



UMFT

Universitatea de
Medicină și Farmacie
"Victor Babeș"
din Timișoara

ÎNDREPTAR PRACTIC DE FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ



COORDONATOR: DANINA MUNTEAN

LAVINIA NOVEANU
OANA DUICU
ADRIAN STURZA
MARIA DĂNILĂ

GHIDURI ȘI ÎNDRUMĂTOARE
DE LABORATOR



TIMIȘOARA, 2016



COLECȚIA

GHIDURI ȘI ÎNDRUMĂTOARE DE LABORATOR

Coord. DANINA MUNTEAN

LAVINIA NOVEANU

OANA DUICU

ADRIAN STURZA

MARIA DĂNILĂ

**ÎNDREPTAR PRACTIC
DE
FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ**

COLABORATORI:

ANA LASCU

MIHAELA MARIȘ

THEIA LELCU

ANCA LUNGU

VLAD AVRAM

MIHAELA IONICĂ

**Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2016**



Editura VICTOR BABEȘ

Piața Eftimie Murgu 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

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

Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Colecția: GHIDURI ȘI ÎNDRUMĂTOARE DE LABORATOR

Coordonator colecție: Conf. univ. dr. Adrian Vlad

Referent științific: Prof. univ. dr. Lucian Petrescu

Indicativ CNCSIS: 324

© 2016

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

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

ISBN 978-606-786-019-1

CUVÂNT ÎNAINTE

În ultimii ani, curricula școlilor de medicină a parcurs o serie de transformări inovative, obiectivul principal fiind acela de a forma medici competenți capabili de un raționament științific fondat pe cunoștințe permanent actualizate.

Astfel, studiul Fiziopatologiei oferă cunoștințele necesare pentru înțelegerea cauzelor și a mecanismelor ce stau la baza apariției și evoluției proceselor patologice, precum și a instalării dezechilibrelor funcționale induse de boală.

Îndreptarul practic de Fiziopatologie Clinică este structurat într-o manieră care să permită însușirea principiilor de bază ale etiopatogenezei maladiilor cât și a principalelor modalități curente de investigare ale acestora. Lucrarea de față corespunde conceptului didactic al echipei noastre de a structura, într-o manieră sistematizată și actualizată, analizele de laborator și investigațiile paraclinice utilizate în practica clinică curentă.

Fiecare capitol precizează obiectivele educaționale propuse în vederea dobândirii unei viziuni unitare asupra conceptului de boală și dezvoltării unei gândiri medicale analitice, esențiale în pregătirea studenților pentru practica clinică. Testele tip grilă și studiile de caz reprezentative ce încheie capitolele au scopul de a evalua însușirea semnificației investigațiilor aferente patologiei studiate precum și interpretarea modificărilor patologice ale acestora în vederea formulării diagnosticului paraclinic. Nu în ultimul rând, maniera de prezentare la laborator a informației sistematizate în acest îndreptar își dorește să stimuleze aspectul interactiv al comunicării cu studenții, în vederea corelării mecanismelor de producere ale maladiilor (prezentate la curs) cu modificările de laborator și paraclinice pe care acestea le induc (exemplificate prin studii de caz).

Sperăm că acest material didactic va fi apreciat drept util în formarea gândirii medicale și va reprezenta un ajutor considerabil studenților pe parcursul studiilor universitare.

Sincere mulțumiri tuturor celor care vor utiliza instrumentul de lucru pe care îl propunem, deschiși fiind oricăror sugestii care ar putea conduce la continua perfecționare a materialului și având convingerea că un teren științific devine cu adevărat fertil atunci când cititorii și autorii se angajează într-un dialog constructiv.

