al eozinofilelor sanguine >300 celule/ μ L și cu exacerbări repetate.

Corticosteroizii inhalatori (CSI) nu afectează limitarea progresivă a fluxului aerian bronșic, dar reduc frecvența apariției EBA, și ca atare vor ameliora calitatea vieții. CSI se recomandă a se asocia când declinul funcțional este avansat ($FEV_1 < 50\%$) și la pacienții cu ACO, eozinofilia sau

cu EBA. Se vor administra numai în asociere cu bronhodilatatoarele de lungă durată, și în doze ce depășesc echivalentul a 1000 micrograme beclometazonă de 2 ori/zi, sub forma combinațiilor în uz: salmeterol/fluticazonă sau formoterol/bedesonidă.

Efectele secundare ale CSI sunt reprezentate de candidoza orală, disfonie și apariția echimozelor; Totodată, riscul de a dezvolta pneumonie crește semnificativ. Corticoizii orali se pot folosi doar în tratamentul EBA, în rest nu aduc vreun beneficiu, din contră, pot avea efecte sistemice adverse semnificative.

TRATAMENT FARMACOLOGIC INIȚIAL



GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2019. Disponibil la: <http://goldcopd.org>

Figura 4. Managementul BPOC stabil; terapia farmacologica; GOLD 2019

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:

- PaO₂ ≤ 55 mmHg sau SaO₂ ≤ 88%, cu sau fără hipercapnie;
- PaO₂ ≤ 60 mmHg sau SaO₂ ≤ 88% și semne de hipertensiune pulmonară, policitemie (hematocrit > 55%) sau insuficiență cardiacă.

Odată determinată concentrația gazelor sanguine în repaus, și verificarea corespondenței PaO₂-SaO₂ se instituie OLD. 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.

Antibiototerapia: Macrolidele.

Au fost efectuate studii care au demonstrat că administrarea de macrolide în cantitate de 250-500 mg/zi în regim 7/3 reduc exacerbările în BPOC. Azitromicina și eritromicina, sunt folosite și pentru proprietățile antiinflamatorii și imunomodulante. Pacienții cu BPOC sunt frecvent colonizați cu potențiali patogeni, iar alegerea antibioticului trebuie să fie bazată pe antibiogramă și pe starea clinică a pacientului.

Alte medicații. Pacienții care expectorează sputa vâscoasă și înregistrează EBA repetate pot beneficia de mucolitice (erdosteină, carbocisteină) și inhibitori de fosfodiesterază-4 (roflumilast).

c) Tratamentul non-farmacologic

Reabilitarea pulmonară se inițiază încă din stadiul 2 (GOLD B) și este înglobată în tratamentul standard. Fundamentul reabilitării este reprezentat de însușirea tehnicilor de respirație diafragmatică și cu buzele strânse ("pursed-lipped breathing"). Acesta cuprinde antrenamentul fizic (exerciții de anduranță și de forță), programe de educație, intervenție nutrițională, terapie psihologică și dezvoltarea 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 învățate în spital.

Chirurgia de rezecție a volumelor pulmonare și tehnici bronhoscopice, pot conferi o mai bună calitate a vieții. Se practică intervenții video-asistate de reducere a volumelor pulmonare la pacienții cu emfizem masiv localizat în lobii superiori, se pot implanta valve uni-direcționale pe cale endoscopică pentru reducerea hiperinflației etc.

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).

(III) 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). Infecțiile viro-bacteriene de tract respirator, poluarea aerică, pneumoniile, tromboembolismul pulmonar, pneumotoracele, utilizarea inadecvată a sedativelor sau a beta-blocanților, insuficiența cardiacă, sau aritmiile sunt factori importanți la constituirea EBA.

Criteriile de spitalizare în secțiile de terapie intensivă: cu indicație absolută în prezența: tahipnee ($> 30/\text{min}$) sau Bradipnee ($< 14/\text{min}$) asociate cu hipoxemie ($PaO_2 < 55\% \text{ mmHg}$) sau hipercapnie ($PaCO_2 > 45\%$) și acidoză respiratorie ($pH < 7.35$); respirație paradoxală abdominală, utilizarea musculaturii respiratorii accesorii, tahicardie ($> 110/\text{min}$), instabilitate hemodinamică, aritmii, insuficiență cardiacă NYHA III/IV sau tulburări de conștiență.

Se va administra oxigeno-terapie cu debit mare (până la $60\text{L}/\text{min}$) pentru a menține o $SaO_2 > 90\%$. Concomitent se va trece la administrarea de bronhodilatatoare BADSA ± ACDSA ± CSI, glucocorticoizi sistemici și antibioterapie conform ABG.

Ventilația non-invazivă este metoda de elecție în tratarea bolnavilor care prezintă insuficiență respiratorie acută cu hipercapnie din cadrul EBA care nu răspund la tratament medicamentos. VNI îmbunătățește schimbul de gaze, scade necesitatea de intubare ușurând încărcarea mușchilor respiratori, îmbunătățește supraviețuirea și scade durata de spitalizare.

(IV) Managementul complex al stadiilor severe

Practicarea strategiilor de conservare a energiei și self-managementul sunt indispensabile.

Comorbiditățile și manifestările sistemice pot influența mortalitatea și spitalizările, iar existența lor trebuie investigată de rutină; atunci când sunt depistate, se va institui tratamentul specific conform standardelor uzuale, indiferent de prezența BPOC.

Evoluție și prognostic

Evoluția severității în BPOC este determinată de gradul dispneei, amploarea sindromului obstructiv, hipoxemia și suprainfecția cu bacterii rezistente. Prezența simptomelor matinale se asociază cu risc mai mare de apariție a exacerbărilor, și cu diminuarea activității fizice zilnice.

Factori care pot influența favorabil prognosticul BPOC: sistarea fumatului cât și a expunerii la fumat pasiv, medicația (bronhodilatatoare, antiinflamatoare, antioxidanți), oxigenoterapia de lungă durată (OLD) și participarea la programe de reabilitare pulmonară.

Factori care agravează prognosticul BPOC: FEV₁ mult scăzut (< 30%); prezența insuficienței respiratorii, HTP și insuficiența cordului drept, EBA frecvente.

Complicații: EBA, neoplazie pulmonară, pneumotorace, hipertensiune pulmonară și insuficiența cordului drept finalizată în CPC, tulburări de somn, poliglobulia, accidentele tromboembolice pulmonare.

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 – FEV₁, D = dispnoea – apreciată prin scala mMRC, E = exercise, estimat prin distanța parcursă la testul de mers timp de 6 minute). 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.

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 acțiune cu prevenirea și identificarea precoce al EBA. Evaluarea tehnicii inhalatorii trebuie apreciată la fiecare vizită.

Introducere în partea a II-a a capitolului. Definiție

Peste 70% din cazurile de CPC sunt cauzate de BPOC, astm și bronșiectazii, astfel, în continuare se va trata abordarea acestei probleme frecvent întâlnite în practica pneumologică.

Cordul pulmonar cronic (CPC) apare în cadrul unor boli care afectează funcția și/sau structura plămânilor, fiind definit prin hipertrofia și dilatarea ventriculului drept, datorită hipertensiunii pulmonare (HTP). Excepție fac situațiile 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). Acesta este un fenomen adaptativ față de creșterea cronică a presiunii în artera pulmonară, care se instalează lent. O presiune medie în artera pulmonară (PAPm) mai mare de 25 mmHg în repaus sau peste 30 mmHg la efort definește HTP.

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. OMS estimează că 14% din bolnavii cu BPOC prezintă HTP secundară.

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 *boli neuromusculare, afecțiuni 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.

Cauzele și mecanismele generatoare de HTP sunt foarte variate. Din punct de vedere al clasificării hipertensiunii arteriale pulmonare (Dana Point 2013), aceasta se împarte în cinci grupe. De interes în cadrul acestui capitol este **Grupul 3** unde *Hipertensiunea pulmonară este datorată afecțiunilor pulmonare și/sau hipoxiei* (Tabel 3).

Tabel 3. Boli asociate cu cordul pulmonar cronic

<p>3. Hipertensiune pulmonară datorată afecțiunilor pulmonare și/sau hipoxiei</p> <p>3.1 Boala pulmonară cronică obstructivă</p> <p>3.2 Boală pulmonară interstițială</p> <p>3.3 Alte boli pulmonare cu afectare mixtă restrictivă și obstructivă</p> <p>3.4 Tulburări ale respirației în relație cu somnul</p> <p>3.5 Disfuncții cu hipoventilație alveolară</p> <p>3.6 Expunere cronică la condiții de mare altitudine</p> <p>3.7 Anomalii de dezvoltare</p>

Fiziopatologie

Cordul pulmonar cronic se constituie printr-o varietate de mecanisme care alterează hemodinamica pulmonară și funcția ventriculului drept.

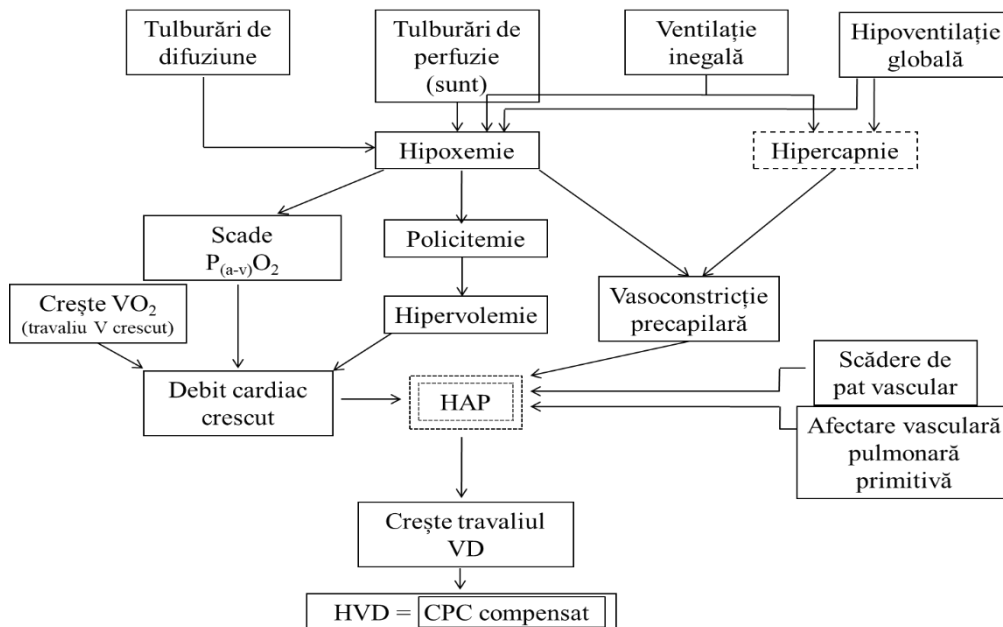


Figura 5. Mecanismele de constituire a anomaliilor schimburilor gazoase (Tudor Sbenghe).

Vasoconstricția pulmonară hipoxică, inflamația cronică din peretele arterial pulmonar și reducerea anatomică a patului vascular pulmonar sunt principalele mecanisme prin care se produce creșterea cronică a presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare.

Un mecanism patogenetic hipertensiv important în bolile pulmonare obstructive cronice, deformările toracice, bolile neuromusculare și bolile pulmonare interstițiale este hipoxia alveolară care induce o vasoconstricție și hipertrofia mediei în arterele pulmonare terminale. Nivelul HTP se corelează în special cu gradul hipoxiei și al afectării pulmonare.

În regiunile hipoxice pulmonare, apare ca mecanism homeostatic vasoconstricția locală pulmonară, care reduce fluxul sanguin în regiunile hipoventilate, determinând șuntarea către regiunile cu ventilație adecvată. Hipoxia alveolară acută determină răspuns presor direct pe celulele musculare netede arteriolare (efect rapid și reversibil la normalizarea SaO_2), în timp ce hipoxia cronică activează factori de transcriere genică și induce eliberarea de mediatori (prostaglandine, bradikinina, tromboxani, factori de creștere celulară) stimulând proliferarea celulelor musculare netede. Fenomenele inflamatorii cronice din peretele arterial și hipoxia cronică agravează disfuncția endotelială cu vasoconstricție persistentă. În bolile obstructive, inflamația joacă un rol important în creșterea rezistenței vasculare pulmonare. În cursul infecțiilor intercurrente, PAP se agravează cu decompensarea cordului drept.

În emfizem și în bolile interstițiale pulmonare patul vascular pulmonar se reduce, dar nu este suficient pentru a determina HTP. Totuși, reducerea patului vascular pulmonar în combinație cu hipoxia și inflamația, poate genera HTP. Hipertrofia de ventricul drept este consecința presiunii ridicate cronice, iar în stadii mai avansate, secundar agravării HTP, apar semne și simptome de insuficiență ventriculară dreaptă.

Manifestări clinice

Tabloul clinic cuprinde simptome și semne ale: - Bolii pulmonare de bază (mai rar extrapulmonare) generatoare de HTP; - Sindromul de HTP; - Modificări cardiace cu sau fără semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

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 și a durerilor precordiale poate sugera prezența HTP. Dispneea este simptomul cel mai frecvent. Sincopa, de obicei la efort, reflectă incapacitatea VD de a crește debitul, din cauza rezistenței 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 condiții de anatomie vasculară normală, a unui VD dilatat și hipertrofiat). Hemoptizia poate apărea în urma unei efort de tuse datorită rupturii pereților arteriolelor și al capilarelor pulmonare dilatate, indiferent de etiologia HTP cronice. Tusea uscată și disfonia prin compresia nervului laringeu de către artera pulmonară dilatată pot fi prezente. Totuși 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. Insuficiența cardiacă dreaptă reprezintă elementul central. Sunt prezente semne de congestie venoasă sistemică: hepatomegalie cu reflux hepatojugular, jugulare turgescențe, edeme periferice, ascită. Extremitățile sunt calde, datorită vasodilatației periferice, cauzate de hipercapnie.

La examenul clinic se decelează semne de hipertrofie și dilatație a VD: pulsații parasternale stângi sau subxifoidiene, accentuarea zgomotului II în focarul pulmonarei, eventual cu dedublare inspiratorie, suflu diastolic de insuficiență pulmonară (suflu Graham-Steel) sau suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană funcțională.

Ritmul cardiac este sinusal și tahicardic; pot apărea extrasistole și tahiaritmii supraventriculare în prezența insuficienței respiratorii.

În faza de decompensare cardiacă dispneea se accentuează, se instalează staza în marea circulație, extremitățile devin cianotice și reci prin reducerea fluxului sanguin periferic sau prin hipoxemie și apare galopul xifoidian. În formele decompensate grav se poate instala anasarca.

Explorări paraclinice

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 și arterele hilare) în contrast cu atenuarea vascularizației periferice, cu aspect de oligohemie periferică sau rețezare a vaselor distale în HTP severă. În porțiune superioară arcul mijlociu cardiac stâng poate fi bombat, datorită dilatației trunchiului arterei pulmonare. Prezența CPC la pacienții cu BPOC a fost asociată cu un diametru > 18 mm al arterei pulmonare dreapta descendente.

b) *Modificări ale cordului:* În incidență postero-anterioară cordul poate să apară global mărit prin hipertrofia și dilatația cordului drept care depășește marginea stângă a siluetei cardiace, cu bombarea arcului inferior drept. În incidență laterală silueta cardiacă este deplasată anterior cu ocuparea spațiului clar retrosternal.

c) *Modificări ale parenchimului pulmonar:* În BPOC (cea mai frecventă etiologie a CPC) se decelează hiperinflație pulmonară, bule de emfizem, opacități reticulare și/sau desen pulmonar accentuat; Pentru bolile intestițiale difuze sau granulomatoase sunt caracteristice imaginile reticulonodulare sau reticulare difuze, predominant perihilar sau în câmpurile inferioare; opacități lineare dispuse bilateral bazal; plămân “în figure de miere”.

Electrocardiograma. Diagnosticul de CPC poate fi considerat precizat (specificitate aproape 100%) în prezența semnelor ECG ale suprasolicitării de presiune a cordului drept (HVD și HAD).

HVD este manifestată ECG doar în stadiile avansate, atunci când vectorii electrici ai VD depășesc în mărime pe cei ai VS. Absența modificărilor specifice afectării cordului drept nu exclude prezența CPC, aspectul ECG poate rămâne normal până în stadiile avansate de boală.

Aritmiile ventriculare complexe sau tahiaritmiile supraventriculare sunt consecința modificărilor gazelor sanguine, a hipopotasemiei sau a supradozajelor medicamentoase (digitalice, teofiline, simpatomimetice).

Modificările electrocardiografice în cordul pulmonar cronic:

Criterii ECG pentru CPC cu BPOC: Unde P izoelectrice în D_I sau deviația la dreapta a axului; Aspect de P pulmonar (creșterea amplitudinii unde P în D_{II}D_{III}AVF); Tendința la deviere a AQRS; Raport R/S în V₆ ≤ 1; Microvoltaj QRS (amplitudine QRS în derivații standard și unipolare ale membrelor sub 15 mm); BRD incomplet, rareori complet; Aspect S₁Q₃ sau S₁S₂S₃; Raport R/S în V₁ ≥ 1; Unde Q mari sau aspect QS în derivațiile inferioare sau precordiale mijlocii, sugerând IM cicatrizat.

Primele 7 criterii sunt sugestive, dar nespecifice; ultimele 3 sunt mai caracteristice pentru CPC în BPOC.

Ecocardiografia apreciază structura, funcția sistolică și diastolică a VD, dimensiunile camerale, poate confirmă și grada severitatea HTP, evidențiază patologia cardiacă stângă generatoare de HTP (infirmând astfel diagnosticul de CPC). Creșterea diametrul transversal

>22-23 mm sugerează dilatarea VD, iar o valoare > 6 mm certifică hipertrofia VD. Mișcarea 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. Măsurarea excursiei valvei tricuspide ca indice de contractilitate a VD, este bine corelată cu FE a VD. În modul *doppler* se permite determinarea PAP sistolice, prin analiza jetului de regurgitare tricuspidiană.

Tomografia computerizată (CT) investighează bolile pulmonare interstițiale și suspiciunea de TEP. CT cu administrare de substanță de contrast poate evidenția cavitați cardiace drepte dilatate sau lărgirea arterei pulmonare și vizualizarea trombilor până în arterele subsegmentare.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) furnizează date anatomice cât și funcționale ale VD (masă, gosime, volum, FE%) precum și date privind vascularizația pulmonară. Are o specificitate de 98% în detectarea TEP.

Cateterismul arterei pulmonare măsoară direct presiunea din artera pulmonară și parametrii hemodinamici pulmonari (rezistența vasculară pulmonară, presiunea în capilarul pulmonar, debitul cardiac, etc), reprezintă standardul de aur. Cateterismul drept poate confirma prezența HTP și cuantificarea acesteia (PAPm > 25 mmHg în repaus sau > 30 mmHg la efort).

Angiografia pulmonară cu substanță de contrast poate furniza indicații de tratament endovascular la pacienții cu HTP determinată de TEP cronic.

Diagnostic

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 sau a cateterismului arterei pulmonare, semnele de hipertrofie/dilatație ale cordului drept și eventual ale arterelor pulmonare lărgite în hil, confirmă suspiciunea.

Evoluție. Prognostic

În cadrul bolilor pulmonare cronice, dezvoltarea CPC reprezintă un factor de prognostic rezervat, motralitatea secundară CPC fiind ridicată. Deși acești pacienți prezintă valori ușor-moderat crescute ale PAP, nu este clar dacă HTP reprezintă un marker subiacent al severității bolii sau cauza mortalității.

Evoluția CPC în cadrul BPOC este influențată de o serie de factori ca: ritmul de degradare a FEV₁, tipul de BPOC, de frecvența și gravitatea exacerbărilor. Prognosticul se înrăutățește în momentul apariției insuficienței ventriculare drepte (IVD), mortalitatea la 5 ani după prima decompensare cardiacă dreaptă în CPC din BPOC fiind de aproximativ 40%. Funcția cordului drept poate fi îmbunătățită semnificativ prin oxigenoterapie.

Mortalitatea bolnavilor cu PAP crescută este mai mare comparativ cu pacienții care prezintă valori normale ale PAP. Un risc crescut pentru exacerbări frecvente și severe prezintă pacienții cu BPOC cu o creștere modestă a PAPm (> 18 mmHg).

Tulburările de ritm de tipul fibrilației sau a flutterului atrial cu AV rapidă, se întâlnesc frecvent și sunt rezistente la tratamentul antiaritmie. Acestea pot induce sau agrava IVD.

Pentru pacienții cu boală pulmonară interstițială din cadrul fibrozei pulmonare idiopatice, a sarcoidozei și a sclerozei sistemice, CPC este un predictor al mortalității. Întrucât nu mai sunt prezenți factori de reversibilitate a HTP, insuficiența cardiacă dreaptă odată instalată este refractară la tratament.

Tratament

Terapia pacienților cu CPC țintește în primul rând patologia cauzatoare de HTP (pulmonară sau extrapulmonară), la care se adaugă tratamentul de reducere a HTP pentru prevenirea instalării insuficienței cardiace drepte. Măsurile generale cuprind: abandonarea funatului, reducerea excesului ponderal, regim alimentar hiposodat, profilaxia infecțiilor.

Tratamentul bolii de bază cauzatoare de HTP vizează în special entitățile etiologice care prezintă un grad de reversibilitate. În cazul BPOC tratamentul corect reprezintă profilaxia CPC și împiedicarea agravării acesteia, prin combaterea episoadelor de exacerbare și a disfuncției ventilatorii obstructive. La pacienții cu BPOC, tulburările respiratorii din timpul somnului sunt frecvente și pot contribui la hipoxemia și hipercapnia nocturnă, agravând vasoconstricția pulmonară. Folosirea ventilației mecanice pe mască (CPAP) determină efecte benefice prin îmbunătățirea schimburilor gazoase.

Oxygenoterapia. Administrată cu scopul de a preveni și a trata CPC la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică prin boală pulmonară cu HTP instalată consecutiv. Corectarea hipoxemiei alveolare cronice diminuează vasoconstricția pulmonară cu reducerea rezistenței vasculare pulmonare și îmbunătățirea debitului cardiac drept.

În stadiile foarte severe ale BPOC cu $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg sau $\text{SaO}_2 < 88\%$, indiferent de prezența sau nu a hipercapniei, oxygenoterapie de lungă durată (OLD) peste 16 ore pe zi este indicată. Menținerea $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg și/sau $\text{SaO}_2 > 90\%$ este ținta terapeutică. Indicația OLD devine valabilă în prezența HTP sau a insuficienței cardiace drepte la valori ale PaO_2 de 55-60 mmHg sau $\text{SaO}_2 < 88\%$. De asemenea, ameliorarea statusului neuropsihic și calitatea vieții sunt influențate favorabil de OLD. Evoluția hemodinamică este mai stabilă cu o diminuare a cazurilor de moarte subită în special nocturnă.

Vasodilatatoarele nu sunt recomandate de rutină în CPC. Tratamentul vasodilatator este indicat în hipertensiunea pulmonară severă din HTP idiopatică, sau asociată colagenozelor ori bolilor interstițiale pulmonare. Rezultate clinice favorabile au demonstrat Prostaciclinele administrate i.v (epoprostenol) sau inhalator (iloprost), cu scăderea semnificativă a presiunii în artera pulmonară și a rezistenței vasculare pulmonare. Este eficient în formele medii de HTP, tratamentul cronic cu Bosentan (blocant al receptorilor de endotelină) sau în asociere cu derivații de prostaciclina în formele severe de HTP.

Tratamentul inotrop pozitiv se recomandă doar în CPC asociat cu: tahiaritmii supraventriculare, disfuncție sistolică de VS, insuficiență cardiacă dreaptă la care se presupune un DC scăzut (semne importante de HVD, hipotensiune, retenție azotată prin mecanism prerenal). Dozele de digitală indicate sunt mici (0,25 mg de 5-6 ori pe săptămână), toxicitatea digitalice fiind frecventă în CPC datorită depleției de K și a hipoxiei miocardice.

În insuficiența cardiacă dreaptă acută este indicat tratamentul cu substanțe inotrop pozitive non-digitalice (dopamină, dobutamină, inhibitori de fosfodiesterază).

Tratamentul diuretic este indicat la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă manifestată și retenție hidrosalină. Beneficiile terapeutice sunt reprezentate de ameliorarea cătății vieții și de efectele simptomatice, fără a exista studii care să ateste ameliorarea supraviețuirii.

Administrarea diureticelor, va crește performanța cardiacă prin scăderea expansiunii volemice și a presarcinii VD, apa extravasculară pulmonară se reduce și se va îmbunătăți schimbul gazos pulmonar. Se utilizează 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) potențează diureza și previne depleția de potasiu.

Flebotomia se practică la pacienții cu policitemie secundară marcată, (hematocrit > 55%) rezultat al hipoxemiei cronice, pentru reducerea presiunii în artera pulmonară și scăderea rezistenței vasculare pulmonare, ameliorând toleranța la efort.

Intervențiile chirurgicale se adresează bolii cauzatoare fond: intervenții corective în malformațiile toracale (în special coloană vertebrală), în sindromul de apnee de somn de cauză periferică, rezecții chirurgicale în BPOC cu emfizem bulos etc.

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.

Septostomie atrială creează sau mărește deschiderea între atrii pentru a permite trecerea unei cantități mai mari de sânge din atriu stâng spre atriu drept.

Măsuri de prevenție

Măsurile profilactice în apariția CPC sunt următoarele: abandonarea fumatului; evitarea expunerii la gaze și substanțe iritante cu schimbarea locului de muncă (când situația o impune) în medii de muncă fără noxe profesionale; reducerea excesului ponderal și regim alimentar hiposodat; profilaxia infecțiilor (pneumococice, gripale) prin evitarea zonelor aglomerate în sezoanele reci cu vaccinare antipneumococică și antigripală bianuală; evitarea expunerii la hipoxie hiperbarică care apare la altitudini înalte; evitarea decompensării cardiace și tratarea corespunzătoare a tuturor afecțiunilor respiratorii.

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., 2005
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 Sbenge, Recuperarea Medicală a Bolnavilor Respiratori, Ed. Medicală 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. Saulea, 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. (5)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. Textbook of Pulmonary Vascular Disease, Springer 2011 edition.
17. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th edition.
18. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537.
19. Hipertensiunea arterială pulmonară în practica de cardiologie, Carmen Ginghină, Editura Academiei Române, București 2010.
20. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease, Behr J, Ryu JH., *Eur Respir J*. 2008 Jun; 31(6):1357-67.
21. Chronic cor pulmonale, Emmanuel Weitzenblum, *Heart* 2003;89:225–230
22. 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
23. Pulmonary hypertension in COPD, Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E (2008), *Eur Respir J*. 2008; 32:1371–1385
24. 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
25. Cor pulmonale: an overview, Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA; *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:233.
26. Harrison Medicină Cardiovasculară, Joseph Loscalzo, editura ALL 2013
27. Manualul Merk de Diagnostic și Tratament, ediția XVIII, Mark H.Beers, Robert S. Porter et all
28. Pulmonary diseases and the heart, Han MK, McLaughlin VV, Criner GM et all 2009 - 116(25):2992-3005
29. 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

7. INFECȚII DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR ȘI INFERIOR

I. Infecțiile de tract respirator superior – BRONȘITELE

Bronșita este caracterizată de *inflamația mucoasei* care tapetează căile aeriene dintre trahee și alveole (bronșiile). Se disting două forme de bronșită: *acută* și *cronică*.

BRONȘITA ACUTĂ

Bronșita acută este o infecție auto-limitată a căilor respiratorii mari, care se manifestă cel mai adesea prin tuse cu sau fără producție de spută, care se remite după 2-3 săptămâni. Alte semne și simptome care pot fi întâlnite în cursul unei bronșite acute sunt: congestia nazală, dispneea, durere orofaringiană, cefalee, febră, mialgii, fatigabilitate, wheezing.

Bronșita acută este cauzată de infecții virale în proporție de până la 90% din cazuri, infecțiile bacteriene fiind detectate în 1% până la 10% din cazuri. Virusurile incriminate în determinarea bronșitei acute sunt reprezentate de rinovirusuri, adenovirusuri, enterovirusuri, virusul Influenza, virusul Parainfluenza, virusul respirator sincițial; bacteriile implicate în etiologia bolii sunt *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*.

Diagnosticul este stabilit pe baza simptomelor și semnelor clinice. Tusea din bronșita acută trebuie diferențiată de tusea cronică determinată de alte patologii, precum astmul bronșic, bronhopneumopatia obstructivă cronică exacerbată, boala de reflux gastro-esofagian, insuficiența cardiacă, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau pneumonia.

Tratamentul bronșitei acute este simptomatic, fiind focusat în primul rând pe suprimarea tusei. Pacienților care prezintă tuse seacă li se administrează antitusive (dextrometorfan), iar celor cu tuse productivă li se administrează expectorante. În cazul prezenței obstrucției nazale se pot administra decongestionante nazale, iar antiinflamatoarele non-steroidiene pot fi administrate pacienților care prezintă febră, durere orofaringiană, mialgii, cefalee. De asemenea este important ca pacienții să aibă o igienă bună a mâinilor, să se hidrateze și să renunțe la fumat.

Administrarea antibioticelor este limitată având în vedere etiologia predominant virală a bronșitei acute. Acestea sunt recomandate doar în cazurile în care se suspicionează sau se confirmă etiologia bacteriană. Se indică utilizarea de antibiotice din clasa macrolidelor, în cure de 5-7 zile. Utilizarea în exces a tratamentului antibiotic duce la dezvoltarea unor tulpini bacteriene rezistente.

Chiar și fără tratament, majoritatea cazurilor au evoluție bună, spre rezoluția simptomatologiei.

BRONȘITA CRONICĂ

Bronșita cronică este definită prin inflamația cronică nespecifică a peretelui bronșic, ale cărei consecințe sunt tusea cu expectorație pe o perioadă de minim 3 luni pe an, doi ani consecutiv.

Fumatul este principalul factor de risc în apariția bronșitei cronice. Poluarea aerului și expunerea profesională joacă, de asemenea, un rol important în patogeneza bolii.

La debut tusea este prezentă doar dimineața, mai apoi fiind permanentă. Sputa este de obicei mucoseroasă, iar în perioadele de exacerbare infecțioasă devine mucopurulentă. Prezența simptomatologiei este asociată cu o povară semnificativă la persoanele afectate, indiferent dacă acești pacienți prezintă sau nu sindrom obstructiv.

Pacienții cu bronșită cronică prezintă un risc mai crescut de a dezvolta bronhopneumopatie obstructivă cronică.

Tratamentul urmărește în primul rând reducerea iritației bronșice prin renunțarea la fumat, evitarea expunerii la poluanți atmosferici și tratarea corectă a infecțiilor din sfera ORL. Antitusivele sunt indicate la debutul bronșitei, ulterior, odată cu apariția expectorației, administrându-se expectorante și mucolitice (per os sau în aerosoli). Antibioticele se administrează în cursul exacerbarilor bacteriene. Pacienții trebuie să aibă un consum adecvat de lichide, întrucât hidratarea corespunzătoare favorizează fluidificarea secrețiilor bronșice.

II. Infecțiile de căi respiratorii inferioare – PNEUMONIILE

Definiție

Pneumonia se definește ca o infecție acută a perenchimului pulmonar alveolar și/sau interstițial, cauzată de o varietate de microorganisme (bacterii, virusuri, fungi).

Pneumoniile sunt clasificate astfel:

- Pneumonii acute comunitare (PAC) – infecții dobândite în mediul extraspitalicesc;
- Pneumonii nosocomiale (PN) – infecția survine după cel puțin 48 de ore de la spitalizare; această entitate se subdivide în pneumonie asociată îngrijirilor medicale și în pneumonie asociată ventilației mecanice;
- Pneumoniile la imunodeprimați;
- Pneumoniile de aspirație.

Epidemiologie

Pneumonia are o rată de morbiditate semnificativă, fiind principala cauză de mortalitate datorată unei infecții 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 îngrijiri 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.

Etiologie

Pneumonia este o infecție care poate fi determinată de un număr mare de agenți patogeni (au fost identificați peste 100 de germeni).

Streptococcus pneumoniae este cel mai frecvent agent patogen incriminat în etiologia PAC. La nivel mondial, până la 30% din PAC sunt datorate infecției pneumococice, indiferent de vârstă, fiind urmată de infecția cu *Haemophilus influenzae* și microorganisme atipice (*Mycoplasma*, *Chlamydia* și *Legionella spp.*, virusuri respiratorii – virusul gripal, virusul sincițial respirator).

Cele mai frecvente cauze ale PAC la pacienții care nu necesită internare sunt: *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și virusurile respiratorii.

Până la 20% din PAC cu evoluție severă sunt datorate infecțiilor polimicrobiene, ceea ce implică o combinație de microorganisme. Cei mai frecvent incriminați agenți patogeni care provoacă CAP severă (ce necesită îngrijire ATI) includ: *Streptococcus pneumoniae*, bacilli gram-negativi, *Staphylococcus aureus*, specii de *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, virusuri respiratorii și

Pseudomonas aeruginosa (frecvență variabilă în funcție de prezența sau absența factorilor de risc).

Spectrul cauzativ al pneumoniilor nosocomiale include și coci gram-pozitivi (*S. aureus*, *S. pneumoniae*), dar mult mai frecvent PN sunt cauzate de bacili gram-negativi precum *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus coli*, și *Enterobacter spp.*

Multidrog rezistența (MDR) este rezultatul interacțiunii factorilor de risc specifici pacientului și unității spitalicești, ca de exemplu utilizarea recentă a antibioticelor, prezența unor boli pulmonare structurale, precum și existența unor tulpini bacteriene rezistente în spital. Agenții patogeni MDR frecvent întâlniți sunt reprezentați de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA), *P. aeruginosa* și bacterii secretoare de betalactază cu spectru extins.

Patogeneză/ Factori de risc

Producerea pneumoniei depinde de trei factori: *virulența microbială, talia inoculului microbial 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 pneumoniilor, fiind urmat de *inhalarea* de aerosoli infectați. Aspirația se produce în timpul somnului și la oamenii sănătoși, dar progresia spre pneumonie este rară. Orofaringele indivizilor sănătoși este colonizat cu diverși 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 infecțioase situate la distanță (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.

Morfopatologie

Procesul pneumonic se constituie 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 alveolară* care durează mai puțin de 24 de ore. 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* 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.

Manifestări clinice

Pneumonia acută comunitară poate îmbrăca două forme clinice: pneumonia ”tipică” și pneumonia ”atipică”. Această clasificare este utilizată cu scopul de a ghida alegerea terapiei empirice în funcție de agenții patogeni probabili implicați în producerea bolii.

Tabloul clinic al *pneumoniei ”tipice”* este determinat de bacterii precum *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *K. pneumoniae*. Debutul bolii este acut, brutal, manifestat prin febră înaltă, frisoane inaugurale, tuse productivă cu spută muco-purulentă sau hemoptoică, dispnee, durere toracică de tip pleuritic și semne clinice de condensare pulmonară. Durerea de tip pleuritic cu caracter de ”junghi toracic” își modifică intensitatea în funcție de poziție și este amplificată de inspirul profund și de tuse. Sindromul de condensare pulmonară este caracterizat de prezența matității la percuție, amplificarea vibrațiilor vocale, diminuarea murmurului vezicular, suflu tubar și prezența ralurilor crepitante; aceste manifestări sunt prezente la doar 1/3 din pacienții internați cu PAC confirmată radiologic. Tabloul clinic descris anterior, asociat cu o imagine radiologică de condensare lobară sau segmentară definește *pneumonia francă lobară*.

La persoanele vârstnice simptomatologia poate fi mult estompată și sindromul febril apare mai rar datorită diminuării răspunsului citokinelor inflamatorii (în special TNF- α); la acest grup de pacienți se poate constata, în schimb, alterarea statusului mental (confuzie, dezorientare, halucinații).

Atunci când febra este înaltă, persistentă și însoțită de frisoane solemne trebuie suspectată declanșarea unui puseu de bacteriemie; în aceste situații pot fi prezente și fenomene cardiovasculare (tahiaritmii), artralгии, inapetență, mialгии, fatigabilitate sau maleză.

Simptomatologia *pneumoniei ”atipice”* este secundară infecției cu *M. pneumoniae*, *C. Pneumoniae*, *Legionella* și virusuri. Aceasta formă pneumonică este caracterizată printr-un debut lent progresiv în 2-3 zile, fiind precedată de semne de infecție de căi respiratorii superioare (rinită, otită, faringită), febră fără frisoane, tuse fără expectorație, crepitante difuze și manifestări extrarrespiratorii (cefalee, mialгии, hepatită, aglutinine la rece).

Evaluarea severității

Evaluarea carespunzătoare a severității cazurilor de PAC este foarte importantă. O evaluare corectă a condiției bolnavului identifică cazurile grave care necesită tratament în spital, reducând astfel rata mortalității.

Scorurile de severitate, precum scorul CURB65 și scala ATS/IDSA, ajută clinicianul la evaluarea pacienților.

Scala CURB65 cuprinde 5 criterii de analizat, fiind stratificat de la 0 (nici un criteriu) la 5 (toate criteriile). Acest scor este simplu și ușor de aplicat în practica clinică.

Tabelul 1. Scala CURB65

	Clinic	Puncte
C	Confuzie	1
U	Uree ≥ 42 mg/dL	1
R	Frecvență respiratorie ≥ 30 / min	1
B	Tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg sau Tensiunea arterială diastolică ≤ 60 mmHg	1
65	Vârsta ≥ 65 ani	1

Tabelul 2. Scorul de risc CURB65	
Scor	Locația de îngrijire a pacientului
0	Ambulator
1	Ambulator
2	Internare scurtă
3	Spital
4/5	Spital/ATI

Scorul CURB65 permite și stratificarea riscului de deces la 30 de zile. Cu cât scorul este mai mare, riscul de mortalitate se amplifică; astfel un scor de 2 impune spitalizare pacientului.

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 șoc sau insuficiență respiratorie (tabelul 3). Prezența oricărui criteriu major sau a trei criterii minore este o indicație absolută pentru internarea pacientului în secția ATI.

Tabelul 3. Criteriile ce impun transferul în secția ATI

Criterii minore	Criterii majore
Frecvență respiratorie ≥ 30 / min	Necesitate de ventilație mecanică
Tahicardie (> 125/min)	
Atingere plurilobară sau bilaterală (Rx)	Șoc septic necesitând vasopresoare
Hipotensiune arterială necesitând umplere vasculară	
PaO₂ / Fio₂ ≤ 250 sau SaO₂ $\leq 90\%$ 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%)	

*Fio₂ (fractional concentration of oxygen in inspired gas) = concentrația/fracțiunea de O₂ din aerul inspirat

Explorări paraclinice

În cazul pacienților suspecți de pneumonie investigațiile paraclinice trebuie să includă efectuarea hemoleucogramei, probe biochimice pentru evaluarea funcției renale, hepatice, gazometrie arterială, reactanți de fază acută (protein C-reactivă, procalcitonina), hemoculturi, examenul lichidului pleural, examinarea bacteriologică a sputei, testarea antigenului urinar.

Hemoleucograma evidențiază de obicei leucocitoză cu neutrofilie; de asemenea nu trebuie omisă valoarea limfocitelor. Neutrofilia asociată cu limfopenia sunt asociate cu infecții severe și bacteriemie.

O valoare a *proteinei C-reactive* (CRP) sub 20 mg/L la prezentarea unui pacient, asociată cu prezența simptomatologiei de peste 24 de ore, face improbabil diagnosticul de pneumonie; în

schimb, la un nivel al CRP peste 100 mg/L, diagnosticul de pneumonie este probabil. Efectuarea unei radiografii toracice poate confirma diagnosticul în caz de incertitudine.

Procalcitonina (PCT) este prezentă în concentrații crescute la persoanele cu infecții bacteriene. Acest marker biologic este utilizat tot mai mult în diagnosticul pneumoniei; de asemenea este util în evaluarea severității, prognosticului și evoluției bolii, precum și în ghidarea tratamentului antibiotic. Administrarea tratamentului antibiotic în funcție de nivelul seric al PCT a scăzut durata medie de tratament de la 8 la 4 zile. CRP și PCT sunt egale în predicția riscului de mortalitate, dacă sunt asociate și cu scala CURB65. La pacienții vârstnici CRP reprezintă un marker mai bun în predicția pneumoniei decât PCT.

Hemoculturile se recoltează în puseu febril. Chiar dacă sunt pozitive la mai puțin 20% din cazurile de PAC, o hemocultură pozitivă stabilește diagnosticul etiologic al pneumoniei.

Testarea antigenului urinar pentru *S. pneumonia* și *Leginella pneumophila* poate fi utilă la anumiți pacienți, în special dacă nu se poate obține probă de spută sau a fost început tratamentul antibiotic; antigenul poate fi detectat în urină începând din prima zi de boală și timp de câteva săptămâni după aceea. Efectuarea *bronhoscopiei* în vederea obținerii unui aspirat endotraheal sau lichid de lavaj bronhoalveolar pentru cultură este rezervată pacienților cu stare general sever influențată, internați pe secția ATI sau imunodeprimați.

Tableul 4 sumarizează investigațiile microbiologice recomandate la pacienții cu PAC.

Tabelul 4. Investigații microbiologice recomandate la pacienții adulți cu PAC care necesită spitalizare

Investigații microbiologice*	Comentarii
Hemoculturi	2 seturi de hemoculturi obținute înainte de inițierea antibioticelor
Spută	Eșantion valid, care va fi colorat Gram, și însămânțat
Sputa - dacă este suspicionată o tuberculoză pulmonară anamnestic și radiologic	Frotiu colorat Ziehl Nielsen, analiză Gene expert, însămânțare pe mediu Loewenstein -Jensen
Sputa – dacă o micoză endemică este sugerată anamnestic sau radiologic	Frotiu și culturi mediu Sabouraud
Sputa – anamnestic sau radiologic este sugerată prezența <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Chisturi de pneumocystis pe frotiu examinat prin colorație argentică sau prin imunofluorescență
Test de antigen urinar pneumococci	Sensibilitate: 50-80%, Specificitate > 90%
Test de antigen urinar Legionella	Sensibilitate: 60-80%, Specificitate > 95%
Sputa - pentru Legionella	Cultură sau PCR** pentru Legionella
Sputa, secreție bronșică, lavaj bronhoalveolar	PCR pentru Mycoplasma pn., Chlamydia pn, Legionella, virusuri
Lichid pleural	Evaluare bacteriologică, biochimică, citologică

*Ar trebui investigate și focarele extrapulmonare infecțioase; **PCR (polymerase chain reaction) – reacție de polimerizare în lanț.

Examen radio-imagistic Examenul radioimagistic are un rol central în managementul PAC. Cu ajutorul imaginilor radiologice se susține diagnosticul de pneumonie și totodată se evaluează răspunsul la tratament. Un alt rol al examinărilor imagistice este acela de a identifica condiții patologice preexistente care favorizează și întrețin infecțiile pulmonare. Metodele imagistice

folosite pentru cuantificarea și evaluarea evoluției unei pneumonii sunt reprezentate de radiografia toracică, tomografia computerizată toracică și ecografia toracică.

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.

Clasic, sunt descrise trei modele imagistice de bază: *consolidarea* (condensarea alveolară, non-segmentară, pneumonia lobară), *nodulii peribronșici* (consolidarea lobulară, segmentară, bronhopneumonia) și *opacitățile în “sticlă mată”* (pneumonia interstițială).

Pneumonia lobară este definită ca un proces de condensare pulmonară, predominant alveolară, cu distribuție non-segmentară, de obicei unic, omogen, de intensitate subcostală, cu contur difuz sau liniar (dat de limita anatomică scizurală), cu bronhogramă aerică, care poate afecta aproape în întregime un lob sau mai mulți; țesuturile din jur, volumul pulmonar și toracic nu sunt modificate de procesul pneumonic.

Bronhopneumonia sau pneumonia lobulară este caracterizată de prezența unor opacități de diferite dimensiuni, multiple, cu distribuție segmentară, de intensitate subcostală, cu contur relativ imprecis delimitat, fără bronhogramă aerică vizibilă și cu tendință la confluare. Procesul infecțios, datorită diseminării de tip bronhogen, are o distribuție centrală, de-a lungul axului peribronhovascular; din punct de vedere topografic prezintă o distribuție neomogenă, difuză, cu interesarea mai multor zone pulmonare, astfel determinând alternanța zonelor de condensare pulmonară cu cele indemne.

Pneumonia interstițială presupune prezența unor infiltrate inflamatorii la nivelul septelor interstițiale interalveolare și peribronșice distale, asociate cu umplerea parțială a spațiului alveolar, ce realizează un aspect caracteristic de “sticlă mată”. Aspectul radiologic poate fi de opacități focale, difuze, cu intensitate redusă de “voal” ce corespund tomografic cu zonele de condensare alveolară parțială sau aspect de opacități reticulare/reticulo-nodulare în cazul predominanței leziunilor interstițiale. Infiltratele interstițiale pot fi localizate într-un singur lob sau difuz bilateral.



Figura 1. 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.

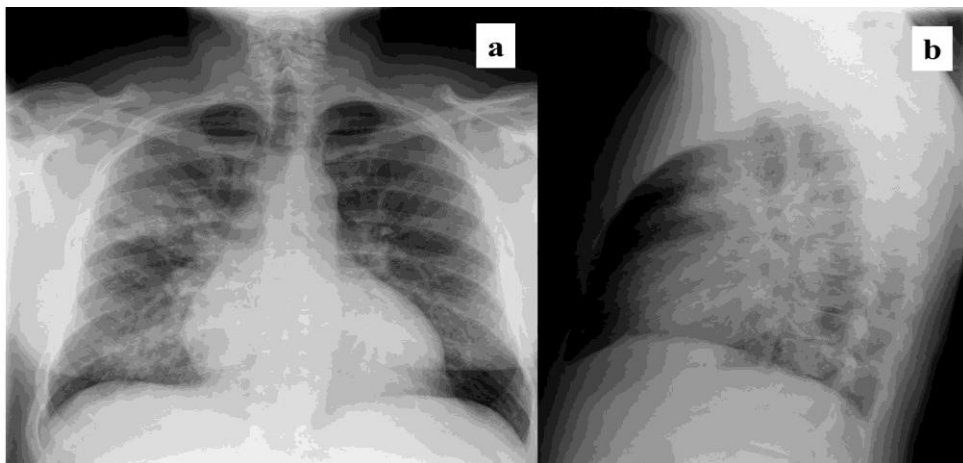


Figura 2. Radiografie torace incidență postero-anterioară (a) și de profil (b).

Bronhopneumonie caracterizată prin prezența a multiple opacități cu distribuție segmentară, difuz delimitate, de intensitate subcostală, proiectate în regiunea centrală supra și infrahilară dreaptă.