Autorii

CUPRINS

1. EXPLORAREA RĂSPUNSUL ORGANISMULUI LA STRES ȘI SINDROMUL EPUIZĂRII PROFESIONALE. MARKERII TUMORALI	9
2. EXPLORAREA REACȚIEI INFLAMATORII ȘI A RĂSPUNSULUI IMUN PATOLOGIC ..	21
3. EXPLORAREA SINDROMULUI FEBRIL ȘI A SINDROMULUI DUREROS.....	34
4. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI RESPIRATOR	45
5. EXPLORAREA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ . EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ARTERIALE PERIFERICE	56
6. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG) NORMALĂ- RAPEL FIZIOLOGIC. MODIFICĂRI ECG ÎN HIPERTROFIILE ATRIALE ȘI VENTRICULARE	66
7. ECG ÎN ISCHEMIA MIOCARDICĂ. ECG ÎN TULBURĂRILE DE CONDUCERE.....	77
8. ECG ÎN TULBURĂRILE DE RITM. ECG ÎN DEZECHILIBRELE ELECTROLITICE. MODIFICĂRI ECG INDUSE DE DIGITALĂ	87
9. TESTAREA CARDIOPULMONARĂ LA EFORT	97
10. BIOMARKERII SERICI ÎN AFECȚIUNILE CARDIOVASCULARE	107
11. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR FOSFO-CALCICE	118
12. EXPLORAREA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI ENDOCRINE.....	130
13. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR NUTRIȚIONALE	141
14. EXPLORAREA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI REUMATISMALE	151
15. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI ERITROCITARE	158
16. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE	169
17. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEMOSTAZEI	181

18. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ESOFAGULUI, STOMACULUI, INTESTINULUI ȘI ALE PANCREASULUI EXOCRIN	194
19. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEPATO-BILIARE	206
20. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR HIDRO-ELECTROLITICE	216
21. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE	226
22. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (I) – Testele SANGUINE. Explorarea DISFUNȚIEI GLOMERULARE ȘI TUBULARE	235
23. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (II) – Examenul URINII	245
24. EXPLORAREA DIABETULUI ZAHARAT. EXPLORAREA HIPOGLICEMIILOR	255
25. EXPLORAREA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI LIPIDIC	265
26. EXPLORAREA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC.....	274
27. STUDII DE CAZ (I)	283
28. STUDII DE CAZ (II)	293
RĂSPUNSURI TESTE	303
VALORI NORMALE (SELECȚIE).....	308
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	310

1. EXPLORAREA RĂSPUNSULUI ORGANISMULUI LA STRES ȘI SINDROMUL EPUIZĂRII PROFESIONALE. MARKERII TUMORALI

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Identifice și evalueze factorii de stres în cazul studenților la medicină cu ajutorul testului MSSQ.
2. Cunoască și interpreteze rezultatul testului MBI de evaluare a sindromului epuizării profesionale la medici.
3. Solicite și interpreteze semnificația clinică a nivelului crescut de markeri tumorali corespunzător profilului oncologic în cancerul mamar, ovarian și de prostată.

I. RĂSPUNSUL ORGANISMULUI LA STRESUL CRONIC

- **Definiție:** stres-ul reprezintă *reacția generală nespecifică* a organismului la acțiunea unor diverși factori, numiți *stresori*, determinată de activarea *sistemelor de control neuroendocrine și imunologice*.
- **Clasificare:**
 - După **originea factorilor stresori:**
 - stres endogen
 - stres exogen
 - După **natura factorilor stresori:**
 - stres somatic (indus de agenți fizici, chimici, biologici)
 - stres psihic (indus de factori psihologici, sociali și culturali)
 - După **durata perioadei de stres:**
 - stres acut
 - stres cronic (intermitent sau susținut)
 - După **consecințele asupra organismului:**
 - eustres (consecințe pozitive) – stresul acut ușor/moderat, de scurtă durată, în condiții controlabile
 - distres (consecințe negative) – stresul cronic, intens, susținut, în condiții necontrolabile