Figura 3. Radiografie torace incidență postero-anterioară – sunt prezente multiple opacități reticulare și infiltrate alveolare peribronhovasculare caracteristice unei pneumonii interstițiale.

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 confluență, fără bronhogramă aerică (bronhopneumonie).

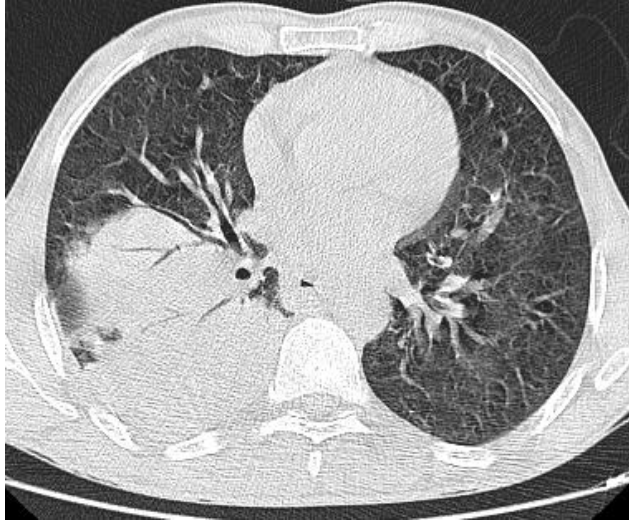


Figura 4. CT torace, fereastră pulmonară: condensare alveolară LSD, cu bronhogramă aerică prezentă

Ecografia toracică este o metodă de evaluare imagistică non-iradiantă, repetitivă, care se poate efectua la patul pacientului. Este utilă atât în diagnosticul pneumoniei, cât și în monitorizarea evoluției bolii. În faza de constituire a procesului pneumonic se evidențiază ecografic modificări alveolo-interstițiale cu aspect de multiple linii B (artefacte de reverberație verticale ce pleacă de la linia pleurală), focale; acest aspect este întâlnit și în faza de resorbție a procesului de condensare. Pneumonia constituită se prezintă ecografic ca o zonă ecogenă în spațiul pulmonar subpleural, cu hiperecogenități punctiforme sau trabeculare ce corepund cu bronhograma aerica. Modificările ecografice preced apariția leziunilor radiografice.



Figura 5. Ecografie pulmonară. Multiple linii B în faza de resorbție a unui proces pneumonic.

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 precizarea agenților patogeni probabili implicați și selectarea unei terapii empirice adecvate (tabelul 5). Astfel, o orientare rapidă în

funcție de tabloul clinic - radiologic al PAC, poate sugera categoria de germeni posibil implicați și instituirea cât mai rapidă a tratamentului adecvat:

- Sindrom alveolar sistematizat (sindrom de condensare) → *Streptococcus pneumoniae*;
- Sindrom alveolar nesistematizat → *Legionella pneumophila*;
- Sindrom interstițial → *Germeni atipici*.

Tabelul 5. Elemente de diferențiere a PAC alveolară de PAC interstițială.

	<i>Pneumonia tipică (Alveolară)</i>	<i>Pneumonia atipică (Interstițială)</i>
Teren	De obicei – tarat	De obicei – normal (copil, tânăr)
Context epidemic	Absent	Adesea prezent (perioadă de epidemie virală)
Agenți patogeni mai des incriminați	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Strept. pyogenes, Staph. aureus, Moraxella catarrhal, Ps. aeruginosa	Germeți atipici: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, virusul sincițial respirator, virusul gripal.
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
Examen obiectiv	Sindrom de condensare	Normal / raluri bronșice
Rx. pulmonară	Opacitate alveolară sistematizată, unilaterală ± afectare pleurala	Infiltrat interstital bilateral, nesistematizat ± afectare alveolara
Markeri biologici	Leucocitoză > 15.000/ mmc CRP > 60 mg/l Procalcitonină > 0,5 ug/l	Leucocitoza < 10.000/mmc CRP < 20 mg/l Procalcitonină < 0,1 ug/l
Hemocultura	De obicei pozitiva	Negativa
Examenul sputei	PMN / pneumococ predominant	Flora saprofită banala
Răspuns la antibioterapie	Rapid	Lent sau absent

Diagnostic diferențial

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 expectorație mucopurulentă, hipoxemie, uneori febră; radiologic se decelează hiperinflație; test cu bronhodilatator negativ $\leq 12\%$, VEMS/FVC < 0,7 din valoarea prezisă.
- *Astm bronșic în criză* – prezența simptomatologiei specifice, test bronhodilatator pozitiv $\geq 12\%$ și 200 ml, wheezing decelat la auscultație, răspuns bun la administrarea de corticoizi.
- *Pneumonia virală* – apare în context epidemiologic; clinic se decelează catarul faringian și herpes; radiologic se evidențiază o discretă accentuare a desenului bronho-vascular.
- *Pneumonia fungică* – apare la persoanele imunodeprimite; simptomatologia este redusă, necaracteristică; CT toracică poate evidenția un caleidoscop imagistic (noduli, pseudo-bronhopneumonie, semnul ”halou”, ”sticlă mată” etc.); răspunde la medicație 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 și bronhoscopia sunt esențiale în stabilirea diagnosticului; poate fi însoțit de o pneumonie retrostenotică secundară.

- *Pneumonia eozinofilică* – stare generală relativă bună, eozinofilie sanguină; radiologic se evidențiază infiltrate fugace apărute în de infestație parazitară, boli autoimune; răspuns bun la corticoterapie.
- *BOOP* (bronșiolită obliterantă cu organizare pneumonică) – apar în context de conectivitate sau boli autoimune; radiologic se decelează condensări alveolare sensibile la corticoterapie.
- *Bronșiectazii* – aspect CT torace caracteristic; istoric de sindrom supurativ bronșic.
- *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 crescuți; în cazul constituirii unui infarct pulmonar se decelează spute hemoptice, tahicardie, hipoxemie; trebuie ținut cont de faptul că infarctul pulmonar se poate infecta, generând o veritabilă pneumonie.

Tratament

Ideal ar fi ca tratamentul pneumoniei să se facă cu un antibiotic care are spectrul de acțiune ținut pe agentul patogen implicat în determinarea bolii. Datorită faptului ca agenții patogeni sunt rar sau tardiv identificați (20-30% din pacienți nu produc un eșantion de spută interpretabil, iar alți 20-30% din pacienții cu pneumonie au primit tratament antibiotic anterior evaluării pentru pneumonie), tratamentul inițial pentru pacienții cu pneumonie este empiric. În 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 și 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.

Cu ajutorul scalelor de risc se va hotărâ locația în care pacienții 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 metilino-rezistent, gram negativi).

Tratamentul antibiotic trebuie inițiat cât mai repede posibil după stabilirea diagnosticului. 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 (tabelul 6).

Tabelul 6. Terapia empirică recomandată pentru pneumonii la adulți, în funcție de locul administrării tratamentului și severitatea clinică.

Locația efectuării tratamentului și severitatea bolii	Pacienți stabili, nespitalizați Severitate scăzută	Pacienți care necesită spitalizare Severitate medie/crescută	Pacienți care necesită internare pe secția ATI Severitate crescută/stare critică
Complexitatea terapiei	Antibiotic în monoterapie	Monoterapie sau asociere de antibiotice	Asociere de antibiotice
Ghidurile ATS/IDSA	Macrolide (azitromicină sau claritromicină) sau (<i>alternative</i>) Doxiciclină	β-Lactam (ampicilină, ceftriaxonă, cefotaxim) + macrolide sau (<i>alternative</i>) Fluorochinolone respiratorii (moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin)	β-Lactam (ampicilină-sulbactam, ceftriaxonă, cefotaxim) + macrolide sau (<i>alternative</i>) β-Lactam + fluorochinolone
Ghidurile ERS/ESCMID	Amoxicilină sau tetraciclină sau (<i>alternative</i>) Macrolide	Aminopeniciline ± macrolide sau (<i>alternative</i>) Fluorochinolone respiratorii	Cefalosporine de generația a III-a + macrolide sau (<i>alternative</i>) Fluorochinolone ± cefalosporine de generația a III-a (cefotaxim, ceftriaxonă)

ATS: American Thoracic Society; IDSA: Infectious Diseases Society of America; ERS: European Respiratory Society; ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

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 7). De asemenea se poate avea în vedere de-escaladarea antibioticelor folosite. În cazul pacienților cu severitate scăzută se preferă administrarea orală a tratamentului.

Tabelul 7. Criterii de trecere de la administrarea intravenoasă la administrarea orală a tratamentului antibiotic în pneumonia acută comunitară.

<p>Capabil să ingere medicația; Frecvența cardiacă < 100 /min. și TA sistolică > 90 mmHg; Saturația de O₂ > 90%, PaO₂ > 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^o C.</p>

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).

Evoluție. Prognostic. Complicații

Evoluția unei pneumonii depinde de mai mulți factori precum: agentul cauzal (inocul, virulență), promptitudinea inițierii unei terapii 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. 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 săptămâni sau luni.

În cazul pacienților care nu prezintă un răspuns bun la tratament sau starea lor se deteriorează sub tratament, trebuie luate în discuție **2 cauze de eșec**:

- a) *Diagnostic incorect*: insuficiență cardiacă, embolie, cancer, tumoră benignă, hematom.
- b) *Diagnostic corect*, dar cu apariția/coexistența a diverse interferențe:
 - *Factori ai gazdei*: factori locali (obstrucție, corp strain); răspuns imun inadecvat; suprainfecție, empiem;
 - *Probleme legate de tratamentul antiinfecțios*: eroare de alegere; eroare de dozaj, cale de administrare; non-complianță; reacții adverse sau interacțiuni;
 - *Germenele responsabil nu este sensibil la antibioterapia administrată*: mycobacterii, fungi, virusuri.

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 constituie focare multiple bronhopneumonice. Secundar diseminării hematogene se realizează metastazarea septică: endocardită, meningită, artrite, etc.

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 *Legionella 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.

Profilaxie

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 imunostimulatoare (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, transplantăți, 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 trebuie efectuată anual. 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.

Bibliografie

1. MURRAY & NADEL'S TEXTBOOK OF RESPIRATORY MEDICINE, SIXTH EDITION. 2016. V.Courtney Broaddus, JD.Ernst, JF.Murray,.
2. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis. 2016;
3. 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>
4. Kazama I, Nakajima T. Acute Bronchitis Caused by Bordetella Pertussis Possibly Co-Infected with Mycoplasma. 2019;60–4.
5. V.Tudorache. Curs de pneumologie. Ed Mirton, Timișoara. 2012;
6. 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>
7. Mejza F, Mastalerz-migas A, Doniec Z, Skucha W. Coexistence of Chronic Bronchitis in Chronic Obstructive Lung Disease. 2018;
8. Palange P, Rohde G. Respiratory Medicine.
9. 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>
10. Kaysin A, Viera AJ, Carolina N, Hill C, Carolina N. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management. 2016;
11. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia — Beyond Procalcitonin. 2019;1–18.
12. Joseph L. Pulmonary and critical care medicine. 2017.

8. ABCESUL PULMONAR

Definiție

Abcesul pulmonar este o infecție microbiană a perenchimului pulmonar definită ca o cavitate ce conține material purulent și care după drenarea puroiului printr-o fistulă bronșică prezintă un nivel hidro-aeric.

Pneumonia necrotizantă este caracterizată de abcese multiple, de dimensiuni mici. De asemenea abcesul pulmonar trebuie diferențiat de *emboliile pulmonare septice* care prezintă multiple cavități bilaterale, implică adesea lobii inferiori și sunt secundare unor infecții endovasculare.

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.

Etiopatogeneză. Factori de risc

Sursa de infecție poate fi *endogenă* (orofaringiană, colonică) sau *exogenă* (din exterior).

Căile de pătrundere a agenților infecțioși în plămâni sunt reprezentate de: *calea aeriană* prin inhalare de aerosoli infectați sau prin microaspirație din cavitatea nazo- sau orofaringiană; *calea hematogenă* în diseminările din focare infectoase situate la distanță; prin *contiguitate* de la supurații de vecinătate (subdiafragmatice sau mediastinale) și prin *efracție* în cazul unor plăgi toracice deschise, traumatisme.

Factorii de risc pentru dezvoltarea abceselor pulmonare sunt reprezentați de sexul masculin (raport 2:1), vârsta avansată, alcoolismul, infecții dentare sau parodontale, consumul de droguri, diabetul zaharat, ventilația mecanică, malnutriția, tulburări neuromusculare, convulsiile, retardul mental, tratament cu glucocorticoizi, citotoxice sau imunosupresoare, imunodepresia, refluxul gastro-esofagian, diminuarea reflexului de tuse, obstrucția bronșică, sepsisul.

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 parenchimotoase 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, sechestrul pulmonar).
 - *de origine extrapulmonară* poate fi determinat prin diseminare pe cale hematogenă în cursul unor stări septice (sepsis abdominal, endocardită infecțioasă, tromboembolism septic); propagare directă de la supurații subdiafragmatice sau mediastinale (abces subfrenic, fistulă bronho-esofagiană) sau prin efracție în cazul plăgilor toracice deschise.

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 pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus parainfluenzae*, *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*).

Un studiu recent din Taiwan a raportat *Klebsiella pneumoniae* ca fiind cel mai frecvent agent patologic implicat în dezvoltarea abceselor pulmonare. Astfel putem spune ca etiologia bacteriană a abcesului pulmonar nu este încă pe deplin înțeleasă și se află în continuă schimbare.

Morfopatologie

În evoluția abcesului pulmonar se descriu trei faze:

- Faza de constituire (pneumonică)* în care alveolita fibrino-leucocitară se transformă în alveolită supurativă;
- Faza de vomică (abces recent)* în care se formează cavitatea cu conținut purulent, care ulterior se evacuează pe cale bronșică;
- Faza de focar deschis (supurație cronică)* în care persistă o cavitate pulmonară, cu nivel de lichid variabil și care comunică cu bronhiile.

Tablou clinic

În *faza de debut* semnele și simptomele abcesului pulmonar nu pot diferentia de cele ale unei pneumonii, în cazul infecțiilor aerobe, debutul fiind *acut* cu febră, tuse cu expectorație muco-purulentă, durere toracică, astenie, anorexie, uneori hemoptizie. În cazul infecțiilor anaerobe debutul este *insidios*, manifestările clinice se extind pe o perioadă mai îndelungată (între 2 săptămâni și 3 luni, sau mai mult). Evoluția ulterioară este caracterizată de persistența febrei, a stării septică și agravarea stării generale, specifică etapei de constituire a abcesului.

Faza de supurație (deschidere) a abcesului este marcată de amplificarea acceselor de tuse cu expectorație abundentă, uneori vomică. Sputa este muco-purulentă, purulentă sau piosanguinolentă, stratificabilă și urât mirositoare (miros fetid). Febra dispare odată cu evacuarea colecției purulente. În cazul persistenței procesului infecțios pacienții prezintă bronhoree purulentă (100-300 ml/24h), paloare, febră de tip oscilant, scădere în greutate, anemie, simptomatologie specifică *etapei de drenaj bronșic*. Dacă abcesul pulmonar se cronicizează, în timp pot apărea hipocratismul digital, cașexia și insuficiența respiratorie.

Semnele fizice nu sunt specifice abcesului pulmonar. Diagnosticul poate fi sugerat de prezența unor factori favorizanți precum igiena dentară deficitară, consum de alcool și droguri, pacient tarat. De asemenea halena fetidă poate fi un indiciu pentru abcesul pulmonar. Pot fi prezente submatitate, raluri bronșice umede și frecătura pleurală.

Diagnostic paraclinic

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 și localizare predominant în segmentele posterioare. În faza de supurație, după comunicarea cu arborele bronhic și după vomică, apare o imagine cavitară cu nivel hidro-aeric intrapulmonară, cu axul mare vertical. Abcesele pulmonare sunt localizate mai frecvent în segmentul posterior al lobului superior drept 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 radiografia poate evidenția revărsat pleural sau hidropneumotorax (fistulă bronho-pulmonară).

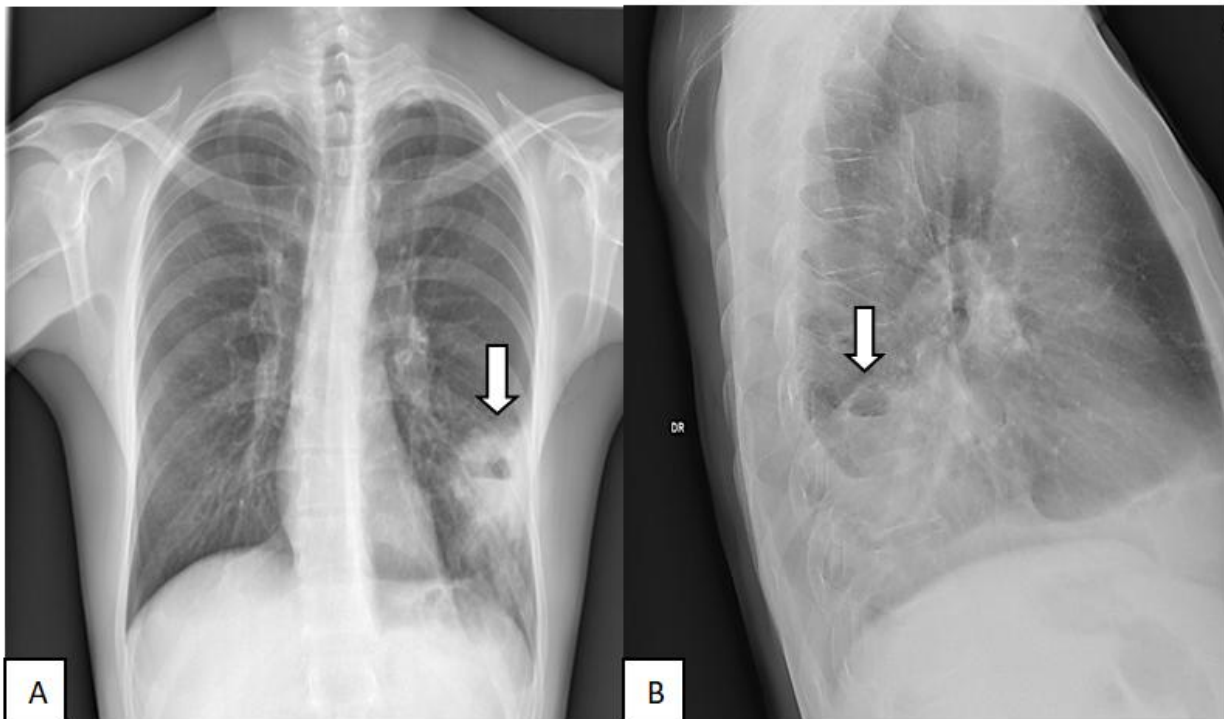


Figura 1. A – pacient în vârstă de 65 de ani, radiografie toracică în incidență postero-anterioară – imagine cavitară cu perete gros și nivel orizontal hidro-aeric (săgeată) proiectată bazal stânga; B – pacient în vârstă de 60 de ani, radiografie toracică în incidență laterală – opacitate cu nivel hidro-aeric 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 și pentru diferențierea abcesului de alte afecțiuni pulmonare.

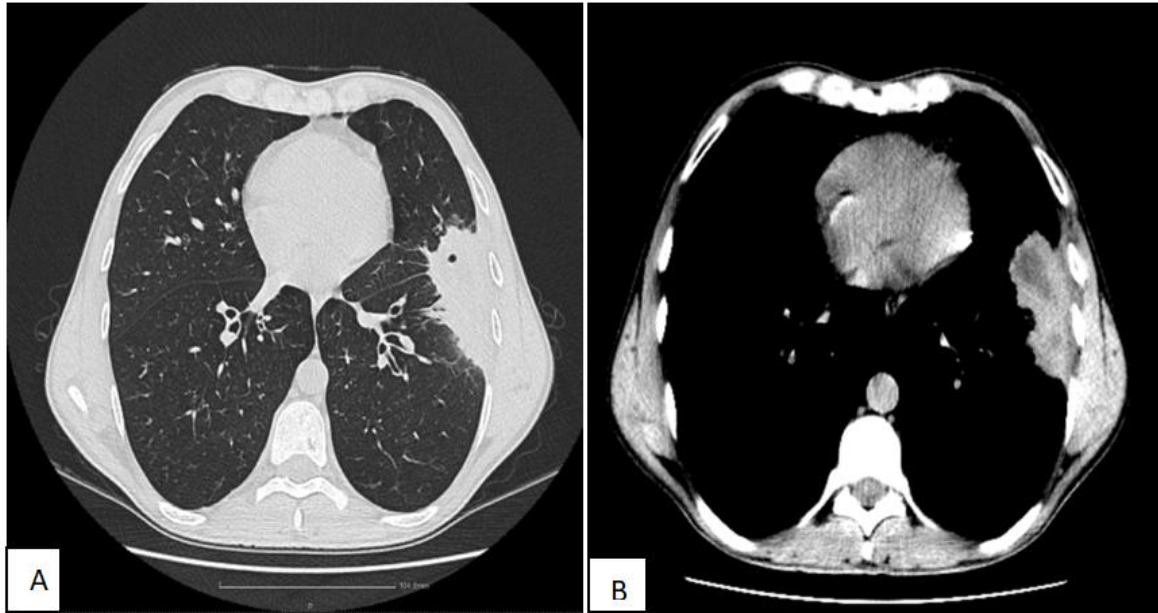


Figura 2. Tomografie computerizată toracică. Pacient în vârstă de 69 de ani. A – secțiune axială în fereastra de vizualizare a parenchimului pulmonar: proces de condensare segment anterior lob inferior stâng, cu microaerație; B – secțiune axială în fereastra mediastinală: proces pneumonic abcedat cu arii hipodense centrale de necroză.

Examenul de laborator evidențiază leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerat, creșterea reactanților de fază acută și uneori anemie. Examenul sputei pune în evidență prezența de leucocite alterate (piocite), iar în cazul supurațiilor secundare evidențiază elemente etiologice patologiei primare pulmonare ("cârlige" hidatice, celule neoplazice, micelii).

Se recomandă identificarea agenților patogeni prin examenul bacteriologic al sputei. De cele mai multe ori acest lucru este dificil de realizat în practică deoarece bacteriile anaerobe necesită condiții speciale de cultivare, iar flora polimorfă evidențiată reflectă doar parțial flora din procesul supurativ datorită contaminării din căile respiratorii superioare. Atunci când este posibil se recomandă efectuarea hemoculturilor, culturilor din spută și din lichidul pleural.

Bronhoscopia face parte din arsenalul de diagnostic al abcesului pulmonar, fiind utilă pentru excluderea unei obstrucții bronșice de natură tumorală sau prin prezența unui corp străin, în acest caz având și rol terapeutic. De asemenea prin analiza aspiratului bronșic se poate exclude o infecție micobacteriană.

Aspirația transtoracică sau transesofagiană sunt metode de recoltare a unor probe pentru examenul bacteriologic mai puțin folosite, fiind rezervate cazurilor care nu răspund la tratamentul antibiotic administrat empiric.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv este susținut de prezența simptomatologiei clinice, modificărilor biologice, prezența imaginii hidro-aerice pe radiografia toracică și identificarea unor factori favorizanți. Este necesară identificarea agenților patogeni (bacterii, fungi, paraziți) precum și natura abcesului pulmonar (primitiv sau secundar).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial depinde de etapa în care examinăm pacientul. Astfel, în *faza de constituire* abcesul pulmonar trebuie diferențiat de afecțiunile care determină opacități de tip pneumonic (pneumonie, infiltrat eozinofilic, tumori pulmonare). În *faza de supurație deschisă* diagnosticul diferențial 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 tuberculoasă, nodulul silicotic excavat, granulomatoza Wegener.

Evoluție și prognostic

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, stabilirea corectă a diagnosticului și a tratamentului.

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: 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, diseminare septică hematogenă (cerebral, hepatic, renal, artrite supurate).

Profilaxie

Profilaxia dezvoltării abcesului pulmonar se face prin tratarea corectă a infecțiilor pulmonare și a infecțiilor din sfera ORL, prin igienă dentară, prin evitarea epuizării, frigului, umezelii, expunerii în zone poluate și prin tratamentul bolilor de fond (diabet zaharat, alcoolism).

Tratament

Tratament antiinfecțios - 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 menținându-se pe o perioadă de 4-6 săptămâni.

Tratamentul standard pentru infecțiile cu germeni anaerobi se face cu clindamicină (600 mg i.v/8 h), care s-a dovedit a fi superioară penicilinei administrată în monoterapie. Unele specii bacteriene anaerobe (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.) produc β -lactamaze devenind astfel rezistente la penicilină, recomandarea fiind de a se asocia cu acid clavulanic sau metronidazol. Metronidazolul singur se asociază cu o rată mare de eșec terapeutic.

Orice combinație de β -lactam/inhibitor de β -lactamază (ticarcilin-clavulanat, ampicilină-sulbactam, amoxicilină-clavulanat, piperacilin-tazobactam) reprezintă o alternativă de tratament. De asemenea pot fi folosite carbapenemele (imipenem sau meropenem), fluorochinolone (moxifloxacină), cloramfenicolul sau cefalosporine de generația a doua (cefoxitin, cefotetan), eficacitatea acestora fiind comparabilă cu cea a ampicilinei-sulbactam.

Pentru stafilococii metilino-rezistenți (MRSA) se recomandă administrarea de linezolid 600 mg i.v./12 h sau vancomicină 15 mg/kg corp/12 h. Aminoglicozidele nu sunt recomandate în tratamentul abcesului pulmonar, deoarece au penetrare slabă prin membrana piogenă fibroasă a abcesului cronic. Documentarea infecției cu *Actinomyces* sau *Nocardia* necesită o perioadă mai lungă de tratament (6 luni). Tratamentul antibiotic poate fi ineficient la pacienții cu imunodeficiențe, în cazul infecției cu *Pseudomonas aeruginosa* sau *Staphylococcus aureus*, precum și în cazul abceselor de dimensiuni mari (> 8 cm).

Așadar, se recomandă tratarea abcesului pulmonar cu antibiotice cu spectru larg, cum ar fi Clindamicina (600 mg i.v./8 h), apoi 300 mg p.o./6 h (imediat ce pacientul devine afebril, cu stare generală ameliorată) sau combinație ampicilină/sulbactam (1,5-3 gr. i.v./6 h). Ca alternativă se poate administra piperacilin/tazobactam 3,375 gr. i.v./6 h sau meropenem 1 gr. i.v./8 h.

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.

Măsurile generale presupun repaus la pat în condiții de spitalizare, dietă normocalorică (hipercalorică la pacienții subnutriți), reechilibrare hidroelectrolitică și reabilitare respiratorie cu drenaj postural. Procedurile de drenaj includ percuția și poziționarea pentru a crește drenajul la nivelul căilor respiratorii. Tratamentul simptomelor se face cu antipiretice, antalgice, expectorante.

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, precum și dacă se suspicionează o etiologie neinfecțioasă. Opțiunile pentru intervenție chirurgicală sunt: drenarea colecției prin intermediul unui tub toracic sau rezecția chirurgicală a abcesului pulmonar.

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 Broadus, 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. Cavitory 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;

9. CHISTUL HIDATIC

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.

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 întâlnită.

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 mânăturul 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. oligarthus* sunt endemice doar în America Centrală și de Sud.

Patogeneză și factori de risc

E. granulosus este un vierme lat din clasa Cestodelor, al cărui ciclu de viață 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 protoscolecșii evaginează și se atașează 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 viață al parazitului.

Perioada de incubație a hidatidozei umane este variabilă, de obicei durează câțiva ani. Ritmul de creștere al chisturilor hidatice este lent și variază în funcție de afectat. Chisturile cu localizare pulmonară prezintă o creștere continuă cu 1-5 cm/an.

Factorii de risc pentru perpetuarea hidatidozei sunt igiena deficitară, statutul socio-economic scăzut, contactul cu câinii infectați și hrănirea acestora cu rămășițe provenite de la animale contaminate, precum și lipsa programelor de control al bolii.

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.

Echinococoză pulmonară nu prezintă o simptomatologie specifică. Manifestările clinice variază în funcție de dimensiunea și starea chistului (intact sau rupt). Majoritatea pacienților sunt asimptomatici o bună perioadă de timp, boala fiind descoperită în mod obișnuit incidental în urma efectuării unei radiografii toracice. Apariția simptomatologiei este cel mai adesea consecința rupturii chistului sau se datorează efectelor compresive ale unui chist mare.

Simptomele echinococozii pulmonare sunt reprezentate de tuse cu/sau fără expectorație, durere toracică, dispnee progresivă, hemoptizie în cantitate mică și subfebrilitate.

Chistul hidatic pulmonar se poate rupe spontan sau în timpul tratamentului chirurgical, conținutul său revarsându-se în arborele bronșic, pleură sau peritoneu. Ruptura chistului în căile aeriene determină exteriorizarea conținutului prin expectorarea unei cantități mari de lichid clar, cu gust sălcii și care poate conține fragmente din membrana proligeră (vomică hidatică), apariția tusei și febrei. Chisturile rupte se pot infecta cu bacterii și/sau fungi, evoluția fiind spre abcedare.

De asemenea chistul hidatic rupt poate fi asociat cu un raspuns de hipersensibilitate, manifestat prin urticarie, edem, uneori chiar șoc anafilactic (rar). Ruptura unui chist în pleură poate duce la apariția unui revărsat pleural, empiem sau pneumotorax. Ruptura chistului în peritoneu determină peritonită.

Chisturile intacte, cu creștere mare în dimensiune, pot eroda în structurile adiacente determinând dureri osoase, hemoragie sau limitarea fluxului de aer prin compresia căilor respiratorii.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul echinococozii pulmonare se stabilește utilizând investigații imagistice, teste serologice și microscopice.

Radiografia și 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 și țesut pulmonar adiacent normal. Localizarea chistului hidatic este cu predilecție în lobi inferiori.

Chistul hidatic complicat poate îmbrăca mai multe aspecte radiologice: hipertransparență la polul superior al opacității sub formă de semilună (semnalează imineța rupturii), dată de

pătrunderea aerului între pericist și membrana proligeră, secundară unei fisuri produse la nivelul adventiceii chistului; semnul ”floare de nufăr” (patognomonic) apare în cazul unui chist parțial evacuat de conținutul lichid. Acest semn se formează atunci când aerul pătrunde în chist și determină detașarea endocistului de pericist, astfel endocistul plutește în lichidul din chistul parțial 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.



Figura 1: Chist hidatic pulmonar la nivelul lobului superior drept – macro-opacitate ovalară, densă, omogenă, net delimitată.



Figura 2: CT torace – imagini axiale în fereastra mediastinală și plugară –formațiune chistică în lobul inferior stâng, parțial evacuată, cu vizualizarea de membrane endochistice plutitoare (semnul "floare de nufăr"). (www.radiopaedia.org)

Diagnostic diferențial

Chistul hidatic trebuie diferențiat de tumori pulmonare benigne sau maligne, tuberculoză cavitară, abces pulmonar, metastaze pulmonare, chist aeric.

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 administrarea 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.

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, Timișoara. 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](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70155-X)

10. BRONȘIECTAZIILE

Definiție

Bronșiectazia este definită ca o dilatare permanentă și progresivă a uneia sau mai multor bronhii de calibru mediu (subsegmentare). În acest proces sunt implicate infecția, inflamația, și repararea vicioasă a mucoasei bronșice, care determină leziuni la nivelul aparatului muco-ciliar cu distrugerea ulterioară a peretelui bronșic.

Epidemiologie

Prevalența exactă a bronșiectaziilor non-fibroză chistică (BnFC) nu este cunoscută. Creșterea gradului de conștientizare a bolii, precum și utilizarea tot mai largă a tomografiei computerizate de înalta rezoluție (HRCT), au dus la creșterea ratei de diagnostic și implicit a prevalenței bolii.

Morfopatologie

Mecanismul cel mai acceptat al apariției și dezvoltării BnFC a fost descris de Cole³, în care infecția, inflamația căilor respiratorii și leziunile pulmonare, alcătuiesc un "cerc vicios". Afectarea clearance-ului mucociliar creează condiții optime pentru acumularea de secreții și staza lor, inducând recrutarea neutrofilelor și a altor celule inflamatorii, care la rândul lor vor elibera citokine / chemokine, proteaze și peptide antimicrobiene. Acestea se combină stimulând și mai mult secreția mucusului, scăzând capacitatea bactericidă, amorsând remodelarea bronșică și alterând și mai mult funcția ciliară; se constituie astfel substratul pentru colonizarea și infecția ulterioară, care la rândul ei va "închide cercul" prin exacerbarea secundară a inflamației. Inflamația în lumenul căilor respiratorii este predominant mediată de neutrofile⁵, care secretă elastaza și mieloperoxidaza, citokinele proinflamatorii CXCL-8 (IL-8), TNF-a, IL-1b și leucotriena B4 etc.

Din punct de vedere histologic se poate observa dilatația bronșică cu pereții bronșici îngroșați, cu edem, inflamație, impact mucoïd și neovascularizație. Peribronșiectatic apar fenomene de distrugere a interstițiului și a alveolelor, fibroză, emfizem.

Etiologie

Etiologia bronșiectaziilor recunoaște o multitudine de factori. În tabelul nr.1 sunt prezentați principalii agenți implicați în etiologia BnFC.

Tabelul 1. Principalii agenți implicați în etiologia BnFC

Categoriile etiologice	Exemple
Idiopatice (32-66%)	-
Infecții (20-40%)	Bacteriene (ex. Pseudomonas, Staphilococcus, Haemophilus) Micobacterii (tuberculoase și netuberculoase) Virale (adenovirus, virus gripal, rujeolic)
Imunodeficiențe (5%)	<i>Primare:</i> hipogamaglobulinemie (incluzând deficiența subclasei IgG), boli cronice granulomatoase, deficiențe ale complementului <i>Secundare:</i> HIV, tratamente cu imunosupresoare
Obstrucția bronșiilor	Compresiune extrinsecă (ganglioni, tumoră) Corp străin aspirat sau intrinsec (bronholitiază) Neoplasm (leziune endobronșică) Impact mucos (aspergiloză bronhopulmonară alergică) Postoperator
Boli ale țesutului conjunctiv (conectivite) (1-10%)	Poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sdr. Sjögren, policondrită recidivantă, boli inflamatorii intestinale
Boli sau defecte structurale congenitale (cu excepția fibrozei chistice) (1-2%)	Deficiență de α 1-antitripsină Defecte ale cililor (sdr. Kartagener), diskinezia ciliară primară Sdr. unghiilor galbene, deficiența congenitală a cartilagiilor bronșice, traheobronhomegalie congenitală (sdr. Mounier-Kuhn)
Inhalare de substanțe toxice	Amoniac, clor, NO ₂
Diverse	Asociate BPOC, aspergilozei bronhopulmonare alergice, bronșiectaziilor de tracțiune (în boli interstițiale), post-transplant

Manifestări clinice

Simptomatologia clinică este sugestivă și foarte variabilă, de obicei mai crescută în timpul puseelor de acutizare infecțioasă.

Tusea este cronică cu expectorație muco-purulentă în peste 95% din cazuri. Din punct de vedere cantitativ, sputa are o abundență variabilă, putându-se transforma în bronhoree în timpul exacerbărilor. În cazul infecțiilor cu germeni anaerobi apare și fetiditatea sputei. *Hemoptizia*, de abundență variabilă, este descrisă la aproape 50% din pacienți, reprezentând totodata și un factor de severitate crescut.

Dispneea și fatigabilitatea sunt prezente în tabloul clinic în proporție foarte crescută.

Frecvent întâlnită la pacienții cu bronșiectazii este *sinuzita cronică*, manifestată prin prelingerea intermitentă a secrețiilor nazale, pâna la emisiune purulentă severă

Hipocratismul digital poate apare în stadiile tardive, de cronicizare a bolii.

Ralurile crepitante și subcrepitante (pâna la 73% din pacienți), ronhusurile (44%) și wheezing-ul (21-34%) sunt principalele semne găsite la examenul fizic pulmonar.

Deși de cele mai multe ori simptomatologia este sugestivă și consistentă, există și cazuri asimptomatice, stabilindu-se prezența bronșiectaziilor prin HRCT.

Se suspicionează o exacerbare la o persoană cu bronșiectazii, atunci când apare o agravare/creștere în intensitate, pe parcursul a 48 de ore, a cel puțin 3 dintre simptomele: tuse, creșterea volumului și/sau a consistenței expectorației, purulența sputei, dispnee, scăderea toleranței la efort, fatigabilitate, hemoptizie, stare generală influențată.

Investigații paraclinice

Laborator : hemoleucogramă, serologie HIV, electroforeză, VSH, CRP, α 1-antitripsină, FR, anticorpi A,B pentru sindrom Sjögren, peptid ciclic citrulinat pentru sclerodermie etc

Bacteriologie: spută (colorație Gram) și 3 eșantioane colorație Ziehl–Nielsen + culturi, teste moleculare (Geneexpert pentru BK).

Culturile din spută trebuie obținute la toți pacienții cu bronșiectazie. Cele mai frecvente organisme izolate inițial din sputa ⁹ de la pacienții cu BnFC sunt bacteriile gram-negative, incluzând *Haemophilus influenzae* (47%), *Ps. aeruginosa* (12%) și *Moraxella catarrhalis* (8%). O dată cu trecerea timpului, distribuția bacteriologică se schimbă, *Ps. Aeruginosa* crescând în frecvență. Metodele noi (tehnicele moleculare) de studiere a microbiomului pulmonar au constatat că diversitatea infecției căilor aeriene este subestimată, bacteriile anaerobe fiind găsite până la 83% din probele de spută, și că trei entități taxonomice: Streptococcaceae, Pseudomonadaceae și Pasteurellaceae par a fi dominante. Colonizarea cu *Ps. aeruginosa* definește un fenotip clinic special de bronșiectazie, asociat cu o creștere de 3 ori a riscului de deces, o creștere de aproape 7 ori mai mare a riscului de internare în spital, precum și înrăutățirea calității vieții și exacerbări mai frecvente.

Radiologie. Radiografia toracică standard are o sensibilitate moderată (88%) și o specificitate oarecum slabă (74%) pentru detectarea bronșiectaziilor. Cu toate acestea BnFC moderate-severe pot să se reflecte pe radiografie ca desen pulmonar accentuat, deformat, pereți bronșici îngroșați, "șine de tramvai", umbre chistice cu nivel de lichid, opacități inelare sau chiar imagine normală.

Din punct de vedere imagistic, bronșiectazia este identificată cel mai ușor prin HRCT a toracelui, care este actual considerată ca și standard de aur în diagnosticarea / confirmarea bronșiectaziei, avînd o sensibilitate de 96% și 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 crește odată cu vârsta și fumatul. Alte caracteristici imagistice care pot însoți BnFC includ îngroșarea peretelui bronșic, impactul mucos, aspect de "tree in bud" (arbore înmugurit), zone de aer captiv (care apar mai transparente), mozaicism și emfizem.

Clasificarea clasică a bronșiectaziilor include: cilindrice (tubulare), varicoase (moniliforme) și saculare (chistice), observându-se ulterior o corespundență a acestora cu expresia clinică: formele cilindrice – manifestări clinice ușoare, formele varicoase – manifestări clinice moderat-severe, formele chistice – manifestări clinice grave.

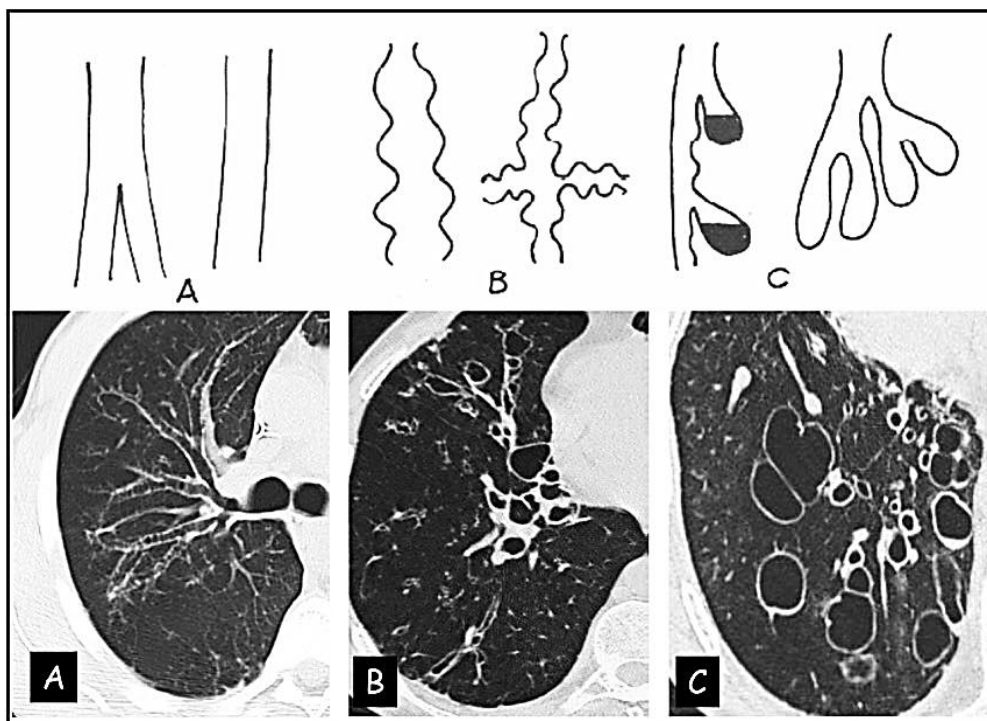


Figura 1. Clasificarea bronșiectaziilor: (A) cilindrice, (B) varicoase, (C) sacciforme

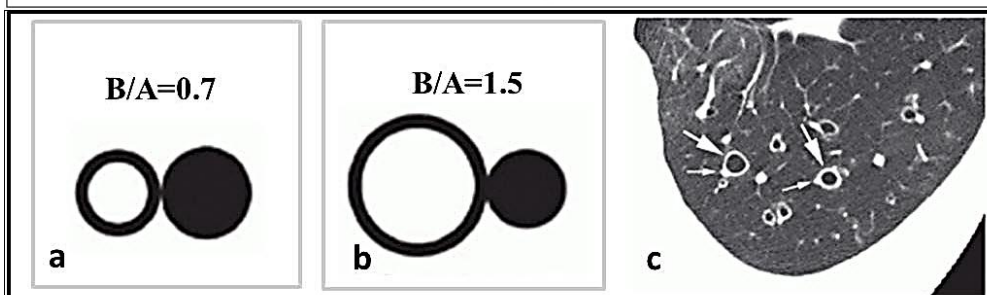


Figura 2. Axul bronhovascular: (a) raportul subunitar - normal , (b) raportul supraunitar – de tip bronșiectatic, (c) aspectul tomografic caracteristic în “inel în pecete” al bronșiectaziilor (sageata albă mare indică bronșia și sageata albă mică indică artera de însoținare).

Explorările funcționale respiratorii. Pacienții cu BnFC pot prezenta o disfuncție ventilatorie obstructivă, restrictivă sau valori relativ normale ale spirometriei. 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

Diagnostic pozitiv

Boala bronșiectatică presupune atât *dilatarea permanentă a bronșiilor* observabilă pe evaluarea radiologică prin HRCT, cât și prezența unei *simptomatologii caracteristice*: tuse cronică, însoțită de cele mai multe ori (70%) de spută abundentă și *exacerbări repetate*. Majoritatea bolnavilor cu bronșiectazie au simptomatologie clinică de intensitate variabilă, mai accentuată în timpul puseurilor de acutizare induse de diferite infecții.

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 întotdeauna sunt prezente bronșiectaziile. 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.

Situații clinice particulare

În peste 50 % din cazuri etiologia bronșiectaziilor este reprezentată de sindroamele obstructive și infecțioase, astfel desprinzându-se câteva fenotipuri particulare: BCOS (Bronchiectasis – COPD Syndrome), bronșiectaziile și astmul bronșic, bronșiectaziile post tuberculoase și din mycobacteriozele non-tuberculoase, bronșiectaziile din Fibroza Chistică.

Factori de prognostic sever sunt:

- *Bacteriologic*: colonizare cu *Ps. aeruginosa*, MRSA, sau o încărcătură bacteriană mare;
- *Radiologic*: bronșiectazii extinse pe > 3 lobi, formele chistice, îngroșarea pereților bronșici, impact mucoid mare, mozaicism, emfizem;
- *Funcțional*: disfuncție ventilatorie obstructivă, declin rapid al FEV₁, creșterea 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 și în faza stabilă, tuse severă;
- *Etiologie*: bronșiectazii asociate cu BPOC, cu poliartrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, conectivite, astm și imunodeficiențe;
- *Exacerbări*: ≥ 3/an, exacerbări severe necesitând spitalizare;
- *Comorbidități*: cancere metastazate sau hematologice, BPOC, alterare cognitivă, boală inflamatorie intestinală.

Severitatea bronșiectaziilor se apreciază prin evaluarea multidimensională cu ajutorul scalelor, din care cele mai folosite sunt BSI (Bronchiectasis severity index), BACI (Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index), FACED.

Natura, prevalența și impactul comorbidităților asupra severității bolii și predicția mortalității au fost captate în chestionarul BACI. Aceste chestionare pot ghida monitorizarea și tratamentul personalizat al acestor pacienți.

Evoluție

Traseul evolutiv al BnFC este foarte variabil. Boala ușoară se caracterizează prin absența colonizării bacteriene, exacerbări rare, o extindere radiologică mai redusă și mai puține simptome. În timp ce formele severe includ colonizarea cu *Ps. aeruginosa*, exacerbări frecvente și severe, dispnee intensă (MRC 3-4), cu afectarea funcției pulmonare și extindere radiologică pe mai mult de 3 lobi (cuantificarea se face prin scalele enumerate mai sus).

Complicațiile

Complicațiile infecțioase pot fi de tipul unei infecții bronșice permanente, pneumonie peribronșiectatică/abces pulmonar, empiem pleural sau diseminări septice la distanță.

Exacerbările se răsfrâng negativ asupra calității vieții pacienților, asupra rezultatelor tratamentului pe termen lung, reprezentând de asemenea, un factor major al costurilor de asistență medicală asociate cu bronșiectazia.

Complicațiile hemoragice sunt amorsate de cele mai multe ori de o acutizare infecțioasă, uneori fiind amenințătoare de viață.

Insuficiența respiratorie cronică se instalează pe parcursul multor ani culminând cu cordul pulmonar cronic.

Amiloidoza apare ca un efect secundar supurației cronice și este sugerată de existența hipocratismului digital, constituirea unui sindrom nefrotic și eventual a unei hepatosplenomegalii.

Tratament

Managementul în boala bronșiectatică urmărește reducerea simptomelor, îmbunătățirea calității vieții, reducerea ratei exacerbărilor și scăderea riscului de complicații ulterioare cum ar fi exacerbările severe, colonizarea cronică bacteriană și declinul funcției pulmonare. Pentru aceasta se vor urmări etapizat și sistematic mai multe aspecte:

Eliminarea agentului cauzal. Anamneza și o ancheta etiologică extrem de riguroasă sunt foarte importante, deoarece eficiența tratamentului poate fi mult influențată dacă este descoperită o cauză tratabilă.

Îmbunătățirea clearance-ului mucociliar și facilitarea drenajului bronșic, reprezintă intervenția fundamentală. Volumul excesiv și vâscozitatea crescută a mucusului pot fi atenuate prin administrarea inhalatorie de agenți hiperosmolari, tehnici de fizioterapie și folosirea dispozitivelor de dezancombrare bronșică. Programele de reabilitare pulmonară cresc calitatea vieții, toleranța la efort și durata timpului până la următoarea exacerbare.

Controlul infecției / Exacerbărilor . Exacerbările acute ale bronșiectaziilor trebuie tratate prompt cu antibiotice cu spectru larg timp de 14 zile per os / sistemic (beta-lactami, tetracicline, gentamicina, macrolide, chinolone) și/sau inhalator (tobramicina, colistin, aztreonam, ciprofloxacina liposomală). Tratamentul antibiotic va fi unul empiric, care să acopere principalii germeni întâlniți, până la decelarea unui patogen specific și a sensibilității acestuia.

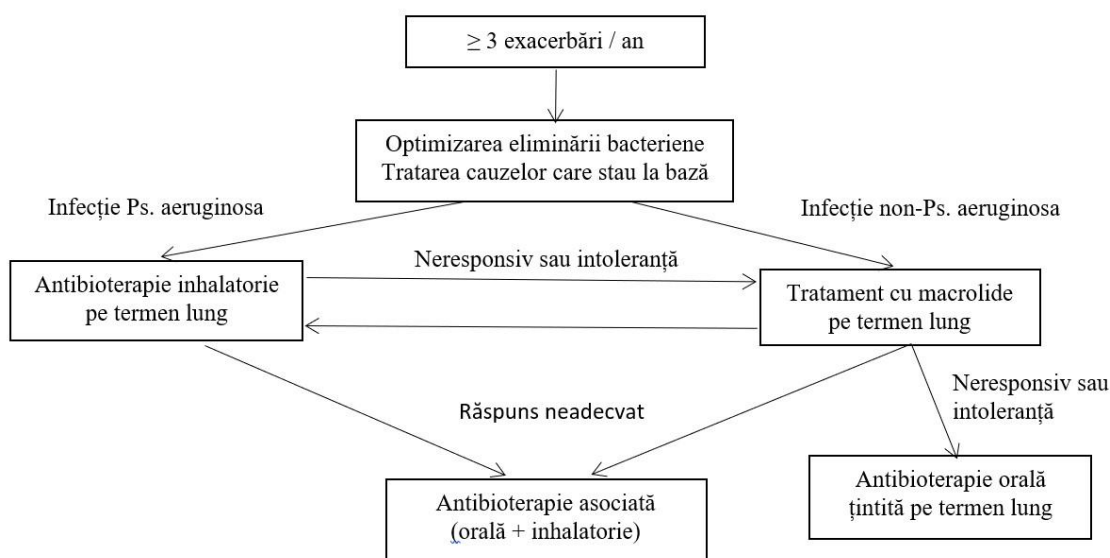


Figura 3. Algoritm de tratament

Controlul funcției pulmonare: bronhodilatatoare, oxigenoterapie de lungă durată, ventilație non-invazivă.

Controlul inflamației: corticoizi inhalatori, macrolide, și mai recent: inhibitori ai elastazei neutrofilice⁵, statine, terapie specifică 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. Hemoptizia masivă impune intervenția chirurgicală și / sau embolizarea arterei bronșice.

Controlul complicațiilor și al comorbidităților: tratamentul refluxului gastro-esofagian, al cardiopatiei ischemice, etc

Profilaxia se referă la tratamentul adecvat al pneumoniilor și tuberculozei pulmonare, imunizare contra infecțiilor virale și a pneumoniilor pneumococice, imunizările de rutină din copilărie.

Calitatea vieții pacienților cu boala bronșiectatică, rămâne foarte influențată datorită polimorfismului simptomatic și al comorbidităților asociate. Cuantificarea ei se face prin chestionare standardizate, cel mai cunoscut fiind St.George QoL Questionnaire.

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*, Churchill-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](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].

11. FIBROZA CHISTICĂ

Generalități/Definiție

Fibroza chistică (FC) sau mucoviscidoza (MV) este cea mai frecventă boală monogenică potențial letală, a populației de origine caucaziană, cu transmitere recesiv autosomală și care se manifestă printr-un polimorfism clinic impresionant, cu afectare respiratorie, digestivă chiar și metabolică. Datorită diversității manifestărilor clinice și a gradului variat de expresie clinică, această maladie este frecvent subdiagnosticată.

Epidemiologie

Incidența bolii este variabilă, fiind de 1:2000- 2500 de nou-născuți în Europa și SUA incidența fiind similară. În țara noastră incidența este de 1:2054, cifră apropiată de media europeană. Îmbunătățirile aduse în îngrijirea pacienților cu FC au ameliorat rata de supraviețuire până după 40 ani .

Patogeneza/ Factori de risc/ Etiologie

Substratul genetic al FC constă în existența unor mutații la nivelul genei ce reglează conductanța transmembranară a clorului- CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), numită gena FC. În baza de date a „Cystic Fibrosis Consortium” sunt înregistrate peste 2000 de mutații - peste 400 variante polimorfice. Mutația cea mai frecventă este $\Delta F508$, cu o medie europeană de 70%. Întrucât sunt implicate foarte multe alele, genotipul unui bolnav poate fi homozigot sau heterozigot, determinat prin teste de diagnostic genetic molecular. Mutațiile din gena CFTR pot fi clasificate în șase clase în funcție de mecanismul prin care acestea perturbă sinteza, circulația și funcția proteinei CFTR canal de Cl⁻.

Creșterea vâscozității mucusului, alături de stresul oxidativ, scăderea pH-ului asociază infecții bronhopulmonare cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și alți agenți patogeni, conducând la inflamația cronică a căilor respiratorii și sistemică, favorizând suplimentar infecțiile și citokinele proinflamatorii ce stimulează angiogeneza, inflamația și fibroza, cu distrugerea țesuturilor și frecvente exacerbări ce duc la pierderea funcției pulmonare și instalarea insuficienței respiratorii.

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 pe perioada copilăriei, mai ales la pacienții cu forme atipice sau cu expresie clinică mai ușoară.

Manifestările clinice tipice prezente la pacienții cu fibroză chistică sunt:

- *semne respiratorii*: tuse cronică productivă, cu spută vâscoasă, în cantitate crescută, mucopurulentă, franc purulentă- în acutizări, uneori cu striuri sangvinolente,
 - *semne digestive*: scaune diareice steatoreice,
 - *semne generale*: deficit ponderal la adult și faliment al creșterii la copil, staționare /scădere ponderală, în ciuda unui apetit bun și a unui aport nutrițional corespunzător.
- Simptomatologia pulmonară este similară, cu cea din bronșiectazii, cu tuse cronică.

Tabloul clinic al adultului cu FC poate include oricare din manifestările următoare:

- tusea cronică, tahipneea, wheezingul, bronșiectaziile, polipoza nazală, sinuzitele recurente, hemoptiziile, pneumotoraxul. Hipertensiunea arterială pulmonară și cordul pulmonar cronic sunt complicații posibile pe parcursul evoluției FC,
- hepatopatie cronică/ciroză hepatică, diabet zaharat,
- osteopatie, deficit ponderal, infertilitate.

Manifestările digestive

Diareea cronică, cu steatoree, este o manifestare specifică FC, fiind datorată insuficienței secreției pancreatice exocrine, cu reducerea sau absența enzimelor pancreatice, și consecințe severe datorate deficitului de absorbție a vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Durerea abdominală cronică este frecventă la copiii, dar este prezentă și la adulți. Poate avea următoarele cauze: sindrom de obstrucție intestinală distală (SOID), calculi biliari, splenomegalie masivă, esofagită de reflux, sindroame ocluzive sau subocluzive, colonopatie fibrozantă, flatulența, constipația.

Pe lângă patologia respiratorie există manifestări sau complicații ce apar pe parcursul evoluției bolii, dintre acestea, diabetul din FC (DZFC) și hepatopatia asociate FC (HAFC) sunt cele mai redutabile și frecvente.

În evoluția bolii mai pot apărea manifestări osteoarticulare (osteoartropatia hipertrofică) și manifestări/complicații psihice: depresie, agresivitate.

Microbiologie

Patologia respiratorie constituie elementul determinant în evoluția bolnavului cu FC, infecțiile pulmonare fiind principala cauză de morbiditate și mortalitate. Germeni frecvent întâlniți, considerați “tradiționali” sunt *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, iar germeni relativ “recenti” sunt reprezentați de complexul *Burkholderia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, micobacterii netuberculoase și fungi ca și *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*.

Infecția cu *Pseudomonas aeruginosa* este o cauza majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții cu FC, de aceea, de identificarea precoce și tratamentul profilactic al infecției cronice, depinde evoluția pacientului.

Primoinfecția cu *Pseudomonas aeruginosa* este definită de prima cultură pozitivă, când germenele este mobil, cu densitate mică, tulpini nonmucoide, nu au dezvoltat biofilm iar în această etapă sterilizarea este posibilă. Infecția cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* este însoțită de o frecvență crescută a exacerbărilor, pierderea funcției pulmonare și scurtarea duratei de viață. Infecția cu *Pseudomonas* se definește astfel: intermitentă: când culturile sunt pozitive în < 50% din culturile anuale (cel puțin 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 viață, se poate asocia cu *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* sau alți germeni gram negativi.

Staphylococcus aureus metilino-rezistent (MRSA) este un germene redutabil, cu prevalența în creștere, sursa de infecție fiind nosocomială, dar și comunitară, iar infecția se produce mai ales la bolnavii cu funcție pulmonară precară. Infecția cu MRSA se poate croniciza, având un pattern evolutiv asemănător cu infecția cu *Pseudomonas*, dar cu evoluție mai lent progresivă la majoritatea pacienților.

Complexul Burkholderia. Infecția cu *B. Cenocepacia* determină o deteriorare clinică rapidă și deces la mai mult de o treime dintre bolnavi, dar există și pacienți cu evoluție bună în ciuda infecției cronice cu Burkholderia.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică este considerată ca și complicație a suferinței respiratorii, reprezentând un răspuns alergic al epiteliului bronșic la infecția cu *Aspergillus fumigatus* (12% din pacienții cu FC). Clinic se manifestă cu wheezing, febră, apariția unor modificări pulmonare specifice.

Investigații paraclinice

- Reprezentate de : hemoleucograma completă, ionogramă, teste hepatice (ALT, AST, Gamma GT), Dozarea vitaminelor liposolubile: D, A, E , markeri de inflamație (VSH, CRP, procalcitonina), dozarea amilazelor și lipazelor serice, IgE total, IgE specific *Aspergillus*.
- Microbiologie. Este recomandată efectuarea investigațiilor bacteriologice lunar, sau la orice semn de exacerbare sau infecție. La sugari se poate recolta: exudat faringian, aspirat hipofaringian, iar la cei mai mari sputocultură ori cultură din secreții obținute prin sputa indusă.
- Elastaza fecală este scăzută în FC , la cei cu insuficiență pancreatică (de obicei $<15 \mu / g$ la pacienții cu FC).

Investigații imagistice

O radiografie toracică simplă poate evidenția îngroșări peribronșice difuze, emfizem, atelectazii segmentare și subsegmentare, opacități reticulo-nodulare confluențe, bronșiectazii. (vezi figura 1)



Figura 1. Fibroză chistică- radiografie torace PA: bronșiectazii sacciforme, centrale, extinse pe ambele arii pulmonare, cu îngroșări peribronșice.

Tomografia computerizată (TC) este o metodă mai sensibilă de depistare a modificărilor precoce din FC. 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 bronșiectazii incipiente, tubulare, tree-in-bud, chiar și bronșiectazii sacciforme, pline de secreții sau abcedate, emfizem (air trapping), blocaje prin dopuri de mucus (mucus plugging), atelectazii, fibrozări secundare infecțiilor, rareori condensări sau afectare pleurală (vezi figura 2).



Figura 2. Fibroză chistică- CT torace reconstrucție în plan coronal: importante dilatații bronșiectatice sacciforme, cu fenomen de impactare endoluminală în "deget de mână" la nivelul lobului inferior drept.

Teste functionale 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% .
- 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 la pacienții > 10 ani cu osteopatie secundară FC și la cei ce primesc steroizi orali pe termen lung sau care au avut cure prelungite / multiple în anul precedent.

Bronhoscopia este indicată pentru recoltarea lavajului bronho-alveolar la pacienții cu stare clinică persistent alterată la care culturile faringiene / sputa indusă sunt negative, sau în scop terapeutic la cei cu atelectazie prin dop de mucus (instilații cu alfa dornaza rhDNaza=2,5 mg diluată cu 10 ml ser fiziologic).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul precoce și tratamentul prompt și corect al bolii reduce morbiditatea și mortalitatea prin complicații, asigură o calitate optimă a vieții bolnavului pentru o lungă perioadă de timp și inserția socială a adultului cu FC.

Clasic, diagnosticul FC pornește de la elementele clinico-anamnestice caracteristice și 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 (Normal <30 mMol(mEq)/l, Echivoc între 30-60 mMol(mEq)/l – se repetă obligatoriu și se interpretează în context clinic, pozitiv > 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.

Pentru obiectivarea insuficienței pancreatice se recomandă dozarea din scaun a elastazei fecale pancreatice EFP 1, valorile scăzute ale acesteia sunt dovada insuficienței pancreatice.

Diagnostic diferențial al FC este foarte dificil și se face în funcție de manifestările respiratorii sau digestive. Dintre bolile respiratorii intra în discuție: deficitul de alfa1-antitripsină, bronșiectaziile de etiologie variată (sindromatice, imunodeficiență, infecțioase), tuberculoza, astmul bronșic sever, iar maladii digestive - insuficiența pancreatică exocrină, celiakie, ciroza, diabet secundar, etc.

Tratament

Terapia pneumopatiei din fibroza chistică

Patologia pulmonară prezentă la pacienții cu FC comportă o abordare multidisciplinară, având ca obiective: controlul infecțiilor pulmonare, reducerea inflamației, îmbunătățirea clearance-ului mucociliar, cu scopul prezervării funcției pulmonare, a prevenirii complicațiilor și obținerea unui status nutrițional optim pentru o calitate satisfăcătoare a vieții.

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 MV cuprinde: tehnici de clearance respirator, exerciții fizice și metode adaptate individual, pentru a ajuta la eliminarea secrețiilor. Tehnicile de fizioterapie se

vor alege în funcție de vârsta pacientului, statusul clinico-evolutiv, preferințe și complianță, cu concursul fizioterapeutului specializat pe fiziokinetoterapie respiratorie și fibroză chistică.

Terapia mucolitică

Ea favorizează eliminarea mucusului vâcos, 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.

Antibioterapia

Principalele obiective ale antibioterapiei în FC sunt prevenirea, eradicarea și controlul infecțiilor respiratorii asociate FC.

Principii generale de antibioterapie: tratament agresiv de la început, în doze mai mari decât în alte afecțiuni, tratament ghidat în funcție de severitatea simptomatologiei și germenul izolat, cure prelungite de 3-4 săptămâni; obligatoriu în momentele de exacerbare se începe cu tratament intravenos, asocierea antibioticelor în aerosoli.

Tratamentul infecției cu *Pseudomonas aeruginosa*

Primoinfecția - prima cultură pozitivă

- Se administrează în cure de 14 zile: Ceftazidim iv + Amikacin, sau Meropenem + Tobramicina injectabil sau Amikacina.
- Ciprofloxacina per os 14-21 zile, când starea generală este bună.

În infecția cronică cu *Pseudomonas* se recomandă:

-Tobramicina inhalator, 2x1 fiola/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, doză unică, 3 zile /săptămână, la 2 săptămâni sau săptămânal, 6 luni, dacă funcția pulmonară este redusă. Pentru protecția împotriva ototoxicității 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 disfuncție respiratorie moderată/severă și insuficiență respiratorie cronică.

Tratamentul infecției cu *Staphylococcus aureus*

Prima infecție cu stare clinică bună: antibioterapie orală : Amoxicilina + acid clavulanic sau Azitromicina / Claritromicina sau chinolone - 1 lună. Dacă starea clinică e alterată: cefalosporină de ultimă generație + Amikacina (sau Tobramicina). În exacerbare se asociază 3 antibiotice 14-21 zile. În infecția cronică - Amoxicilina + acid clavulanic 100 mg/kg corp/zi sau Rifampicina.

Tratamentul infecției cu *Staphylococcus aureus* meticilin-rezistent (MRSA)

În cazul unei prime infecții, cu stare clinică bună se încearcă eradicarea cu antibioterapie orală: Cotrimoxazol asociat cu Rifampicina, timp de 1 lună. Dacă starea clinică este alterată: antibioterapie iv: Vancomicina, Teicoplanina sau Linezolid (cu monitorizarea efectelor secundare hematologice probabile).

Tratamentul infecției cu Micobacterii netuberculoase (MNTB)

MNTB includ mai multe specii, dintre acestea *M. abscessus* complex are efecte pulmonare semnificative. Infecția cu *M. abscessus* beneficiază de antibioterapie iv cu imipenem, amikacină, chinolone, 3 săptămâni apoi, 18-24 luni terapie orală de consolidare : rifampicină, azitromicină, etambutol +/- inhalatorie. Sterilizarea se definește prin 4 culturi negative pe parcursul unui an,

dupa încheierea tratamentului, eșecul eradicării presupune administrarea cronică de antibiotic în dublă asociere.

Tratamentul infecției cu *Aspergillus fumigatus* (ABPA)

Prednison 0,5-1 mg/kg corp/zi cel puțin 14 zile. Corticoterapia orală se asociază cu antifungice.

Tratamentul infecțiilor virale

Predispun la suprainfecții bacteriene, deseori prima izolare a *P.aeruginosa* are loc după o infecție virală, de aceea, chiar dacă sunt de etiologie virală, se recomandă tratament antibiotic profilactic. Tratamentul complicațiilor pulmonare de tip atelectazie, pneumotorax, hemoptizie etc. se face doar prin spitalizare în clinici specializate.

Antiinflamatoarele

Antiinflamatoarele nonsteroidiene se pot administra pacienților cu vârsta mai mare de 6 ani și disfuncție ventilatorie ușoară.

Corticoterapia - CS orală 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 bronșică sau înainte de administrarea medicației inhalatorii (antibiotice, mucolitice), dacă acestea provoacă tuse, dispnee sau wheezing; la cei cu aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), astm asociat mucoviscidozei, simptome asthma – like.

Transplantul pulmonar

Începând cu anul 1985, transplantul pulmonar a devenit o opțiune pentru unii bolnavi cu MV. Majoritatea centrelor preferă astăzi transplantul bilateral secvențial care are avantajul păstrării propriei inimi.

Managementul insuficienței pancreatice

Terapia de substituție enzimatică pancreatică (TSEP) a insuficienței pancreatice se face cu Kreon minimicrosfere, în funcție de vârstă, fără a depăși 10.000 UI lipaze/kg corp/zi. 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.

Tratamentul hepatopatiei asociate FC

Se face cu Acid ursodeoxicolic, în doza de 15-20 mg/kg corp/zi, în două prize, permanent. Tratamentul complicațiilor se recomandă a fi făcut în compartimente de gastroenterologie și hepatologie.

Tratamentul tulburărilor de nutriție

Statusul nutrițional bun reprezintă un factor predictiv semnificativ al supraviețuirii bolnavilor cu FC. Există o corelație strânsă între greutatea corporală și funcția pulmonară; aproape toți bolnavii din faza terminală prezintă o malnutriție severă. Intervențiile nutriționale constau în tratamentul comportamental, suportul psihologic, sfaturi dietetice, suplimentare orală, alimentare prin sondă, gastrostomă, alimentație parenterală.

Evoluție și prognostic

Evoluția este dictată de statusul pulmonar, iar progosticul condiționat de prezența infecțiilor pulmonare asociate, dar și de prezența complicațiilor. Speranța de supraviețuire a pacienților cu FC variază între vârsta de 35-40 de ani.

Evoluția este marcată de exacerbări ale infecțiilor pulmonare. Exacerbarea pulmonară se poate manifesta prin: creșterea producției de spută și/sau 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.

Măsuri de prevenție

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.

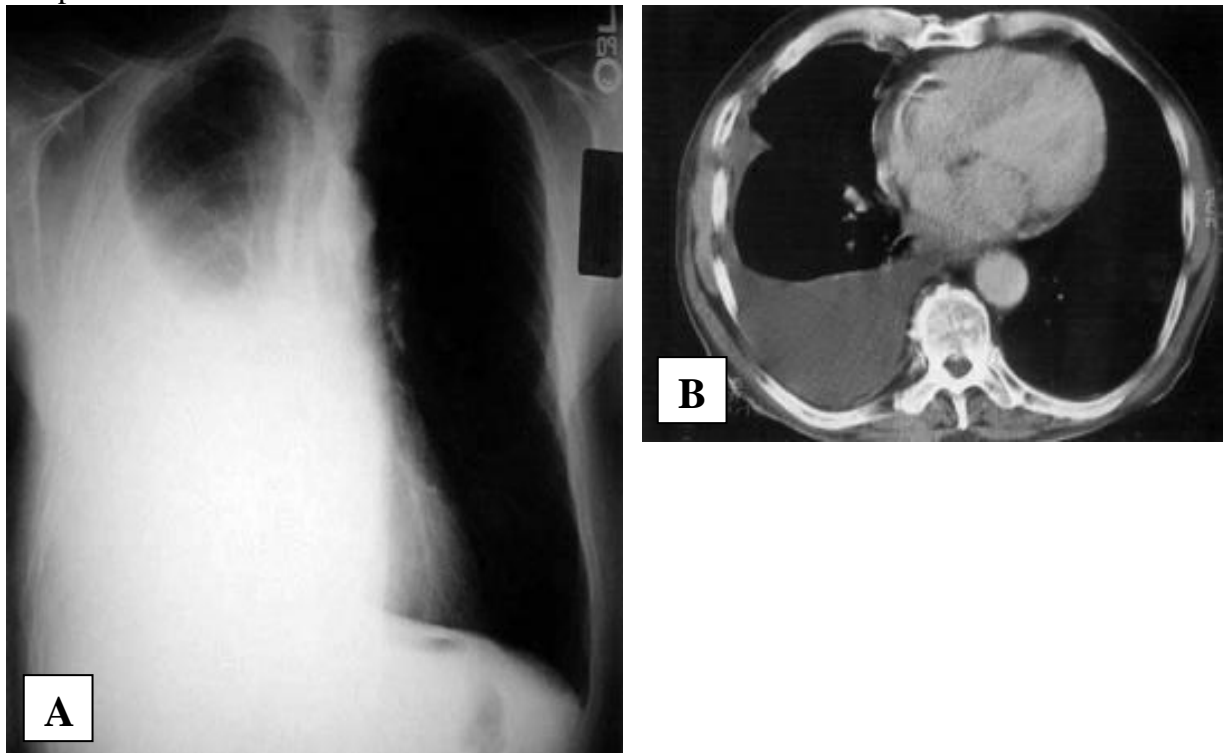
Bibliografie

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 pilot în depistarea nou-nascuților 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 the UK: 1947–2003. *European Respiratory Journal*, 2007; 29: 522–526
6. Smyth A., Bell S.C., Bojcin 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: *Eur Respir 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., Hadjiladis, D., Hoag, J.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit 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

12. PLEUREZIILE

Definiție

Pleurezia reprezintă o colecție anormală de lichid în cavitatea pleurală, de obicei rezultată în urma producției de lichid în exces și/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*

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.

Elemente de anatomie și fiziologie a pleurei

Cavitatea pleurală este spațiul virtual cuprins între foița parietală și cea viscerală a pleurei. Pleura parietală tapetează peretele toracic și suprafața coastelor, de care este separată printr-un strat de țesut conjunctiv, iar la nivelul hilului formează un manșon care înconjoară vasele mari și bronhiile principale. Este irigată de vase provenind din circulația sistemică și este bogat inervată. Pleura viscerală învelește plămâni, pătrunzând și în scizurile interlobare și nu are inervație.

Cavitățile pleurale dreaptă și stângă sunt separate la subiecții sănătoși de către mediastinul anterior și posterior.

Pleura are o structură membranoasă, suprafața sa fiind acoperită de un strat de celule mezoteliale cu microvili, la nivelul cărora au loc procesele de formare și absorbție a lichidului pleural. Acesta din urmă are rol de lubrefiere a foștelor pleurale, reducând forțele de frecare dintre plămân și peretele toracic. El se formează în permanență la nivelul suprafeței pleurale parietale printr-un proces de ultrafiltrare a plasmei (aprox. 1 litru/zi) și se resoarbe fie la nivelul capilarelor pleurei viscerale, fie prin sistemul limfatic de la nivelul pleurei parietale, astfel încât cantitatea de lichid din spațiul pleural nu depășește în mod normal 20-30 ml. În condiții patologice, lichidul din spațiul pleural poate proveni și din spațiul interstițial pulmonar prin pleura viscerală sau din cavitatea peritoneală prin porii diafragmului.

Etiologie

Cantitatea mică de lichid pleural existentă în mod normal în spațiul pleural este menținută la un nivel constant printr-un echilibru fin al presiunilor hidrostactice și oncotice și prin drenajul continuu prin vasele limfatice periferice. Alterarea acestui echilibru se află la originea formării revărsatelor pleurale.

Prezența unui revărsat pleural semnalează existența unui proces patologic subiacent de origine pulmonară sau extrapulmonară, care la rândul său poate avea o evoluție acută sau cronică. Deși spectrul etiologic al pleureziilor este extrem de variat, majoritatea revărsatelor pleurale sunt cauzate de insuficiența 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 permeabilității membranelor pleurale (de ex. prin inflamație, invazie tumorală, embolie pulmonară)
- Scăderea presiunii oncotice intravasculare (de ex. prin hipoalbuminemia din sindromul nefrotic sau ciroza hepatică)
- Creșterea permeabilității capilare sau distrucție vasculară (de ex. în traumatisme, neoplazii, inflamație, infarct pulmonar, reacție de hipersensibilitate postmedicamentoasă, uremie, pancreatită)
- Creșterea presiunii hidrostactice capilare în circulația sistemică și/sau pulmonară (de ex. în insuficiența cardiacă congestivă, sindromul de venă cavă superioară)
- Scăderea presiunii în spațiul pleural datorită incapacității plămânului de a se expanda complet în timpul inspirului; această situație poartă denumirea de “plămân blocat” și poate fi dată de ex. de obstrucția unei bronhii sau prin contracția secundară unei fibroze care generează fenomene de tip restrictiv
- Scăderea sau blocajul complet al drenajului limfatic, incluzând obstrucția 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. hidrotorax hepatic, ciroză, dializă peritoneală)
- Traversarea pleurei viscerale a lichidului de edem pulmonar
- Persistența unei presiuni oncotice crescute la nivelul lichidului pleural în cazul unei pleurezii deja constituite, care poate duce la acumularea în continuare a revărsatului pleural

Revărsatele pleurale sunt în general clasificate ca și transsudate sau exsudate, în funcție de mecanismul generator și de biochimia lichidului pleural. Transsudatele rezultă în urma alterării echilibrului presiunilor oncotice și hidrostactice, în timp ce exsudatele sunt datorate proceselor inflamatorii pleurale și/sau drenajului limfatic scăzut. În unele situații, revărsatul pleural poate prezenta caracteristici mixte de transsudat și exsudat.

Transsudatele

Transsudatele au un număr restrâns, bine definit, de cauze printre care se numără:

- Insuficiența 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
- Migrarea extravasculară a unui cateter venos central

Exsudatele

Sunt generate de o varietate de boli care duc la inflamația foițelor pleurale (necesitând adesea o evaluare și o strategie de tratament mai extensive decât în cazul transsudatelor) sau prin scăderea drenajului limfatic de la nivelul pleurei.

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 irradiație
- 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 expansiunea 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)

Tabloul clinic

O anamneză completă și atent efectuată este absolut necesară în evaluarea pacienților cu pleurezie, 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 de asemenea 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 de asemenea și medicația concomitentă pe care pacientul o administrează.

Manifestările clinice ale revărsatelor pleurale sunt variabile și de obicei reflectă procesul patologic subiacent. Simptomele cele mai constant întâlnite în tabloul clinic al pleureziilor sunt: dispneea progresivă, tusea și durerea toracică de tip pleuritic.

Dispneea

Dispneea este cel mai frecvent simptom asociat revărsatelor pleurale și este datorat mai degrabă distorsiunii diafragmului și peretelui toracic în timpul respirației decât hipoxemiei. Acest lucru este susținut de faptul că, în cazul multor pacienți, drenajul lichidului pleural ameliorează dispneea chiar și în situația unor modificări limitate ale schimburilor gazoase. Drenajul lichidului pleural permite de asemenea recunoașterea mai ușoară a bolii subiacente pe radiografia de control. De remarcat este faptul că, uneori, dispneea poate fi cauzată chiar de boala care a dus la apariția colecției pleurale, cum ar fi de exemplu o boală pulmonară sau cardiacă intrinsecă sau leziuni obstructive endobronșice.

Tusea

Este de obicei ușoară și neproductivă. O tuse mai pronunțată sau prezența expectorației purulente și/sau hemoptoice sugerează de obicei o pneumonie sau o leziune endobronșică.

Durerea toracică

Este dată de iritația foițelor pleurale, iar prezența ei sugerează probabilitatea unei etiologii exsudative, cum ar fi infecția pleurală, mezoteliomul sau infarctul pulmonar.

Examenul obiectiv

Modificările care pot fi notate la examenul obiectiv depind de mărimea revărsatului pleural. În cazul colecțiilor pleurale mici (< 300 mL), examenul fizic poate fi normal.

În cazul revărsatelor pleurale > 300 mL se pot decela următoarele modificări care pot fi diagnostice:

- Ampliații respiratorii asimetrice, cu diminuarea sau întârzierea excursiilor toracice de partea colecției pleurale
- Scăderea freazătului pectoral

- Matitate la percuție
- Diminuarea sau abolirea murmurului vezicular
- Egofonie (la marginea superioară a colecției pleurale)
- Frecătură pleurală

În situația unor revărsate pleurale de > 1000 mL se poate observa deplasarea mediastinului de partea controlaterală. Dacă în schimb se observă deplasarea traheei și a mediastinului către partea unde se află colecția pleurală, aceasta poate fi un semn al existenței unei obstrucții bronșice lobare printr-o leziune endobronșică, de obicei de etiologie malignă sau non-malignă (corp străin).

Uneori examenul obiectiv poate revela semne ale bolii subiacente care a dus la formarea colecției pleurale:

- Prezența edemelor periferice, distensia venelor jugulare, zgomote cardiace auxiliare (galop S3) pot sugera o insuficiență cardiacă
- Edemul poate fi și o manifestare a sindromului nefrotic, a bolii pericardice sau, dacă se asociază cu colorația galbenă a patului unghial - sindromul unghiilor galbene
- Prezența steluțelor vasculare cutanate și a ascitei sunt sugestive pentru ciroză hepatică
- Adenopatiile sau decelarea unei mase palpabile pot indica prezența unei neoplazii

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 condiții de siguranță. Simpla observație este acceptabilă dacă o etiologie benignă este probabilă, cum ar fi de exemplu în contextul unei insuficiențe cardiace, o pleurezie virală sau un istoric recent de intervenție 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 următoarele 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/mm³
- 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. Deși 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

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.

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 întâlnește în aproximativ 10% din revărsatele pleurale și nu se corelează cu eozinofilia din sângele periferic. ELP este cauzată cel mai adesea de prezența aerului sau sângelui în spațiul pleural. Sângele din spațiul pleural care generează ELP poate fi rezultatul unei embolii pulmonare cu infarct sau unei pleurezii azbestozice benigne. Eozinofilia pleurală poate fi asociată și cu afecțiuni non-maligne, incluzând boli parazitare (în mod special paragonimioza), infecții fungice (coccidioidomicoză, criptococoză, histoplasmoză) și diverse medicamente.

Celulele mezoteliale pot fi regăsite în proporții variabile în majoritatea pleureziilor, dar prezența lor la valori > 5% din totalul celulelor nucleate face diagnosticul de TB mai puțin probabil. Valori mult crescute ale celulelor mezoteliale, mai ales în revărsatele sangvinolente sau eozinofilice, sugerează embolia pulmonară ca și cauză probabilă a revărsatului pleural.

Examenul bacteriologic și citologic

Însămânțarea 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 îmbunătățit prin însămânțarea lichidului pleural direct în flacoanele de hemocultură.

Suspiciunea de pleurezie neoplazică se ridică la pacienți cu istoric de cancer sau în cazul evidențierii unor revărsate de tip exsudativ cu predominanța limfocitelor, mai ales dacă și aspectul macroscopic este hematic. Demonstrarea invaziei tumorale a pleurei se face cel mai simplu prin efectuarea examenului citologic din lichidul pleural.

Pleurezia tuberculoasă

Este de obicei suspectată la pacienți cu istoric de contact TB sau test PPD pozitiv și la pacienți cu revărsate exsudative cu predominanța limfocitelor, mai ales dacă celulele mezoteliale sunt în proporție de < 5%.

Deoarece majoritatea revărsatelor pleurale tuberculoase rezultă în urma unei reacții de hipersensibilitate la Mycobacterium mai degrabă decât prin invazia microbială a pleurei, examenul microscopic direct (Ziehl-Neelsen) este rareori diagnostic (< 10% din cazuri), iar cultura pe mediile specifice este pozitivă în mai puțin de 65% din cazuri. În schimb, utilizarea concomitentă a examenului histopatologic și a culturii din țesutul pleural obținut prin biopsie, crește 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.

Teste de laborator adiționale

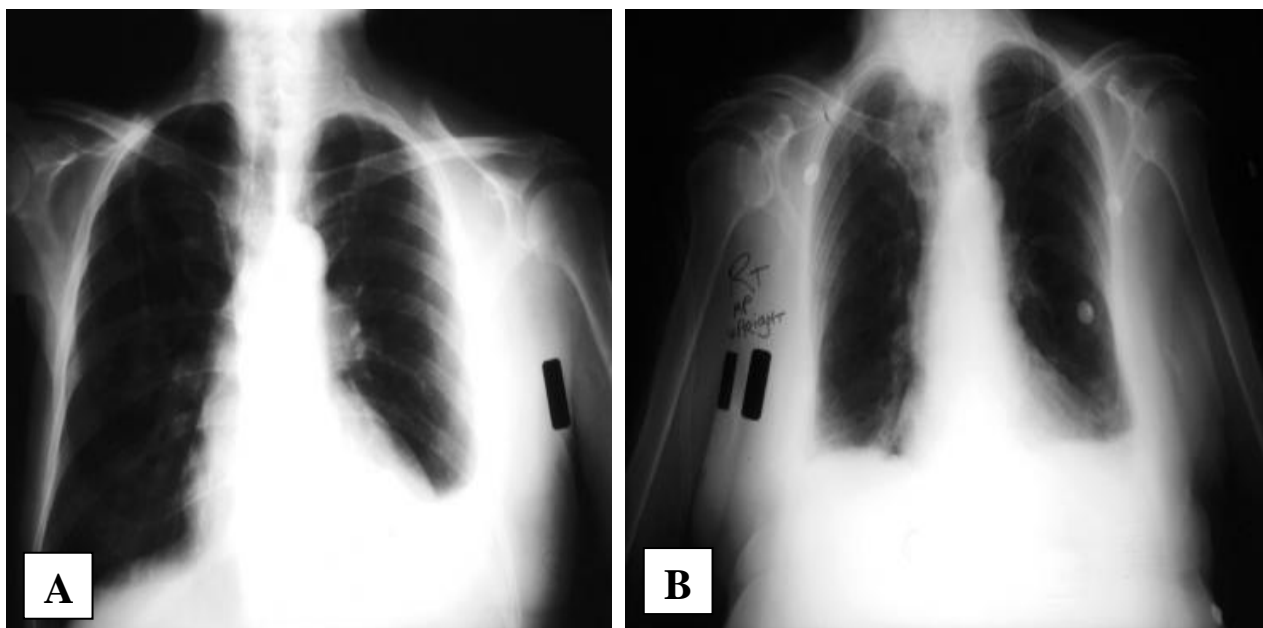
Teste specifice adiționale sunt justificate atunci când se suspectează anumite etiologii. De exemplu, determinarea nivelului amilazei în lichidul pleural se impune în cazul suspiciunii originii pancreatice sau a rupturii esofagiene sau în situația în care un revărsat pleural unilateral stâng rămâne nedagnosticat 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 izoenzimelor 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 pot 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)**

Tomografia computerizată și ultrasonografia

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 nedagnosticat, cu scopul de a evidenția îngroșări ale pleurei sau semne de invazie ale structurilor învecinate.

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. Un pacient necooperant este o contraindicație absolută pentru această procedură.

Printre complicațiile toracocentezei se numără durerea la locul puncției, sângerare cutanată sau internă datorată lezării unei artere intercostale sau puncționării splinei/ficatului, pneumotorax, empiem, edem pulmonar de reexpansiune, însămânțarea malignă a tractului de toracocenteză sau reacții adverse asociate anestezicelor folosite în cursul procedurii.

Puncția pleurală în scop diagnostic poate fi efectuată de obicei în siguranță la pacienții care au un revărsat liber în marea cavitate pleurală și care nu au contraindicații relative pentru această procedură. Locul puncționării este ales în funcție de imaginea radiografică, fiind localizat cu 1-2 spații intercostale inferior de limita superioară a matității determinată prin percuție. În anumite situații, este necesar ghidajul echografic sau tomografic.

Biopsia pleurală

Trebuie luată în considerare doar atunci când există suspiciunea unei tuberculoze sau boli neoplazice. Toracosopia medicală efectuată pe pacientul în sedare conștientă și 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 exsudative nediate. Alternativ, biopsia pleurală cu ac închis este o manevră oarbă, care însă poate fi efectuată la patul bolnavului.

Diagnostic diferențial

În diagnosticul diferențial al revărsatelor pleurale de tip transsudat trebuie luate în considerare următoarele entități:

- Insuficiența cardiacă (cea mai frecventă)
- Ciroza hepatică
- Sindromul nefrotic
- Dializa peritoneală
- Hipoproteinemia
- Glomerulonefrita
- Sindromul de venă cavă superioară
- Intervenții chirurgicale cardiace (procedura Fontan)
- Urinotoraxul
- Scurgerea de lichid cefalo-rahidian în spațiul pleural

Diagnosticul diferențial al pleureziilor exsudative trebuie să includă:

- Neoplaziile
- Pneumonia
- Tuberculoza
- Embolia pulmonară
- Infecțiile fungice
- Pseudochistul pancreatic
- Abcesul intra-abdominal
- Post intervenții 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

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, neoplasmul 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, procarbazona și metotrexat.

Regimul igieno-dietetic

Restricția aportului de lipide poate fi utilă în tratamentul chilotoraxului, deși această metodă terapeutică rămâne controversată. Drenajul repetat al acestor pleurezii poate provoca limfopenie și depleția rapidă a depozitelor de grăsime și proteine. Limitarea aportului oral de grăsimi poate încetini acumularea de lichid chilos în pleură la unii pacienți. Hiperalimentația sau nutriția parenterală totală pot contribui la păstrarea depozitelor nutriționale, dar această recomandare este păstrată pacienților a căror etiologie subiacentă poate beneficia de un tratament definitiv.

Tratamentul farmacologic

Terapia farmacologică a revărsatului pleural depinde de etiologia afecțiunii. De exemplu, terapia medicamentoasă include nitrați și diuretice pentru insuficiența cardiacă congestivă și edemul pulmonar, antibiotice în caz de revărsate pleurale parapneumonice și empiem sau anticoagulante în caz de embolie pulmonară.

Antibioterapia trebuie inițiată precoce atunci când se suspicionează prezența unor revărsate pleurale parapneumonice sau empieme și revărsate pleurale asociate perforației esofagiene sau abceselor intraabdominale. Selecția de antibiotice trebuie făcută pe baza microorganismelor potențial cauzatoare și a tabloului clinic general. Întrucât există o mare varietate de molecule

individuale sau combinate, trebuie luate în considerare vârsta pacienților, comorbiditățile, durata bolii, condițiile de trai (persoane instituționalizate) și sensibilitatea locală a microorganismelor. Spectrul antimicrobian trebuie să acopere în general și organismele anaerobe. Opțiunile terapeutice cuprind clindamicina, peniciline cu spectru larg, imipenem. Uneori, în funcție de starea clinică a pacientului, este necesar avizul unui specialist în boli infecțioase.

O atenție specială trebuie acordată interacțiunilor dintre medicamente, efectelor adverse și patologiei pre-existente.

Vasodilatatoarele sunt utilizate pentru abilitatea lor de a scădea presarcina. Nitroglicerina este o terapie de primă intenție pentru pacienții care nu sunt hipotensivi, asigurând o reducere excelentă a presarcinii. Dozele mai mari provoacă o ușoară reducere și a postsarcinii. Nitroglicerina este un medicament cu debut rapid și o durată de acțiune scurtă (ambele într-un interval de câteva minute), asigurând un efect clinic rapid, dar și o discontinuare rapidă a acestuia în situații clinice adverse.

Diureticele de ansă scad volumul plasmatic și edemul prin creșterea diurezei. Furosemidul crește excreția de apă prin interferența cu sistemul cotransportor de legare a clorurii, aceasta determinând mai departe inhibiția reabsorbției de sodiu și clor în ansa Henle ascendentă și tubul renal distal.

Anticoagulantele sunt folosite în tratamentul tulburărilor trombotice curente sau în prevenția recurențelor acestora, având drept mecanism inhibiția trombogenezii. Heparina mărește activitatea antitrombinei III și previne conversia fibrinogenului în fibrină. Nu induce liza cheagului, dar poate inhiba tromboza. Heparina previne de asemenea refacerea cheagului după fibrinoliza spontană.

Tratamentul chirurgical

Intervenția 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 și terapeutic, pentru realizarea sclerozei pleurale în revărsatele pleurale exsudative.

Pleurodeza prin insuflarea de talc direct pe suprafața pleurală utilizând toracoscopie video-asistată 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 lichidului 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.

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 pleurale parapneumonice.

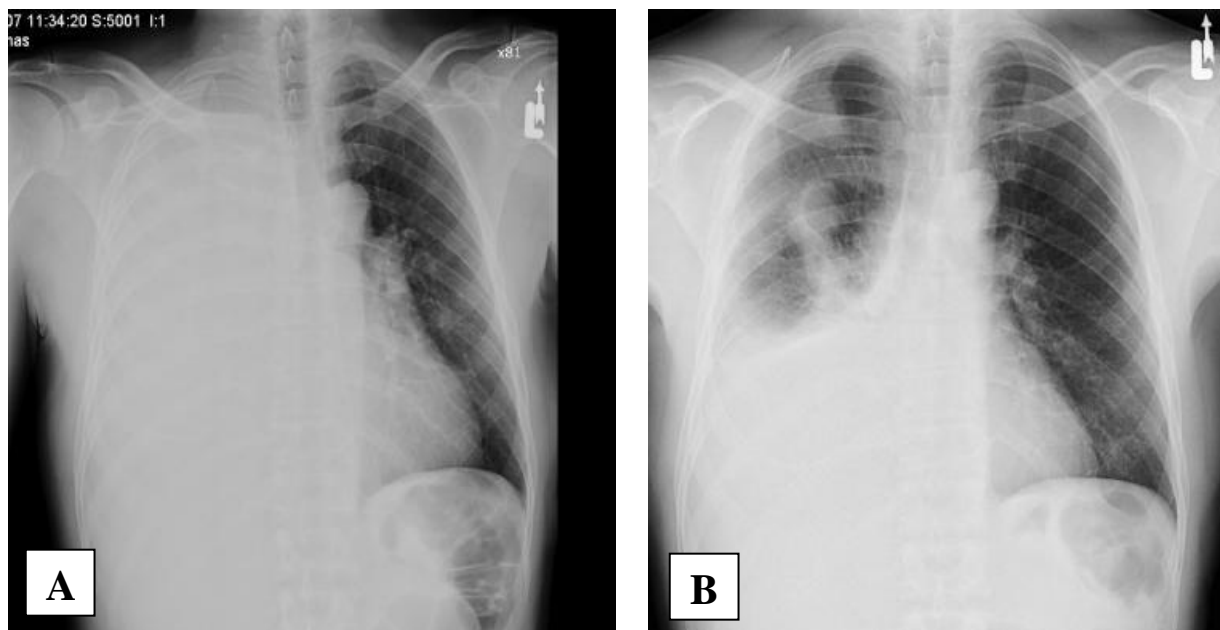


Fig. 3 A. Pleurezie dreaptă masivă cu deplasarea spre stânga a mediastinului. B. Pleurezie dreaptă după drenaj parțial, cu ameliorarea deplasării spre stânga a mediastinului.

Deși revărsatele parapneumonice libere de obicei pot fi drenate prin toracocenteză terapeutică, colecțiile parapneumonice complicate sau empiemele necesită uneori *drenaj prin tub de toracostomie*.

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 foia 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).

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.

Evoluție și prognostic

Prognosticul revărsatelor pleurale variază în funcție de substratul etiologic. Totuși, adresarea timpurie în serviciile medicale și obținerea promptă a unui diagnostic și tratament adecvat are drept consecință o scădere semnificativă a ratei complicațiilor.

Morbiditatea și mortalitatea în pleurezii sunt direct influențate de cauza bolii generatoare (și de stadiul ei, acolo unde se aplică) la momentul prezentării, precum și de rezultatul testelor biochimice din lichidul pleural.

Ratele de morbiditate și mortalitate la pacienții cu pneumonie și revărsat pleural de însoțire sunt mai ridicate decât la pacienții care au doar pneumonie. Pleureziile parapneumonice, recunoscute și tratate prompt, se rezolvă de obicei fără sechele semnificative. În schimb, în absența 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 supraviețuire de 4 luni și o supraviețuire medie < 1 an. Cea mai frecventă neoplazie asociată la bărbați este cancerul pulmonar, în vreme ce la femei predomină cancerul mamar. Supraviețuirea

medie variază între 3 și 12 luni, în funcție 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 supraviețuire mai bună comparativ cu pleureziile secundare unui cancer bronho-pulmonar sau unui mezoteliom malign.