Evaluarea STRESULUI CRONIC în cazul studenților de medicină

- Numeroase studii au arătat că, în cazul studenților la medicină, stresul cronic, intens și susținut (distres) poate conduce la un nivel scăzut de stimă de sine, anxietate și depresie, dificultăți în rezolvarea conflictelor interpersonale, tulburări ale somnului, creșterea consumului de alcool și de droguri, cinism, scăderea atenției, reducerea concentrării, lipsa de onestitate academică, etc.
- Cel mai frecvent instrument utilizat pentru identificarea și evaluarea acestor efecte este **testul MSSQ** (*Medical Stressor Questionnaire*). Acesta măsoară factorii de stres repartizați pe **6 domenii:**
 - factori de stres academic
 - factori de stres intra- și interpersonal
 - factori de stres legat de procesul de predare – învățare
 - factori de stres social
 - factori de stres legați de alegeri și dorințe
 - factori de stres privind activitățile de grup

Testul Medical Stressor Questionnaire (MSSQ)

1. Completarea testului MSSQ:

Evaluarea nivelului de stres pentru fiecare din cele 40 de puncte cuprinse în secțiunea A și B se face după cum urmează:

0 – fără stres, 1 – stres ușor, 2 – stres moderat, 3 – stres mare, 4 – stres sever

Secțiunea A		I	II	III	IV	V	VI
1.	Teste/examinări						
2.	Discuția cu pacienții despre problemele personale*						
3.	Conflicte, neînțelegeri cu alți studenți						
4.	Sistemul de notare/cotare la examene						
5.	Abuz verbal sau fizic din partea altor studenți						
6.	Dorința părinților ca tu să urmezi medicina						
7.	Nevoia de a excela (așteptări de la sine)						
8.	Insuficiența materialului de studiu						
9.	Conflicte cu personalul universității						
10.	Volum mare de muncă						
11.	Participarea la discuțiile din cadrul cursurilor						
12.	Întârzierea în programul de lectură/învățare						
13.	Participarea la cursuri						
14.	Lipsa de îndrumare din partea profesorilor						
15.	Sentimentul de incompetență personală						
16.	Incertitudinea în ceea ce se așteaptă de la mine						
17.	Practică medicală insuficientă						
18.	Lipsa timpului pentru familie și prieteni						
19.	Competitivitate în raport cu colegii						
20.	Lipsa de calificare a profesorului în predare						
Punctaj total SECȚIUNEA A							

Secțiunea B		I	II	III	IV	V	VI
21.	Incapacitatea de a răspunde întrebărilor unui pacient*						
22.	Atribuirea de sarcini nepotrivite						
23.	Dificultăți în înțelegerea conținutului materiei						
24.	Confruntarea cu îmbolnăvirea sau moartea pacientului*						
25.	Primirea de note mici/proaste						
26.	Motivarea slabă în a învăța						
27.	Lipsa timpului pentru a revizui ceea ce s-a predat						
28.	Abuzul verbal sau fizic din partea profesorilor						
29.	Înteruperea lucrului/învățării de către alte persoane						
30.	Incapacitatea de a răspunde întrebărilor puse de profesor						
31.	Conflictele cu profesorii						
32.	Refuzul de a studia medicina						
33.	Cantitatea mare de materie care trebuie învățată						
34.	Nevoia de a excela (așteptări impuse de alte persoane)						
35.	Feedback insuficient din partea profesorilor						
36.	Modul/procesul de notare nejustificat						
37.	Lipsa de recunoaștere pentru munca depusă						
38.	Lucrul cu calculatorul						
39.	Abuz verbal sau fizic din partea personalului universității						
40.	Responsabilitățile familiale						
Punctaj total SECȚIUNEA B							

Observație!