Rezultatele examenului biochimic și citologic din lichidul pleural pot fi de asemenea indicatori de prognostic. De exemplu, un pH mai scăzut al lichidului pleural se asociază adesea cu o încărcătură tumorală mai mare și un prognostic mai prost.

Bibliografie

1. Boka K, Soo Hoo GW, Rubins J. Drugs & Diseases. Pulmonology. Pleural effusions. <https://emedicine.medscape.com> (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. Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Jul. 7(4):180-2.
6. Sahn SA. The differential diagnosis of pleural effusions. *West J Med*. 1982 Aug. 137(2):99-108. [Full Text].
7. Light RW. The undiagnosed pleural effusion. *Clin Chest Med*. 2006 Jun. 27(2):309-19.
8. 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.
9. Askegard-Giesmann JR, Caniano DA, Kenney BD. Rare but serious complications of central line insertion. *Semin Pediatr Surg*. 2009 May. 18(2):73-83.
10. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology*. 2008 Jan. 13(1):5-20.
11. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration*. 2008. 75(4):361-71.
12. Froudarakis ME. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration*. 2008. 75(1):4-13.
13. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Straus SE. Does this patient have a pleural effusion? *JAMA*. 2009 Jan 21. 301(3):309-17.
14. 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.
15. Saraya T, Light RW, Takizawa H, Goto H. Black pleural effusion. *Am J Med*. 2013 Jul. 126(7):641.e1-6.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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].
22. 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.
23. Khaleeq G, Musani AI. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions. *Respir Med*. 2008 Jul. 102(7):939-48.

13. CANCERUL BRONHOPULMONAR

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. Datorită diagnosticului tardiv, doar aproximativ 10% din pacienți pot fi tratați curativ.

Factori de risc

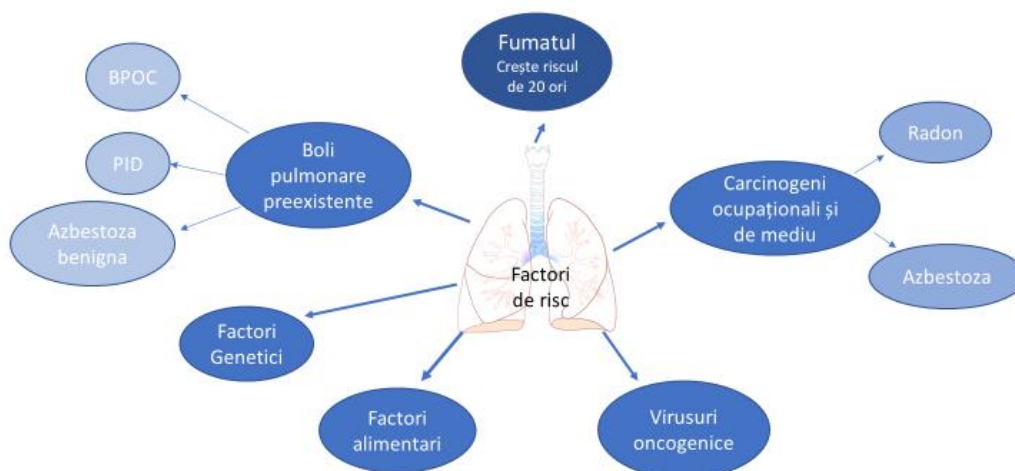


Figura 1. Factorii de risc ai neoplasmului bronhopulmonar

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 fumător activ consumă 20 de țigări în aceeași 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 apariția acestei boli. Studiile au aratat 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 clorura 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

V. 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.

VI. 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.

VII. 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 manifestărilor clinice, pot să treacă chiar zeci de ani. Carcinogenii acționează asupra celulelor epitelului bronșic ducând la 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 măsură 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: non small-cell carcinoma (carcinoame fără celule mici) și small cell carcinoma (carcinoame cu celule mici).

- **Carcinomul scuamos (epidermoid)** reprezintă aproximativ 35% din cazurile de CBP. Este stâns corelat cu expunerea la fumul de țigară. Apare cel mai frecvent la nivel central (bronhii mari), având de obicei un aspect vegetant, 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.

Subtipuri:

Acinar

Papilar

Bronhioloalveolar

Adenocarcinom solid cu formare de mucină

Tipuri histopatologice mixte

- **Carcinomul cu celule mari** reprezintă aproximativ 10-15% din cazurile de CBP, iar localizarea este predominant periferică, cu apariția unor mase tumorale ce pot ajunge la dimensiuni mari de peste 10 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, întârzind astfel diagnosticul. Anamneza și examenul obiectiv trebuie să includă de 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 bronhiilor 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 și simptomele unui neoplasm pulmonar situat apical, care erodează arcul costal și invadează plexul brahial homolateral, cu apariția unui sindrom algic și atrofierea musculaturii membrului superior. Invadarea simpaticului cervical duce la apariția *sindromului Claude-Bernard-Horner* (mioză, enoftalmie, ptoza 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 și semne determinate de metastazarea la distanță

Cancerul pulmonar poate metastaza în orice organ. Pacienții 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 însoțite de fatigabilitate, astenie și pierdere ponderală. Prezența acestora se asociază cu un prognostic rezervat.

Metastazele osoase sunt însoțite de dureri sau apariția unor fracturi pe os patologic. Cutia toracică și corpii vertebrali sunt mai frecvent afectați, 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 secreția de către tumoră a unor hormoni, peptide și pot precede cu câteva luni decelarea tumorii. Dispar după tratament și reapar în caz de recidivă. Sunt date cel mai frecvent de către carcinomul cu celule mici.

- *Endocrine* - hipercalcemia, sindrom Cushing, secreție inadecvată de ADH cu hiponatriemie severă, sau secreție inadecvată de ACTH
- *Osoase* - osteoartropatie hipertrofică, hipocratism digital
- *Neurologice* - sindrom Eaton–Lambert (afectarea joncțiunii neuromusculare prin eliberarea pre-sinaptică a acetilcolinei), neuropatie senzitivă subacută, degenerare cerebeloasă subacută.
- *Hematologice* - anemie, tromboflebite migratorii, eozinofilie
- *Colagen-vasculare* - polimiozita și dermatomiozita
- *Cutanate* - Acanthosis nigricans
- *Renale* - glomerulonefrita, sindrom nefrotic

Investigații paraclinice

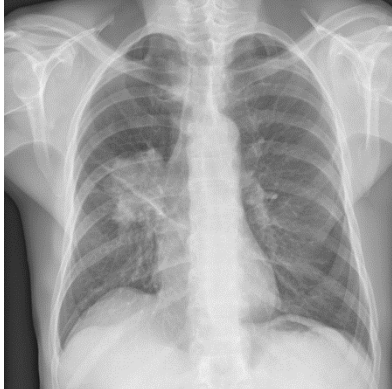
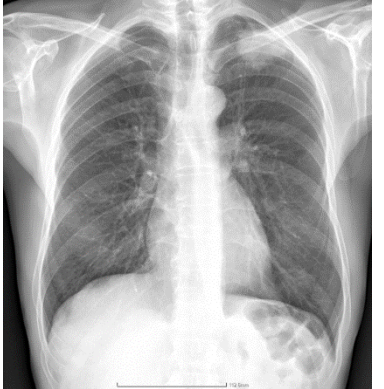
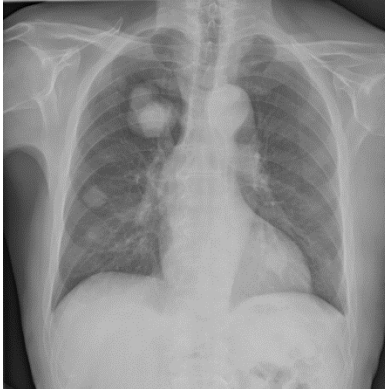
A. Teste imagistice

Radiografia toracică postero-anterioară și 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 asocieră sau nu cu adenopatie hilară.
- Nodul pulmonar solitar, devine evident de la diametrul de 1cm. Omogen, bine delimitat.
- Opacitate parenchimatooasă 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. Macroopacitate excavată cu arie de hipertransparență excentrică. Diagnosticul diferențial se face cu pneumonia abcedată.

		
<p>Figura 3. Neoplasm bronhopulmonar centro-hilar drept. Macroopacitate hilară cu contur polilobat, spiculat de tip infiltrativ.</p>	<p>Figura 4. Macro-opacitate apicală stângă. Diagnosticul diferențial se face cu infiltratul pulmonar din infecția cu <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> (MTB).</p>	<p>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.</p>

Computer Tomografia (CT) cu substanță de contrast a segmentului toracic

Un tablou clinic și o radiografie toracică care ridică suspiciunea unui proces proliferativ, reprezintă indicație pentru efectuarea unui examen CT torace cu substanță de contrast. 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).

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) este o tehnică imagistică modernă care detectează activitatea metabolică intensă a celulelor de tip tumoral. Utilizează o moleculă de glucoză marcată radioactiv cu fluor (18F) – fluorodeoxiglucoza – prescurtat FDG. Scanarea nu este doar a unui singur segment, ci a întregului organism.

Rezonanța magnetică nucleară este utilizată doar pentru evaluarea tumorilor apicale cu o posibilă invazie a plexului brahial și pentru evaluarea invaziei sistemului osos.

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. (vezi capitol 2)

Bronhoscopice pot fi întâlnite următoarele aspect 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 broșajul și aspiratul bronșic cu examinare citologică.

Tehnicile bronhoscopice moderne permit recoltarea țesutului dincolo de limita vizuală, prin intermediul biopsiilor transbronșice, a puncțiilor ganglionare transbronșice sub control fluoroscopic, respective a ecoendoscopiei bronșice (EBUS). Acestea permit confirmarea și stadializarea CBP.

Bronhoscopia intervențională permite și manevre terapeutice minim invazive, cu viza paliativă, precum rezecția și dezobstrucția bronșică sau stentarea bronșică.

Examenul citologic al sputei

Poate fi utilizată ca metodă de screening, dar sensibilitatea este scăzută chiar dacă se utilizează imunocolorația celulelor epiteliale anormale.

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.

Mediastinoscopia și toracosopia permit vizualizarea directă a hemitoracelui afectat, prelevarea de probe biotice, respectiv stadializarea CBP prin evaluarea adenopatiilor.

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).

Biopsia lichidă

Este o investigație noninvazivă, care se bazează pe detecția ADN-ului 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.

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 (creștere lentă în diametru).

b. Pneumonia

Debutul este acut prin febră, frison, junghi toracic, tuse cu expectorație mucopurulentă, dispnee ± mialgii, artralгии 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 vespérale). 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 rotunde, 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

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.

(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

(Adaptat după Ghid pentru managementul cancerului pulmonar)

Stadializare

Stadializarea TNM cu cele 3 componente care descriu extensia anatomică a tumorii: T-pentru extensia și dimensiunea tumorii primitive, N-pentru afectarea ganglionilor limfatici, M- pentru determinările secundare la distanță (tabel 1).

Tabel 1. Clasificarea TNM varianta simplificată

T-tumora primară	
Tx	Prezența de celule maligne în spută sau în lavajul bronhoalveolar, fără evidențierea tumorii din punct de vedere imagistic sau bronhosopic.
T0	Fără evidența tumorii primare
Tis	Carcinom in situ
T1	Dimensiunea tumorii ≤ 3cm
T2	Dimensiunea tumorii 3 – 5 cm
T3	Dimensiunea tumorii 5 – 7 cm
T4	Dimensiunea tumorii > 7cm
N-afectare ganglionară	
Nx	ganglionii limfatici nu pot fi vizualizați
N0	fără metastaze ganglionare limfactice
N1	metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali peribronhiali și/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 distanță	
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță prezente

Carcinomul pulmonar cu celule mici este clasificat astfel:

Stadiu limitat: un hemitorace, mediastin, adenopatii supraclaviculare ipsilaterale, fără revărsat pleural.

Stadiu extins: dincolo de stadiul limitat al bolii.

Metoda de tratament depinde stadiul bolii: chimioterapie și radioterapie în caz de boală limitată, în timp ce boala extinsă este tratată doar cu chimioterapie.

Tratament

Tratamentul neoplasmului bronhopulmonar, mai ales al tipului fără celule mici (NSCLC), a înregistrat progrese semnificative, ca urmare a rezultatelor cercetării fundamentale, care s-au reflectat în predicția răspunsului la tratament și în dezvoltarea terapiilor țintite. Tratamentul se efectuează în funcție de tipul histologic, stadiul bolii, afecțiunile asociate și prognostic. Acesta include intervenția chirurgicală, chimioterapie, radioterapie, terapia moleculară țintită și imunoterapie, efectuate în scop curativ sau paliativ.

În ultimii ani au fost descoperite anumite mutații genetice în adenocarcinoamele pulmonare: mutații activatoare ale EGFR (epidermal growth factor receptor, prezente în aprox. 10% dintre pacienți) sau rearanjări ale genei ALK (anaplastic lymphoma kinase, prezente în aprox. 4% dintre pacienți). Terapia moleculară țintită cu inhibitori de tirozin-kinaze anti-EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) și inhibitori ai ALK (Crizotinib, Ceritinib) precum și imunoterapia (Nivolumab, Pembrolizumab) au adus un plus de supraviețuire la cei cu boală metastatică.

Tratamentul cancerelor non-microcelulare

Stadiul I-II

Tratamentul electiv cu scop curativ este cel *chirurgical*. Intervenția este precedată de o evaluare funcțională pulmonară extinsă, pentru estimarea funcției pulmonare postoperatorii și a posibilelor complicații. Tipul intervenției chirurgicale depinde de extensia bolii, statusul de performanță, rezerva funcțională respiratorie și statusul cardiovascular.

Tratamentul citostatic adjuvant (cisplatin + vinorelbina, cisplatin + etoposid) îmbunătățește supraviețuirea la 5 ani. Radioterapia este indicată în NSCLC stadiul I la pacienții cu contraindicație chirurgicală sau care refuză intervenția.

Stadiul III

Chimioterapia neoadjuvantă aduce beneficii în NSCLC stadiul III, iar combinațiile citostatice sunt similare celor adjuvante.

Radioterapia adjuvantă este indicată în NSCLC rezecat incomplet sau stadiul IIIA-N2.

Chimio-radioterapia neoadjuvantă constituie o opțiune terapeutică în NSCLC local-avansat potențial rezecabil.

Stadiul IV

La pacienții cu NSCLC non-scuamos se poate combina Bevacizumab (anticorp monoclonal anti-VEGF) cu chimioterapia. Altă opțiune pentru pacienții boală avansată, recurentă sau metastatică, cu mutații activatoare EGFR sau cu rearanjări ALK, sunt inhibitorii tirozin-kinazici ai EGFR respective inhibitorii ai ALK. Dacă pacienții prezintă progresie a bolii sub chimioterapie, se poate apela la imunoterapie.

Paliția este destinată celor care nu răspund la niciuna dintre liniile enunțate mai sus, și are ca scop îmbunătățirea calității vieții.

Terapii minim-invazive:

- În cazul obstrucției simptomatice a căilor respiratorii, pot fi efectuate dezobstrucția 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.

Tratamentul cancerelor microcelulare

➤ **Stadiul de boală limitată:** chimioterapie etoposid/ derivat de platină (cisplatin sau carboplatin). Chimio-radioterapia concomitentă precoce este superioară terapiei secvențiale.

Stadiul de boală extinsă: tratamentul recomandat constă în chimioterapie (etoposid/cisplatin sau etoposid/carboplatin) iar dacă se constată o remisiune a neoplasmului, atunci aceasta va fi urmată de iradiere craniană profilactică. Paliția este destinată celor care nu răspund la chimio-radioterapie.

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.

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 Slutsky, 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

14. TULBURĂRILE RESPIRATORII DIN TIMPUL SOMNULUI

Sunt reprezentate de:

- Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO);
- Sindromul de apnee în somn de tip central (SASC) și respirația tip Cheynne – Stokes;
- Sindromul de obezitate-hipoventilație (SOH).

Sindromul de apnee în somn

Definiție

SASO se manifestă prin episoade repetate de colaps respirator complet (apnei) sau parțial (hipopnei) în timpul somnului, cu durată de peste 10 secunde, mai mult de 5/h de somn, însoțite de microtreziri, >3% scăderea oxigenului.

Epidemiologie

SASO este o afecțiune care afectează 10-17% din bărbați, 3-9% din femei, 2-3% din populația infantilă și 25-30 % din șoferii profesioniști.

Patogeneza, factori de risc, etiologie

Fiziopatologia este multifactorială. Factori implicați sunt: existența de căi aeriene îngustate cu tendința de colaps în somn; musculatura căilor aeriene superioare cu răspuns inadecvat și tonus scăzut; tendința de microtrezire ca răspuns la tulburările respiratorii; sistem hipersensibil de control al respirației.

Obezitatea este o cauză majoră de obstrucție a căilor aeriene superioare, prin depozitele adipoase locale și infiltrarea lipidică a limbii.

Retrognația, micrognația, hipoplazia mandibulară, macroglosia, hipertrofia amigdaliană, deplasarea inferioară a hioidului și uvula hipertrofică pot duce la îngustarea calibrului căilor aeriene superioare. Pe lângă acestea, polipii nazali, deviația septului nazal și congestia nazală pot agrava SASO.

Pacienții cu SASO prezintă un risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială, accident vascular cerebral și infarct miocardic, prezentând morbiditate și mortalitate cardiovasculară ridicate. SASO se asociază indirect cu rezistența la insulină, diabetul zaharat și sindromul metabolic, iar pacienții netratați prezintă un risc crescut de accidente rutiere.

Clinica

Modelul tipic este reprezentat printr-un bărbat supraponderal care acuză sforăit zgomotos, senzație de sufocare în timpul nopții, nicturie, somnolență marcată în timpul zilei și o ușoară deteriorare cognitivă, cu un istoric de apnee sesizate de aparținători în timpul somnului și posibile efecte asupra sistemului cardiovascular. În general, simptomele se dezvoltă în ani și progresează odată cu creșterea în greutate, înaintarea în vârstă și la menopauză. Diagnosticul SASO necesită o evaluare combinată a elementelor clinice alături de un studiu obiectiv în timpul somnului.

Simptome în timpul nopții: apnee raportate, sforăit, senzație de sufocare nocturnă, somn neodihnitor, enurezis, transpirații nocturne, congestie nazală, hipersalivație, reflux gastroesofagian, disfuncție erectilă.

Simptome în timpul zilei: somnolență excesivă, fatigabilitate, uscăciunea gurii, cefalee matinală, deficit de concentrare și atenție, iritabilitate, schimbări de dispoziție.

Somnolența diurnă excesivă

Somnolența este un fenomen omniprezent. În încercarea de a restabili fluxul de aer prin căile respiratorii îngustate în cazul unei apnei obstructive, pacientul depune eforturi respiratorii progresive până când se trezește din somn și își reia respirația normală. Trezirile frecvente din somn conduc la fragmentarea somnului cu reducerea duratei somnului cu mișcări rapide ale globilor oculari (REM) și a somnului cu unde lente (Stadiul N3). Simptomele progresează gradat și mulți pacienți nu sunt conștienți de această problemă până în momentul în care activitatea și performanțele le sunt afectate sever. Astfel, doar o pătrime din pacienții cu SASO acuză somnolența ca fiind principalul simptom, în timp ce ~ 50% acuză lipsa energiei, oboseala și epuizarea ca simptome de bază. Pacienții subestimează frecvent severitatea somnolenței, punând-o pe seama vieții cotidiene aglomerate și a muncii. Dată fiind creșterea riscului de accidente de 2-3 ori la pacienții cu SASO, este importantă recunoașterea somnolenței pentru diagnosticul și evaluarea severității afecțiunii respiratorii din timpul somnului.

Obezitatea

Obezitatea este considerată unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru SASO. 70% dintre subiecții cu un indice de masă corporală (IMC) ≥ 40 kg/m² suferă de SASO. Excesul de țesut adipos de la nivelul zonei anterolaterale a gâtului până la nivelul căilor aeriene superioare se întâlnește atât la pacienții obezi cât și la cei normoponderali cu SASO. O circumferință a gâtului > 43 cm la bărbați și > 41 cm la femei reprezintă un risc semnificativ mai ridicat.

Evaluarea somnolenței însumează un număr de teste: 1) evaluarea subiectivă utilizând chestionare standardizate (ex. Scala Epworth, Scala Stanford); 2) determinarea timpilor de reacție sau a timpului necesar îndeplinirii unor activități standard (ex. Trail Making Test, Mackworth Clock Test and Psychomotor Vigilance Test); 3) electroencefalograma (EEG) – măsurători de bază ale latenței somnului și/sau a abilității de a rămâne treaz în anumite condiții (ex. Multiple Sleep Latency Test (MSLT), Maintenance of Wakefulness Test (MWT)).

Scala Epworth

A fost concepută pentru a măsura probabilitatea de a așipi în timpul unor activități din timpul zilei. Acest chestionar conține opt întrebări referitoare la apariția unor perioade de somn neintenționat în timpul unor activități monotone din viața de zi cu zi. Un scor ≥ 10 din 24 de puncte indică o somnolență clinic relevantă, fiind necesare investigații suplimentare.

Investigații, strategie diagnostică/diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv de SASO se bazează pe 3 etape importante:

1. Evaluarea simptomatologiei: a. Simptomele diurne; b. Simptomele nocturne
2. Evaluarea istoricului clinic și a investigațiilor: a. Comorbidități, b. Medicamentație; c. Examinarea fizică; d. Teste diagnostice (TA, ECG, gaze sanguine, etc).
3. Teste specifice: a. Teste funcționale diurne; b. 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, apnei, sau ambele în somn.

- B. PSG arată: 1. ≥ 5 evenimente respiratorii (apnei, hypopnei, sau RERAs)/h somn; 2. Prezența efortului respirator în timpul evenimentelor respiratorii. SAU
- C. PSG arată: 1. ≥ 15 evenimente respiratorii (apnei, hypopnei, 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.

Clasificare sindromului de apnee în somn

Există trei tipuri principale de apnee în somn, și anume:

1. **Apneea obstructivă**, cea mai frecventă. În funcție de numărul apneilor raportate prin index de apnee-hipopnee (IAH), SASO se clasifică în: ușoară: 5-14 episoade/oră; moderată: 15-29 episoade/oră; severă: peste 30 episoade/oră.
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: idiopatică (SASC primar); secundară: Respirația Cheyne-Stokes (în insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral), Respirația periodică la altitudini mari, Droguri. Există două tipologii ale sindromului de apnee în somn de tip central (SASC), și anume:
 - a. Hipercapnic sau hipoventilație alveolară - secundară afectării centrale a respirației sau prin afectarea musculaturii respiratorii.
 - b. Eucapnic sau Hipocapnic - în special asociat respirației Cheyne-Stokes din insuficiența cardiacă (IC) sau alte boli vasculare.Respirația Cheyne-Stokes reprezintă: ≥ 5 apnei/hipopnei centrale/h la adulți asociată cu simptome; coexistă cu apnei/hipopnei centrale/mixte, din care peste 50% sunt evenimente centrale; pattern ventilator crescendo-descrescendo +/- apnei centrale.
3. **Apneea mixtă**, când coexistă cele două tipuri, obstructive și centrale. Apneile complexe reprezintă apariția persistentă de apnee centrale după remiterea apneilor obstructive sub tratamentul CPAP/BiPAP. Aceste apnee centrale apar în timpul titrării cu succes cu CPAP, nu în timpul diagnosticului. Dispariția apneilor 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).

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 tehnician.

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: SaO₂, FC, și/sau flux aerian

Tratamentul sindromului de apnee în somn

Pentru o persoană obeză care suferă de SASO, tratamentul este să scadă în greutate. Terapia de elecție este prin presiune pozitivă continuă pe mască nazală în timpul somnului (CPAP).

1. Dispozitive de avansare mandibulară

Aceste dispozitive personalizate au obiectivul de a avansa ușor mandibula, crescând volumul căilor superioare și ameliorând SASO. Pot fi configurate monobloc (dintr-o bucată) sau duobloc (din două părți). 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.

2. Chirurgia

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 re poziționarea 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/m²). 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.

3. Presiunea pozitiva continua pe mască nazală sau oro-nazală (CPAP)

Cel mai eficient tratament pentru apneea severă este terapia cu CPAP (continuous positive airway pressure), unde aerul din încăperea este luat și suflat cu o presiune pozitivă în căile aeriene pe toată durata nopții. Dispozitivele sunt minicompressoare 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 ameliorează sindromul metabolic, scade rezistența la insulină, precum și nivelele de TNF- alfa, IL-6, proteina C reactivă.

CPAP produce scăderea variabilității TA și FC în timpul somnului, precum și a TA.

Aderența la tratamentul cu CPAP poate fi o problemă, rata acesteia variind între 50-60% la un an, determinând scăderea efectului terapeutic, mulți pacienți rămânând cu risc crescut de a dezvolta comorbidități cardiovasculare.

4. Medicatie

Mai multe medicamente au fost încercate: protriptilină (antidepresiv triciclic), paroxetină (inhibitor de recaptare a serotoninei), mirtazapină (antagonist de receptor de serotonină), teofilina (anticolinergic), însă nici-unul nu a avut rezultate importante, motiv pentru care nu sunt recomandate. Actazolamida este eficientă în tratarea unor forme de apnee centrală dar nu are efect în 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, Grote L. 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).

15. FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Pneumopatiile interstițiale difuze (PID) cuprind un grup heterogen de boli pulmonare capabile de afectare difuză a parenchimului pulmonar, generând grade diferite de inflamație, fibroză și distorsiune arhitecturală. Procesele patologice, deși inițiate la nivelul interstițiului pulmonar, în mod frecvent includ și spațiul alveolar, căile respiratorii mici, vasele sau pleura.

Există descrise peste 200 de entități, majoritatea boli rare, care generează un spectru extrem de larg de aspecte patologice, clinice și evolutive, cu o suprapunere considerabilă. Deoarece pot exista diferențe dramatice prognostice și terapeutice între aceste entități, diagnosticul precis este esențial pentru managementul pacientului.

Cea mai organizată și sistematizată abordare diagnostică utilizează clasificarea Consensului Internațional adoptat de către American Thoracic Society/European Respiratory Society în 2013 (figura 1).

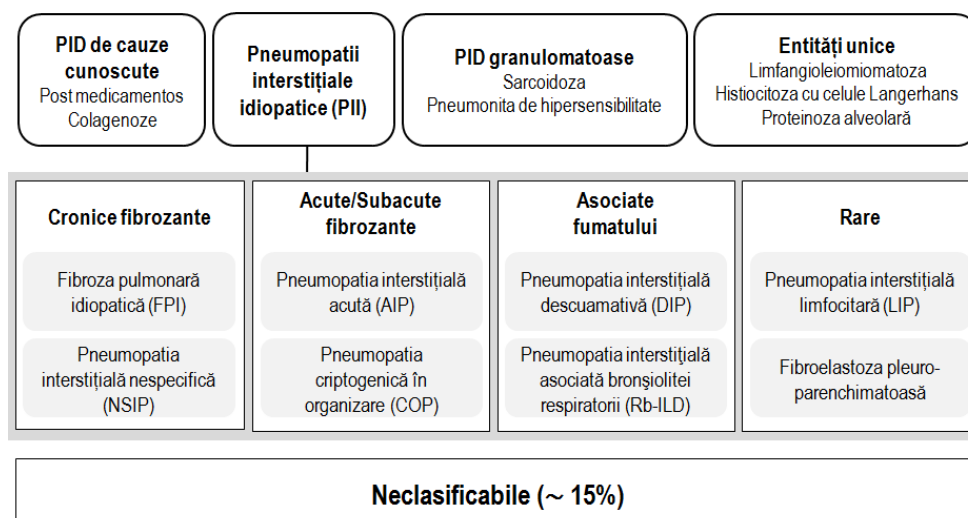


Figura 1. Clasificarea pneumopatiilor interstițiale difuze

Această clasificare combină patternul histopatologic cu datele clinice și imagistice în vederea stabilirii diagnosticului final. Procesul diagnostic este multidimensional și dinamic, integrarea datelor clinico-radiologice-patologice necesitând discuții multidisciplinare prin participarea specialiștilor pneumolog, radiolog, anatomopatolog, reumatolog, chirurg toracic.

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI), cea mai frecventă pneumopatie interstițială idiopatică, se remarcă printr-un prognostic deosebit de sever (supraviețuire medie de 3.5 ani). Este o boală fibroproliferativă limitată pulmonar, de cauză necunoscută, caracterizată prin patternul histopatologic și/sau imagistic de pneumopatie interstițială uzuală (UIP).

Cu o prevalență estimată între 14 și 28 cazuri la 100 000 de locuitori, FPI face parte din categoria bolilor rare. Afectează vârstnicii (predominant bărbații), cazurile sub 50 de ani fiind rare. Simptomele sunt reprezentate de *dispnee progresivă de efort* și *tuse cronică neproductivă*. Ralurile crepitante inspiratorii bazal bilateral (în “velcro”) sunt prezente invariabil încă din stadiile incipiente ale bolii. Hipocratismul digital este prezent la ~50% din pacienți.

Boala progresează către insuficiență respiratorie restrictivă și deces. Rata declinului funcțional este variabilă și impredictibilă, în medie înregistrându-se o scădere a FVC de 200 ml/an.

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 fibroblaști și miofibroblaști producători de collagen (figura 2).

Etapele implicate în inițierea și progresia fibrozei sunt:

a) debutul fibrozei este caracterizat de injurii subclinice repetate (autoimunitate, virusuri, particule, fum de țigară) care generează lezare epitelială alveolară și distrucție a membranei bazale alveolo-capilare;

b) acest proces este urmat de reepitelizare defectivă, recrutare-proliferație-diferențiere miofibroblastică și formarea matricii extracelulare;

c) procesele de reparare prin apoptoză și fagocitoza celulelor mezenchimale sunt disfuncționale, având ca rezultat acumularea excesivă de matrice extracelulară cu remodelare progresivă și distrucție pulmonară.

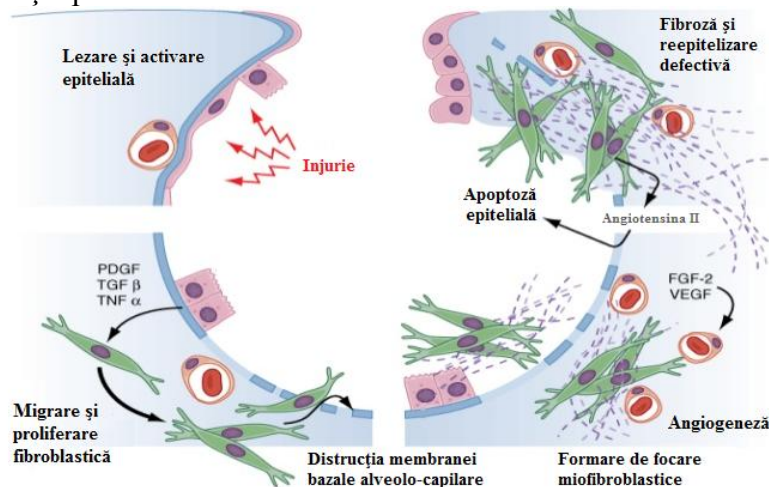


Figura 2. Etape patogenice în dezvoltarea fibrozei pulmonare

Patternul histologic caracteristic pentru FPI este cel de **pneumopatie interstițială uzuală (UIP)** constituit din zone de fibroză alveolară retractilă însoțite de conglomerate de fibroblaști, modificări microchistice “în fagure de miere” și tracțiuni asupra bronhiolaelor (figura 3). În cadrul aceleiași biopsii, zonele afectate alternează cu regiuni normale. Cele mai afectate sunt regiunile pulmonare bazale și periferice (subpleural).

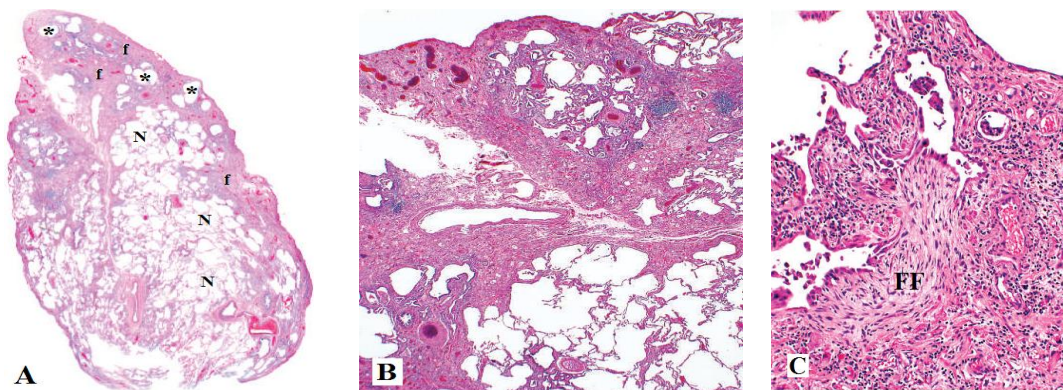


Figura 3. Patternul histopatologic de pneumopatie interstițială uzuală. A. Aspect heterogen, cu arii de fibroză (f) și modificări chistice (*) alături de parenchim normal (N). B. C. Focare fibroblastice (FF): fibroblaști și miofibroblaști subepiteliali proliferativi.

Patternul UIP este întâlnită și în alte PID incluzând bolile de țesut conjunctiv, pneumonita cronică de hipersensibilitate, toxicitatea medicamentoasă și azbestoza (prin mecanisme inflamatorii cronice ce induc modificări structurale pulmonare severe). Semnificația clinică (prognostică) a UIP în cadrul acestor entități diferă însă semnificativ comparativ cu FPI. Astfel, în aceste situații aspectul histopatologic trebuie considerat UIP-like, pentru a diferenția aspectul UIP-idiopatic dezvoltat prin mecanismele patogenice specifice FPI.

Patternul imagistic

Radiografia toracică evidențiază *sindrom interstițial*: opacități reticulare predominant bazale, posibil microchiste aeriene bazal bilateral, volume pulmonare reduse (figura 4). Examenul radiologic standard are doar valoare de “semnal” pentru afectarea interstițială pulmonară, aprecierea detaliată a modificărilor interstițiale necesitând evaluare tomografică.



Figura 4. Rx torace: sindrom interstițial

Examenul HRCT (high-resolution computed tomography) este considerat investigația cardinală pentru diagnosticul FPI. Elementele tomografice frecvent întâlnite în pneumopatia interstițială uzuală sunt opacități reticulare, bronșiectazii/broșiectazii de tracțiune și microchiste în fagure de miere. Distribuția leziunilor este predominant bazală bilaterală și subpleurală, periferică. Deși se întâlnesc frecvent și opacități de tip ground-glass, acestea sunt mai puțin extensive decât opacitățile reticulare (figura 5). Fagurele de miere este elementul definitoriu pentru UIP și trebuie să fie prezent pentru un diagnostic imagistic cert.

Patternul UIP imagistic este înalt sensibil pentru prezența patternului UIP histopatologic, având o valoare predictivă pozitivă de 90%-100%. Astfel, într-un cadru clinic adecvat, prezența patternului UIP imagistic elimină necesitatea confirmării bioptice. Un diagnostic HRCT confident de UIP necesită prezența tuturor celor 4 elemente: pattern reticular; fagure de miere; distribuție predominant bazală și subpleurală; absența elementelor atipice sau neconsistente cu patternul UIP.

Algoritmul diagnostic al FPI (figura 6)

Excluderea cauzelor cunoscute de fibroză pulmonară reprezintă un factor cheie în procesul diagnostic. Chiar în prezența patternului UIP histopatologic, diagnosticul definitiv necesită excluderea pneumonitei de hipersensibilitate, bolilor de țesut conjunctiv, toxicității medicamentoase sau a azbestozei, aceste entități putând mima FPI.

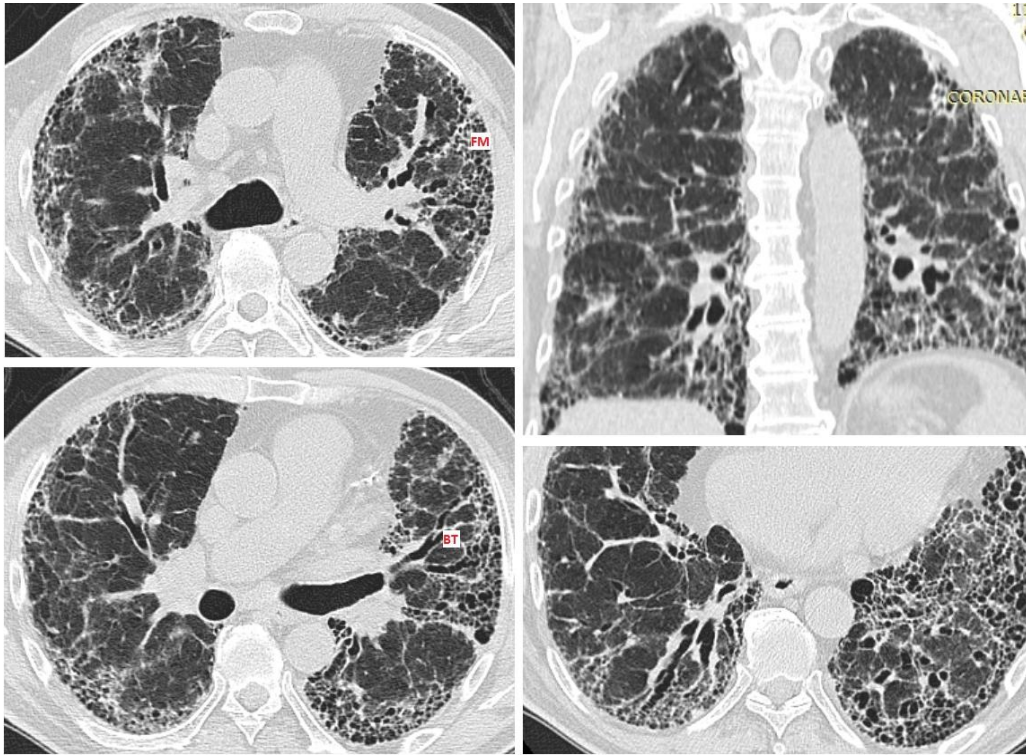


Figura 5. HRCT torace: pattern UIP.

Opacități reticulare și modificări microchistice în fagure de miere (FM), cu distribuție subpleurală, bazal bilateral, asociate cu bronșiectazii de tracțiune (BT).

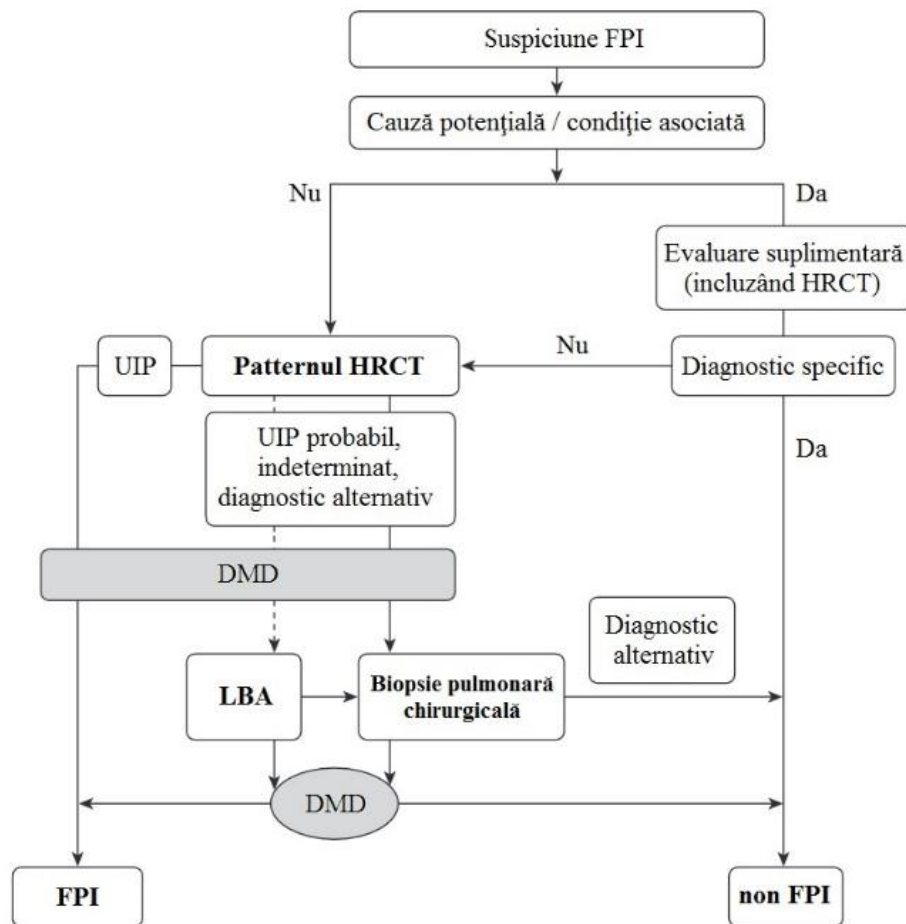


Figura 6. Algoritm diagnostic

Disfuncția ventilatorie restrictivă în asociere cu scăderea DL_{CO} este caracteristică PID fibrozante. Evaluarea funcțională pulmonară reflectă cel mai precis severitatea morfologică a bolii, fiind superioară evaluării imagistice sau a simptomatologiei. Astfel, reprezintă cea mai sensibilă metodă de cuantificare a severității FPI la diagnostic. Totodată, evaluarea funcțională pulmonară oferă cea mai standardizată abordare pentru cuantificarea obiectivă a progresiei bolii. Reducerea valorii absolute a FVC cu cel puțin 10%, respectiv a DL_{CO} cu 15% au valoare prognostică negativă. Totuși, și scăderile mai mici dar susținute de aproximativ 5-10% pentru FVC și 10-15% pentru DL_{CO} pot semnifica progresia bolii.

Evoluție. Prognostic

Evoluția FPI este variabilă, istoria naturală a bolii putând urma câteva trasee distincte: (1) deteriorare funcțională lentă cu agravarea progresivă a dispneei, (2) deteriorare și 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. Astfel, identificarea pacienților cât mai rapid de la debutul bolii este esențială pentru inițierea măsurilor terapeutice cu viză asupra reducerii progresiei bolii și a îmbunătățirii calității vieții.

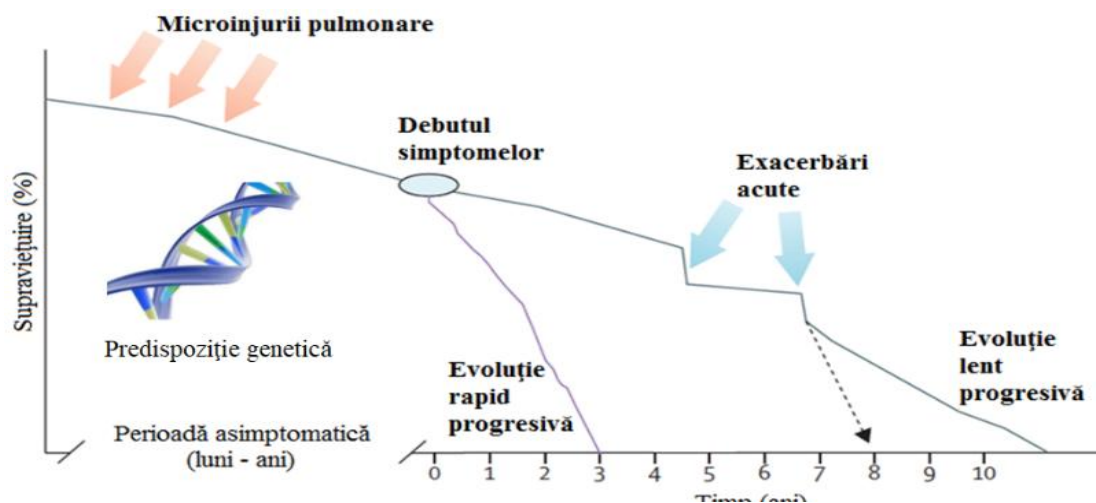


Figura 7. Istoria naturală a fibrozei pulmonare idiopatice

Tratamentul FPI

În prezent, nu există tratament curativ pentru FPI. Scopul principal al tratamentului este de a ameliora simptomele și de a stabiliza sau de a reduce rata de progresie a bolii.

Terapia medicamentoasă

Două molecule, *pirfenidona* (agent antifibrotic) și *nintedanib* (inhibitor de tirozin kinază), au demonstrat eficiență similară în reducerea declinului funcțional și prelungirea supraviețuirii pacienților cu FPI.

Studiile randomizate au demonstrat că tratamentul cu pirfenidonă a redus semnificativ declinul FVC, îmbunătățind distanța mers la 6MWD cu 50 m, iar riscul de progresie a bolii a scăzut cu 38% comparativ cu grupul placebo. Riscul mortalității 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 și o reducere a numărului de exacerbări acute în comparație cu pacienții netratați.

Ambele molecule prezintă un grad cert de activitate la nivelul fibroblaștilor (proliferare, diferențiere, producție de componente ale matricii extracelulare) și de inhibiție a citokinelor profibrotice cum ar fi TGF- β .

Tratamentul trebuie individualizat după o discuție atentă cu pacientul privind eficiența terapiei și efectele adverse potențiale ale medicamentelor. Ambele medicamente pot genera simptome gastro-intestinale semnificative. Diareea este un efect advers frecvent al nintedanibului, în timp ce greața, dispepsia și vărsăturile au fost observate mai frecvent la pirfenidonă. Pirfenidona poate provoca reacție de fotosensibilizare și erupție cutanată la expunerea la lumina directă a soarelui.

Terapia nonfarmacologică

La pacienții cu FPI hipoxemia indusă de efortul fizic reprezintă un factor major de limitare a toleranței la efort. Hipoxemia nocturnă este de asemenea frecventă, având un impact negativ asupra calității vieții. Deși există puține evidențe pentru beneficii asupra supraviețuirii, **oxigenoterapia de lungă durată (OLD)** este recomandată pacienților cu hipoxemie semnificativă în repaus (evidențe indirecte provenite de la pacienții cu BPOC).

Programele de reabilitare pulmonară îmbunătățesc capacitatea de efort și ameliorează simptomatologia, însă beneficiile nu sunt susținute la 6 luni de la terminarea reabilitării. Astfel, deoarece la pacienții cu FPI efectele unui reabilitării pulmonare diminuează rapid, antrenamentul fizic trebuie să facă parte din rutina zilnică a pacientului.

Programele de reabilitare pulmonară pot include consiliere antifumat, asistență psihosocială, gestionarea simptomatologiei și managementul exacerbărilor, prevenția și managementul infecțiilor respiratorii, consiliere nutrițională, pregătire pentru transplant pulmonar și pentru perioada de reabilitare post-transplant.

Transplantul pulmonar reprezintă singura opțiune pentru pacienții cu progresie rapidă și risc crescut de mortalitate în următorii 2 ani, îmbunătățind supraviețuirea pacienților în stadiu avansat al bolii. Supraviețuirea medie post transplant pentru pacienții cu FPI este estimată la 4.5 ani.

Deși nu există date clare pentru ghidarea momentului transplantului, au fost propuse criterii bazate pe gradul afectării DLco și identificarea fenotipului rapid progresiv. Astfel transplantul pulmonar trebuie luat în considerare în prezența evidențelor imagistice sau histopatologice pentru patternul UIP și 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 >50% din parenchimul pulmonar.

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. Nakamura, Hiroyuki, Aoshiro, Kazutetsu. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Advances in Diagnostic Tools and Disease Management*. Springer Japan 2016.
4. 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.
5. Robert P. Baughman, Roland M. du Bois. *Diffuse Lung Disease. A Practical Approach*. Springer-Verlag New York 2012.

16. DETERMINĂRI PULMONARE ÎN COLAGENOZE

Colagenozele reunesc un ansamblu divers de boli autoimune ale țesutului conjunctiv. Acest țesut are rol structural și este ubicuitar prezent (în oase, piele dar și în organele interne), fiind alcatuit din două proteine majore, colagenul și elastina. Cauzele apariției autoagresiunii cronice față 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 afecțiuni ale țesutului conjunctiv și 3.000 de boli de piele. Dintre aceste colagenoze afectarea pulmonară este mai frecventă în poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic și sclerodermie (mai rar în dermatomiozită, poliartrita nodoasă, spondilita ankilozantă etc).

Poliartrita reumatoidă

Definiție. Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatorie cronică cu patogenie autoimună, caracterizată printr-o artropatie cu evoluție deformantă și distructivă, asociată cu manifestări sistemice multiple. Cauza exactă a PR nu este cunoscută, dar apariția bolii se pare a fi rezultatul interacțiunii între susceptibilitatea genetică și triggeri din mediul înconjurător.

Incidența. PR este una dintre cele mai frecvente tulburări autoimune, care afectează aproximativ 1-2% din populația din întreaga lume. În România sunt estimate 200.000 de cazuri. Prevalența globală a bolii la pacienții cu vârste cuprinse între 5 și 100 de ani a fost estimată a fi 0,24%, fiind de aproximativ 2 ori mai mare la femei decât la bărbați, cu incidența maximă între 35-50 ani.¹

Tablou clinic. PR este caracterizată prin leziuni progresive ale articulațiilor și cu diverse manifestări peri și extra-articulare. PR poate afecta orice articulație, dar se găsește de obicei în articulațiile metacarpofalangiene, proximale, interfalangiene și metatarsofalangiene, precum și la încheieturi și genunchi. Afectarea articulară și periarticulară se caracterizează prin tumefacția articulațiilor și sensibilitatea la palpare, cu rigiditate dimineța și limitarea mișcării în articulațiile implicate. Caracteristic este apariția insidioasă a durerii cu tumefacția simetrică a articulațiilor mici. Deși orice articulație poate fi afectată, articulațiile distale interfalangiene, sacroiliace și coloana vertebrală lombară sunt rareori implicate. Simptomele clinice sunt cel mai evidente dimineța, când apare rigiditate la nivelul și în jurul articulațiilor, care durează cel puțin o oră, acesta este un semn tipic de PR. Este un semn subiectiv și pacientul trebuie să fie atent informat cu privire la diferența dintre durere și rigiditate. Durerea, oboseala și deformările asociate poliartritei reumatoide au ca rezultat o reducere semnificativă a calității vieții. Astenia severă, scăderea în greutate, dispneea etc sunt semne clinice frecvente care pot fi asociate cu manifestări extra-articulare (vezi tabelul 1).

Astfel, pot apărea manifestări oculare (irită, iridociclită, sclerită, scleromalacia perforans, cherato-conjunctivită), manifestări renale (glomerulonefrită mezangială / membranoasă – mai frecvent fără expresie clinică, amiloidoza renală în PR cu evoluție îndelungată, afectare iatrogenă în cadrul tratamentului de fond (săruri de Au, D-penicilamină, ciclosporină, AINS), manifestări cardiace (pericardită, tulburări de conducere, valvulopatii) și afectarea vasculară (sindrom Raynaud, vasculită reumatoidă, afectarea vasa nervosum - polinevrită senzitivo- motorie paralizantă la membrele inferioare), poliadenopatia (în vecinătatea articulațiilor afectate; ganglionii sunt hipertrofiați reactiv și regresează în perioadele de remisiune), manifestări musculare (miozită de cauză inflamatorie, atrofii în vecinătatea articulațiilor afectate induse de repausul articular prelungit, unele medicamente cum sunt cortizonul, antimalaricele).

Tabelul 1 – Principalele manifestări pleuro-pulmonare în PR

1. Pleurezia	<ul style="list-style-type: none">• uni sau bilaterală, mai frecventă la bărbați și în PR veche• lichidul pleural este un exudat serocitrin limpede, cu FR și LDH crescute, complement și glucoză scăzute• evoluție favorabilă cu prednison
2. Nodulii reumatoizi pulmonari	<ul style="list-style-type: none">• sunt opacități macro-nodulare unice sau multiple,• asimptomatici• se pot suprainfecta sau rupe în pleură provocând pneumotorax• sindrom Caplan: noduli reumatoizi la bolnavi cu PR expuși la siliciu
3. Pneumopatia interstițială difuză/ PID +/- rar vasculopatie-hipertensiune pulmonară	<ul style="list-style-type: none">• clinic se manifestă prin dispnee inspiratorie progresivă, tuse• generează disfuncție 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 și iatrogen ca urmare a tratamentului PR (de exemplu, Metotrexatul poate induce fibroză, pancitopenie cu suprainfecție). Aproximativ 30% până la 40% dintre pacienții cu PR prezintă alterare funcțională respiratorie.¹ Severitatea afectării pulmonare nu este asociată cu simptomele reumatologice sau cu durata bolii, dar reduce rata de supraviețuire (la pacienții cu PR și PID secundară prognosticul este similar cu cel al pacienților cu PID idiopatică). Cu toate că PR este mai frecventă la femei, afectarea pulmonară apare mai frecvent la bărbații cu boală reumatoidă cronică, factor reumatoid pozitiv și noduli subcutanați. Implicarea pleurală, de obicei asimptomatică, este cea mai frecventă manifestare a bolii pulmonare la PR și poate apărea concomitent cu nodulii pulmonari sau boala interstițială. Caracteristicile clinice și evoluția fibrozei pulmonare în PR sunt similare cu cele ale fibrozei pulmonare idiopatice.

Explorări paraclinice. Probele biologice relevă tipic un sindrom inflamator cronic cu creșterea VSH (în pusee) și a Proteinei C reactive (cel mai fidel test de inflamație în PR), uneori prezența factorului reumatoid/ FR și a anticorpilor anti-CCP. Hemoleucograma relevă adesea anemie normocromă normocitară (prin inflamație cronică sau inhibiție medulară), anemie hipocromă microcitară feriprivă sau anemie hemolitică în forme severe de PR. Radiografia articulară relevă eroziuni osteo-articulare și /sau osteopenie articulară etc. Radiografia pulmonară / CT torace poate decela PID, noduli reumatoizi, pleurezie. Ecografia articulară este utilă pentru a evalua sinovita, eroziunile osoase. Spirometria este utilă pentru a monitoriza posibila disfuncție ventilatorie restrictivă, iar DLCO alterarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară. În anumite situații sunt necesare investigații complexe de tip RMN, scintigrafie, ecocardiografie, cateterism cardiac etc.

Criterii de diagnostic a PR. Afectarea poliarticulară și valorile anormale ale testelor inflamatorii sistemice sunt cele mai tipice caracteristici care sugerează 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	Certa: 4 criterii Probabila: 3 criterii Posibila: 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 pacienților cu PR constituită, dar ele sunt mai puțin sensibile și 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 activității PR se realizează prin calcularea unui indice numit scorul activității bolii / DAS (disease activity score) folosit actualmente în toate studiile clinice, precum și în practica curentă, pentru evaluarea eficienței terapiei remisive utilizate în această boală.

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	<ul style="list-style-type: none"> - febră mare - erupție “în fluture” - poliserozită - atingere renală - leucopenie - Ac-ANA, celule lupice titru mare - Ac. anti ADN dublu catenar – specifici
Reumatismul articular acut	<ul style="list-style-type: none"> - antecedente de angină streptococică - artrită migratorie - afectare de articulații mari - semne de cardită, coree, eritem marginat, modificări EKG - titrul ASLO ridicat
Poliartrita psoriazică	<ul style="list-style-type: none"> - leziuni psoriazice cutanate și unghiale - afectare preferențială de IFD - liză osoasă importantă: radiologic aspect de ”toc în călimară”
Guta cronică poliarticulară	<ul style="list-style-type: none"> - atacuri de gută în antecedente - tofi guțoși - hiperuricemie - test terapeutic la colchicină pozitiv

Spondilita anchilozantă – forma periferică	<ul style="list-style-type: none"> - afectare articulară asimetrică - preferință pentru articulațiile mari, membre inferioare - HLA B27 pozitiv - - sacroileită bilaterală criteriu obligatoriu
Artrite reactive	<ul style="list-style-type: none"> - antecedente de uretrită și diaree - artrită de articulații mari - preferință pentru membrele inferioare - se asociază cu conjunctivita și uretrita
Polimialgia reumatică	<ul style="list-style-type: none"> - boală a vârstnicilor - febră - impotență funcțională în centuri - VSH > 100 mm/oră - răspunde la doze mici de cortizon
Osteoartropatia hipertrofică pneumatică	<ul style="list-style-type: none"> - apare în neoplasmul bronhopulmonar, supurații pulmonare - poliartrită asemănătoare cu PR - hipocratism digital - periostită osifiantă a oaselor lungi din vecinătatea articulațiilor afectate
Alte afecțiuni: Artrita TBC, Artrite virale / artrite septice, Neoplazii: limfoame, leucemii, Consum de contraceptive orale, Hipo / Hipertiroidia, Fibromialgia, Periartrita calcifiantă, Pseudoguta, Artropatia hemofilică	

Tratamentul. Într-o colagenoză tratamentul este complex și interdisciplinar, adaptat severității bolii, complicațiilor și patologiilor frecvent asociate. Acesta cuprinde: regimul igienic-dietetic, tratamentul medicamentos, tratamentul ortopedic și chirurgical, kinetoterapie, fizioterapie, electroterapie, terapia ocupațională. Regimul igienic-dietetic în general recomandă evitarea pozițiilor vicioase, regim bogat în vitamine, oligoelemente, acizi grași polinesaturați omega-3, omega-6, restricție de sare (cortizon, AINS), repausul în perioada puseelor acute în poziție funcțională pentru diminuarea durerilor articulare și combaterea contracturii musculare, combaterea infecțiilor, evitarea frigului și a umezelii. Tratamentul medicamentos este complex, cu asocieri multiple (vezi tabelul 4).

Evoluție, complicații și prognostic. Evoluția PR este cronică, variată, cu pusee de acutizare și remisiuni; în majoritatea cazurilor boala este severă, progresivă și autoîntreținută. Complicațiile frecvente în PR sunt infecțiile (prin depresie imună), moartea subită (luxația atlanto-axială), amiloidoza renală, complicații vasculitice și 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 a muri 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.

Table 4 – Principalele clase terapeutice utilizate in PR/ colagenoze

Medicamente cu acțiune rapidă, de scurtă durată	<ul style="list-style-type: none"> - AINS, analgezice - corticosteroizi administrați local sau general 	Reacții adverse: <ul style="list-style-type: none"> • digestive • renale • cardiovasculare • etc Factori de risc: vârsta înaintată, istoric de ulcer (\pm H. pylori), utilizare concomitentă de cortizon și anticoagulante, trombocitopenie / anomalii plachetare, sarcina, insuficiența cardiacă / ciroza / insuficiența renală, astm / polipoză nazală, alergii etc
Medicamente cu acțiune lentă, ce pot induce remisiunea – tratament de fond / remisiv al PR	<ul style="list-style-type: none"> - Antimalarice de sinteză - Săruri de aur - D-penicilamina - Salazopirina - Metotrexat - Leflunomid - Ciclofosfamida - Azatioprina - Ciclosporina A 	
Terapia biologică	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpi (Ac) anti-TNF-α <ul style="list-style-type: none"> o Infliximab (Remicade) o Adalimumab (Humira) o Etanercept (Enbrel) - Anticorpi anti-IL1 – Anakinra - Anticorpi anti-CD20 – Rituximab - Anticorpi anti IL6 – Tocilizumab - Anti T activatori – Abatacept 	

Lupusul eritematos sistemic

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 factori genetici și o susceptibilitate individuală la factorii de mediu (expunerea la soare, medicamente, infecții precum virusul Epstein-Barr).

Epidemiologie. Prevalența estimată este de 1 la 1000 locuitori, cu un raport femei / barbati de 10 /1, cu predilecție pentru femeile tinere aflate în perioada fertilă, rasa neagră și asiatici.

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 obrazilor) 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 frecventă 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, hemoptizii, 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, funcțională (DLCO). Bronșiolita obliterantă cu pneumonită (BOOP) răspunde la corticoterapie, însă 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 anomalii imune, dar și de terapia cortizonică și imunosupresoare. Cele mai frecvente infecții întâlnite în LES sunt tuberculoza și cu *Pneumocystis carinii*. Shrinking lung syndrome este o tulburare ventilatorie restrictivă probabil prin disfuncția diafragmului, având o evoluție îndelungată.

Investigații paraclinice. Sunt necesare probele uzuale de laborator, respectiv hemoleucograma (anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie), testele de coagulare și de inflamație (VSH crescut caracterizează boala activă), probele renale (uree, creatinină, analize de urină etc) dar și teste imunologice speciale (vezi tabelul 5). În funcție de organele afectate vor fi necesare Rx torace/ HRCT, spirometrie, DLCO, ecocardiografie, cateterism cardiac etc.

Tabelul 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 manifestări cutanate, sd Sicca**
 - **Ac anti proteina P ribozomală sunt specifici, în afectarea SNC, psihoza**
 - **Ac anti histone în lupusul medicamentos, sunt nespecifici**
 - **Complementul hemolitic CH50 și C3 scăzute**
 - **Ac antifosfolipidici**
-

Diagnostic pozitiv. Deoarece LES prezintă polimorfism clinic și paraclinic a fost necesară apariția unor criterii de clasificare (ACR/EULAR 2018 – vezi 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.

Diagnostic diferențial – vezi tabelul 4.

Evoluție, complicații, prognostic. Evoluția este ondulantă cu perioade de remisiune și exacerbării. 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, psihoza, osteoporoza, cataracta, 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.

Tratament. Obiectivele tratamentului în LES sunt managementul episoadelor acute amenințătoare de viață, reducerea riscului de acutizare în perioadele relativ stabile, îmbunătățirea calității 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 pentru 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 & ≥ 30min redoare matinală	6
Neurologic	Delir	2
	Psihoză	3
	Convulsii	5
Serozite	Lichid pleural sau pericardic	5
	Pericardita acuta	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 si C4 scăzut	4
Ac înalt specifici	Ac anti-dsADN	6
	Ac anti Smith	6

Sclerodermia

Definiție. Boală autoimună a țesutului conjunctiv caracterizată prin vasculopatia vaselor mici, producția de autoanticorpi și depunerea excesivă de colagen în piele și în organele interne.

Incidența. 3,5 - 16 la milion, mai mult la caucazieni; prevalența 150 – 300 cazuri / milion, raportul pe sexe feminin / masculin este 3-20 la 1, iar vârsta de maxima incidenta este între 25 – 55 ani. La nivel mondial exista 2,5 milioane de persoane cu sclerodermie.

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 și leziuni la nivelul

mâinilor, poliartralгии, polimiozita (sclerodermatomiozita), disfagia; uneori debutul poate fi visceral (mai rar, dar cu prognostic prost). Afectarea pulmonară este sugerată de apariția unei dispneei progresiv agravată de tip inspirator, constricție toracică, tuse, uneori hemoptizie, astenie, intoleranță la efort etc. (vezi tabelul 7). Prezența PID și / sau a HTAP într-o sclerodermie agravează evoluția și prognosticul bolii (vezi tabelul 8 cu criteriile de diagnostic, prognostic). Pe lângă terapia imunosupresoare, când este prezentă hipertensiunea pulmonară și / sau ulcere digitale active este recomandată și terapia specifică vasodilatatoare cu antagonist de receptori de endotelina (bosentan, macitentan). În cazurile severe, când este prezentă insuficiența cronică cardio-respiratorie se impun măsuri complexe de susținere cardiacă (diuretice, tonicardiac, blocant de calciu, antiagregant / anticoagulant etc) și respiratorie (O₂ terapie de lungă durată la domiciliu, mucolitice etc)

Tabelul 7 – Afectarea pulmonară în sclerodermie

Afectare pulmonară tipică / frecventă - locul II, după tubul digestiv, cauzatoare de deces:	Alte posibile determinări pulmonare
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pneumopatia interstițială difuză/ PID 2. Hipertensiunea pulmonară /HTAP 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pneumonii de aspirație 2. Hemoragii pulmonare – telangiectazii ! 3. BOOP – <i>bronchiolitis obliterans organizing pneumonia</i> 4. Pleurezii 5. Pneumotorax

Tabel 8 – Criterii de diagnostic și prognostic în sclerodermie / 2013 American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR)

Pacienții cu un scor total egal sau mai mare de 9 sunt diagnosticați cert cu sclerodermie

Criteriu	Scor	
Îngroșarea pielii degetelor ambelor mâini care se extinde în apropierea articulațiilor metacarpofalangiene (prezența acestui criteriu este un criteriu suficient pentru clasificare)	9	
Îngroșarea pielii degetelor (se notează doar scorul mai mare)	Edeme ale degetelor	2
	Sclerodactilii (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
Telangiectazii	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 antitopoisomeraza I	3
	Ac antiRNA polimeraza III	3

De reținut:

- Colagenozele necesită diagnostic și monitorizare interdisciplinară.
- Realizarea remisiunii bolii, prevenția distrucțiilor osteo-articulare și a determinărilor sistemice sunt obiectivele tratamentului.
- Terapia este complexă, inclusiv biologică, dar nu are viză curativă.
- Plămânii sunt frecvent afectați, atât direct cât și prin complicațiile 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 systemic 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

17. SARCOIDOZA

Generalități/Definiție

Sarcoidoza (Sz) conform definiției 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 și cutanate, dar și cu alte localizări, în diferite organe (ficat, splină, inimă, etc). Leziunea caracteristică din punct de vedere histologic este granulomul epitelioid necazeificat.

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 prevalență de aproximativ 40 la 100 000 de locuitori.

Etiologie, factori de risc și patogeneză

a. Etiologie și factori de risc

Cauza acestei patologii rămâne încă necunoscută, dar putem lua în 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. paratuberculosis*), 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 manifestă diferit față de afro-americieni)

b. Patogeneză

Modificările care apar în sarcoidoză sunt declanșate de răspunsul imun față de agresiunea inițială din partea unui/unor antigene. 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, TNF α și factori de creștere fibroblastici.

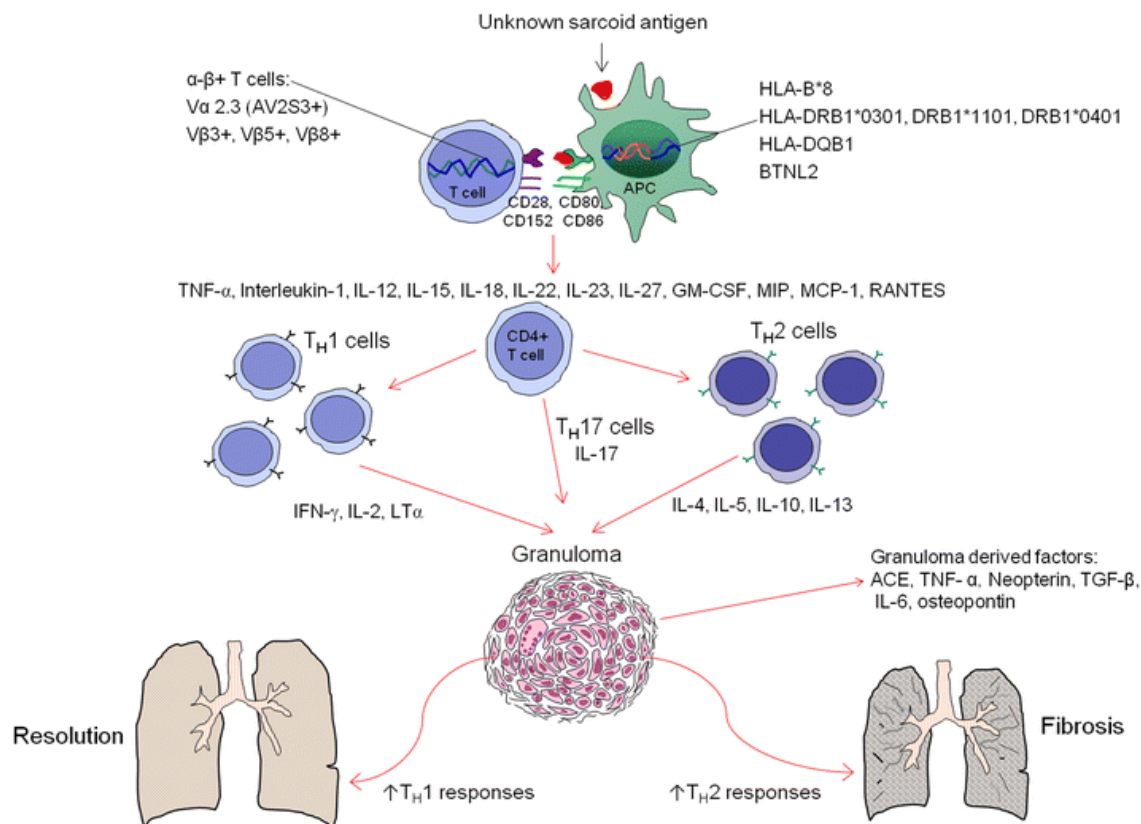


Figura 1. Macrofagele activate care eliberează mediatorii responsabili de formarea fibrozei pulmonare (Inflammopharmacology, April 2011, Issue 2, pp55-68)

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 unul dintre cei mai importanți markeri de diagnostic. Datorită influenței citokinelor, macrofagele se transformă în celule epitelioide și 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 spre fibroză pulmonară.

Morfopatologie

Granulomul epitelioid necazeificat

Leziunea caracteristică a sarcoidozei este *granulomul sarcoid*, fiind un granulom oval, epitelioid *necazeificat* alcătuit din celule epitelioide cu nuclee palizi dispuși radial, celulele gigante multinucleate așezate central, fiind înconjurate de jur împrejur de limfocite, aranjate într-o rețea de reticulină. Limfocitele T CD4 sunt așezate central, iar cele CD8 la periferie.

Granuloamele de tip sarcoid se localizează mai frecvent în ganglionii limfatici (predominant intratoracic), în plămâni, ficat, splină, dar și la nivelul pielii. La nivelul plămânilor, 75% din granuloame sunt localizate în țesutul conjunctiv peribronhiolar, perilobular și subpleural, urmând limfaticile și venele pulmonare; localizarea cea mai frecvent întâlnită este în cele două treimi superioare.

Biopsia de organ este foarte importantă în susținerea diagnosticului de sarcoidoză, examenul histopatologic evidențiind granulomul epitelioid necazeificat.

Clinica

Expresia clinică poate fi:

- *asimptomatică*: este decelată de obicei la o radiografie pulmonară întâmplător;
- *simptome nespecifice* (la aproximativ 40% dintre pacienți): 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 se poate manifesta prin:

- *debut acut* (la aproximativ 18-20% dintre pacienți): *Sindromul Löfgren* –debutul este brusc, cu dispariție în 1-2 ani; se caracterizează prin febră (39-40°C), eritem nodos, artrită (predominantă la nivelul gleznelor), 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 oricărui sistem sau organ:

- 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 wheezing, date de compresia ganglionară. Poate fi afectată și pleura, în rare cazuri: pneumotorax, pleurezie, chilotorax.
- Sistemul limfatic (75%)*: Se întâlnesc adenopatii hilare bilaterale și mediastinale. Ganglionii limfatici periferici care sunt cel mai des afectați sunt ganglionii cervicali și scalenici.
- Afectarea cordului (30%)*: Diagnosticul de sarcoidoză cardiacă se pune rar, având ca simptomatologie tulburări de ritm și de conducere sau moartea subită care poate surveni ca unic eveniment în sarcoidoza cu localizare cardiacă.
- Afectarea cutanată (25%)*: Leziunile cutanate care apar în sarcoidoză pot fi de mai multe feluri: eritem nodos; plăci eritematoase, papule; transformarea cicatricilor vechi (cicatrice cheloidă); lupus pernio: indurație violacee, cu zone depigmentate.
- Afectarea oculară (20-30%)*: Cel mai frecvent apare uveita acută, care se caracterizează prin vedere încețoșată, lăcrimare și fotofobie. Uveita cronică anterioară (iridociclita) poate duce la glaucom sau cataractă, iar uveita posterioară conduce la dezlipire de retină și pierderea vederii;
- Afectarea hepatică (20-80%)*: De cele mai multe ori este asimptomatică, crescând doar ficatul în dimensiuni (hepatomegalie) și transaminazele hepatice.
- Afectarea sistemului nervos (<10%)*: Se manifestă prin: encefalopatie, meningită, afectare cerebeloasă, a măduvei spinării, a hipotalamusului, iar la nivelul sistemului nervos periferic prin neuropatie periferică sau radiculopatii;
- 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;
- Aparatul urinar (10-30%)*: Putem decela granuloamele care duc la glomerulonefrită sau nefrită intersițială granulomatoasă;
- Splină (30-60%)*: splenomegalie.

Investigații

Algoritm de evaluare a Sarcoidozei - Modalități / proceduri de evaluare:

1. Istoric (ocupational, 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 și testul la Quantiferon
11. Endoscopie bronșică cu biopsie mucoasă și transbronșică. Mediastinoscopie cu biopsie
12. Examen histopatologic
13. Lavajul bronho-alveolar cu determinarea CD4 / CD8

a. Examenul imagistic: *Radiografia toracică:* Prezența adenopatiilor hilare bilaterale, simetrice, voluminoase, arată că boala este recentă, regresând în primii doi ani de la debut. Cea mai uzitată stadializare este cea bazată pe elementele oferite de examenul radiologic (Tabelul 1.)

Tabelul 1. 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

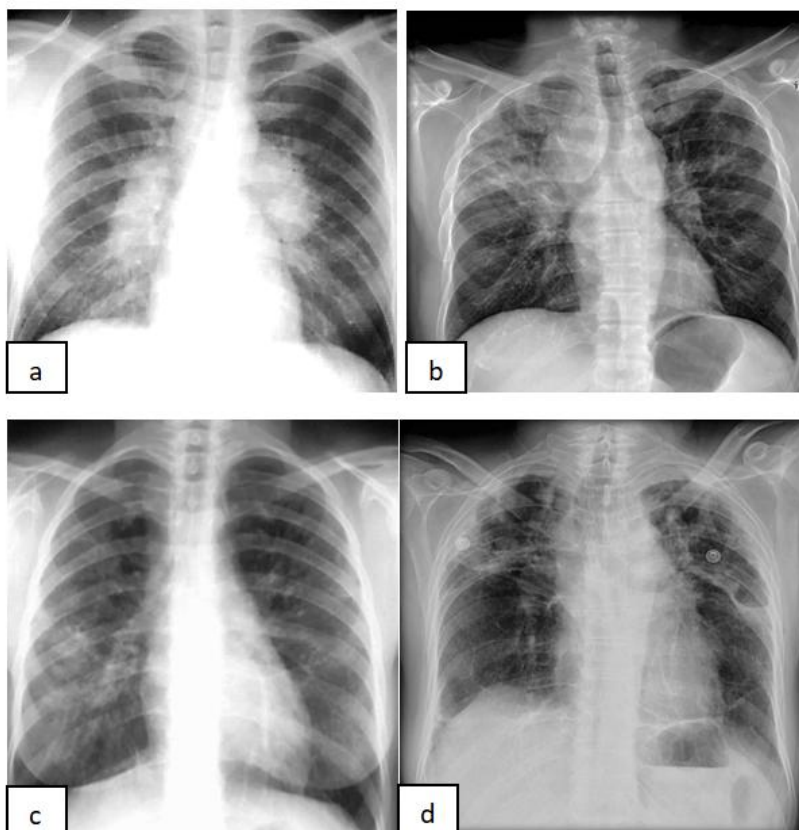


Figura 2. Sarcoidoza pulmonară- stadializare aspecte radiografice. (a) Stadiul I- opacități nodulare conglomerate hilar bilaterale. (b) Stadiul II- opacități hilare și infiltrate pulmonare superioare. (c) Stadiul III- infiltrat medio-pulmonar dreapta. (d) Stadiul IV- opacități reticulare cicatriceale, retractile la nivelul lobilor superiori bilaterale.

CT toracică: Este utilă pentru a evidenția localizarea mediastinală și extinderea la nivelul parenchimului pulmonar, leziuni care pot să nu fie surprinse pe radiografia toracică. Astfel pot fi reperate: adenopatii hilare/mediastinale, opacități în aspect de "sticlă mată", noduli perilinfatici, infiltrate reticulare, bronșiectazii de tracțiune, aspect de "fagure de miere", fibroză.

PET scan (Tomografia cu emisie de pozitroni): este utilizată pentru depistarea leziunilor oculte.

b. Explorarea funcției pulmonare: Spirometria poate decela o disfuncție ventilatorie restrictivă (70% din cazuri). Ea se poate asocia și cu scăderea DLco (aparitia fibrozei pulmonare). Hiperreactivitatea bronșică apare la 20-30% dintre pacienți.

c. Bronhoscopia: În 15-20% din cazuri pot fi întâlnite 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 generală, 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; Neutrofilele pot fi crescute în stadiile avansate ale bolii; În sarcoidoză

este caracteristică limfocitoza și un raport CD4/CD8 crescut (peste 3.5%). Un raport mai mare de 5, care se corelează cu datele clinice și radiologice, conduce către un diagnostic de sarcoidoză, chiar și fără confirmarea histopatologică. Neutrofilele cresc în LBA când apare fibroza pulmonară.

e. Angiotensin-convertaza serică (ACE): Fiind secretată la nivelul granuloamelor, ea poate avea valori serice crescute (valoarea normală fiind între 15-28 u/ml) și ne poate orienta asupra extinderii și activității masei granulomatoase. Nu are valoare diagnostică certă, ea putând crește și în alte patologii (tuberculoză, silicoză, hipertiroidism).

Strategie diagnostică/Diagnostic pozitiv

Pentru a pune un diagnostic pozitiv cât mai acurat trebuie parcurse mai multe etape:

- a. Examenul clinic și imagistic concordant
- b. Prezența granulomului epitelioid necazeificat (examenul morfopatologic)
- c. Excluderea altor patologii care ar putea să determine aceleași modificări clinice, imagistice și histologice

Diagnosticul diferențial

De multe ori, sarcoidoza poate fi o patologie greu de diagnosticat. Mai jos sunt enumerate bolile în care granuloamele sunt prezente la examenul histopatologic:

1. Infecții: *Bacterii* □ Brucella, Borrelia, Yersinia; *Mycobacterii* □ M. tuberculosis, M. leprae; *Spirochete* □ Treponema palidum; *Fungi*: Aspergillus; *Protozoare* □ Toxoplasma, Leishmania; *Metazoare* □ Toxocara, Schistosoma; *Virusuri* □ Epstein-Barr, Herpes, Rubolic, Rubeolic, Citomegalovirus;
2. Alveolita alergică extrinsecă: Plămânul fermierului;
3. Neoplazii (limfomul mediastinal, limfomul Non-Hodgkin, NSCLC, cancerul pulmonar cu celule mici)
4. Substanțe chimice: Beriliu, aluminiu, zirconiu, siliciu, talc, silicon, titan;
5. Idiopatice: Sarcoidoză, Boala Crohn, Ciroză biliară primitivă, Hepatită granulomatoasă, Granulomatoză Wegener, Lupus eritematos sistemic;
6. Tuberculoza pulmonară
7. Pneumonita de hipersensibilitate.

Management/Tratament

Deoarece la un număr destul de mare (60-70%) de pacienți sarcoidoza se remite spontan, nu se recomandă inițierea imediată a terapiei medicamentoase. Astfel de situații pot fi întâlnite la:

- pacienți asimptomatici cu stadiul 1 radiografic (adenopatii hilare bilaterale);
- pacienți cu stadiul 2 radiografic și cu funcție pulmonară moderat modificată, care nu progresează în 6-12 luni;
- pacienți cu stadiul 3 radiografic și cu funcție pulmonară moderat modificată, care nu progresează la 6 luni.

Se va institui tratamentul la pacienții cu patologie severă, progresivă și la cei la care se asociază sarcoidoza extrapulmonară. Deoarece încă nu se cunoaște cu exactitate cauza bolii, nu există un tratament etiologic.

Tratamentul de elecție îl constituie *corticosteroizii*, fiind indicați în formele cu extindere parenchimatousă și afectare extrapulmonară. Corticoterapia orală poate fi administrată în monoterapie sau în combinație cu agenți imunosupresori ca metotrexatul și azatioprina, sau

antimalarice (hidroxiclorochina) introduse în boala refractară. Corticosteroizii topici pot fi recomandați în afectarea cutanată, iar picăturile oftalmice în uveită. Corticoterapia inhalatorie poate fi utilă la cei care prezintă hiperreactivitate bronșică.

Există mai multe scheme de tratament cu corticoterapie orală în sarcoidoză, dintre care noi o recomandăm pe următoarea: doza inițială (de atac) este de 0.5-1 mg/kgc/zi, 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 15-30 mg/zi; dacă evoluția favorabilă continuă, se va rămâne pe o doză de întreținere de 10-15 mg/zi, continuată 12 luni.

Alte tratamente medicamentoase sunt: agenții imunosupresori (metotrexat, azatioprina, leflunomida, ciclosporina, ciclofosfamida, clorambucil, hidroxiclorochina), iar ca și opțiuni alternative: agenți imunomodulatori (Pentoxifilina, Talidomida, Infliximab - anti TNF α), transplantul pulmonar (în fibrozele extinse și mutilante)..

Evoluție și prognostic

Factorii de prognostic pozitiv ar fi: stadiul 0 și 1 radiologic și 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 și 4 radiologic, scăderea volumelor pulmonare sau a difuziunii alveolo-capilare sub 60%, prezența hipertensiunii arteriale pulmonare.

Evoluția și prognosticul sarcoidozei depind de manifestările clinice, de analizele biologice și de extinderea imagistică, care trebuie efectuate periodic.

Evoluția naturală a sarcoidozei

- Remisiune spontană: 60-70%
- Evoluție progresivă spre cronicizare: 10-30%
- Sechele permanente: 10-20%
- Mortalitate: 1-5% (respiratorie, sistem nervos central, cardiacă)

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 - Sub redacția Prof. Dr. Ioan Stoicescu, editura Curtea Veche, București, 2012
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato 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. Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți - Sub redacția Prof. Dr. Voicu Tudorache, Editura Mirton Timișoara, 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 Features - 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), Page 1427-1445
8. Inflammopharmacology, April 2011, Issue 2, pp55-68

18. TUBERCULOZA

Definiție

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 și în alte organe, cu evoluție cronică consumptivă. Deseori este fatală și cu largă răspândire în populație.

Etiologie

Agentul etiologic al tuberculozei la om este *Mycobacterium tuberculosis (MTB)* sau bacilul Koch care face parte din Genul *Mycobacterium*.

Genul *Mycobacterium* cuprinde numeroase specii: *Mycobacterii obligatoriu patogene* (*M. leprae* și Complexul *M. tuberculosis- M.tuberculosis, M.bovis, M.africanum*) și *Mycobacterii potențial patogene (cu creștere lentă: M. Kansassii, M. Marinum, M. Simiae, M. scrofulaceum, M.Xenopi, M.Szulgai, M.avium, M.intracelularae, M.ulcerans și cu creștere rapidă: M.fortuitum, M.chelonei)* ce determină o boală clinică similară dar cu o importanță epidemiologică inegală

MTB este un bacil acido-alcool rezistent ușor încurbat de 0,2 - 0,5 micrometri în diametru; 2 - 4 micrometri în lungime, care crește lent având un timp de multiplicare în jur de 18-24 ore, astfel fiind necesare minim 3 săptămâni pentru apariția coloniilor vizibile pe mediile solide de cultură și 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 parazit 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).

Transmitere și patogenie

Transmiterea și patogenia tuberculozei sunt inseparabile, MTB este dependent de gazda sa umană pentru a supraviețui.

Sursele de infecție sunt reprezentate de: omul (>95%) și animalele bolnave și de mediul înconjurător contaminat de către primii și anume: praful din locuință, alimente și obiecte.

Om bolnav cu o formă de tuberculoză ce comunică cu mediul exterior este principalul factor de transmitere al infecției tuberculoase (*rezervorul pentru MTB*), pericolul epidemiologic cel mai mare fiind reprezentat de localizarea pulmonară, care este și cea mai frecventă (90%).

Căile de transmitere a tuberculozei (prin care bacilii tuberculoși pătrund în organismul uman) sunt reprezentate de:

- *calea aeriană* (tuse, cântat, strănut, vorbit) este cea care duce cel mai frecvent la grefarea infecției într-o gazdă nouă (92%), contagiunea făcându-se prin nucleele de picătură, "picăturile Flugge", pe care bolnavul le proiectează la distanță, vorbind sau tușind (o cavernă de 2 cm conține 100 milioane de bacili!);

- *calea digestivă* are o importanță 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 infecției *intrapartum*, este posibilă prin aspirarea de lichid amniotic conținând *MTB*, cât și prin efracția barierei placentare în timpul travaliului, când bacilii pot pătrunde în circulația fetală și pot determina o granulie;
- *calea genitală* apare în situația în care partenerul masculin suferă de tuberculoză epididimară avansată, netratată;
- excepționale sunt infecțiile pe *cale cutanată* sau *mucoasă* (piele, faringe, conjunctive).

Accesul în organismul celor expuși contaminării variază în funcție de caracterele surselor de contagiune: densitatea, caracterul permanent sau intermitent al emisiei de bacili în mediu.

Interacțiunea *MTB* cu gazda umană începe atunci când sunt inhalate particulele infectante “picăturile Flugge” ce conțin microorganisme provenite de la pacientul contagios. O interacțiune optimă între gazdă și agentul patogen este cea din care rezultă transmiterea infecției. Infecția primară este, de obicei, limitată și urmată de o perioadă de latență variabilă, care la un anumit procent din cei infectați devine tuberculoză postprimară.

Oricare sediu de multiplicare a *MTB* (inclusiv după diseminare) poate constitui o viitoare localizare a bolii tuberculoase, fie în continuarea multiplicării inițiale (prin progresia primoinfecției sau a reinfecției exogene), fie la distanță în timp, după oprirea multiplicării inițiale (reactivare endogenă).

Epidemiologia tuberculozei

Definiții:

Infecția tuberculoasă latentă (ITBL) definită prin răspuns tuberculinic pozitiv, fără manifestări clinice, radiologice și bacteriologice.

Tuberculoza activă - boală (TB) caracterizată prezența de manifestări clinice și/sau radiologice determinate de multiplicarea *MTB* în organismul uman și 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 inițierea tratamentului antituberculos.

Istoria naturală a bolii

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 bovine); 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* și *mecanismele de apărare a gazdei*; astfel că la peste 90% din persoanele imunocompetente mecanismele de apărare a gazdei predomină asupra populației microbiene;
- *perpetuarea maladiei* (caracterul endemic) prin închiderea 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: vârstele extreme (copii mici sub 4 ani sau vârstnicii) sau comorbidități asociate (tabelul nr. 1). 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 nr.1: Riscul de boală la infecția 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
silicoza	30 – 70
anomalii radiologice- sechele TB	2 – 4
insuficiența renală	4 – 9
diabet zaharat	4 - 6
subponderali	2 – 3
absența factorilor de mai sus	1

Indicatori epidemiologici în tuberculoză

Tuberculoza (TB) prin caracterul ei endemic este cea mai răspândită și persistentă boală infecțioasă la om. Aproximativ o treime din populația globului este infectată cu *MTB*. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează anual 10 milioane cazuri noi de tuberculoză activă și aproximativ 1.5 milioane de decese prin tuberculoză.

Studiul epidemiologiei tuberculozei (TB) permite măsurarea amplitudinii bolii și evoluția ei în timp, spontan sau ca urmare a aplicării măsurilor de control a bolii.

În Europa în anul 2017 o incidență de peste 30 de cazuri la 100 000 locuitori au avut țări precum: Republica Moldova (82,9), România (62.7), Ucraina (61.6), Federația Rusă (58.7). Este evident faptul că majoritatea țărilor dezvoltate au valori scăzute ale indicatorilor, ceea ce sugerează că standardul socio-economic influențează starea de sănătate a populației.

Cu toate acestea, este de menționat faptul că **incidența globală a TB în România** 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 59,4 la 100.000 de locuitori în anul 2018 (figura nr.2).

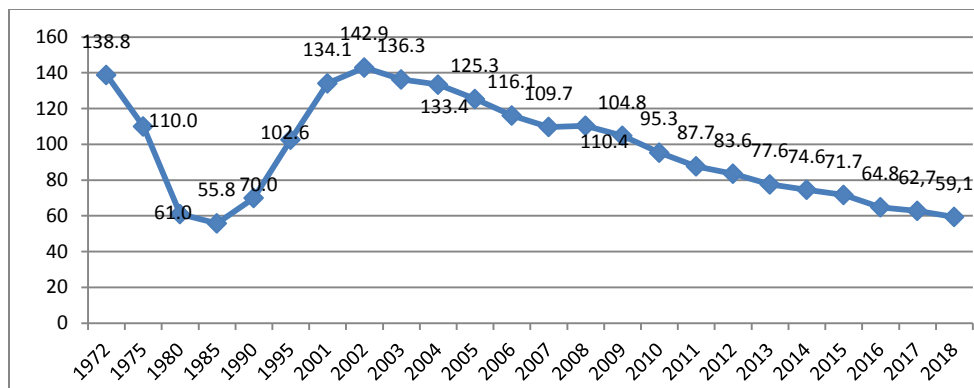


Figura 1. Incidența globală a TB în România, în perioada 1972-2018

Înainte de introducerea medicamentelor antituberculoase și a programelor ample de control a bolii aproximativ 50% din bolnavii cu tuberculoză decedau. OMS estimează 1,6 milioane de decese prin TB în anul 2018, reprezentând 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 2017 .

TB chimiorezistentă reprezintă o problemă epidemiologică majoră la nivel mondial, în anul 2017 la nivel mondial s-au înregistrat 550.000 cazuri de TB rifampicin rezistentă (82% TB MDR din care 8,5% TB XDR); numărul cazurilor cu MDR reprezentând un indicator fidel atât al calității tratamentelor administrate, cât și al eficienței măsurilor de control al transmiterii infecției.

În România, în anul 2018 au fost înregistrate 396 de cazuri cu TB MDR din care 43 cu TB XDR .

Metode în diagnosticul tuberculozei

Semnele și simptomele clinice ale tuberculozei sunt nespecifice și în unele cazuri boala activă poate fi asimptomatică astfel că diagnosticul nu poate fi formulat numai pe baza datelor clinice.

Metodele utilizate în diagnosticul tuberculozei pot fi grupate în metode clasice (convenționale) și metode moderne de diagnostic.

Metodele clasice (convenționale) utilizate de rutină în diagnosticul tuberculozei sunt: examenul radiologic, testarea cutanată la tuberculină (TCT), investigația bacteriologică (microscopie, cultivarea micobacteriilor pe mediu solid și testarea sensibilității) și examenul histopatologic.

Metodele moderne de diagnostic, mai rapide și mai sensibile decât metodele clasice sunt reprezentate de: metode automate de cultivare a micobacteriilor în mediul lichid, teste de sensibilitate, tehnici de biologie moleculară și genotipare, teste de dozare a interferonului gama; metode ce se utilizează și în țara noastră.

1. Metode clasice de diagnostic

A) Examinarea radiologică

Radiografia toracică standard (în două incidențe: postero - anterioară și profil) este o componentă esențială în diagnosticul TB pulmonare, și adesea prima investigație paraclinică la care se recurge, acest lucru fiind justificat de faptul, că practic, o imagine toracică normală aproape întotdeauna exclude tuberculoza pulmonară. Elementele radiografice generale care *pot sugera* tuberculoza pulmonară sunt: localizarea imaginii la vârful pulmonului în segmentele apico-dorsale sau apicale ale lobului inferior, aspect polimorf al imaginilor: cavitare, infiltrative, nodulare, coexistând cu calcificări și sechele pleurale, asimetria imaginilor bilaterale, imagini miliare foarte fine, dinamica lentă a imaginilor.

Computer tomografia de torace este o metodă radiografică ce permite precizarea exactă a sediului și a întinderii unor imagini patologice, vizibile pe radiografie și suplimentar poate preciza existența unor leziuni (caverne, bronhii dilatate, tumori) din hil și mediastin, care nu apar pe o radiografie obișnuită.

De reținut, diagnosticul radiologic (radiografie standard sau tomografie) de tuberculoză pulmonară activă nu este sigur, ci doar orientativ, ca regulă generală diagnosticul trebuie confirmat de examenul bacteriologic (convențional și/sau molecular și genetic).

B) Testul cutanat la tuberculină

Testul cutanat la tuberculină (TCT) este utilizat ca instrument de screening (în scop diagnostic și epidemiologic) pentru depistarea infecției cu *MTB*.

TCT este cantitativ și constă în injectarea intradermică (prin tehnica Mantoux) de antigene din *MTB* -tuberculină (*derivat de proteine purificate=protein purified derivative, PPD*), care produce la locul injecției, în cazul în care organismul este infectat cu *MTB*, o reacție inflamatorie. Substratul îl constituie limfocitele T sensibilizate și circulante în sânge și a căror activare în cascadă produce hipersensibilizarea de tip întârziat, exprimată macroscopic printr-o zonă de indurație la locul injecției.

Preparatele de tuberculină sunt standardizate la nivel internațional, în prezent existând două preparate: PPD-S (0,1ml conține 5UI PPD) și PPD-RT-23 (0,1ml conține 2UI bioechivalent cu 5UI PPD-S); în România se utilizează preparatul de 5UI.

Tehnica testării

TCT trebuie efectuat, citit și interpretat de *personal cu experiență*, pentru a asigura o administrare cât mai riguroasă și o citire corectă.