- dacă nu sunteți încă în an clinic, răspundeți în funcție de cum credeți că ați aborda situația
- abuzul verbal este definit ca a vorbi insultător, aspru și pe nedrept despre cineva
- abuzul fizic este definit ca a trata vătămător, dăunător și ofensator o persoană

2. Calcularea SCORULUI MSSQ:

Etapa I	I	II	III	IV	V	VI
Total A						
Total B						
TOTAL						

Etapa II	I	II	III	IV	V	VI
TOTAL						
Împărțit la:	13	7	7	6	3	4
SCOR						

3. Interpretarea SCORULUI MSSQ:

SCOR MSSQ	0,00 - 1,00	1,01 – 2,00	2,01 - 3,00	3,01 - 4,00
Nivelul de STRES	UȘOR	MODERAT	RIDICAT	SEVER
I. Factori de stres academic	Indică faptul că nu îți provoacă stres sau chiar dacă cauzează este unul ușor.	Indică faptul că îți provoacă un stres rezonabil pe care reușești să îl gestionezi bine.	Indică faptul că îți provoacă mult stres. Emoțiile tale par să fie deranjate de stress. Activitățile tale de zi cu zi sunt ușor compromise din această cauză.	Indică faptul că îți provoacă foarte mult stres. Emoțiile tale sunt deranjate de stres. Activitățile tale de zi cu zi sunt în totalitate compromise din această cauză.
II. Factori de stres intrapersonali și interpersonal				
III. Factori de stres legați de procesul de predare – învățare				
IV. Factori de stres social				
V. Factori de stres legați de alegeri și dorințe				
VI. Factori de stres privind activitățile de grup				

II. SINDROMUL EPUIZĂRII PROFESIONALE

- **Sindromul epuizării profesionale (SEP)** sau *al oboselii cronice*, cunoscut în engleză sub denumirea de „the burnout syndrome” reprezintă **epuizarea fizică, emoțională și mentală cauzată de expunerea la stresul ocupațional cronic**. SEP este specific unor categorii profesionale, ex cea de: *medic, asistent medical, psiholog, profesor* și este determinat de o combinație de cauze legate de *locul de muncă, stilul de viață și tipul de personalitate*.

Evaluarea SINDROMULUI EPUIZĂRII PROFESIONALE la medici

- Cel mai utilizat instrument pentru identificarea riscului de SEP la medici este **Testul Maslach Burnout Inventory (MBI)**. Acesta cuprinde 22 de puncte ce explorează **3 domenii: epuizarea emoțională, depersonalizarea și realizările personale**. Aceste puncte apreciază o serie de trăiri sub aspectul frecvenței cu care medicul le experimentează, pe o scală de la 0 la 6 (0 însemnând *niciodată* și 6 *în fiecare zi*).

Testul Maslach Burnout Inventory (MBI)

Secțiunea A – Epuizarea EMOȚIONALĂ

Aspecte	Niciodată	De câteva ori pe an	O dată pe lună	De câteva ori pe lună	O dată pe săptămână	De câteva ori pe săptămână	În fiecare zi
	0	1	2	3	4	5	6
1. Mă simt epuizat emoțional de munca mea							
2. Lucrul cu oamenii toată ziua necesită un efort foarte mare							

12 | Explorarea răspunsului organismului la STRES. Markerii TUMORALI

3. Mă simt ca și cum munca mea mă dărâmă							
4. Mă simt frustrat de munca mea							
5. Simt ca muncesc prea mult la locul de muncă							
6. Mă stresează prea tare să lucrez în contact direct cu oamenii							
7. Mă simt ca și cum aș fi la capătul puterilor							
Punctaj SECȚIUNEA A							

• Interpretare – Secțiunea A:

- **Total ≤ 17:** nivel scăzut de epuizare
- **Total = 18 - 29:** nivel moderat de epuizare
- **Total ≥ 30:** nivel crescut de epuizare

Secțiunea B – DEPERSONALIZAREA

Aspecte	Niciodată	De câteva ori pe an	O dată pe lună	De câteva ori pe lună	O dată pe săptămână	De câteva ori pe săptămână	În fiecare zi
	0	1	2	3	4	5	6
1. Privesc anumiți pacienți impersonal, ca și cum ar fi obiecte							
2. Mă simt obosit când mă trezesc dimineața și trebuie să fac fața unei alte zi de muncă							
3. Am impresia că pacienții mei mă fac responsabil pentru unele dintre problemele lor							
4. La sfârșitul zilei de muncă am impresia că sunt la limita răbdării							
5. Nu îmi pasă de ceea ce se întâmplă cu unii dintre pacienții mei							
6. Am devenit mai insensibil/ă la oameni de când am început să lucrez							
7. Mi-e teamă că acest loc de muncă mă face să devin nepăsător/oare							
Punctaj SECȚIUNEA B							