Materialele necesare efectuării TCT (tehnica Mantoux): seringă etanșă de unică folosință de 1 ml, divizată în 0.10 ml, prevăzută cu ac special pentru injecții intradermice (de 10 mm, cu bizou scurt), tuberculina – PPD 5UI/0,1ml (se verifică valabilitatea și calitatea produsului), soluție antiseptică – alcool de 75%, vată.

Locul inoculării: de preferat *fața anterioară a antebrațului stâng*, la limita dintre 1/3 superioară și cea medie, în tegument sănătos.

Tehnica administrării trebuie să fie foarte riguroasă conform următorilor pași:

- dezinfectarea tegumentului cu soluție antiseptică,
- întinderea pielii prin plierea tegumentelor de pe fața dorsală a antebrațului 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 și de obținerea papulei*.

Citirea testului este cantitativă și se face între 48 și 72 de ore (ideal la 72 ore pentru a evita subestimarea rezultatului) de la administrarea tuberculinei, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare, și constă în:

- verificarea locului de injectare sub lumină bună,
- se măsoară *diametrul transversal* al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente, se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal; *nu se măsoră diametrul longitudinal și nici eritemul*
- rezultatul se înregistrează în milimetri (nu se înregistrează rezultatul ca fiind "pozitiv" sau "negativ", în cazul în care nu găsiți nici o indurație, înregistrarea va fi de 0 mm),
- se notează data citirii.

Interpretarea testului cutanat depinde de: măsurarea în milimetri a indurației, riscul persoanei testate de a fi infectată cu MTB și de progresia bolii (dacă este infectată).

✓ **în funcție de diametrul indurației:**

- **reacția tuberculinică ≥ 10 mm** este considerată pozitivă la persoanele imunocompetente; poate semnifica nu numai infecția cu MTB, dar și cu *M. bovis* vaccinal sau natural
- **reacția tuberculinică ≥ 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 alfa TNF);
- **reacția tuberculinică ≤ 9 mm** semnifică alergie post-vaccinală BCG în primii ani după naștere sau infecție cu micobacterii netuberculoase (excepție: persoanele infectate HIV/sau alte imunosupresii și tratamentul cu anti alfa TNF)
- **reacția moderată, de 10-14 mm**, sugerează infecția naturală cu MTB;
- **reacția intensă, peste 15 mm (hiperergia)**, semnifică infecția cu MTB, nu neapărat tuberculoză activă, probabil risc crescut de evolutivitate lezională.

✓ **în funcție de testări consecutive (la 6-8 săptămâni interval):**

- **virajul tuberculinic** reprezintă trecerea de la o reacție negativă la una pozitivă dacă nu este consecința unei vaccinări BCG, traduce o infecție tuberculoasă latentă de dată recentă;
- **saltul tuberculinic** reprezintă creșterea diametrului reacției tuberculnice cu peste 10 mm față de testarea anterioară; semnificația este incertă;
- **conversia** reprezintă creșterea reacției cu peste 10 mm la o retestare, într-un interval de 2 ani; se apreciază că fenomenul semnifică progresia infecției tuberculoase spre boală TB; conversia TCT are loc la 8 6-8 săptămâni de la infecție (contactul infectant);

Limitele interpretării

Reacții fals-pozitive: vaccinarea BCG, tehnică/interpretarea incorectă a TCT, copil alergic la proteine, infecțiile cu micobacterii atipice, efect booster, tuberculină inactivată prin depozitare.

Reacții fals-negative: forme severe de tuberculoză la sugar și copilul mic, infecție HIV, infecții virale (varicelă, rujeolă), medicație imunosupresivă (corticoizi, anti alfa TNF), afecțiuni limfatice (limfom Hodgkin/ non-Hodgkin, leucemie, sarcoidoză), imunodeficiență primară, vaccinări recente cu virusuri vii, malnutriție/hipoproteinemie, stare de șoc, tuberculina inactivată prin depozitare și utilizare improprie, tehnică/citire incorectă, etapa inițială a infecției tuberculoase (înainte de constituirea răspunsului imun –“ferastră anergică”).

Reacția pozitivă la tuberculină este marker al infecției tuberculoase, fără corelație cu tuberculoza activă. TCT negativ nu exclude diagnosticul de tuberculoză.

Contraindicații: în principal TCT nu are contraindicații. Se recomandă amânarea în următoarele situații: stare febrilă/boală acută, boli eruptive, tratament cu corticosteroizi.

Incidente/accidente mai frecvent întâlnite: edem marcat și inflamația, produse prin introducerea subcutanată a tuberculinei (eroare de administrare).

C) Examenul bacteriologic convențional

Probele clinice (produse patologice). În funcție de localizarea bolii produsele patologice supuse examinării pentru evidențierea MTB sunt reprezentate de:

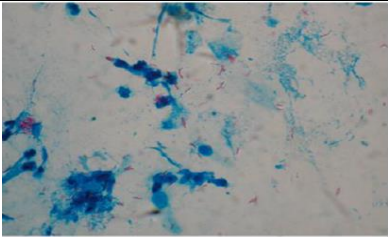
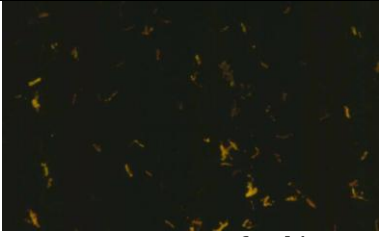
- **TB pulmonară:** sputa spontană sau indusă (aerosoli, lavaj, aspirat bronșic, lavaj gastric) colectată în recipiente standardizate cu pereții transparenti, cu volum de 30-50 ml, cu diametrul de 3-4 cm, având capac cu închidere prin înfiletare. Recoltarea sputei trebuie efectuată în spații special amenajate -„camere de recoltare“ cu depozitare la frigider (+4°C) și transportate cât mai rapid la laborator.

- **TB extrapulmonară:** lichide din seroase (pleură, pericard, peritoneu), lichid cefalorahidian, urină, punctate ganglionar sau articular, fragmente biotice. Recoltarea se realizează în condiții stricte pentru a evita contaminarea produselor, și a permite efectuarea culturilor fără decontaminare prealabilă. Fragmentele biotice nu se fixează cu ajutorul formolului sau a altor fixatori în cazul în care se intenționează realizarea deculturi pentru MTB.

Examenul microscopic se practică pe frotiu din produsul patologic și identifică micobacteriile punând în evidență proprietatea de acid-alcool-rezistență (BAAR). Colorațiile utilizate în identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți sunt:

- **Colorația Ziehl-Nielsen** este standardul de referință de identificare a micobacteriilor din produse biologice și patologice (sputa emisă spontan și indusă; aspirat bronșic și secreții laringotraheale; aspirat gastric; LCR; urină; lichid pleural, pericardic, peritoneal, sinovial; prelevate biotice pulmonare, bronșice, ganglionare etc.). Examenul se realizează la microscopul optic cu obiectiv cu imersie 100x, micobacteriile apărând ca niște bastonașe subțiri, roșii, ușor incurbate, mai mult sau mai puțin granulare, izolate sau grupate în perechi sau grupuri, pe fond albastru (figura nr.5a). Rezultatele se exprimă semicantitativ în funcție de densitatea bacililor de pe lamă (tabelul nr. 2). Sensibilitatea examenului este relativ mică (identifică agentul patogen doar în produsele patologice bogate în bacili peste 5.000-10.000 germeni /ml) și nu oferă informații asupra viabilității bacililor, identității, sensibilității la medicamente.

- **Colorația cu fluorocromi (auramină, rodamină)** utilizează microscopul cu fluorescență (figura nr.5b). Este o metodă rapidă, timp mai scurt de examinare, cu 10% sensibilitate mai mare decât colorația convențională și are rol în eliminarea frotiurilor negative diminuând numărul de lame colorate convențional. Rezultatul pozitiv necesită confirmarea prin colorația Ziehl-Nielsen.

<p align="center">Figura 2a. Frotiu de spută colorat Ziehl-Nielsen, 100x.</p>	<p align="center">Figura 2b: Colorația cu fluorocromi (auramină – rodamină)</p>
 <p align="center"><i>Bastonașe roșii (bacili acid-alcoolo-rezistenți = BAAR) pe un fond albastru.</i></p>	 <p align="center"><i>Bastonașe aurii pe un fond întunecat</i></p>

Tabelul nr. 2. Exprimarea semicantitativă a examenului microscopic în colorație Ziehl-Nielsen

Nr. BAAR identificați	Câmpuri microscopice examinate	Rezultat
Absenți	≥ 100	Negativ
1-9 BARR/100 câmpuri	100	Se notifică nr. 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. Cultura pe mediu solid Löwenstein-Jensen constituie **“standardul de aur”** pentru diagnosticul de confirmare a tuberculozei, având o sensibilitate de 80-85% și specificitate de până la 98%. Se efectuează pentru toate produsele patologice chiar dacă frotiul este negativ.

Examenul prin cultură are o sensibilitate mult mai ridicată decât microscopia, detectând MTB chiar dacă numărul de germeni din produsul examinat este redus (numai 10 germeni/ml).

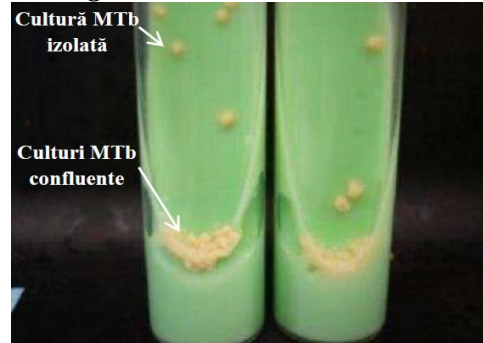
În plus examenul prin cultură permite identificarea tulpinii de micobacterie și ulterior testarea sensibilității acesteia la medicamentele antituberculoase. Perioada necesară pentru identificarea creșterii micobacteriilor pe acest mediu este de 6-8 săptămâni, datorită multiplicării lente a MTB.

Coloniile de MTB pe mediu solid sunt rotunde, galben palid, conopidiforme, cu suprafață rugoasă (figura nr.6a), izolate sau confluențe în funcție de densitatea bacililor din inoculul inițial (figura nr.6b). Exprimarea rezultatelor prin cultură se face semicantitativ în funcție de densitatea coloniilor pe tubul de cultură (tabelul nr.3).

Figura 3a. Colonii de MTB



Figura 3b. Culturi de MTB



Tabelul nr. 3. Exprimarea semicantitativă a examenului prin cultură pe mediul mediu solid Löwenstein-Jensen

Caracter macroscopic sugestiv pentru MTb	Notarea rezultatelor
Absența coloniilor în cele 9 tuburi	Cultură negativă
<30 colonii	Nr. de colonii/tub de cultură
30-100 colonii	Cultură pozitivă (+)
>100 colonii izolate	Cultură pozitivă (++)
Colonii conflente	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 tratamentului dacă cultura se menține pozitivă sau se repositivizează după 4 luni de tratament.

Testele de sensibilitate efectuate în mod curent în țara noastră sunt cele pentru Isoniazidă și Rifampicină, cu scopul de a identifica pacienții cu TB MDR; testele de sensibilitate extinse (și la alte antituberculoase) se efectuează doar în laboratoarele naționale de referință (LNR) sau laboratoarele regionale de referință (LRR) special amenajate/dotate în acest sens.

Efectuarea culturilor și a testelor de sensibilitate la medicamente 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 histopatologic

Examenul histopatologic este o metodă utilă în special în diagnosticul tuberculozei extrapulmonare. Probele clinice recoltate, pentru examenul histopatologic, depind de localizarea bolii; cel mai frecvent utilizate și modalitatea de recoltare sunt:

- pleură (puncție-biopsie oarbă pe ac, mai rar toracoscopie),
- ganglion (biopsie chirurgicală),

- os/membrană sinovială (tratament chirurgical),
- pericard sau peritoneu (biopsie chirurgicală),
- rar perete bronșic, laringian (biopsie endoscopică),
- rar plămân (biopsie chirurgicală),
- foarte rar alte localizări.

Leziunile histologice întâlnite în tuberculoză 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 având prioritate în fața examenului histopatologic.*

Prezența *granulomului giganto-epitelioid necrozant* este relativ specifică pentru tuberculoză, fiind însă mai puțin specifică decât cultura pentru MTB.

Prezența granuloamelor giganto-epitelioidede fără necroză este însă și mai puțin specifică, întrucât acestea pot apare și în alte boli granulomatoase: sarcoidoza, berilioza, lepra, sifilis, micoze endemice, boli de collagen, unele vasculite etc.

Metode moderne de diagnostic

A) Metode rapide de cultură în mediul lichid ce permit detectarea *radiometrică și colorimetrică* a creșterii micobacteriilor după 1-2 săptămâni. Metodele rapide de cultură actualmente disponibile în România sunt *sistemul BACTEC MGIT și VersaTREK*, dar aceste metode sunt mai scumpe și mai puțin disponibile.

B) Testele de sensibilitate (antibiograma) pentru MTB în mediul lichid actualmente disponibile în România sunt: în sistemul MGIT 960 se poate efectua automat testarea sensibilității la antibioticele de linia I și la antibioticele de linia II-a (mai puțin Cs) pentru tulpinile de micobacterii izolate.

C) Metode de biologice moleculară și genotipare disponibile în laboratoarele de bacteriologie TB) din țara noastră sunt reprezentate de :

- **Teste de amplificare nucleară (Antigen MPT64)** identifică rapid (în maxim 15 minute) complexul MTB; test obligatoriu pentru confirmarea apartenenței culturilor de micobacterii la complexul MTB, atât pentru culturile pozitive din mediul solid cât și pentru cele din mediul lichid.
- **Sistemul GeneXpert Ultra (Xpert MTB/RIF)** *metodă moleculară de screening rapid, a complexului MTB și rezistența la rifampicină*, utilizează tehnica PCR (polimerase chain reaction- reactia de polimerizare în lanț) utilizând ca probe biologice sputa și alte produse patologice (aspirat gastric/bronșic, lichide de puncție, fragmente tisulare). Testul este foarte rapid și durează aproximativ două ore, specificitatea și sensibilitatea metodei fiind înalte: 92,2% -98,2% reselectiv 99,2%.

D) Teste de dozare a interferonului gama

Teste de dozare a interferonului gama (Interferon gamma releasing assay-IGRA) sunt teste noi pentru diagnosticul imunologic rapid, *in vitro*, al infecției MTB. Sunt teste indirecte (detectează imunitatea mediată celular la fel ca și TCT) și sunt destinate pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente și în cazul diagnosticului tuberculozei copilului în asociere cu evaluarea riscului, examenul radiologic și alte și alte evaluări medicale.

Testele IGRA utilizează proteine specifice de MTB codificate de gene localizate la nivelul genomului MTB. Aceste antigene nu se găsesc în bacilii Calmette Guerin (vaccinul BCG) sau la speciile de mycobacterii nontuberculoase astfel că pot diferenția infecția cu MTB de alergia postvaccinală BCG.

La fel ca și TCT, testele IGRA nu pot diferenția infecția tuberculoasă latentă de tuberculoza boală și nu confirmă tuberculoza activă.

În prezent sunt disponibile la nivel global două teste IGRA: QuantiFERON-TB (QFT) și T-Spot.TB (T-Spot); în România fiind disponibil doar testul QFT.

QuantiFERON-TB (QFT) este un test de dozare a interferonului gama care stimulează celulele din sângele integral heparinizat. Detectia 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 reacția ELISA, aparatul generând automat rezultatul. Rezultatul pozitiv al testului este *0,35UI IFN- γ /ml*.

Infecția tuberculoasă latentă

Infecția tuberculoasă latentă (ITBL) este caracterizată prin prezența *MTB* în organism, fără semne și simptome, sau parametri radiologici sau bacteriologici de boală tuberculoasă activă.

În prezent aproximativ o treime din populația 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 vieții; riscul crește în condiții de scădere a imunității, la persoanele infectate HIV riscul de progresie a ITBL la boală TB este de 7-13 % anual.

Recomandările Strategiei EndTB a OMS pentru *atingera obiectivului de eliminare a TB* sunt identificarea și tratamentul persoanelor cu ITBL la risc pentru progresia la boală activă. Prevenirea TB are implicații majore de sănătatea publică, de aceea este esențial să se identifice și să trateze toți cei cu factori de risc pentru boala tuberculoasă.

Diagnosticul infecției tuberculoase latente

Testele pentru diagnosticarea ITBL sunt testul cutanat la tuberculină și testele de detectare a interferonului gama.

ITBL nu beneficiază de un „gold standard” pentru diagnostic, astfel că se recomandă utilizarea unui *algoritm de screening al ITBL*, bazat pe TCT ca test uzual (în funcție de posibilitățile financiare se pot utiliza și teste IGRA), informații culese din istoricul medical, semne clinice, radiografie torace și în unele circumstanțe examenul de spută:

- *istoricul medical* ajută la obținerea de informații cu privire la rezultate pozitive ale TCT sau IGRA, tratamente pentru ITBL sau TB boală;
- *radiografia de torace* ajută la diferențierea între ITBL și TB activă la persoanele cu teste pozitive pentru infecția tuberculoasă. Se recomandă în următoarele situații: teste pozitive pentru ITBL, contact apropiat a unui pacient TB în caz de teste negative pentru ITBL, la copii sub 5 ani și la persoanele cu leziuni sechelare.
- *examenul bacteriologic din spută (microscopie și cultură)* – se recomană la persoanele cu rezultate pozitive ale testelor pentru ITBL și radiografie torace cu modificări sau în situații de simptome respiratorii cu radiografie normală.

Tratamentul infecției tuberculoase latente

Tratamentul profilactic cu Isoniazidă (TPI) este o intervenție importantă pentru prevenirea și reducerea riscului de TB activă, nu există dovezi că TPI crește riscul dezvoltării rezistenței la izoniazidă.

- **Indicațiile TPI:**

- ✓ *Copii cu vârsta de peste 12 luni* și care este improbabil să aibă TB activă pe baza screeningului de simptome și care au contact cu caz de TB:

Isoniazidă (H), 10 mg/kgc/zi, administrată zilnic timp de 6 luni (10 mg/Kgc/zi, maxim 300 mg/zi).

- ✓ *Adolescenți și Adulții cu imunosupresie* (HIV, terapie cu anti TNF alfa) care au TCT pozitiv și care nu este probabil să aibă TB activă

Isoniazidă (H), 5 mg/Kgc/zi, administrată zilnic timp de 6 luni (maxim 300 mg/zi).

- **Contraindicațiile TPI** includ:

- ✓ copilul peste 12 luni cu hepatită activă (acută sau cronică) și simptome de neuropatie periferică;

- ✓ adolescentul și adultul cu consum regulat de alcool, hepatită activă (acută sau cronică) și simptome de neuropatie periferică.

Tratamentul ITBL în rândul contactilor pacienților cu TB chimiorezistentă: Din păcate, în prezent există foarte puține studii comparative privind utilizarea medicamentelor antituberculoase de linia a doua pentru prevenirea bolii în cazul contactilor cu TB chimiorezistentă, motiv pentru care OMS nu recomandă tratament profilactic ci *observații clinice stricte și monitorizare susținută* (la interval 6 luni de zile cel puțin doi ani de la ultima expunere).

I. TUBERCULOZA COPILULUI

Tuberculoza copilului este dificil de diagnosticat, chiar și pentru localizarea pulmonară, datorită faptului că obținerea produselor patologice este dificilă (copii expectorează rar) iar produsele patologice sunt de regulă paucibacilare, 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.

Diagnosticul tuberculozei la copil

În practica curentă problema diagnosticului tuberculozei copilului se pune în două circumstanțe: contact cu un caz de tuberculoză sau copil cu simptome respiratorii trenante ridicând suspiciunea etiologiei tuberculoase. Elementele necesare stabilirii diagnosticului tuberculozei copilului sunt reprezentate de:

- **Context epidemiologic** (contact cunoscut cu un caz de tuberculoză cu bacteriologie pozitivă)
- **Manifestări clinice sugestive** (tuse, febră, subfebrilitate, deficit ponderal peste 10%, keratoconjunctivită flictenulară, eritem nodos, adenopatie periferică); la copilul mic - semne 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, virajul sau saltul tuberculinic) ± QFT
- **Examinare radiologică** (aspect radiologic/computer tomograf sugestiv: adenopatii hilare sau mediastinale, condensări de tip pneumonic sau bronhopneumonic cu hipertransparențe incluse cu/fără reacții pleurale sau atelectazii)
- **Examen bacteriologic** convențional (pozitiv în aspiratul gastric matinal sau bronșic, spută indusă sau emisă spontan) și molecular (GeneXpert Ultra)
- **Alte investigații** pentru susținerea diagnosticului de TB pulmonară sau extrapulmonară: examen bronhoscopic (pentru examen bacteriologic, evidențiere: fistule, compresii sau stenoze bronșice, țesut de granulație perifistular); examen histopatologic (sugestiv: biopsie ganglionară, pleurală, pericardică); examen citochimic (lichid pleural, rahidian, pericardic)
- **Test HIV** la orice copil confirmat sau suspect TB.

Forme de tuberculoză la copil

Tuberculoza copilului poate îmbrăca mai multe forme clinice: primoinfecția tuberculoasă manifestă benignă necomplicată, cu complicații benigne sau cu complicații grave.

A) Primoinfecția TB manifestă benignă necomplicată este consecința infecției organismului, anterior indemn, cu MTB urmată de manifestări clinice, radiologice și eventual bacteriologice sugestive.

Diagnosticul primoinfecției TB manifeste benigne se bazează pe elementele de diagnostic prezentate anterior. Confirmarea bacteriologică este redusă, la 10-20% din cazuri.

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 infecției tuberculoase recente.

Radiografia toracică este principala metodă de screening în depistarea primoinfecției TB la copil și permite evidențierea elementelor complexului primar. Din punct de vedere radiologic sunt descrise mai multe forme de primoinfecție TB manifestă benignă (figura nr.7 a, b):

- **Linfadenopatia unilaterală:** cea mai frecventă prezentare la copil (70-80%), limfadenopatie hilară sau mediastinală, fără implicare evidentă a parenchimului pulmonar, încadrată la TB extrapulmonară;

- **Complexul primar tipic (complexul Ranke)** este mai puțin frecvent (20% întâlnit de obicei la copii sub 5 ani), combină limfadenopatia hilară și mediastinală și șancrul de inoculare (opacitate parenchimotoasă de 3-10 mm cu sediul în partea inferioară a lobului superior sau la bază, cu 1-2 cm mai sus de diafragm); încadrare ca TB extrapulmonară.

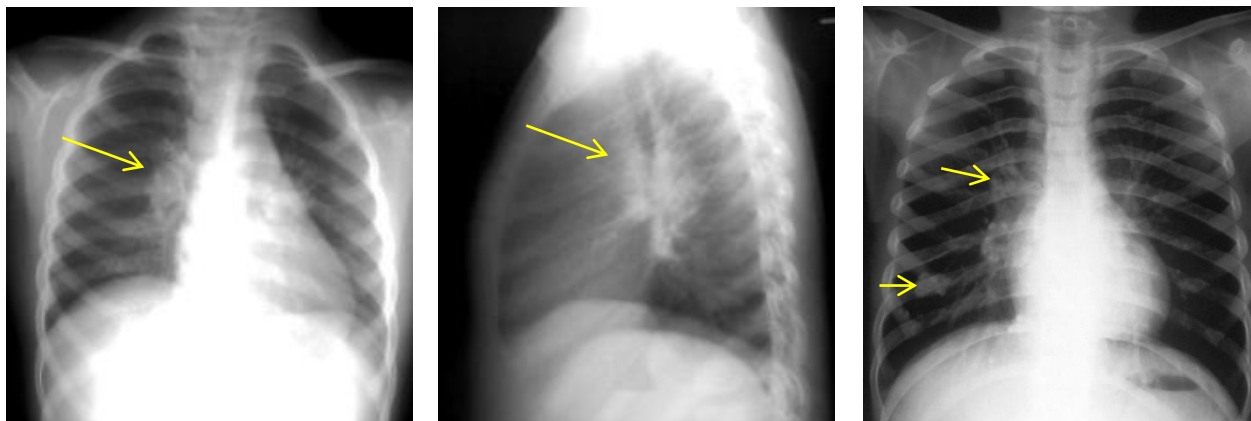


Figura 4.(a, b) Forme radiologice de Primoinfecție TB manifestă benignă

a) Limfadenopatia unilaterală

b) Complexul Ranke

B) Primoinfecția TB manifestă cu complicații benigne este forma de primoinfecție caracterizată prin *complicații locale ale complexului primar* dar cu simptomatologie moderată. Complicațiile în general sunt spontan regresive, atât clinic cât și radiologic și 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 carater sistematizat - Epituberculoza** 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;
- **Complicații bronșice de vecinătate** ale adenopatiei tuberculoase, complicații cu potențial de agravare: *Compresia gangliobronșică extrinsecă* cu localizare mai frecventă la nivelul lobului mediu, radiologic prezentându-se ca o opacitate retractilă (segmentară sau lobară) cu retracția secundară a diafragmului, scizurilor sau mediastinului; *Fistula gangliobronșică* reprezintă o complicație pornită de la ganglionul cazeificat și fistulizat iar radiologic se constată o dinamică rapidă a imaginii;
- **Pleurezia serofibrinoasă** poate fi o complicație a complexului primar situat subpleural; este interpretată ca o reacție de hipersensibilitate, cu evoluție favorabilă și resorbție integrală și rapidă, chiar și fără un tratament adecvat;
- **Caverna primară** apare în teritoriul focarului primitiv, unde a fost infiltratul parenchimos, prin lichefierea cazeumului și eliminarea lui printr-o bronșie, când condițiile o permit, dar este o complicație extrem de rară. Când eliminarea cazeumului nu este permisă, apare *cazeomul primar* format dintr-un nucleu cazeos consistent cu o capsulă bine organizată;
- **Diseminări hematogene benigne.**

C) Primoinfecția TB manifestă cu complicații grave sau *tuberculoza acută* este forma de primoinfecție gravă care apare adesea la copilul mic cu teren imun deficitar și în caz de infecție masivă și reprezintă *complicația precoce a primoinfecției* (apare la două până la 10 luni de la primoinfecție). Primoinfecția poate fi urmată de o diseminare masivă pe cale bronhogenă sau limfohematogenă determinând forme severe de boală care reprezintă principala cauză de mortalitate prin TB la sugar și copilul mic.

Din punct de vedere clinico-radiologic se descriu mai multe forme de primoinfecție manifestă cu complicații grave:

- **Tuberculozele cazeos extensive** (*Pneumonia și bronhopneumonia TB*) se produc prin diseminare bronhogenă de la nivelul elementelor complexului primar, de obicei prin fistulizare ganglio-bronșică; tabloul clinic este de obicei grav iar radiologic în cazul pneumoniei cazeoase se eivdențiază opacități dense cu zone de pierderi de substanță, ce ocupă unul sau mai multe segmente, sau chiar un lob însoțite de adenopatii hilare sau mediastinale. În bronhopneumonia cazeoasă sunt descrise opacități confluențe, neomogene, cu apariția de (figura nr. 8-a, b). Examenul bacteriologic pentru MTB frecvent este pozitiv. Aceste forme de TB sunt încadrate ca TB pulmonară.

- **Miliara TB și meningita TB** fac parte din categoria tuberculozei extrapulmonare și vor fi prezentate în capitolul TB extrapulmonară.

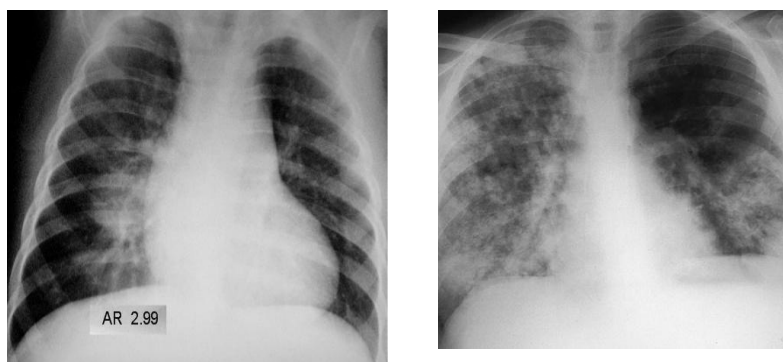


Figura 5. a,b. Forme radiologice de Primoinfecție TB manifestă cu complicații grave

a) **Forma penumonică**

b) **Bronhopneumonia
cazeosulerată**

II. TUBERCULOZA PULMONARĂ A ADULTULUI

Tuberculoza pulmonară a adultului sau tuberculoza pulmonară secundară (ftizia) reprezintă forma de tuberculoză specifică vârstei adulte și poate să apară fie prin *evoluția imediată a unui proces de primoinfecție*, fie ca urmare a *reactivării tuberculozei primare* sau prin *suprainfecție exogenă* datorată unui nou contact cu o sursă de infecție.

Diagnosticul tuberculozei pulmonare a adultului

Diagnosticul tuberculozei pulmonare a adultului se bazează pe *coroborarea următoarelor elemente*:

- **Contextul epidemiologic** (proveniența dintr-un focar de tuberculoză, contact TB, antecedente de TB incorect sau incomplet tratată)
- **Elemente clinice** (care sunt nespecifice și uneori absente):
 - **debutul clinic** este variat putând fi: *asimtomatic* (20% din cazuri), *insidios (lent, progresiv)*, cel mai frecvent mod de debut, dominat de simptome și semene generale (întâlnit la aproximativ 40% din cazuri); *acut* (20%) înâlnit deseori sub aspect: hemoptoic (20%), pseudogripal (10-20%), pseudopneumonic (5%), pleuretic (rar) sau

pneumotorax (excepțional); *mascat (larvat)* extrem de rar cu manifestări de tip dispeptic, anemic, cardiovascular, endocrin, nevrotic.

- **manifestările generale** sunt deseori pe primul plan, clasicul „*sindrom de impregnație bacilară*” (astenie fizică, anorexie, scădere ponderală- semnificativă la > 10% din greutatea inițială, transpirații predominant nocturne și senzație de febrilitate cu temperatură variabilă)
- **simptome respiratorii** sunt dominate de obicei de *tusea persistentă*; tusea ce persistă peste 3 săptămâni impune o investigație radiologică și/sau bacteriologică pentru TB. *Expectorația* este 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 mică (spute hemoptoice), dar poate fi și masivă, amenințând viața pacientului
- **examenul fizic toracic** 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 endobronșică 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 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. În 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 și absența unui diagnostic alternativ.

Forme clinico-radiologice de tuberculoză pulmonară

TB pulmonară a adultului în funcție de stadiile de evoluție a bolii prezintă mai multe forme clinico-radiologice (figura nr.9.a,b,c):

- **TB infiltrativă** este considerată forma de debut radiologic al TB secundare, caracterizată prin leziuni de alveolită exudativă, radiologic prezentându-se ca infiltrate izolate sau parțial confluențe, bine delimitate sau cu contur mai estompat de tip *infiltrativ-nodular*; clasic se descriu mai multe *forme de infiltrate precoce*: infiltratul precoce Assmann, infiltratul nodular, infiltratul nebulos Dufourt, infiltratul în focare multiple (plurifocal) și infiltratul de tip pneumonic

- **TB fibro-cazeoasă** constituie forma radiologică cea mai frecventă la adult și apare ca urmare a evoluției nefavorabile a unei tuberculoze infiltrative. Caracteristica principală a acestei forme de tuberculoză este necroza cazeoasă cu *formare de caverne*, radiologic caracterizându-se prin opacități de toate tipurile, infiltrate, leziuni cavitare, reacții reparatorii fibroase și zone de enfizem.

- **TB cazeoasă circumscrișă (tuberculomul pulmonar)** este o formă relativ rară, radiologic aspectul este caracteristic: opacitate rotundă sau ovalară, net delimitată, intensitate costală, localizată, de regulă, în lobii superiori. La 5% din pacienți este singura leziune care apare pe radiografie. Tuberculomul poate să însoțească și alte leziuni bacilare (infiltrate, noduli). Uneori, tuberculoamele pot fi multiple (20%) (figura nr. 20 b).

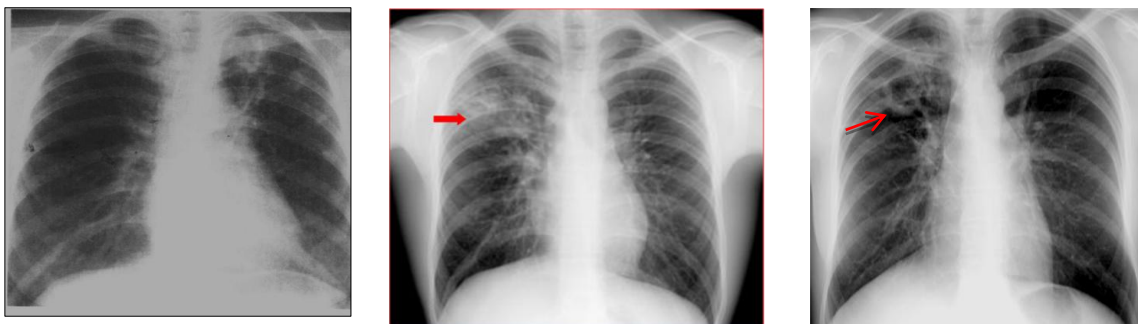


Figura 6 a,b,c Forme radiologice de TB pulmonară secundară

a) TB infiltrativă

b) TB fibro-cazeoasă

c) TB cavitară

Diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare secundare

Diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare secundare necesită analiza a două situații frecvente: *tusea persistentă* și *imaginea cavitară* pe radiografia toracică. Mai rar, diagnosticul diferențial este al unui nodul solitar pulmonar (tuberculom), 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 cornice (rinoreea posterioară)
 - Reflux gastro-esofagian
 - Administrarea de inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei
- ✓ *Bronșiectazii* de obicei cu bronhoree mucopurulentă cronică (> 50 mL/zi), cu episoade repetate de exacerbări infecțioase; examenul bacteriologic este repetat negativ pentru MTB; examenul CT pune în evidență 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 mici, simptome generale, opacitate sugestivă pe radiografia toracică, necesită explorare endoscopică bronșică și examen CT.
- ✓ *Pneumoconioze*
- ✓ *Stenoza mitrală*
- ✓ *Insuficiența cardiacă stângă.*

b) **Leziuni radiologice.** Existența infiltratelor uni sau bilaterale, leziunilor cavitare pe radiografia de torace impune diagnosticul diferențial radiologic cu o serie de afecțiuni (tabelul nr. 4).

Tabelul 4. Diagnostic diferențial radiologic (TB)

Leziuni radiologice	Diagnostic diferențial
Infiltrat unilateral	Cancer pulmonar Pneumonie Embolie pulmonară
Infiltrate bilaterale	Sarcoidoză Histoplasmoză Coccidiomicoză Alveolita alergica extrinsecă
Leziune cavitară solitară	Cancer pulmonar Abces pulmonar Pneumonia cu Klebsiella Nodul reumatoid Infarct pulmonar
Leziuni cavitare bilaterale	Pneumonie stafilococică Granulomatoza Wegener Fibroza pulmonară

Prezența unei **imagini cavitare** pe radiografia toracică impune un demers diagnostic diferențial cu:

- *Abcesul pulmonar*-debut insidios, tuse și expectorație cronică, spută fetidă, radiologic- imagine hidroaerică
- *Cancerul pulmonar*- istoric de mare fumător, radiologic-cavitate cu perete gros (“în chenar”), asociată frecvent adenopatii hilare și mediastinale,
- *Chistul hidatic evacuat*-istoric de vomică cu lichid clar, radiologic- cavitate cu perete subțire, prezența unei opacități neregulate la interfața aer-lichid (membrana proligeră).

Evoluția tuberculozei pulmonare a adultului

Evoluția naturală a tuberculozei pulmonare este spre agravare progresivă, cu extensia leziunilor și deces într-un număr semnificativ de cazuri. Persistența surselor contribuie la creșterea numărului de persoane infectate și la persistența bolii în populație.

Evoluția tuberculozei sub tratament este lentă, radiologic cu rezorbția infiltratelor, reducerea în dimensiuni până la închiderea cavităților, deseri fibroză pulmonară localizată, rareori extinsă; rareori persistă cavitare deschisă cu pereți subțiri (sindrom cavitare deschis).

Complicațiile care pot apărea în cursul tratamentului, în special în forma fibro –cazeoasă, sunt:

- Hemoptizie masivă (prin eroziunea unui perete arterial bronșic) este rară dar potențial fatală;
- Pneumotorax produs prin ruperea unei cavități în spațiul pleural, necesită drenaj chirurgical;

- Pleurezia de vecinătate poate însoți leziunile pulmonare, nu necesită tratament separat;

După vindecarea tuberculozei pot persista sechele cu complicații consecutive;

- Hemoptizie prin ruperea anevrismelor cicatriciale, tratamentul este prin embolizare și/sau excizie chirurgicală a leziunii incriminate;
- Bronșiectazii secundare fibrozei cicatriciale; pot determina episoade infecțioase repetitive și/sau hemoptizii;
- Insuficiență respiratorie cronică secundară distrucției extensive și fibrozei extensive consecutive și bronșiectaziilor;
- Aspergilom prin colonizarea *Aspergillus fumigatus* într-o cavitate restantă; poate produce hemoptizii și necesită rezecție chirurgicală.

Tuberculoza extrapulmonară

Tuberculoza extrapulmonară (TBEP) este definită ca boala care implică, *altele localizări decât cele ale parenchimului pulmonar* și reprezintă 1/6 din cazurile de TB la adulții neinfecțați HIV. Poate afecta orice organ și nu constituie decât excepțional o sursă de infecție.

Originea TBEP se află de regulă în focarele de diseminare hematogenă dezvoltate în perioada primoinfecției. Evoluția poate fi *precoce*, înainte de vindecarea infecției primare, sau la *distanță* (chiar după zeci de ani) de primoinfecție, prin reactivare endogenă.

Caracteristicile generale ale localizărilor extrapulmonare ale tuberculozei sunt:

- simptomele generale mai rare decât în tuberculoza pulmonară,
- leziunile extrapulmonare sunt în mod caracteristic paucibacilare ceea ce îngreunează diagnosticul bacteriologic,
- frecvent, localizări extrapulmonare greu accesibile investigațiilor,
- 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* (identificarea MTB din produse patologice obținute din situsurile afectate) și/sau *histopatologic* al fragmentelor bioptice.

Tuberculoza diseminată (miliara TB)

Tuberculoza diseminată (miliara TB) 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 și adultul tânăr.

Tuberculoza miliară este forma clasică de tuberculoză diseminată, se caracterizează prin prezența a numeroase leziuni tuberculoase active mici (sub 3 mm) răspândite în întregul organism, cel mai frecvent la nivelul plămânilor, ficatului și splinei, uneori la nivelul măduvei osoase, seroaselor (inclusiv meninge), rinichilor, sistemului nervos central, suprarenalelor; în cazul în care afectarea este difuză, și nu predominant pulmonară, se mai folosește termenul de granulie.

Tuberculoza miliară la copil de cele mai multe ori, este o complicație precoce a infecției primare, care survine în primele 3-6 luni după infecția inițială, fiind mai frecventă la sugar și copilul mic (cu predilecție în primii 3 ani de viață); este consecința diseminărilor *limfohematogene* cu punct de plecare de la elementele complexului primar (de regulă o adenopatie cazeoasă), foarte rar din din componentele active ale complexului primar intestinal

(cu poarta de intrare digestivă). Rareori debutul este brusc, cu tablou clinic sever, dezvoltat în câteva zile. Cel mai frecvent, debutul este subacut și se manifestă prin inapetență, pierdere ponderală, febră, alterarea stării generale.

TB miliară trebuie să fie suspectată la orice copil cu febră prelungită de etiologie necunoscută, staționare sau scădere în greutate, tuse persistentă nonresponsivă la tratament, contact cu bolnav de TB și modificari radiologic și sugestive.

TB miliară la adult se prezintă clinic sub forma de: miliară acută/cronică și diseminată areactivă :

- **TB miliară acută** formă clinică rapid progresivă și invariabil fatală în absența tratamentului eficient. *Clinic: simptomele generale* intense domină tabloul clinic și sunt nespecifice (febră 38-40°C , frisoane fără explicație), astenie fizică intensă, anorexie, scădere ponderală importantă și relativ rapidă *tusea neproductivă* și ulterior dispnee progresivă până la insuficiență respiratorie severă, uneori cu tablou de *sindrom de detresă respiratorie acută* ce necesită suport ventilator; *simptome ale altor localizări; examenul fizic* arată tahicardie, hepatomegalie și mai rar splenomegalie. *Radiografia toracică*, poate fi normală la debutul bolii, în evoluție prezintă *aspect tipic de miliară*: opacități micronodulare diseminate bilateral, difuz. Din cauza gravității bolii și importanței vitale a precocității tratamentului, *pragul de suspiciune diagnostică trebuie să fie foarte mic, iar tratamentul antituberculos început cât mai rapid.*

- **TB miliară cronică** formă clinică insidioasă, mai frecventă la vârstnici: *Clinic*: febră de origine neprecizată asociată cu sindrom consumptiv; *Radiografia toracică* arată imaginea miliară. *Diagnosticul este dificil*, de multe ori este stabilit postmortem.

Meningita tuberculoasă

Meningita tuberculoasă sau meningoencefalita TB este inflamația acută produsă prin diseminarea limfohematogenă a elementelor complexului primar la nivelul meningelui, straturilor cerebrale superficiale și al 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 și deseori apare în cadrul unei tuberculoze diseminate miliară atât la copil cât și la adult.

Diagnosticul meningitei tuberculoase atât la copil cât și la adult este unul de probabilitate având în vedere necesitatea instituirii cât mai rapide a unui tratament antituberculos eficient și se bazează pe lângă contextul epidemiologic și elementele clinice pe o serie de investigații complementare:

- *contextul epidemiologic* (contact în familie sau anturaj cu un pacient cu TB pulmonară);
- *manifestările clinice* sunt 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; ueori asociază paralizii de nervi cranieni și/sau manifestări encefalitice;
- *test cutanat la tuberculină* (TCT) 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 / Rezonanța magnetică nucleară (RMN)* poate aduce argumente în diferențierea meningitei tuberculoase de cea virală, bacteriană, fungică sau se pot evidenția modificările parenchimotoase în cazul tumorilor cerebrale (uneori simptome similare);

- *examenul fundului de ochi* poate evidenția prezența tuberculilor coroidieni, hipertensiune intracraniană);
- *examenul lichidului cefalorahidian (LCR)* obținut prin puncție lombară este principalul mijloc diagnostic: *macroscopic* (lichid cu aspect clar, sau ușor opalescent, hipertensiv) *cito-biochimic* (Reația Pandy intens pozitivă, celularitate 200-500/mm³, predominanță limfocitară 80-90%, glicorahie scăzută, albuminorahie crescută, clorurorahie scăzută) *bacteriologic* (poate pune în evidență prezența MTB), diagnosticul molecular (GeneXpert Ultra) de detecție a ADN 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, diagnosticul se bazează în mare măsură pe caracteristicile lichidului cefalorahidian (Tabelul nr.5.)

Tabelul 5. Criterii de diagnostic diferențial al meningitei TB, LCR

Etiologie	Celule/mm³	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 Cultură pozitivă în 12-30% cazuri,
Bacteriană	500-2000 limfocite PMN alterate	50-100	0-45	Germe 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

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 acumulare 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 a unei diseminări hematogene.

Pleurezia tuberculoasă poate apărea și ca o complicație a tuberculozei pulmonare sub formă de pleurezie tuberculoasă secundară, uneori empiem tuberculos.

Diagnosticul pleureziei tuberculoase pe lângă contextul epidemiologic pe elemente clinice și o serie de investigații complementare:

- *Context epidemiologic* (contact cu un caz de TB pulmonară contagioasă)
- *Manifestările clinice* constau în:
 - *debut* ce poate fi: *acut* cu durere intensă cu caracter pleural (*junghi*); pot fi identificate uneori la anamneză și semne generale prezente anterior debutului acut (astenie fizică, inapetență, scădere ponderală), sau *insidios*, în special la adulți sau vârstnici, cu durere toracică, fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală și tuse seacă.
 - *durere cu caracter pleural (junghi)* inițial puternică ce are tendința la diminuare odată cu acumularea lichidului. Pacienții pot adopta o poziție antalgică, spre partea bolnavă, pentru a reduce mișcările costale.
 - *febră* în cazul debutului acut, 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°. *Evoluția favorabilă a febrei sub tratamentul tuberculostatic este uneori unicul sau singurul argument etiologic.*
 - *tuse*, în general uscată, se exacerbează adesea cu modificarea poziției bolnavului.
 - *dispnee cu polipnee* ce este în relație directă cu volumul revărsatului pleural.
- *Examenul obiectiv* evidențiază un *sindrom lichidian pleural* unilateral caracterizat prin matitatea intensă, deplasabilă cu schimbarea poziției, asociată cu abolirea murmurului vezicular și a vibrațiilor vocale. Când volumul lichidului este mediu, se poate percepe suflu pleuretic, de obicei spre limita superioară a revărsatului pleural. Frecăturile pleurale pot apărea fie în faza inițială preexsudativă (însoțite de durere), fie în perioada de resorbție (durerea fiind estompată).
- *Investigații complementare:*
 - *Testul cutanat la tuberculină:* inițial negativ, se pozitivează în cursul tratamentului (argument de diagnostic retrospectiv);
 - *Radiografia toracică:* evidențiază opacitatea de tip lichidian. În pleureziile mici se observă obturarea sinusului costodiafragmatic. În pleureziile în cantitate medie se observă 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 și superior, și eventual deplasarea mediastinului spre partea opusă. În pleureziile masive se observă o opacitate intensă omogenă ce ocupă (aproape) întreg hemitoracele respectiv, cu împingerea importantă a mediastinului de partea opusă (figura nr. 57 a,b,c).
 - *Examenul lichidului pleural* obținut prin puncție pleurală arată un lichid serocitrin, cu caractere de exudat (proteine > 3g/L și > 1/2 din proteinele plasmatic, 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) 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 examenul fragmentului 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 (tabelul nr. 6). 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.

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 TB. 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:

- *Contextul epidemiologic* poate fi evocator: contact de TB în familie sau anturaj;
- *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.
- *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 biopsie.
 - *Examenul molecular (test GeneXpert)* cazeumul exteriorizat, punctatul ganglionar sau fragmentul ganglionar (obținut prin biopsie chirurgicală) pentru detecția ADN micobacterian poate crește mult sensibilitatea diagnostică.

Diagnosticul diferențial se face cu adenitele netuberculoase provocate de micobacterii, cu aspect clinic similar, adenite infecțioase de altă etiologie (stafilococă, streptococică, infecție HIV), sarcoidoză, limfoame maligne și neoplasme.

Evoluția este favorabilă sub tratament antituberculos, uneori fiind necesar și tratamentul chirurgical.

Tuberculoza osteoarticulară

Tuberculoza osteoarticulară (TOA), se întâlnește atât la *copii* (mai frecvent 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 primoinfecției 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 infecții exogene (situația cea mai rară); mai rar se întâlnește diseminare 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 a 5 etape* :

- **Anamneza** cu rol orientativ poate indica TB în antecedente sau contactul cu un pacient cu TB pulmonară activă,
- **Clinica** caracterizată prin prezență de:
 - *semene clinice comune* 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, subfebră vespérală, fatigabilitate.
- **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 afectarea părților moi;
 - *Scintigrafia osoasă* este cu valoare predictivă în 70% din cazuri, dar nu aduce elemente de diagnostic suplimentar.
- **Etapa de laborator:**
 - *Investigațiile uzuale de laborator* au numai valoare orientativă: VSH crescut, limfocitoză în formula leucocitară,
 - *Testul cutanat la tuberculină* poate fi: frecvent pozitiv sau prezintă conversie tuberculinică în ultimii 2 ani.
- **Examenul bacteriologic pentru MTB:** examenul direct și cultură, din produsele patologice (lichid sinovial, abcesele paraarticulare, fragment osos), este pozitiv doar în 25-30% din cazuri.

- **Examenul molecular (test GeneXpert)** din produsele patologice (lichid sinovial, abcesele paraarticulare, fragment osos) pentru detecția ADN micobacterian poate crește mult sensibilitatea diagnostică.
- **Examenul histopatologic**, efectuat în urma examenului bioptic din măduva 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 fiind cel medical (pneumologic), cel chirurgical (care aparține ortopedului) adresându-se doar complicațiilor și sechelelor.

Tuberculoza urogenitală

Tuberculoza urogenitală este o afecțiune rară cuprinzând totalitatea leziunilor tuberculoase localizate la nivelul aparatului urinar și 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 și 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 “împregnare bacilară”, manifestări ale atingerii renale/vezicale/genitale), TCT- rezultatul poate fi pozitiv (argument pentru diagnostic), investigații paraclinice (investigații uzuale de laborator și examinări imagistice) și confirmat de examenul histopatologic și bacteriologic prin *identificarea MTB* din produsele patologice (urină, sânge menstrual); *examenul molecular (test GeneXpert)* din produsele patologice pentru detecția ADN micobacterian poate crește mult sensibilitatea diagnostică.

În principiu tratamentul este unul medical (tratament antituberculos), ablația vreunui organ impunându-se doar în cazul eșecului acestuia sau pentru rezolvarea sechelelor.

Pericardita tuberculoasă

Pericardita tuberculoasă este rară 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 inițiale), limfatică (de la o adenopatie tuberculoasă cazeificată) și cel mai frecvent prin fistulizarea unei adenopatii tuberculoase mediastinale de vecinătate.

Diagnosticul de pericardită tuberculoasă se bazează pe lângă contextul epidemiologic (contact TB intrafamiliar sau în anturaj) pe o abordare clinico-paraclinică:

- *Simptomatologie sugestivă* reprezentată de semne de pericardită uscată, exudativă sau constrictivă,
- *Coexistența altor focare de tuberculoză în organism* (exemplu pulmonar),
- *Testul cutanat la tuberculină* este de obicei pozitiv,
- *Examenul radiografic (radiografia cardio-pulmonară sau computer tomografia)* completat de cel *echocardiografic* evidențiază cantitatea de lichid în cavitatea pericardică,

- *Lichidul pericardic* obținut prin puncție pericardică este un exsudat serosanghinolent sau sanghinolent, cu o celularitate crescută, în care predomină mononuclearele; *confirmarea bacteriologică* (MTB) este consemnată în 20-30%; *examenul molecular (test GeneXpert)* pentru detecția ADN micobacterian poate crește mult sensibilitatea diagnostică
- *Examenul histopatologic* din fragmentele bioptice de pericard întărește diagnosticul.

Alte localizări

Tuberculoza laringiană reprezintă o formă rar întâlnită, de obicei asociată cu TB pulmonară extinsă. Cinic se caracterizează prin disfonie persistentă (cateva luni), ulterior apar și semenele generale de “impregnare bacilară”. Evoluția este favorabilă sub tratament antituberculos. Rareori produce obstrucție laringiană cu necesitatea efectuării unei traheostomii temporare.

Tuberculoza intestinală. Orice segment al tractului intestinal poate fi afectat de TB, însă localizările cel mai frecvent implicate sunt *ileonul terminal* și *cecul*. Mecanismele patogene în producerea tuberculozei intestinale sunt reprezentate de: ingerarea sputei cu insămânțare directă, diseminarea hematogenă sau (rareori) ingestia de lapte provenind de la vaci afectate de tuberculoză bovină. *Simptomatologia inițială* este nespecifică: inapetență, deficit ponderal, durere abdominală, diaree cronică, sângerări, formare de fistule, ascită; pot exista una sau mai multe formațiuni *abdominale*, în general ușor de palpat, iar cantitatea de lichid din cavitatea peritoneală poate fi atât de mare, încât să nu se poată palpa nici o formațiune abdominală. Examenul *bacteriologic* al lichidului prelevat din cavitatea peritoneală, al puroiului de la nivelul fistulelor, examenul *histopatologic* din fragmentele recoltate cu prilejul puncției-biopsie din ganglioni, mucoasă intestinală și/sau peritoneu (laparatomie/laparoscopie) orientează diagnosticul.

Tuberculoza peritoneală este mai frecventă la femei decât la bărbați și apare, mai ales, la adolescenți și adulți tineri. 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*). Are evoluție insidioasă, 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 și eventual bacteriologic al fragmentelor peritoneale prelevate.

Localizări foarte rare ale tuberculozei: *tuberculoame cerebrale, cutanată, hepatosplenică, auriculară, oculară, sistem endocrin (tiroidiană, suprarenaliană).*

Tratamentul tuberculozei

Obiectivul tratamentului antituberculos este obținerea vindecării durabile a bolii (pulmonare sau extrapulmonare) și prevenirea rezistenței la medicamente, precum și prevenirea complicațiilor și limitarea răspândirii infecției.

Principii de tratament în tuberculoză

Principiile care se impun pentru creșterea eficienței terapiei antituberculoase și prevenirea chimiorezistenței sunt:

- ✓ terapie standardizată în formele de TB chimiosensibilă
- ✓ terapie etapizată (regimuri bifazice) în formele de TB chimiosensibilă:
 - faza de atac (inițială sau intensivă),
 - faza de continuare (de consolidare),
- ✓ asocierea medicamentelor antituberculoase (cel puțin trei în formele chimiosensibile respectiv cel puțin patru în formele chimiorezistente);
- ✓ regularitatea și continuitatea administrării medicamentelor pentru întreaga durată a tratamentului;
- ✓ individualizarea terapiei numai în următoarele situații:
 - chimiorezistența MTB dovedită,
 - în cazul identificării altor mycobacterii,
 - reacții adverse majore,
 - boli asociate și interacțiuni medicamentoase,
- ✓ gratuitatea tuturor mijloacelor terapeutice necesare, inclusiv medicația de suport, pentru toți bolnavii de TB
- ✓ *administrarea tratamentului sub directă observație pe toată durata acestuia!!!*

Tipuri de chimiorezistențe

În funcție de istoricul terapeutic al pacientului, se definesc următoarele tipuri de chimiorezistențe:

- ✓ *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*: rezistența la un singur medicament anti-tuberculos de primă linie;
- ✓ *Polirezistența*, rezistența la mai multe medicamente anti-tuberculoase de primă linie, altele decât Isoniazida și Rifampicina;
- ✓ *Multidrogrezistența (MDR)* este un tip specific de polirezistență, definită ca rezistența la Isoniazidă și Rifampicină cu sau fără rezistență la alte medicamente anti-tuberculoase;
- ✓ *Rezistență extensivă (XDR)* rezistență la Isoniazidă și Rifampicină asociată cu rezistență la orice fluorochinolonă și cel puțin unul din medicamentele injectabile de linia a doua (Kanamycină, Amikacină sau Capreomicină);
- ✓ *Rezistență la rifampicină (RR)*: rezistență la Rifampicină detectată prin metode genotipice sau fenotipice, cu sau fără rezistență la alte medicamente anti-TB. Include orice rezistență la rifampicină, sub formă de monorezistență, polirezistență, MDR sau XDR.

Medicamente antituberculoase

Medicamentele antituberculoase sunt clasificate tradițional în: medicamente de linia I-a (*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 și se folosesc doar în tratamentul individualizat al tuberculozei chimiorezistente.

Din categoria medicamentelor *antiuberculoase de linia I-a* fac parte: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Streptomicina și Etambutolul care se pot administra atât în ritm zilnic cât și în ritm intermitent (tabelul nr. 7).

Isoniazida (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 și este 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.

Tabelul 6. Lista medicamentelor antituberculoase esențiale (linia I)

Medicament	Mod de acțiune	Cale de administrare	Regim zilnic (mg/kgc)	Regim intermitent 3x/săptămână (mg/kgc)
Isoniazida (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 (H, 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

Medicamentele de rezervă sunt reprezentate de: aminoglicozide (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina), tiamide (Protionamida, Etionamida), fluoroquinolone (Ciprofloxacina,

Ofloxacina, Moxifloxacina), Cicloserina, PAS și Claritromicina și molecule noi recent introduse în tratamentul tuberculozei drogrezistente.

Lista medicamentelor antituberculoase de rezervă (linia II-a):

Aminoglicozide: Kanamicina, Amikacina, Capreomicina

Tiamide: Protionamida, Etionamida

Fluorochinolone: Levofloxacină, Moxifloxacina

Altele: Cicloserina, Acid paraminosalicilic, Claritromicina, Bedaquilina, Linezolid Clofazimina, Delamanid

Încadrarea cazurilor de tuberculoză

Cazul de TB este bolnavul cu tuberculoză confirmată bacteriologic sau histopatologic sau bolnavul care nu are confirmare, dar la care medicul pneumolog decide începerea tratamentului antituberculos.

Pentru a se putea aplica regimuri terapeutice standardizate, este necesară o clasificare riguroasă a diferitelor categorii de bolnavi în funcție de

a) *spectrul de chimiorezistență*

b) *localizarea bolii:*

Tuberculoză pulmonară - dacă leziunile sunt în parenchimul pulmonar, în arborele traheo-bronșic sau în laringe. *Acestea sunt forme contagioase, importante din punct de vedere epidemiologic.*

Tuberculoză extrapulmonară - dacă leziunile sunt în alte locuri decât cele de mai sus

c) *istoricul terapeutic:*

Caz nou (N) – este 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 “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 tratament complet în urma unui tratament antituberculos și 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 eșec (E)*** – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat “eșec” 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 și este bacteriologic pozitiv sau negativ, la care se decide reluarea tratamentului.
- ***Cronic (Cr)*** – pacientul care începe un nou retratament după ce a fost evaluat “eșec” al unui retratament anterior.

d) statusul HIV:

- *Cazul de TB HIV- pozitiv* este cazul cu TB confirmat sau prezumtiv care este HIV- pozitiv la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB, sau în orice altă ocazie anterioară (statusul HIV anterior trebuie susținut de documente medicale cum ar fi cele care atestă terapia antiretrovirală).
- *Cazul de TB HIV- negativ* este cazul cu TB confirmat 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 puțin 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 și 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 evidențiază leziuni ale parenchimului pulmonar, ale arborelui traheo-bronșic 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).

Regimuri terapeutice

Stabilirea regimului terapeutic se face în funcție de: istoricul tratamentelor anterioare (caz nou sau retratament), rezultatul examenului bacteriologic (bacilii sunt sensibili sau nu), forma și extinderea leziunilor.

Se folosesc medicamente din grupa A și B pentru un regim oral cu cel puțin 4 medicamente.

Durata tratamentului bolii:

În formele de tuberculoză cu chimiosensibilitate se utilizează regimuri terapeutice *standardizate și de scurtă durată* constituite din două etape: *faza inițială sau intensivă*, când medicamentele se administrează zilnic în combinație pentru a omorâ populația de *MTB* în replicare și pentru a preveni dezvoltarea rezistenței medicamentoase, urmată de *faza de continuare*, când medicamentele se administrează fie zilnic, fie de 3 ori pe săptămână (după caz) cu scopul de anihila populația micobacteriană cu replicare lentă sau intermitentă și prevenirea recăderii (tabelul nr. 8).

În formele de tuberculoză cu chimiorezistență se utilizează regimuri terapeutice *individualizate*, cu schemă terapeutică ce ia în considerație istoricul terapeutic al pacientului, eventual contact anterior cu un caz cunoscut cu TB chimiorezistență, schema de tratament adaptându-se astfel încât să se obțină o eficiență maximă terapeutică. În alcătuirea schemei terapeutice individualizate se ține cont de eficiența terapeutică prioritizată în clasificarea actuală a medicamentelor pentru tuberculoza chimiorezistentă (rifampicin rezistentă, multidrogrezistentă, cu rezistență extinsă) este de 18 luni după obținerea conversiei în culturi (2 culturi negative la două controale consecutive, la cel puțin 30 zile între ele).

În vedrea inițierii schemelor treptate individualizate se recomandă consultarea Comisie MDR (București sau Bisericiani).

Tabelul 7. Regimuri de tratament antituberculos

Regimuri de tratament	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 și extrapulmonare) Obs: la cazurile cu frotiu pozitiv la T2: 3 HRZE(S)	4 HR 3 HR Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 8-12 luni*
Regimul II	Eșec la prim tratament Reluare după abandon Recidivă fără cunoașterea ABG	2 HRZSE + 1 HRZE Obs: sunt necesare antibiogramme fiabile preterapeutic și la cazurile încă pozitive la T3	5 HRE Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 12 luni*
Regimul III	Copiii suspectați sau confirmați cu TB limfoganglionară periferică: <ul style="list-style-type: none"> • care trăiesc în zone cu o prevalență joasă a HIV sau rezistență scăzută la Isoniazidă, • precum și copiii care sunt HIV-negativi 	2 HRZ	4 HR
Individualizat	Rezistențe cunoscute: <ul style="list-style-type: none"> • Cazuri de TB RR/MDR/XDR • <i>Reacții adverse severe la medicamente de linia I</i> • <i>Mono-/polirezistențe</i> Mycobacterioze atipice	Asocierile de medicamente și durata fazelor tratamentului se stabilește de către medicul specialist pneumolog în funcție de istoricul bolii și 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

Reacții adverse și managementul lor

Recunoașterea promptă și managementul adecvat al reacțiilor adverse reprezintă o parte importantă a programului de tratament. Toxicitatea și reacțiile de hipersensibilitate necesită întreruperea tratamentului. Este obligatorie evaluarea reacțiilor adverse și 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 nr. 9).

Foarte rar diferitele medicamente asociate terapiei antituberculoase modifică concentrația medicației antituberculoase.

Tabelul nr. 8. Reacții adverse - medicamente antituberculoase

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
Reacții generale			
Reacții anafilactice	Toate medicamentele antituberculoase	Excluce alte cauze. Se întrerupe medicația și se administrează adrenalina 0,2-0,5 1:1000 sc, repetat/ hidratare/ corticoizi/ antihistaminice; când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase.	Reacția anafilactică apare în interval de minute de la administrarea medicamentului; simptome: dispnee, eczeme, angiodem, hipotensiune, febră, șoc.
Reacții cutanate			
Prurit, rash, eritem, erupții, dermatită,	Toate medicamentele antituberculoase Pirazinamida Clofazimina	Excluce alte cauze. Se întrerupe medicația se pot administra antihistaminice, soluții 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

Reacții neuropsihiatrice			
Convulsii	Cicloserina Izoniazida Fluorochinolone	Exclue alte cauze Inițiază tratamentul anticonvulsivant. Se micșorează doza de Cicloserină la 500 mg sau întrerupe - 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 contraindicație pentru a primi aceste medicamente dar poate fi factor de risc în apariție convulsiilor pe perioada tratamentului TB DR.
Neuropatie periferică	Izoniazida Injectabil (S, Km, Ak, Cpm) Cicloserina Etambutol Fluorochinolone	Crește doza de piridoxină până la 300 mg/zi. Multivitamine, fizioterapie, masaj Amitriptilina (25-100mg) Dacă e posibil înlocuiește agentul cauzal, micșorează doza sau întrerupe până la ameliorare. <i>În dureri severe:</i> - Nortriptilina 25 mg – 150 mg înainte de culcare - Amitriptilina 25 mg – 100 mg înainte de culcare - Carbamazepina 200mg – 600 mg	Factori de risc: consum de alcool, greutate scăzută, diabet zaharat, deficit de vitamine, anemie, infecție HIV, insuficiență renală, hipotiroidism. Neuropatia este, în general, irreversibilă.
Nevrită optică	Etambutol Linezolid	Consult oftalmologic Întrerupe E, Lnz	Reversibilă la întreruperea E.
Anxietate	Cicloserina Fluorochinolone Izoniazida Protionamida PAS Alți factori: Circumstanțe socio-economice	Tratament anxiolitic	Necesită evaluarea unui specialist (psiholog, psihiatru).

Depresie	Cicloserina Fluorochinolone Isoniazida Protionamida PAS Alți factori: Circumstanțe socio-economice	Consult psihiatric, psihoterapie. Psihoterapie individuală sau de grup. Crește doza de Piridoxină la 300 mg/zi dacă pacientul primește tratament cu Cs și scade doza de Cicloserină. Administrează antidepresive. Înterupe temporar medicamentul suspect.	Îmbunătățește circumstanțele socio- economice Poate duce la idei de suicid (cea mai grava forma)
Simptome psihotice	Cicloserina, Fluorochinolone, Isoniazida, Protionamida	Administrează antipsihotice. Înterupe agentul cauzal pentru o perioadă scurtă (1- 4 săptămâni) până la controlul simptomelor, apoi reintrodu-l în doze mici. Consult psihiatric, psihoterapie. Crește doza de Piridoxină.	Reacții moderate: iritabilitate, anxietate, tulburări de comportament. Reacții severe: psihoze, depresii, tendințe de suicid. Unii pacienți necesită medicamente antipsihotice pentru întreaga perioadă a tratamentului pentru TB DR. Istoricul cu antecedente de afecțiuni psihiatrice nu constituie contraindicație pentru administrarea medicamentelor implicate. Simptomele sunt de obicei reversibile.
Reacții gastrointestinale			
Dispepsie Grețuri Vărsături Diaree	PAS Isoniazida 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 (metoclopramid 10-30 mg) sau adm. 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 și de obicei dispar la administrarea de medicamente adjuvante. Monitorizarea nivelului de electroliți și înlocuirea lor în vărsături severe Simptomele sunt reversibile după reducerea dozei sau întreruperea agentului cauzal.

Gastrite	Protonamida Etambutol Pirazinamida Isoniazida PAS	Evită alimente iritante, țigări, 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. Atenție la administrarea antiacidelor pentru a nu interfera cu absorbția medicamentelor antituberculoase.
Hepatita toxică (creștere transaminaze 1x4VN)	Pirazinamida Flurochinolone Protonamida Isoniazida Rifampicina	Evaluarea testelor hepatice: transaminaze crescute de 4 ori, creșterea bilirubinei – întrerupe tratamentul. Exclue alte cauze de hepatotoxicitate (hepatita virală B,C). După normalizarea testelor hepatice, reîncepe tratamentul prin administrarea medicamentelor unul câte unul, ultimul medicament fiind cel mai hepatotoxic. Înlocuiește medicamentul hepatotoxic cu unul cu aceeași eficiență.	Factori de risc pentru hepatotoxicitate: antecedente de hepatită, consum de alcool, vârsta peste 50 ani, administrarea altor medicamente hepatotoxice. 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.

Reacții renale			
Insuficiență renală	Injectabile (S, Km, Ak, Cpm)	Monitorizează lunar ureea, creatinina. Înlocuiește Km cu Cpm sau scade dozele sau întrerupe agentul cauzal. Excluce alte cauze. Dacă este foarte severă întrerupe toate medicamentele antituberculoase. Reintrodu medicamentele antituberculoase după normalizarea ureei și creatininei.	Doza maximă recomandată pe 6 luni, 150 g. De obicei reversibilă la oprirea tratamentului. Factori de risc: - dozele și durata tratamentului, - hipopotasemie, - vârsta înaintată, - afecțiunile hepatice și renale, - administrarea concomitentă a altor medicamente potențial nefrotoxice .
Reacții la nivelul acusticovestibular			
Vertij Amețeli Tinitus Scăderea acuității auditive până la Hipoacuzie severă	Injectabile (S,Km,Ak,Cpm)	Pot apare de la doze mici sau ulterior prin acumulare de doză, administrarea înintermitentă ar putea întârzia apariția efectului.	Foarte puțin reversibile, este un efect advers invalidant care a dus la cautare de noi opțiuni terapeutice.

Monitorizarea tratamentului antituberculos

Monitorizarea evoluției cazului de tuberculoză sub tratament se face:

- *Clinic*: creștere în greutate, afebrilitate, dispariția tusei;
- *Biologic* :VSH, HL,TGP,TGO, ac.uric, uree, cratinină;
- *Monitorizarea efectelor adverse*
- *Radiologic*: se urmărește reducerea cavităților, ștergerea infiltratelor, fibrozarea nodulilor;
- *Bacteriologic*: la intervale bine precizate în funcție de tipul cazului TB.

Examenul clinic și radiologic au numai un rol orientativ în monitorizarea evoluției sub tratament, iar examinarea biologică evidențiază toleranța la tratamentul antituberculos.

Periodicitatea monitorizării evoluției sub tratament prin examen bacteriologic, controlul sputei (microscopie și cultură), se face conform categoriei de pacient (tabelul nr. 10).

Monitorizarea efectelor adverse este un parametru esențial pentru asigurarea complianței și consecutiv a succesului tratamentului antituberculos. Identificarea efectelor adverse, este în primul rând clinică, prin monitorizarea atentă pacientului.

Tabelul 9. Periodicitatea monitorizării bacteriologice sub tratament antituberculos

Momentul controlului	Caz nou	Retratamente	RR/MDR/XDR*
La momentul diagnosticului	T0	T0	T0
La sfârșitul fazei inițiale	T2**	T3**	T1
În faza de continuare	T4-5	T5	TX
La sfârșitul fazei de continuare	T6	T8	

* Se recomandă efectuarea lunară sau la examenului microscopic și culturilor pentru pacienții cu TB RR/MDR/XDR; antibiograma nu se va repeta decât după 6 luni de menținere a pozitivității sau la indicații speciale.
 ** In cazul pozitivității se repetă după o lună, timp în care se continuă faza intensivă.

Evaluarea tratamentului antituberculos

Inițierea oricărui tratament antituberculos este urmată de anunțarea cazului (în maxim 48 ore la Dispensarul de pneumoftiziologie pe teritoriu căruia locuiește pacientul) și ulterior declararea cazului în registrul de TB teritorial și respectiv național.

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 și mono/polirezistență se face ca, pacienții să fie încadrați într-una din categoriile: Vindecat, Tratament complet, Eșec, Abandon, Decedat, Transferat, Pierdut, Continuă tratamentul

Măsuri de prevenție a tuberculozei

Măsurile de profilaxie a tuberculozei pornesc din principiile ei de bază ca boală infecțioasă transmisibilă și social contagioasă.

Profilaxia tuberculozei prevede 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.

A) Depistarea și tratarea surselor de infecție reprezintă cea mai bună metodă de a preveni tuberculoza. Diagnosticarea rapidă a cazurilor de TB contagioase (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.

B) Măsurile de reducere a trăsmiterii noscomiale a infecției sunt: măsuri generale și măsuri speciale (adresate lucrătorului, pacientului și unității sanitare):

- **Măsurile generale** sunt: administrative, ecologice sau ingineresti și protecția respiratorie a personalului. Aceste măsuri urmăresc: tratamentul prompt al bolnavilor diagnosticați, igiena tusei și diluția bacililor în atmosferă: ventilație eficientă, lumină naturală (radiația solară), radiația ultravioletă.

- **Măsuri speciale**, în unitățile de îngrijire a bolnavilor de TB (aderate în același timp unității sanitare, lucrătorilor și pacienților) sunt:

- implementarea la nivel de unitate sanitară unui plan de control al infecției cu respectarea circuitelor epidemiologice,
- spitalizarea bolnavilor cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă, în faza intensivă, în condiții adecvate de habitat. Pacienții cu diagnostic TB vor fi izolați de pacienții cu alte afecțiuni pulmonare; în cazul în care pacienții cu TB se deplasează în spații comune sau alte secții vor purta măști chirurgicale pentru evitarea contaminării aerului în zonele vizitate,
- bolnavii cu suspiciune de co-infecție HIV-TB vor fi izolați de restul pacienților cu TB, în special de cei cu microscopie pozitivă,
- personalul medical va folosi obligatoriu măști de protecție a respirației, în special în zonele cu risc crescut (camere de recoltare a sputei, saloane cu pacienți contagioși, laborator, în timpul procedurilor producătoare de aerosoli, servicii de bronhologie),
- recoltarea sputei se va face în spații special amenajate și în recipiente de unică folosință care ulterior se incinerează,
- va fi asigurată ventilația adecvată naturală sau artificială, pentru toate spațiile în care sunt internați bolnavi cu TB,
- în spațiile în care sunt internați bolnavi cu MDR-TB vor fi amplasate hote cu flux de aer dirijat și filtru HEPA; purtarea măștii respiratorii pentru personal este obligatorie pe toată perioada desfășurării activității.

C) Evaluarea contactilor TB: se face în cadrul anchetei de contact (anchetei epidemiologice).

Se consideră **contact TB** persoana care stă în apropierea unui bolnav cu TB contagioasă la distanță necesară unei conversații pe o durată de **minimum 4 ore**.

Ancheta epidemiologică (AE) reprezintă complexul de măsuri și acțiuni care urmărește descoperirea a cât mai multe persoane care fac parte dintr-un lanț de transmisie a infecției (bolii) TB, și 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 de TB pulmonară pozitiv la examenul microscopic la 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 declanșează 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 și descendentă, practic, sunt intricate. Când ancheta ascendentă descoperă sursa, aceasta va fi tratată ca un caz nou, declanșându-se o anchetă descendentă pentru a se identifica și alte cazuri infectate și/sau îmbolnăvite.

Uneori este destul de dificil de realizat descoperirea sursei, în special la copii, ea putându-se afla extradomiciliar. Mai multe viraje tuberculinoase depistate într-o colectivitate de copii

reprezintă un semnal de alarmă, impunând declanșarea unei AE ascendente vizând adulții (personalul instituțiilor).

D) 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 infecție (bolnav cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă). Se adresează în special copiilor, adolescenților (12-16 ani) și tinerilor (până la 19 ani).

În stabilirea indicațiilor de administrare a chimioprofilaxiei se ține cont de criteriile de interpretare a testului cutanat la tuberculină, dar și de vârsta și starea de imunitate a persoanei examinate. *Primul pas este excluderea unei TB active!*

Indicațiile tratamentului profilactic (în acord cu recomandările PNPSCT):

✓ *nou-născuți din focarul TB;*

✓ *copii și adolescenți până la 19 ani din focarul TB: cei cu TCT pozitiv, timp de cel puțin 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 puțin 6 luni, iar în caz de TCT negativ, se întrerupe numai dacă dispăre sursa de contagiune (negativare bacteriologică sau izolare);*

✓ *adulți până la 35 ani, numai la persoanele care prezintă factori de risc și au TCT pozitiv: boli imunosupresoare (leucemii, limfoame, boala Hodgkin, imunodeficiențe câștigate sau dobândite); imunosupresie medicamentoasă (chimioterapie anticanceră, steroizi); insuficiență renală cronică; pneumoconioze; diabet zaharat insulino-dependent prost controlat; sindrom de malabsorbție, subnutriție cronică, ulcer duodenal cronic; gastrectomizați, în special cei cu nutriție proastă;*

✓ *persoanele supuse terapiei biologice imunosupresoare tip anti-TNF alfa, indiferent de vârstă, în cazul în care se poate dovedi infecția TB latentă.*

Tratamentul profilactic la contactii cazurilor cu TB chimiosensibilă constă în:

monoterapie cu Isoniazidă (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.

Chimioprofilaxia la contactii 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.

D) Vaccinarea BCG este o metodă de imunizare activă prin care se realizează o profilaxie antituberculoasă relativă, care nu împiedică infectarea cu *M.tuberculosis* și nici nu întrerupe lanțul epidemiologic al bolii.

Indicațiile vaccinării BCG:

- vaccinarea BCG oferă protecție împotriva diseminărilor sistemice micobacteriene, precum sunt meningita și miliara TB,
- în România, BCG vizează *obligatoriu* doar nou-născuții. Vaccinarea se efectuează nediscriminatoriu la toți nou-născuții, la vârsta de 4-7 zile (dacă nu există

contraindicații), înainte de externarea din maternitate și 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 și după testare tuberculinică prealabilă, până la 4 ani cel târziu.

Contraindicațiile vaccinării BCG:

- *temporare*: starea febrilă, leziunile tegumentare eruptive, greutate sub 2.500 g;
- *absolute*: infecția HIV simptomatică, imunodeficiențe (congenitale, leucemii, limfoame, neoplazii generalizate), tratamente imunosupresoare cu corticosteroizi, agenți alkilanți, antimetaboliți etc.

Tehnica vaccinării BCG trebuie respectată cu strictețe, conform indicațiilor din prospectul produsului biologic utilizat. În caz contrar, riscul de apariție al reacțiilor adverse postvaccinale 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 diametru de 6-8 mm, ce persistă 1-2 luni; poate ulceră, eliminând un 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.

Vaccinarea se efectuează numai de către personal mediu special instruit sub responsabilitatea medicală și legală a medicului.

Complicațiile vaccinării BCG sunt foarte rare în cazul unei vaccinări corecte. Excepțional pot apărea adenopatii axilare sau epicondiliene, care pot fistuliza. Cu totul excepțional bacilul Calmette-Guerin poate disemina hematogen, determinând BCG-ita, care are aspect de tuberculoză miliară la examenul radiologic.

Bibliografie

1. Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization; 2018
2. Baza națională de date TB: <https://81.181.94.7:8080/tb/>
3. Adriana Socaci, Georgeta Gilda Popescu, Constantin Marica, "Infecția tuberculoasă latentă-Întrebări și răspunsuri" –Ed. Partoș Timișoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4
4. Arghir Oana Cristina, Chiotan Domnica Ioana, Cioran Nicoleta Valentina, Danteș Elena, Homorodean Daniela, Palaghianu Luminița Silvia, Popa Cristian George, Popescu Georgeta Gilda, Socaci Adriana, Spînu Victor (autori în ordinea alfabetică). Ministerul Sănătății, Institutul 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; 2017
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, Institutul de Pneumologie "Marius Nasta", Programul Național de Control al Tuberculozei. Ghid pentru Managementul Cazurilor de TB La Copii. București; 2017. ISBN 978-606-94469-3-4
9. 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
10. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. World Health Organization; 2018
11. WHO Treatment Guidelines for Isoniazid-Resistant Tuberculosis: Supplement to the WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. World Health Organization; 2018
12. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization; 2019
13. 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>.

19. TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Definiție

Tromboembolismul pulmonar este condiția patologică determinată de obstrucția prin trombi a arterelor pulmonare sau a ramurilor acestora, prin 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, pentru care sunt disponibile variate metode de diagnostic, însă adesea cu limitare în interpretare și tehnică, fapt ce scade șansele de supraviețuire a bolnavilor.

Epidemiologie

Incidența tromboembolismului diferă de la țară la țară, variațiile sunt 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 după cea de etiologie cardiacă, a treia cauză de deces dintre bolnavii spitalizați. Mortalitatea prin embolie pulmonară (EP) la 3 luni de la momentul diagnosticului depășește 15% din totalul cazurilor.

Tromboembolismul venos (TEV) se manifestă clinic prin 2 forme: EP și tromboza venoasă profundă (TVP), ambele având aceeași factori predispozanți. Frecvent EP apare ca o complicație a TVP. La 70% din pacienți 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.

Factori de risc

Există factori predispozanți, reperabili în aproximativ 80% din cazuri de EP:

- factori ce țin de pacient (permanenți) și factori ce țin de mediu (temporari)

Tabelul 1- factori de risc ai EP (adaptat după Ghidul European de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute, Romanian Journal of Cardiology Vol. 25, No. 1, 2015)

1. Factori ce țin de pacient		
Predicție moderată	Predicție slabă	
<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• Vârsta avansată (peste 40 ani)• Obezitatea• Sarcina/ perioada antepartum• Prezența varicelor• Fumatul	
2. Factori ce țin de situații particulare		
Predicție puternică	Predicție moderată	Predicție slabă
<ul style="list-style-type: none">• Traumatisme majore• Traumatisme medulare• Chirurgia generală majoră• Protezare șold, genunchi• Fracturi șold, membre inferioare	<ul style="list-style-type: none">• Sarcina/ postpartum• Chimioterapia• Persistența cateterelor centrale• Chirurgia artroscopică genunchi	<ul style="list-style-type: none">• Imobilizare (mai mult de 3 zile la pat, călătorii lungi)• Chirurgie laparoscopică

Au fost descrise numeroase defecte în coagularea sângelui și a sistemului fibrinolitic asociate cu apariția TEV, precum deficiențe izolate ale antitrombinei III, proteinei C, proteinei S, a plasminogenului (inhibitori ai coagulării).

Fiziopatologie

Cei 3 factori majori cu rol în patogeneza trombilor (Triada descrisă de Virchow în 1856) care predispun bolnavul la apariția TVP și EP sunt: *lezarea endoteliului venos, staza sanguină și hipercoagulabilitatea.*

Obstrucția vasculară totală sau parțială prin trombi, la nivelul arterelor pulmonare are consecințe hemodinamice și respiratorii. Amploarea acestora depinde de 4 factori:

- Mărirea embolului, extensia ocluziei, localizarea la nivel vascular
- Starea cardio-respiratorie dinaintea evenimentului embolic
- Vasoconstricția prin eliberare de serotonină, tromboxan, fibropeptid B (activitate trombin-like)
- Vasoconstricția reflexă (ca urmare a dilatării arterelor pulmonare).

Tromboza venoasă profundă de la nivelul vascularizației membrelor inferioare este situsul cel mai frecvent de migrare a trombilor în circulația pulmonară.

Urmările tromboembolismului pulmonar:

- modificări locale în țesutul pulmonar sau pleură (trombi mici, distali)
- modificări funcționale respiratorii (reducerea patului vascular din mai multe segmente/lobi)
- modificări ale funcției cardiace (trombi mari, cu reducere a mai mult de 50% din patul vascular, cu creșterea postsarcinii la nivelul ventriculului drept)

Efectele respiratorii ale tromboembolismului pulmonar sunt reprezentate de dezechilibrele apărute între ventilație și perfuzie, cu rol major în inducerea hipoxiei. Apariția zonelor neperfuzate prin obstrucția vasului, determină crearea unor șunturi cu arii hiperperfuzate.

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, urmată de 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).

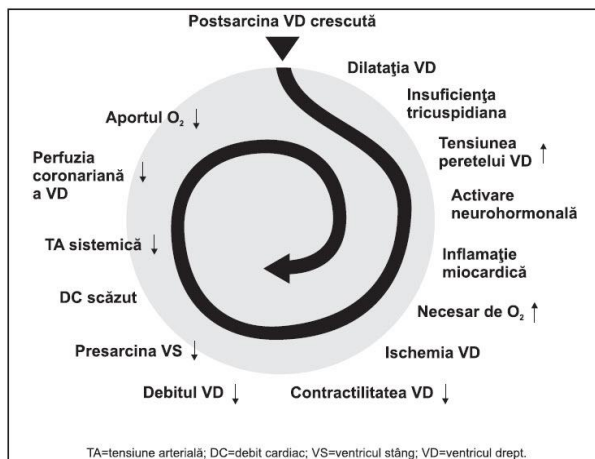


Figura 1 Factori cheie ce contribuie la colapsul hemodinamic în EP

Clinica

Cele mai frecvente trei simptome care indică instalarea emboliei pulmonare acute sunt *dispneea, durerea toracică și sincopa*, care pot apărea concomitent cât și solitar.

În **tabelul 2** sunt descrise semnele clinice și simptomele în funcție de prevalență din embolia pulmonară confirmată, în concordanță cu ghidurile actuale.

Tabelul 3 - Prevalența simptomelor și a semnelor clinice la pacienții cu EP confirmată

		Prevalența
Simptome clinice	Dispneea – debut brusc, datorată emboliilor mari, centrale, asociată cu modificări hemodinamice. La pacienții cu boli cronice cardiovasculare și/sau pulmonare, agravarea dispneei poate fi singurul element clinic sugestiv EP.	73-80%
	Durerea toracică de tip pleuritic – prezentă în cadrul emboliilor distale, mici,acompaniate de hemoragii alveolare, infarcte pulmonare	52-66%
	Tusea - predominant seacă, sau cu expectorație mucoasă/ hemoptoică	20-37%
	Sincopa: semn major de severitate, asociată cu modificări hemodinamice importante, hipotensiune arterială, șoc. <i>Senzația de moarte iminentă</i> a fost descrisă în emboliile masive.	19-21%
	Durerea toracică substernală – de tip anginos, este asociată cu ischemia ventriculului drept	12-15%
	Hemoptizia – este asociată hemoragiei alveolare in cadrul emboliilor de dimensiuni mici; de obicei este în cantitate mică, poate persista câteva zile	11-13%
	Tahipnee (> 20 resp./min.)	68-70%
Semne clinice	Tahicardie (> 100b/min.)	26-35%
	Semne TVP –durere, edem unilateral, congestie, la nivelul membrelor inferioare	11-15%
	Cianoză – în embolii masive, asociată insuficienței de ventricul drept	10-11%
	Febră (> 38,5°C) – se dezvoltă la câteva ore după eveniment	7-11%

Evaluarea probabilității clinice

Decizia clinică nefiind standardizată, au fost alcătuite câteva scoruri clare de predicție clinică. Cel mai frecvent utilizat în practică este cel dezvoltat de către Wells et al. (**Tabelul 3**) Este un test simplu și se bazează pe informații care sunt ușor de obținut. Alt scor des utilizat este scorul Geneva revizuit.

Tabelul 4. SCORUL WELLS

Elemente	Numărul de puncte pentru scorurile de decizie clinică	
	Versiunea originală	Versiunea simplificată
Antecedente de EP sau TVP	1.5	1
Frecvență cardiacă ≥ 100 b.p.m.	1.5	1
Intervenție chirurgicală sau imobilizare în ultimele 4 săptămâni	1.5	1
Hemoptizie	1	1
Cancer activ	1	1
Semne clinice de TVP	3	1
Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât EP	3	1
Probabilitate clinică		
Scorul cu trei nivele		
Scăzută	0-1	N/A
Intermediară	2-6	N/A
Înaltă	≥ 7	N/A
Scorul cu două nivele		
EP improbabilă	0-4	0-1
EP probabilă	≥ 5	≥ 2
EP probabilă	≥ 6	≥ 3
b/min= bătăi pe minut; TVP = tromboză venoasă profundă, EP = embolie pulmonară		

Diagnostic paraclinic

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 necroza și hemoragia intra-alveolara (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 vascularizației plămânului afectat datorită obstrucției mecanice și a vasoconstricției reflexe, tradusă prin creșterea transparenței pulmonare în teritoriile embolizate, și cele care prezintă vasoconstricția
- * *Atelectazie lamelară*

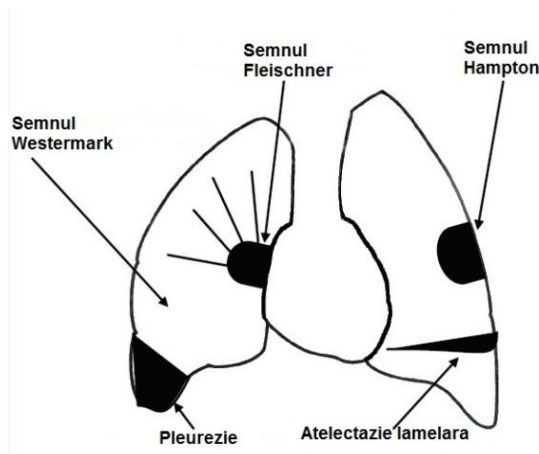


Figura 2 - Alternative de semne radiologice

Electrocardiografia (ECG)

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 ventricolului 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, asociată cu bloc de ramură dreaptă (BRD), complet sau incomplet, sunt sugestive, mai ales apărute de novo (doar în formele severe de embolie pulmonară sau alte cauze de supraîncărcare ale VD).

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 ejeției 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: creșterea rapidă a fluxului sistolic pulmonar (în modul de examinare Doppler pulsant) până la valoarea maximă. Adesea poate fi decelată o incizură mezosistolică a anvelopei Doppler. Creșterea în perioadă scurtă a fluxului sistolic pulmonar (< 70 ms) pledează pentru HTP severă. De asemenea 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, semnul "60/60" exprimat printr-un timp redus de creștere a fluxului sistolic pulmonar (< 60ms), la care se adaugă un gradient sistolic transtricuspidian între 30 și 60 mmHg.

Riscul de deces prin EP este dublat de prezența a 2 markeri ecografici:

- decelarea unui șunt dreapta/stânga prin *foramen ovale* patent
- decelarea trombilor mobili în cavitățile drepte.

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 pacenții cu embolie pulmonară.

Diagnosticarea TVP proximale la pacenții 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, în timp ce măsurătorile de flux nu oferă siguranță în diagnostic.

Determinarea gazelor sanguine- parametri ASTRUP

Sunt prezente *hipoxemia*, *hipo-/normocapnia*, severitatea acestora fiind corelată cu gradul de obstrucție prin trombi (în lipsa altor afecțiuni cardiorespiratorii preexistente).

Valori normale ale parametrilor, nu exclud embolia pulmonară.

Examenle de laborator

– sunt eficiente în susținerea diagnosticului: D-dimerii plasmatici, troponinele cardiace și BNP sau NT-proBNP, alte examene biologice fiind nespecifice .

Tabelul 5. Analize biologice

Test	Descriere
D-dimerii plasmatici	<p>Valori peste 500 mcg/L (cut-offul D-dimerilor la pacienții cu vârste ≥ 50 este : vârsta x 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - nivelul lor este elevat în situațiile de tromboză acută prin activarea coagulării și a fibrinolizei -test cu valoare predictivă negativă -valori deasemenea crescute în situații precum: neoplazii, traumatisme, hemoragii, infecții, sepsă, necroză , sarcină, disecția de aortă
Troponinele cardiace	<ul style="list-style-type: none"> - markeri ai leziunii miocardice - crescute la ~ 50% din bolnavii diagnosticați cu TEP, probabil în urma leziunii miocardice de supraîncărcarea acută a VD, prin elevarea bruscă a PSAP, dar și în urma scăderii perfuziei coronariene, hipoxemiei prin "nepotrivirea" perfuzie/ventilație sau, datorită hipotensiunii sistemice. - studii necroptice au evidențiat infarct transmural de VD cu coronare indemne, la pacienți decedați în urma unui TEP acut. - <i>valori ≥ 14 pg/ml – la vârsta < 75 an, valori ≥ 45 pg/ml – la vârsta > 75 ani</i> sunt corelate cu un risc crescut.
Peptidele natriuretice (BNP, NT-proBNP)	<ul style="list-style-type: none"> -eliberați în urma modificărilor fibrelor miocardice ca urmare a supraîncărcării de volum a VD -utili în evaluarea prognosticului -corelați cu gravitatea afectării hemodinamice și a disfuncției VD -pacienții cu nivele crescute ale acestor probe au un risc de deces precoce de 10%, și evoluție nefavorabilă de 23% pe termen scurt - mortalitatea crește de 6 x pentru <i>BNP > 100 pg/mL</i> și de 16 x pentru <i>NT-proBNP > 600 ng/L</i>

Scintigrafia pulmonară

A fost considerată până de curând principala metodă diagnostică, însă a pierdut teren în favoarea evaluării tomografice, fiind considerată acum o metodă imagistică de linia a 2-a pentru diagnosticul TEP.

Scintigrafia de ventilație-perfuzie este o metodă sigură, bazată pe injectarea intravenoasă de particule de albumină marcată radioactiv cu Technetiu ($Tc-99m$). În cadrul unei examinări normale, există o imagine caldă, captare omogenă și 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 creșterii specificității. În embolia pulmonară ventilația este normală în segmentele hipoperfuzate

Angiografia prin tomografie computerizată

- se pot detecta trombi de la nivelul arterelor pulmonare, până la nivelul arterelor segmentare.
- sensibilitatea metodei este de 83% și o specificitatea de 96% pentru sistemul cu detectare multiplă (MDCT).

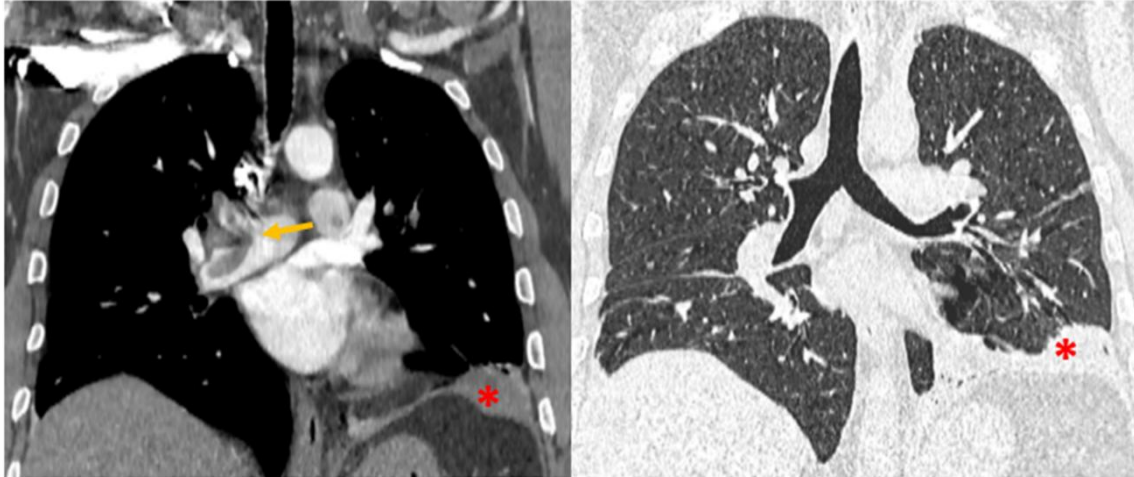


Figura 3. Angiografie pulmonară. Defect de umplere intraluminal la nivelul bifurcației arterei pulmonare lobare medii și inferioare drepte (săgeată). Leziune nodulară pulmonară periferică, hipocaptantă cu arie de microaerație la interior, bazal stânga, cu aspect caracteristic de infarct pulmonar (asterix).