• Interpretare – Secțiunea B:

- **Total ≤ 5:** nivel scăzut de epuizare
- **Total = 6-11:** nivel moderat de epuizare
- **Total ≥ 12:** nivel crescut de epuizare

Secțiunea C – REALIZĂRILE PERSONALE

Aspecte	Niciodată	De câteva ori pe an	O dată pe lună	De câteva ori pe lună	O dată pe săptămână	De câteva ori pe săptămână	În fiecare zi
	0	1	2	3	4	5	6
1. Simt că am realizat multe lucruri la locul de muncă							
2. Mă simt plin/ă de energie							
3. Înțeleg foarte ușor ceea ce simt pacienții mei							
4. Mă ocup foarte eficient de problemele pacienților mei							
5. Mă ocup cu calm de problemele emoționale din munca mea							
6. Prin munca mea simt că am o influență pozitivă asupra oamenilor							
7. Sunt capabil/ă în a crea o atmosferă relaxantă cu pacienții mei							
8. Mă simt odihnit după ce am fost aproape de pacienții mei							
Punctaj SECȚIUNEA C							

- **Interpretare – Secțiunea C:**

- **Total ≤ 33:** nivel crescut de epuizare
- **Total = 34 - 39:** nivel moderat de epuizare
- **Total ≥ 40:** nivel scăzut de epuizare

De reținut!

Un scor mare la primele două secțiuni și un scor mic la ultima secțiune indică prezența SEP. Testul MBI nu poate fi utilizat ca o tehnică științifică de diagnosticare, indiferent de rezultate. Obiectivul acestui test este de a te face conștient de faptul că oricine se poate afla în pragul unei oboseli cronice.

III. MARKERII TUMORALI

- **Definiție:** orice macromoleculă a cărei *prezență* sau *creștere a concentrației în organism* are legătură cu diagnosticul maladiei canceroase.
- **Caracteristici:**
 - markerii tumorali sunt produși de **celulele tumorale** sau de **celulele “non-tumorale”** ale gazdei stimulate de boala malignă
 - în cazul unui proces tumoral, nivelul markerului crește:
 - **în ser, urină sau alte lichide ale organismului** (markeri umorali)
 - **țesutul de origine** (markeri tisulari)
 - creșteri ale concentrației unor markeri tumorali pot fi întâlnite și în *afecțiuni benigne* (tumori benigne, procese inflamatorii cronice), motiv pentru care un rezultat

pozitiv trebuie **întotdeauna coroborat** cu **examenul clinic și morfopatologic (biopsia)**

- creșteri ale unui anumit marker tumoral pot fi întâlnite în **mai multe tipuri de cancer**
- nivelul seric al markerilor tumorali este influențat de numeroși factori: *numărul total de celule de origine, extinderea țesutului tumoral, rata de sinteză și de eliberare a markerilor tumorali, tipul “non-secretor” al tumorii (exprimă markerul dar nu îl eliberează), gradul de vascularizație al tumorii, etc.*
- **Clasificare:** după originea și structura biochimică se descriu mai multe clase de markeri tumorali (Tab.1.1).