Angiografia pulmonară

- este metoda "standard de aur" în diagnosticul sau excluderea tromboembolismului pulmonar,
- se evidențiază în mod direct trombul în circulația pulmonară: ca defect de umplere sau amputarea unui ram arterial (**figura 2 a și b**).
- se practică pentru a decela pacienții la care se poate efectua endarterectomia pulmonară.
-

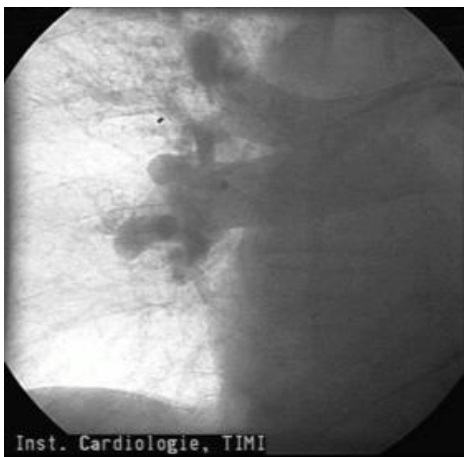


Figura 4 a și b - Aspect angiografic în EP

Este totuși o metodă invazivă, a cărei efectuări necesită un laborator de cateterism și personal calificat, respectiv nelipsită de riscuri: de mortalitatea estimată la ~ 0,5%, chiar mai crescut, în caz de instabilitate hemodinamică și insuficiență respiratorie.

Cateterismul inimii drepte și testarea vasoreactivității

- Utile în:
- confirmarea diagnosticului de hipertensiune arterială pulmonară
 - cuantificarea severității modificărilor hemodinamice
 - evaluarea vasoreactivității circulației pulmonare.

Coronarografia

Se efectuează în cazul prezenței factorilor de risc pentru boală coronariană, a anginei, în cazul în care transplantul pulmonar sau endarterectomia pulmonară sunt opțiuni terapeutice (pacienții cu HTP cronică tromboembolică).

Evaluarea prognosticului

Indicele de severitate al embolismului pulmonar (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

O altă metodă de stratificare a riscului bazată pe prezența sau absența markerilor de risc împarte cazurile în 3 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

Mortalitatea apropiată de momentul emboliei pulmonare	Procent	Markeri
Risc crescut	> 15%	-șoc/hipotensiune; -disfuncție VD prezentă; -leziune miocardică prezentă; Opțiuni de tratament: tromboliză sau embolectomie
Risc intermediar	3 -15%	- elemente clinice (șoc, hipotensiune) absente; - disfuncție VD prezentă; - semne de leziune miocardică absente; Opțiuni de tratament: internare în spital și tratament specific.
Risc redus	< 1%	-elemente clinice (șoc, hipotensiune) absente; -VD cu activitate nemodificată; -semne de leziune miocardică absente; Opțiuni de tratament: externare precoce sau tratament ambulator.

Conform Clasei funcționale stabilite de OMS (Organizația Mondială a Sănătății), în funcție de supraviețuire, pacienții sunt încadrați astfel:

- **clasa I** – HTP prezentă, cu activitate fizică nelimitată; activitățile fizice de rutină nu induc simptome precum dispnee sau fatigabilitate, durere toracică sau pre-sincopă.
- **clasa II** – HTP prezentă, activitatea fizică este ușor 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 ușoară este profund influențată de apariția simptomelor precum: dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau pre-sincopă, care sunt absente în repaus.
- **clasa IV** – HTP prezentă, simptomele sunt induse și accentuate de cel mai mic efort, apar semnele clinice de IVD; dispneea și/sau fatigabilitatea apar și în repaus.

Diagnostic diferential

Tromboembolismul pulmonar este considerat „marea mască” pentru o serie de alte boli, deoarece diagnosticul diferential este laborios și dificil, simptomele și elementele clinice fiind variate și nespecifice.

- Durerea acută : angină pectorală, infarct miocardic, pleurită, pericardită, anevrism disecant de aortă
- Dispneea instalată brusc: pneumotorax, edem pulmonar, pneumonie, astm bronșic
- Hemoptizia: neoplasm bronhopulmonar, bronșiectazii, tuberculoză pulmonară, sindrom Goodpasture, Angiodisplazie, Stenoza mitrală, Vasculite cu determinare pulmonară

Evoluție

Un mare procent din bolnavii cu TEP acut supraviețuiesc, mortalitatea la 3 luni este ~ 15%. În situația cazurilor inițial severe, cu șoc în cadrul debutului, rata mortalității este de aproximativ 7 ori mai mare (în acest caz decesul se produce în prima oră de la debut).

Complicații

Pe termen lung pot apărea:

- Recurența evenimentelor trombo-embolice
- Rezoluția incompletă
- HTP cronică tromboembolică – incidență 0,1—9,1% în primii 2 ani de la eveniment EP simptomatic
- Sindromul post-trombotic

Management / Tratament

I. Tratamentul în fază acută

A. Suportul hemodinamic și respirator

Perfuzarea agresivă a pacientului nu este benefică, această manevră ar putea conduce la decompensarea funcției VD, prin întinderea mecanică a fibrelor miocardice sau prin mecanism reflex de deprimare a contractilității. Administrarea în cantitate mică de lichid (500 ml) ar putea

fi utilă însă pentru creșterea indexului cardiac la pacienții cu EP, index cardiac scăzut și TA normală.

În cazul pacienților hipotensivi, Norepinefrina ameliorează funcția 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 pacienții cu EP, cu index cardiac scăzut și valori tensionale normale; însă creșterea indexului cardiac, peste valorile fiziologice agravează dezechilibrul ventilație-perfuzie, prin redistribuirea fluxului din vasele (parțial) obstruate în cele neobstruate.

Epinefrina, având efectele benefice ale norepinefrinei și dobutaminei (fără vasodilatarea sistemică a dobutaminei) poate fi utilizată în cazul pacienților 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 pacienții cu EP. Folosirea aerosolilor cu Prostacilină în tratamentul HTP secundare EP, au fost demonstrați benefici.

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 O₂ nazal, când este necesar, prin ventilație mecanică asistată. Trebuie avută în vedere, scăderea consumului de oxigen (prin reducerea febrei, a agitației), se poate recurge chiar la ventilație 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 ventilația mecanică, poate reduce întoarcerea venoasă, agravând insuficiența VD la pacienții cu EP masivă.

Trebuie bine cântărită aplicarea presiunii pozitive de la sfârșitul expirului (PEEP). Volume *tidal* mici (de ~ 6 ml/kg) pot fi utilizate pentru a menține un platou al presiunii la sfârșitul inspirului < 30 cm H₂O.

B. Anticoagularea

Este recomandată, pentru a preveni atât decesul prematur, cât și tromboembolismul venos recurent sau fatal, la pacienții cu EP acută

Durata standard a anticoagulării ar trebui să fie de **cel puțin 3 luni**:

- în faza acută se administrează anticoagulante parenterale: heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (HGMM) sau fondaparinux, timp de 5-10 zile.

-administrarea i.v. a heparinei se suprapune cu administrarea antagoniștilor 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)

C. Tratamentul trombotic

Prin acest tratament se obține diminuarea masei trombotice, însă pot apărea complicații hemoragice. Permite ameliorarea severității obstrucției trombotice, cu recuperare funcțională a VD, mai ales la bolnavii cu instabilitate hemodinamică, cu risc vital înalt.

TABEL 7. 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)

Contraindicațiile tratamentului trombolitic:

contraindicații absolute	contraindicații relative
<ul style="list-style-type: none"> • AVC hemoragic sau AVC de etiologie necunoscută (indiferent de momentul producerii); • AVC ischemic în ultimele 6 luni; • maladii ale SNC sau neoplazii; • traumatisme majore / intervenții chirurgicale /traumatisme craniene recente (în ultimele 3 săptămâni); • hemoragii gastro-intestinale în ultima lună; • hemoragie cunoscută 	<ul style="list-style-type: none"> • AIT în ultimele 6 luni; • tratament anticoagulant oral; • sarcină/prima săptămână post-partum; • puncții non-compresibile; • resuscitare traumatică; • HTA refractară (TAS > 180mmHg); • afecțiuni hepatice în stadiu avansat; • endocardită infecțioasă; • ulcer peptic activ.

D. Embolectomia chirurgicală:

Prin incizia bilaterală la nivelul AP, se pot îndepărta cheagurile din ambele ramuri ale arterei pulmonare.

E. Tratamentul intervențional percutan direcționat pe cateter

Scopul metodei intervenționale constă în îndepărtarea trombilor obstructivi din arterele pulmonare principale, pentru a ușura refacerea funcției VD, urmată de atenuarea simptomelor și creșterea supraviețuirii.

F. Filtrele venoase:

Sunt plasate în porțiunea infrarenală a venei cave inferioare (VCI), însă în cazul în care aceștia se află la nivelul venelor renale, filtrul se va plasa suprarenal. Indicația filtrelor venoase este în cazul pacienților cu EP acută cu contraindicații absolute de anticoagulare, precum și la cei cu EP recurentă confirmată, sub tratament anticoagulant adecvat.

II. Tratamentul de lungă durată

Prevenția recurențelor pe termen mediu și lung

Constă în:

A. Tratamentul specific hipertensiunii pulmonare: considerată utilă la pacienții cu HTP cronică tromboembolică pentru care metoda chirurgicală nu este o opțiune, la pacienții la care se poate îmbunătăți statusul hemodinamic preoperator, respectiv la pacienții cu HTP recurentă/reziduală simptomatică după efectuarea endarterectomiei pulmonare.

B. Tratamentul anticoagulant de durată obiectivul acestuia este prevenția evenimentelor tromboembolice venoase recurente. (indicațiile sunt prezentate în tabelul 8)

Tabel 8. Recomandări pentru tratamentul anticoagulant de durată în TEP: (conform Ghidului European de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute, Romanian Journal of Cardiology Vol. 25, No. 1, 2015)

Situație	Durata coagulării
Pacienți cu TEP secundar unui factor de risc reversibil	Antivitamine K 3 luni
Pacienți cu TEP idiopatic	antivitamine K 3 luni
Pacienții cu un prim episod de TEP idiopatic și la care poate fi obținută o anticoagulare stabilă, pot fi considerați pentru tratament anticoagulant de lungă durată;	Lungă durată (raportul risc/beneficiu se evaluează periodic, menținerea INR între 2 și 3)
Pacienți cu un al doilea episod de TEP idiopatic	Lungă durată (raportul risc/beneficiu se evaluează periodic, menținerea INR între 2 și 3)
Pacienți cu TEP și neoplazie, după care	tratament cu HGMM 3-6 luni, apoi tratament cu antivitamine K sau HGMM continuat indefinit sau până la vindecarea neoplaziei
La pacienții care refuză sau nu pot tolera nici o varietate de anticoagulant oral se poate administra aspirina pentru profilaxie secundară, pe termen lung a TEV	

C. Transplantul pulmonar bilateral

Se poate considera pentru pacienții la care nu se poate efectua trombendarterectomie pulmonară, în stadiile avansate ale bolii.

Bibliografie

- Ghidul European de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute, Romanian Journal of Cardiology Vol. 25, No. 1, 2015
- Murray and Nadels textbook of respiratory Medicine, sixth edition, 2016, pag 1359-1457
- Curs de Pneumologie pentru medicii rezidenți, sub redacția Voicu Tudorache, Timișoara, 2013, pag 267-284
- ERS Handbook of Respiratory Medicine 2nd edition, Paolo Palange, Anita K. Simonds, pag 411-417
- Pneumologie, Miron Bogdan, București, 2008, pag 399-411
- Righini et. Al, JAMA 2014, mar 19, 311(11), 1117- 24.doi: 10.1001/jama.2014.2135
- Kaeberich A et al., ERJ., 2015 G Agnelli., Cecilia Becattini., ERJ., 2015
- Acute Pulmonary Embolism (Diagnosis and Management of) ESC Clinical Practice Guidelines, 2014
- Mic tratat de cardiologie – editia a doua, autor: prof. univ. dr. Carmen Ginghina, 2017
- Compendiu de terapie a bolilor cardiovasculare - Carmen Ginghină (sub redacția), 2017
- Bertoletti L. The paradoxical association between pulmonary embolism and COPD. Eur Respir J 2017; 50: 1700959 [https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2017]
- 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].

20. TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE NICOTINĂ

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.

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 dependență 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.

Epidemiologie

Consumul de tutun reprezintă principala cauză de îmbolnăvire și moarte prematură în Europa, în fiecare an, peste 700.000 de europeni decedând datorită 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 prevalență a fumatului de 28% în rândul celor cu vârsta peste 15 ani, aproape de media europeană (26%). În rândul bărbaților, prevalența este de 38% iar în rândul femeilor de 19%.

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 în apă, ușor absorbit în piele și mucoase. Aceasta este un drog psihoactiv care, prin utilizare repetată, determină o dependență puternică, la fel de puternică ca heroina sau cocaina.

Gudronul este o substanță 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 țeava de eșapament a mașinilor.

Mecanismele dependenței de nicotină: Adicția la tutun este dată de nicotină, aceasta fiind o substanță cu proprietăți psiho-active, ce creează nevoia acută de a consuma produse pe bază de tutun. Nivelul de adicție indus de nicotină este comparabil cu cel al heroinei sau cocainei, fiind capabil să inducă o puternică dependență acelor persoane care consumă produse de tutun în mod cronic.

O dată inhalată, nicotina ajunge în șapte secunde la creier, și se fixează la nivelul receptorilor acetilcolinici specifici (mai ales receptorii acetilcolinici nicotinici $\alpha_4\beta_2$) din aria nucleului accumbens, care stimulează eliberarea de neurotransmițători, ca dopamina și noradrenalina, declanșând astfel o „senzație de plăcere”. Consumul de tutun va duce la scăderea pe moment a dorinței de a fuma, dar va induce și o desensitivizare a receptorilor nicotinici și, în același timp, o creștere a numărului acestora, crescând astfel nevoia pentru următoarea țigară. Din acest motiv, consumatorul de tutun va fi nevoit să-și crească cantitatea de nicotină administrată pentru a experimenta aceleași senzații intense, dezvoltând astfel *dependența fizică*.

În afara dependenței fizice, utilizarea repetată a produselor de tutun poate deveni un obicei, situațiile asociate cu rutina zilnică precum și anturajul, putând intensifica consumul de tutun. Vorbim astfel și de o *dependență psihică*, care la rândul ei, necesită o abordare particulară.

Ceea ce face ca renunțarea la nicotină să fie dificilă este apariția simptomelor de *sevrăj* 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 (așa numita „poftă”), iritabilitate, neliniște, anxietate, deficit de atenție, cefalee, vertij, apetit crescut, depresie. Aceste simptome diferă de la pacient la pacient, fenomenele de sevrăj putând fi foarte intense.

Diagnosticul clinic se stabilește în funcție de:

Statusul fumatului:

- Nefumător: persoana care a fumat mai puțin de 100 țigarete în viața sa (sau 100 gr tutun, în cazul altor produse)
- Fumător curent: o persoană care a fumat zilnic timp de trei luni, cel puțin
- Fumător ocazional: persoana care fumează, dar nu zilnic
- Fost fumător: o persoană care a renunțat la fumat de cel puțin 6 luni.

Este recomandată consemnarea corectă în fișa pacienților a acestor date, pentru a putea alege strategia corespunzătoare pentru abordarea pacientului.

Tipul de produs consumat: țigaretă, pipă, trabuc, narghilea, știut fiind faptul că la consumatorii de țigaretă dependența se instalează mai rapid și este mai puternică comparativ cu cei care consuma alte produse.

Consumul de tutun este definit fie ca număr de țigări fumate într-o zi fie prin număr pachete de țigări/ani (număr PA), acesta fiind calculat prin înmulțirea dintre numărul de pachete țigări fumate/zi și numărul de ani de fumat.

Evaluarea dependenței de tutun se face în practica zilnică prin testul de dependență Fagerstrom, care împarte consumatorii de tutun ca având nivel de dependență de nicotină redus, moderat sau ridicat, cu cât scorul este mai mare cu atât dependența este mai mare. Acest scor este de asemenea util deoarece poate direcționa și abordarea terapeutică a pacientului.

Cotina este principalul metabolit al nicotinei și poate fi determinat în sânge, păr, salivă sau urină. În funcție de intensitatea 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 țigară, având în vedere că nicotina are un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore.

CO exhalat: este un indicator cert de consum de tutun, dar poate fi influențat și de expunere la noxe provenite din aparate de gătit sau încălzire defecte sau neventilate corespunzător (inclusiv aparate pe gaz, cărbune, lemn) sau sisteme de epanșament defectuoase. Expunerea la CO poate fi determinată cu ajutorul unui test simplu și rapid iar cantitatea de CO este măsurată în părți per million (PPM), care poate fi convertit în echivalent de carboxihemoglobina. La un nefumător, valoarea CO este sub 4 ppm, iar la fumători, valoarea poate varia în funcție de momentul zilei. De regulă, valorile sunt de 10-20 ppm. Timpul de înjumătățire a CO este de aproximativ 4 ore, astfel că, în cursul dimineții, valorile vor fi mai scăzute, după pauza de somn în care nu s-a fumat.

Patologia indusă de fumat:

Patologia cardiovasculară: Deși fumatul este cauza de morbiditate și mortalitate cardiovasculară cea mai ușor de prevenit, prin profilaxia primară și secundară, datele statistice arată că aproximativ 20% dintre decesele din această cauză sunt direct relaționate cu consumul de tutun. Probabilitatea unei astfel de patologii se corelează atât cu numărul de țigarete consumate în fiecare zi, cât și 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 afecțiuni sunt: ateroscleroza, bolile coronariene, accidentele vasculare cerebrale.

Patologia respiratorie. BPOC, cancerul pulmonar, știut fiind că fumatul este principalul factor de risc major în apariția cancerului bronhopulmonar. De asemenea, fumatul reprezintă unul dintre principalii factori declanșatori/triggeri în producerea exacerbărilor (crizelor) astmatice prin inducerea bronhoconstricției și agravarea inflamației căilor aeriene. Și în ceea ce privește tuberculoza fumătorii au un risc de 2-3 ori mai mare de a se infecta cu bacilul Koch, iar o dată infectați au mai multe șanse de a dezvolta boala decât nefumătorii iar infecțiile respiratorii sunt mai frecvente.

Patologia digestivă. Fumatul are un efect nefavorabil și asupra patologiei digestive, crescând riscul de ulcer gastric și duodenal, cancer esofagian, gastric, pancreatic și colo-rectal.

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 comparație cu femeile nefumătoare. De asemenea crește riscul de infertilitate și menopauză precoce. Patologia oncologică este mai frecventă la femeile fumătoare, cancerul de col uterin și cancerul ovarian fiind mai frecvente la fumătoare. Riscul de avort spontan este crescut cu cel puțin 25% la femeile fumătoare, acesta fiind cu atât mai mare cu cât numărul de țigări este mai mare iar femeile fumătoare care folosesc anticoncepționale, au un risc crescut de a dezvolta tromboză venoasă profundă și tromboembolism pulmonar.

Patologia sistemului reproductiv masculin. Fumatul poate determina la bărbați scăderea libidoului și potenței sexuale. Este afectată și fertilitatea masculină precum și disfuncția erectilă.

Patologia sistemului urinar. Riscul de a dezvolta cancer renal este influențat direct de doza de tutun inhalată zilnic precum și de sexul persoanei. De asemenea, cancerul de vezică urinară este mai frecvent la fumători.

Efectele fumatului asupra copiilor. Sunt menționate în strânsă legătură cu fumatul matern nașterile premature cu risc malformativ (cheiloschizis- buza de iepure), greutate mică la naștere, risc de renunțare la alimentația la sân, scăderea funcției pulmonare la copii, factor de risc pentru otită medie în primul an de viață, risc de a dezvolta obezitate. Mai apar și probleme pulmonare inclusiv astm bronșic, bronșită, pneumonii repetate. Alte patologii care pot fi influențate de fumatul matern sunt infecțiile intrauterine și sindromul morții subite la copil.

Modificări estetice. Fumatul își pune amprenta și asupra tenului, cu îmbătrânirea prematură a pielii și apariția ridurilor, datorită slabei oxigenări a țesuturilor. Mai poate apărea și îngălbenirea dinților și apariția cariilor dentare precum și parodontoza, halitoza și hipersalivația.

Alte patologii influențate de fumat: osteoporoza, fracturile de șold, riscul fiind cu 41% mai mare la femeile fumătoare, tulburările depresive, modificări de comportament, tulburări de personalitate și de dispoziție, tulburări de memorie.

Principiile generale în terapia dependenței de nicotină

Strategia celor 5 A

Ask (întrebă): este obligatoriu, în cadrul anamnezei să aflăm dacă pacientul este fumător sau nu, și să menționăm acest lucru în foaia de observație.

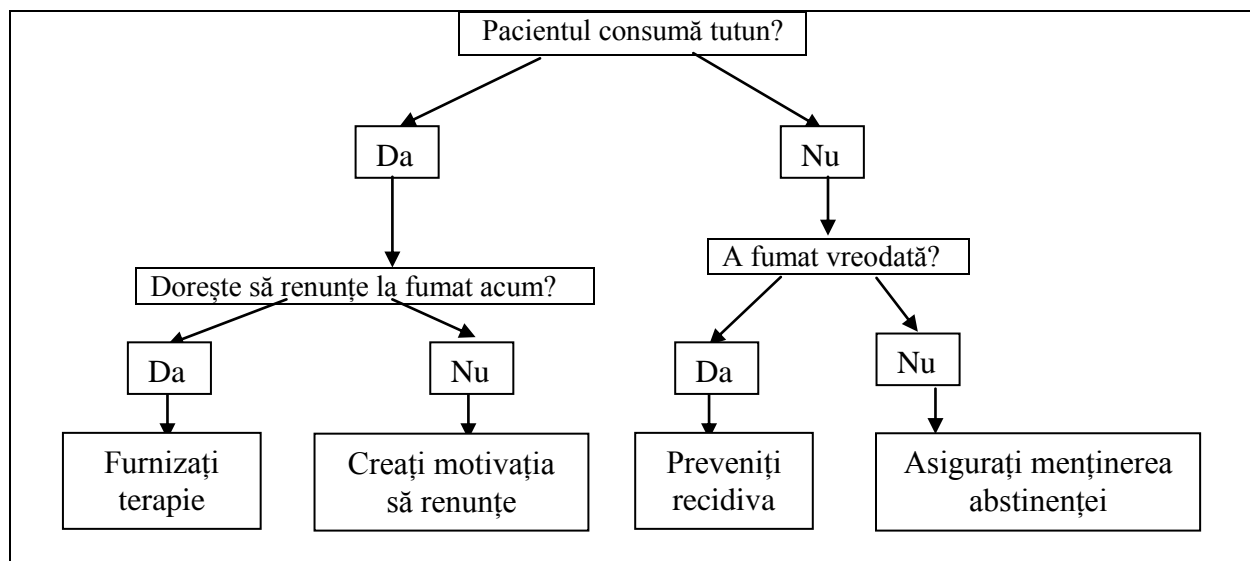
Advise (sfătuiește): îi recomandăm fiecărui fumător să renunțe la fumat.

Assess (evaluează): trebuie evaluată disponibilitatea fiecărui pacient de a renunța la fumat iar dacă a luat decizia de a renunța, să-i furnizăm informațiile necesare și eventual terapie. Dacă nu sunt încă pregătiți, trebuie să îi încurajăm.

Assist (asistă): pacienților decisi să renunțe la fumat le punem la dispoziție un plan specific, informații, terapie.

Arrange (aranjează) stabilește vizitele de control și, în cazul unei recidive, asistă și susține reînceperea planului de renunțare.

Algoritmul de tratament:



Recidiva, o numim ca fiind reluarea consumului de tutun după o perioadă de abstenență, 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, educație și informare, de la imaginile pe pachetele de țigări până la educația și informarea în școli. Aceste măsuri sunt măsuri cu impact social care trebuie 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 farmacoterapie, 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 consuliere detaliată.

Deși aplicată individual are un impact scăzut, doar 1 din 40 fumători renunțând astfel, este mai eficientă decât o simplă recomandare de a renunța la fumat dublând rata de renunțare coparativ cu lipsa oricărei intervenții. Dacă însă este administrat în mod curent, ca intervenție elementară sistematică, sfatul minimal devine un instrument terapeutic foarte eficient.

Terapia farmacologică

Dependența nicotinică beneficiază și de terapie farmacologică, cuprinde 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

- a. *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 pe 16 h. Efectele secundare frecvente sunt de natură alergică cutanată, de la roșeață ușoară până la reacții alergice severe la adezivi.

- b. *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, sughituri, epigastralgiei.
 - *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 întretin gestul fumatului.
 - *Spray-ul nazal*: este cel mai eficient în suprimarea simptomelor de sevraj. Poate produce iritație nazală și poate întretine 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 nicotinicici anticolinergici, dovedit in 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 abținere la 52 săptămâni), la pacienții alcoolici care renunță la fumat, la pacienții cu BPOC.

Terapia cu Bupropion este contraindicată sub 18 ani, în sarcină și alăptare, alergii la Bupropion sau la alte componente inactive, episoade convulsive în antecedente, epilepsie, tumori cranio-cerebrale, accidente vasculare cerebrale în antecedente, tulburări alimentare, afecțiuni psihiatrice bipolare, sevraj alcoolic, insuficiență hepatică severă, ciroză hepatică, inhibitori MAO în ultimele două săptămâni, tratament cu benzodiazepine.

Efectele adverse pot să fie frecvente, insomnie, cefalee, senzație de uscăciune a gurii, dar pot fi severe, alergii cutanate până la angioedem, reacții neurologice, reacții neuropsihice (gânduri suicidare, depresie), mai ales la cei cu factori de risc predispozanți.

C. Tratamentul cu Vareniclină

Vareniclină este un medicament de linia întâi, care prin antagonismul parțial față de receptorii $\alpha_4\beta_2$ ar promova abținerea la fumat prin stimularea neuronilor dopaminergici și ameliorarea, în consecință, a poftelor de fumat și a sevrajului nicotinic. Astfel, satisfacția obținută în urma fumatului și recompensa psihologică sunt semnificativ reduse la pacienții tratați cu Vareniclină.

Se administrează oral, în primele 3 zile se administrează 0,5 mg/zi, apoi în zilele 4-7 se administrează 2 x 0,5 mg, după care se continuă terapia cu 2x1 mg/zi, până la săptămâna a 12 - a.

Contraindicațiile sunt reduse, hipersensibilitate la Vareniclină, sau componente inactive, sarcină, alăptare, vârsta sub 18 ani. Se impun precauții la pacienții cu insuficiență renală și trebuie administrată cu prudență la șoferi și cei care manevrează utilaje grele.

Cel mai frecvent efect advers este greața, mai frecvent în prima săptămână, și durează în medie 12 zile. De asemenea mai sunt citate insomniile, cefaleea și apariția viselor anormale. Studiile actuale au arătat că plasturii cu nicotină în combinație cu formele orale sunt mai eficienți decât un singur produs cu substituenți de nicotină. De asemenea, TSN pot fi asociați cu Bupropionul dar nu se recomandă asocierea cu Vareniclină deoarece acționează pe receptorii nicotiniici.

Medicația de linia a doua. Sunt medicamente utilizate în cazul în care cele de linia întâi sunt contraindicate. Acestea sunt Clonidina, Nortriptilina și Citizina.

Noi provocări în tabacologie

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 al arde. Sunt necesare rezerve de tutun HEETS, care imită țigaretetele. Este de cele mai multe ori folosit de fumători ca o alternativă la fumatul în spații închise, unde acesta este interzis. Cu toate acestea, 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 (O₃), dioxidul de azot (NO₂), dioxidul de sulf (SO₂) 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 micrometri (numite PM₁₀), particule fine cu diametru aerodinamic sub 2,5 μm (PM_{2.5}) și particule ultrafine, cu diametru aerodinamic sub 0,1 μm (PM_{0.1}). Particulele conțin de asemenea și contaminări biologice (acarieni, mușcari).

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.

Principalii poluanți atmosferici, surse și efecte respiratorii		
Poluantul atmosferic	Sursele principale	Efectele asupra sănătății și riscurile
Exterior		
<i>Chimici</i>		
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 (emisiile 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
Compuși organici volatili (COV)	Transport rutier, rezidual și terțiar, utilizarea solvenților, 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
<i>Biologici</i>		
Alergeni, compuși organici volatili microbieni (mCOV), micotoxine, virusuri, bacterii, etc.	Polenul Umiditatea în prezența materiei organice (mușcari, alergenii, 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 ocupații lor 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, alergeni 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, mușgaiuri). Nu trebuie ignorat faptul că poluanții de interior sunt mult mai numeroși iar concentrațiile acestora pot fi mult mai mari decât în aerul exterior.

Interior		
<i>Chimici</i>		
Fum de țigară	Consum de tutun	Astm, DVO, BPOC, cancer
Hidrocarburi aromatice policiclice	Fum de țigară, combustie	Cancer
Compuși 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
<i>Biologici</i>		
Alergeni	Surse din interiorul locuinței (acarieni, animale domestice, etc) Transfer între exterior și interior (polenuri, mușgaiuri (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 poluanți 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 poluare 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, și 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 poluanți 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 poluarea aerului.

Bibliografie

1. International Classification of Diseases (ICD-10). <http://www.icd10data.com/>
2. WHO. WHO global report : Mortality attributable to tobacco. 2012;ISBN: 978 92 4 1564434
3. European Commission, 2017. Special Euromarometer 458 Report Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes.
4. Kellar KJ. Neuropharmacology and 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., Stead L., Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. Addiction. 2005;100(3):299-303
7. Benowitz NL. Biochemical verification of tobacco 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 surveys: comparability of saliva cotinine and plasma cotinine estimates. *Nicotine and Tobacco 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, and Rachel 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 Disease https://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 with 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 update. 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 misuse*, 1994;29(6):681-705
21. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Hartmann-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, McNeil A, Coleman T., Cost effectiveness of interventions 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 Systematic Reviews* 2013, Issue 4.
24. Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. *Addiction*. 2012; 107(6):1066-73.
25. Hurt R.D., Ebbert J.O., Hays T.J., McFadden D.D., Treating Tobacco 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 Dec 18;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 Tobacco? 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 Patients: an updated Systematic Review and Meta- Analysis, *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(2):200-11.
30. Cataldo J.K., Dubey S., Prochaska 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 Tobacco dependence: Relations with Tobacco dependence and Cessation *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(1):13
32. Allen MH, Debanne M, Lazignac C, Adam E, Dickinson LM, Damsa C. Effect of nicotine replacement therapy on agitation in smokers with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(4):359-9
33. Fiore M., C., Tobacco 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. 2.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. 3.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. 4.CHEN H GOLDBERG MS, VILLENEUVE PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Rev Environ Health*, 2008, 23: 243-297.
39. 6.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. 7.HULIN M, SIMONI M, VIEGI G, ANNESI-MAESANO I. Respiratory health and indoor air pollutants based on measurement exposure assessments. *Eur Respir j*, 2012, 40 : 1033-1045.
41. 8.JERRETT M, BURNETT RT, POPE CA 3rd et al. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med*, 2009, 360 : 1085-1095.
42. 9.PENARD-MORAND C, ANNESI-MAESANO I. Maladies allergiques et respiratoires et pollution atmospherique exterieure. *Rev Mal Respir*, 2008, 25 : 1013-1026.
43. 10.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. 11.ROM WN, SAMET JM. Small particles whith big effects. *Am J Resp Crit Care Med*, 2006, 173 : 365-366.

21. REABILITAREA PULMONARĂ

DEFINIȚIE. GENERALITĂȚI

Reabilitarea pulmonară reprezintă o intervenție comprehensivă care are la bază evaluarea pacientului, urmată de aplicarea unor terapii specifice, precum exerciții fizice, educarea și schimbarea comportamentului pacienților, concepute pentru a îmbunătăți starea fizică și psihică a persoanelor cu boli respiratorii cronice, precum și pentru a menține pe termen lung obiceiurile care îmbunătățesc simptomatologia.

Pacienții cu patologie pulmonară cronică prezintă simptome invalidante (dispnee, fatigabilitate), limitarea capacității de efort, limitarea desfășurării activităților fizice cotidiene, toate acestea afectând calitatea vieții pacienților. Mai mult, persoanele cu afecțiuni respiratorii prezintă și manifestări extrapulmonare (disfuncția mușchilor scheletici, anxietate, depresie), care accentuează simptomatologia și limitează activitatea fizică. 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 îmbunătăți calitatea vieții.

Programul de reabilitare pulmonară trebuie individualizat în funcție de nevoile pacientului, având la bază evaluarea statusului clinico-biologic, severitatea bolii și identificarea comorbidităților asociate. Aceste programe necesită contribuția mai multor specialiști din domeniul sănătății, precum: medici, asistenți medicali, kinetoterapeuți și nutriționiști.

Obiectivele PRP includ reducerea simptomatologiei, maximizarea performanței exercițiilor fizice, creșterea participării la activitățile zilnice, îmbunătățirea calității vieții și modificarea comportamentului în vederea îmbunătățirii și a menținerii stării de bine timp îndelungat.

COMPONENTELE ESENȚIALE ALE PROGRAMULUI DE REABILITARE RESPIRATORIE (PRP)

- Evaluarea pacientului;
- Educarea pacientului (strategii de autogestionare) și a familiei;
- Exerciții fizice terapeutice (exerciții aerobice de creștere a forței și tonicității musculare);
- Re-educarea respirației;
- Tratament medico-chirurgical adecvat;
- Prevenția și managementul infecțiilor respiratorii;
- Suport psiho-social;
- Utilizarea corectă a sistemelor de oxigenoterapie;
- Evaluare nutrițională;
- Tehnici de drenaj bronșic;
- Renunțarea la fumat;
- Deprinderea corectă a tehnicilor de inhalare a medicației.

PATOLOGIA PULMONARĂ la care se pretează inițierea unui PRP

Boli pulmonare obstructive: bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), astm bronșic, bronșiectazii, fibroză chistică.

Boli pulmonare restrictive: pneumopatii interstițiale (fibroze pulmonare, patologie pulmonară profesională), sarcoidoză, deformări ale peretelui thoracic (scolioză, cifoza), boli neuromusculare cu afectare pulmonară, boli respiratorii datorate obezității.

Alte patologii respiratorii: hipertensiune pulmonară, cancer pulmonar, pre/post-transplant pulmonar, reducerea volumului pulmonar chirurgical, boli autoimune cu afectare pulmonară, pre/post intervenție chirurgicală toracică sau abdominală etc.

INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII

Reabilitarea pulmonară este recomandată tuturor pacienților cu patologie pulmonară cronică, cu simptome prezente și limitarea activității cotidiene, în ciuda utilizării terapiei farmacologice corespunzătoare. 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.

Contraindicațiile primare pentru inițierea unui PRP sunt:

- Prezența unei afecțiuni care ar putea interfera cu procesul de reabilitare, cum ar fi bolile neurologice, cognitive sau psihiatrice severe, artrita invalidantă;
- Asocierea unei comorbidități care ar putea pune în pericol viața pacientului în timpul antrenamentului – hipertensiune pulmonară severă sau boli cardiovasculare instabile.

Lipsa motivației, a dorinței din partea pacientului de a participa la un PRP este considerată o contraindicație relativă; nivelul motivației se poate schimba în timpul terapiei, în special dacă pacienții percep beneficii (îmbunătățirea stării clinice) în timpul sesiunilor de recuperare respiratorie.

Vârsta sau gradul de afectare pulmonară nu sunt criterii de includere sau excludere într-un PRP, acestea orientând spre un anumit tip de PRP. Este necesară efectuarea unei probe de efort maximale pentru identificarea eventualelor contraindicații, precum și pentru individualizarea intensității antrenamentului.

Pentru finalizarea unui PRP este foarte important ca pacienții să fie doritori și capabili să învețe despre boala lor și să fie motivați să acorde timp și efort pentru asumarea unui astfel de program.

TIPURI DE PROGRAME DE REABILITARE PULMONARĂ

PRP necesită un timp îndelungat de derulare, de minim 6-8 săptămâni, motiv pentru care aceste programe trebuie să fie cât mai flexibile, să fie individualizate și adaptate tipului de dizabilitate/handicap al pacientului.

Tipuri de PRP valabile în România:

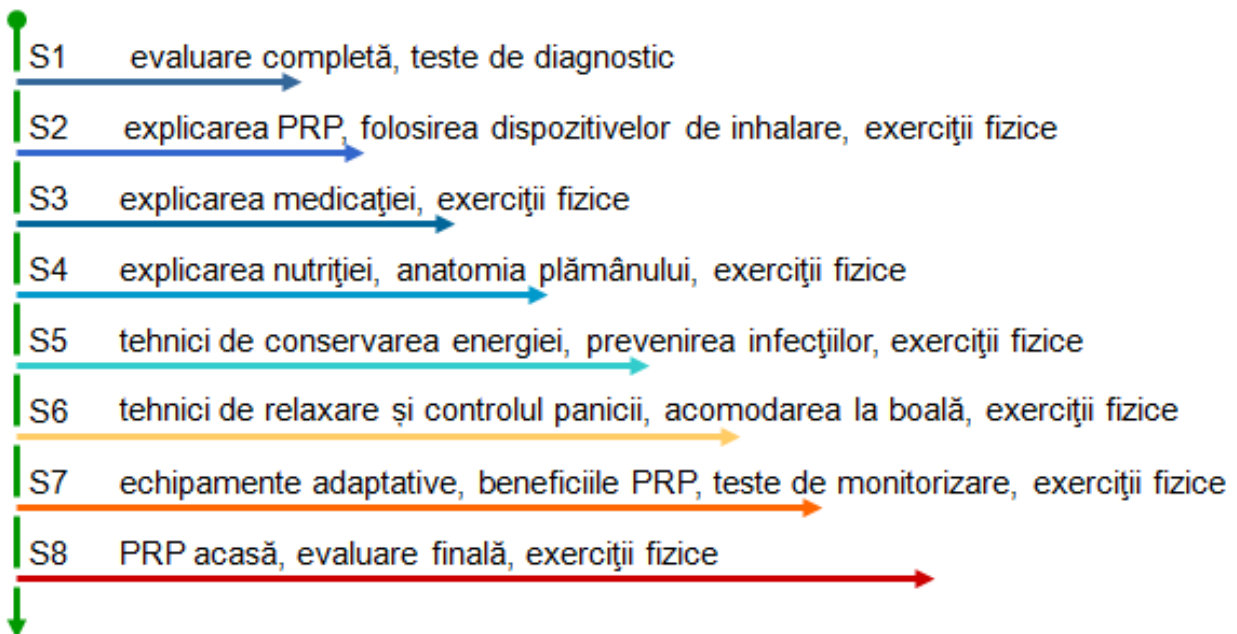
- *"In patient"* – pacienții sunt internați într-o instituție specializată din diverse cauze, precum: prezintă dizabilități mari, sunt incapabil să meargă periodic la un centru de RP sau se află într-o fază instabilă a bolii (convalescență).
- *"Out patient"* – pacienți ambulatori care vin regulat la ședințe de reabilitare într-un centru specializat; acest program poate funcționa și ca internare de zi, cu prezentări multiple; pacienții trebuie încurajați să efectueze singur antrenamente fizice la domiciliu între ședințele efectuate la centru.

Fiecare dintre aceste tipuri de PRP are anumite avantaje și dezavantaje, pe care le vom prezenta în tabelul 1.

Tabelul 1. Avantajele și dezavantajele diferitelor tipuri de PRP.

TIP PROGRAM	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
<i>In-patient</i>	Intensiv. Conferă siguranță.	Cost ridicat. Limitarea accesului familiei.
<i>Out-patient</i>	Economie de resurse medicale comparativ cu tipul ”in-patient”. Conferă siguranță.	Deplasarea până la centru de RP. Număr limitat de pacienți.

Durata variază în funcție de complexitatea cazului și de posibilitățile centrului de reabilitare. În general este nevoie de minimum 6 – 8 săptămâni cu efectuarea a 2 – 3 ședințe pe săptămână (un cumul de > de 72 ore), pentru a obține efecte favorabile asupra performanței fizice și a calității vieții. Durata ședințelor per săptămână este de aproximativ 150 de minute distribuite astfel: 60 de minute sunt alocate educării medicale (explicarea anatomiei, medicației, nutriției etc) și 90 de minute sunt alocate efectuării exercițiilor fizice. Durata nu este fixă, aceasta variind în funcție de tipul de program și complexitatea bolii.



Tabelul 2. Secvențele și conținutul fiecărei ședințe de reabilitare respiratorie.

ANTRENAMENTUL FIZIC

Pacienții cu patologie respiratorie cronică, în special cei cu BPOC, prezintă dispnee și fatigabilitate care le limitează capacitatea de efort și le afectează calitatea vieții. Această simptomatologie se datorează mai multor factori, dintre care amintim: disfuncția musculaturii scheletice, alterarea schimburilor pulmonare de gaze, disfuncția cardiacă. Musculatura scheletică afectată are un rol important în apariția simptomatologiei la acești pacienți. Astfel, îmbunătățirea funcției musculare prin antrenament aerobic ameliorează capacitatea de efort a pacienților, chiar dacă valorile testelor funcționale pulmonare nu se îmbunătățesc.

Factorii care determină alterarea funcției musculaturii scheletice sunt:

- Sedentarismul / decondiționarea fizică;
- Inflamația sistemică;
- Denutriția;
- Stresul oxidativ;
- Hipoxia tisulară;
- Vârsta înaintată;
- Fumatul;
- Alterările hormonale (insulin-rezistența, scăderea nivelului de testosterone);
- Susceptibilitatea individuală;
- Utilizarea corticosteroizilor.

Antrenamentul fizic este considerat piatra de temelie în procesul de îmbunătățire a funcției musculare. Pentru a stopa distrugerea masei musculare este necesar ca antrenamentul fizic să fie bine individualizat și riguros.

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 CO₂, întârzie apariția oboselii musculare și scade intensitatea percepției efortului muscular.

În ultimii ani se pune tot mai mult accent pe evaluarea capacității pacienților de a efectua activitățile zilnice curente (activities of daily living – ADL). Activitatea fizică zilnică și exercițiile fizice terapeutice încetinesc evoluția bolilor, întârzie instalarea unor boli cronice (osteoporoza, ateroscleroza) și cresc supraviețuirea. Limitarea ADL la persoanele cu patologie pulmonară cronică reflectă decondiționarea musculară și prezența simptomelor limitante. Chiar dacă inactivitatea este văzută ca o cauză a bolii, ea contribuie la progresia decondiționării fizice și 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.: 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), etc), cât și prin *metode obiective* (pedometre, accelerometre). Pedometrele înregistrează doar numărul de pași pe zi, săptămână sau lună, în timp ce accelerometrele permit cuantificarea cantității și intensității activității motorii. O altă variantă utilă sunt programele de pe smartphone-uri ce pot cuantifica gradul de mișcare îmbinând atât mișcarea pe orizontală cât și cea pe verticală.

Disfuncția musculară se cuantifică prin diverse testări. Musculatura respiratorie se evaluează prin determinarea presiunii inspiratorii maxime (PI_{max}) și a presiunii expiratorii maxime (PE_{max}). Musculatura periferică (membre superioare și inferioare) este evaluată prin dinamometrie și testul de mers de 6 minute (cuantifică capacitatea la efort), iar prin bioimpedanțometrie se evaluează compoziția corporală.

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. Antrenamentele

vizează ameliorarea funcției musculare, coordonarea, echilibrul, postura și efectuarea cât mai eficientă a activităților zilnice.

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.

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.

Electrostimularea excitatorie și suportul ventilator sunt indicate cazurilor severe.

EVALUAREA EFICIENȚEI PRP

Cuantificarea eficienței sau noneficienței PRP se face prin urmărirea periodică a parametrilor obținuți la evaluarea inițială a pacienților. Dintre aceștia menționăm monitorizarea funcției pulmonare, aprecierea toleranței la efort, a simptomatologiei, a calității vieții, statusul nutrițional și activitatea zilnică.

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*.

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 oxygen (VO_{2max});
 - Durată de 30 minute a anduranței/sesiune a musculaturii respiratorii supusă la un efort de 30-35% din presiune inspiratorie maximă (PI_{max});
 - 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 $\geq 0,5$ puncte la chestionarul CRQ).

BENEFICIILE PRP

Un program de reabilitare pulmonară eficient are următoarele beneficii asupra pacientului:

- Reduce simptomatologia (dispneea și fatigabilitatea);
- Crește capacitatea de efort;
- Crește abilitatea de a realiza activitățile zilnice;
- Îmbunătățește calitatea vieții;

- Reduce anxietatea și drepresia;
- Îmbunătățește calitatea somnului;
- Îmbunătățește profilul lipidic;
- Reduce tensiunea arterială sistemică;
- Aduce cunoștințe suplimentare pacientului despre boală și tratament;
- Reduce numărul spitalizărilor și implicit a utilizării resurselor medicale;
- Reduce mortalitatea prematură.

Beneficiile PRP acceptate de majoritatea autorilor sunt ameliorarea simptomatologiei, creșterea toleranței la efort și îmbunătățirea calității vieții. Beneficiile ședințelor de reabilitare sunt superioare în PRP de tip *out-patient*, comparative cu cele de tip *home-patient*.

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 exacerbarile bolii. PRP desfășurate pe o perioadă mai îndelungată, sub supraveghere de specialitate, au șanse mai mari de a-și schimba modul de viață .

FIZIOTERAPIA PATOLOGIEI PULMONARE ACUTE – DRENAJUL POSTURAL

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 artificială prelungită, bolnavi cu paralizie sau comatoși.

Contraindicațiile percuției sau vibrației peretelui 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.

Bibliografie

1. MURRAY & NADEL'S TEXTBOOK OF RESPIRATORY MEDICINE, SIXTH EDITION. 2016. V.Courtney Broaddus, JD.Ernst, JF.Murray,.
2. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Policy Statement : Enhancing Implementation , Use , and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. 2015;192:1373–86.
3. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zuwallack R, Nici L, Rochester C, et al. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement : Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. 2013;188.
4. Cornelison SD. Pulmonary Rehabilitation in the Management of Chronic Lung Disease Pulmonary Rehabilitation Education Training Functioning Self-management. Med Clin NA [Internet]. 2019;103(3):577–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.015>
5. Rochester CL, Fairburn C, Crouch RH. Pulmonary Rehabilitation for Respiratory Disorders Other than Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med [Internet]. 2014;35(2):369–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2014.02.016>
6. V.Tudorache. Tratat de reabilitare pulmonară. Ed Mirton, Timișoara. 2009;(ISBN 978-973-52-0574-4).
7. V.Tudorache. Curs de pneumologie. Ed Mirton, Timișoara. 2012;