Tabel 1.1. Principalele clase de MARKERI TUMORALI

Clasa	Markeri tumorali
1. Antigene oncofetale	AFP (alfa-fetoproteina) CEA (antigenul carcinoembrionar)
2. Antigene asociate tumorilor (CA)	CA125 CA19-9 CA15-3
3. Antigene de proliferare/diferențiere	HER-2/neu (oncoproteina) TPA (antigenul polipeptidic tisular) SCC (antigenul cancerului cu celule scuamoase) CYFRA 21-1 (cytokeratin 19 fragment)
4. Proteine tisulare tumorale	S-100 (proteina S-100) HE4 (proteina epididimală umană 4)
5. Enzime și izoenzime	PSA (antigenul specific prostatic) NSE (enolaza neuron specifică)
6. Hormoni și precursori produși ectopici	β -HCG (gonadotropina corionică umană) Calcitonina Tireoglobulina
7. Proteine produse ectopic	Proteina Bence – Jones

- **Criteriile unui un marker tumoral IDEAL:**

- specificitate tumorală crescută (nedetectabil în afecțiuni benigne sau la subiecți sănătoși)
- sensibilitate tumorală crescută (detectabil chiar și în prezența unui număr mic de celule tumorale)
- specificitate de organ
- o bună valoare predictivă pozitivă (prezența tumorii maligne la subiecții cu rezultate pozitive)
- o bună valoare predictivă negativă (absența tumorii maligne la subiecții cu rezultate negative)
- o bună corelație cu stadiul bolii și mărimea masei tumorale (stadializare)
- o bună valoare prognostică
- utilitate clinică în monitorizarea terapiei

- utilitate clinică în depistarea precoce a metastazelor și recidivelor
- accesibilitate printr-o metodă cost-eficientă

De reținut!

- Niciunul dintre markerii tumorali cunoscuți **NU îndeplinește criteriile unui marker ideal**. Din acest motiv, este indicată utilizarea **profilului oncologic**, respectiv a **determinărilor combinate de markeri** (Tab.1.2) care permit:
 - diagnosticul precoce
 - stadializarea clinică
 - monitorizarea tratamentului
 - detectarea precoce a recidivelor sau a metastazelor
 - stabilirea prognosticului bolii (Fig.1.1).

Tabel 1.2. Markerii tumorali utilizați în profilul oncologic al diferitelor tipuri de CANCERE.

Profil oncologic	Markeri de primă linie
Melanom malign	Proteina S 100
Neuroblastom	NSE
Cancer testicular	AFP, β – HCG
Cancer de căi biliare	CA 19-9, CEA
Cancer colorectal	CEA, CA 19-9
Cancer de col uterin	SCC, CEA
Cancer esofagian	CEA, SCC, CA 19-9
Cancer gastric	CA 72-4, CEA, CA 19-9

Cancer hepatic	AFP, CEA
Cancer ovarian	CA 125, HE4, AFP, CEA
Cancer tiroidian	Calcitonina, CEA, Tireoglobulina
Cancer mamar	CA 15-3, CEA, HER-2/neu
Cancer pancreatic	CEA, CA 19-9
Cancer de prostată	PSA total, PSA liber
Cancer pulmonar	NSE, SCC, CEA, CYFRA 21-1

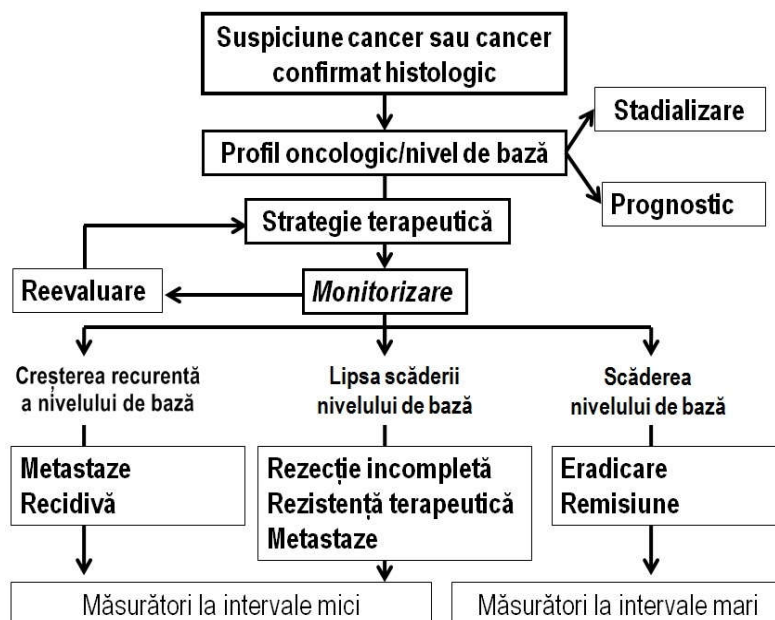


Figura 1.1. Algoritm de UTILIZARE CLINICĂ a markerilor tumorali.

• **Indicații și utilitate CLINICĂ:**

– **Test SCREENING** – este testul care asigură depistarea precoce a tumorilor maligne în grupurile cu risc crescut la *pacienții asimptomatici, dar cu istoric de afecțiune malignă în familie*. În general, markerii tumorali NU sunt potriviți pentru screening-ul pacienților, dar **fac excepție**:

- **PSA** pentru *cancerul de prostată*
- **calcitonina** pentru *cancerul tiroidian*

– **Diagnostic PRECOCE** – presupune depistarea precoce a tumorilor maligne în grupurile cu risc crescut la *pacienții simptomatici și cu probabilitate mare de afectare malignă*. În general, markerii tumorali NU sunt potriviți pentru diagnosticul precoce, dar **fac excepție**:

- **AFP la pacienți cu ciroză hepatică**, pentru depistarea *cancerului hepatic* (împreună cu investigații imagistice)
- **AFP și β-HCG la pacienții cu tumoră gonadală**, pentru depistarea *cancerului ovarian sau testicular cu celulele*

germinale (împreună cu investigații imagistice)

- **PSA la pacienții > 50 ani cu adenom de prostată, împreună cu tușeul rectal și ecografia transrectală**, pentru depistarea *cancerului de prostată*
- **CA125 și HE4 (Scorul ROMA) la pacientele cu masă tumorală pelvină, împreună cu tușeul vaginal și ecografia transvaginală**, pentru depistarea *cancerului ovarian cu celule epiteliale*

– **Stadializare și prognostic** – în general, concentrația foarte mare preterapeutică a markerilor tumorali ("*nivel bazal*") tinde să se asocieze cu stadii avansate ale neoplaziei (metastazare) și în consecință, cu un prognostic rezervat. În schimb, scăderea postterapeutică a concentrației markerilor tumorali semnifică eradicarea, remisiunea tumorii și în consecință, cu un prognostic bun.

- **Monitorizarea răspunsului la tratament** – este cea mai **importantă utilitate clinică** a markerilor tumorali. Normalizarea postterapeutică a nivelului de bază semnifică *eradicarea/remisiunea tumorii*, iar lipsa/scăderea prea mică a nivelului de bază semnifică:
 - rezecție tumorală incompletă
 - rezistență la chimio- sau radioterapie
 - existența metastazelor (preterapeutic)
- **Detectia precoce a metastazării și recurenței tumorale**
 - determinarea markerilor tumorali este o **formă importantă, neinvazivă, de monitorizare postterapeutică**
 - creșterea recurentă (după o prealabilă normalizare) a concentrația markerilor tumorali este foarte sugestivă pentru **metastazare/recidivă**.

A. Profilul oncologic în CANCERUL MAMAR

Tabel 1.3. Markeri tumorali principali în CANCERUL MAMAR.

Marker	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectarea metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
CA15-3	-	-	+	+	+	-
Her-2/neu	-	-	+	+	+	+

De reținut!

- NU se recomandă utilizarea CA15-3 pentru screening!
- Diagnosticul de cancer mamar este **format pe baza mamografiei și este confirmat prin biopsie!**

B. Profilul oncologic în CANCERUL OVARIAN

Tabel 1.4. Markeri tumorali principali în cancerul OVARIAN.

Marker	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectarea metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
• Cancer epitelial						
CA125		+	+	+	+	+
HE4		+		-	-	-
CEA		-	+	-	+	+
• Cancer cu celule germinale						
AFP		+	+	-	-	-
β-HCG						
CEA		-	+	-	+	+

De reținut!

- NU se recomandă utilizarea CA125 pentru screening!
- Diagnosticul este **format pe baza ecografiei transvaginale și este confirmat prin biopsie!**
- Determinarea combinată **CA125 + HE4** se utilizează pentru calcularea **scorului ROMA** (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) (Tab.1.5) care permite stratificarea riscului de cancer ovarian epitelial la femeile cu masă tumorală pelvină identificată la tușeul vaginal și ecografie transvaginală.

Tabel 1.5. Interpretarea scorului ROMA la femeile cu TUMORĂ PELVINĂ

Perioadă	Risc CRESCUT	Risc SCĂZUT
Premenopauză	Scor ≥ 11,4%	Scor < 11,4%
Postmenopauză	Scor ≥ 29,9%	Scor < 29,9%

C. Profilul oncologic în CANCERUL DE PROSTATĂ

Tabel 1.6. Markeri tumorali principali în cancerul de PROSTATĂ

Marker	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectarea metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
PSA total	+	+	+	+	+	+

De reținut!

- **PSA total cuprinde:** fracțiunea fixată pe α 1-antichimotripsină (PSA-ACT) și fracțiunea liberă (free-PSA)
- **PSA total:**
 - se determină la **bărbați > 50 de ani** doar combinat cu tușeul rectal și ecografia transrectală
 - se interpretează conform Tab.1.7:

Tabel 1.7. Interpretarea valorilor PSA total

Vârstă	Valoare NORMALĂ	Nivel de risc	Valoare PSA
< 40 ani	$\leq 1,4$ ng/mL	Scăzut	≤ 10 ng/mL
40-50 ani	≤ 2 ng/mL	Intermediar	11-20 ng/mL
50-60 ani	$\leq 3,1$ ng/mL	Ridicat	> 20 ng/mL
60-70 ani	$\leq 4,1$ ng/mL		
> 70 ani	$\leq 4,4$ ng/mL		

- **PSA liber:**
 - se determină **din același ser** cu PSA total dacă **PSA total = 4-10 ng/mL la determinări repetate și o primă biopsia prostatică negativă** pentru cancerul de prostată
 - se interpretează sub forma **raportului PSA liber/PSA total** (Tab.1.8)

Tabel 1.8. Interpretarea valorilor raportului PSA liber x 100/PSA total

PSA total	Raport NORMAL	Interpretare
2-4 ng/mL	$> 10\%$	Un raport PSA liber/PSA total $< 25\%$ impune o a doua biopsie prostatică!
4-10 ng/mL	$> 25\%$	

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următoarele afirmații referitoare la markerii tumorali este corectă?**

- A. Sunt produși exclusivi ai celulelor tumorale
- B. Au specificitate tumorală crescută
- C. Au sensibilitate tumorală crescută
- D. Au o bună valoare predictivă
- E. Au utilitate clinică în determinări combinate

***2. Care dintre următorii markeri tumorali poate fi utilizat ca test screening?**

- A. AFP
- B. PSA
- C. CA125
- D. HE4
- E. CA15-3

***3. Care dintre următorii markeri tumorali poate fi utilizat pentru diagnosticul precoce al cancerului hepatic la pacienții cu ciroză?**

- A. CA19-9
- B. CEA
- C. AFP
- D. CA125
- E. Proteina S100

***4. Care este cea mai importantă utilitate clinică a markerilor tumorali?**

- A. Test screening
- B. Diagnostic precoce
- C. Stadializare clinică
- D. Monitorizarea tratamentului
- E. Stabilirea prognosticului

***5. Care dintre următoarele determinări combinate de markeri tumorali are utilitate clinică în diagnosticul precoce al cancerului ovarian epitelial?**

- A. CA15-3 + CEA
- B. CA125 + HE4
- C. PSA total + PSA liber
- D. AFP + β - HCG
- E. AFP + CEA

6. Care dintre următoarele afirmații sunt caracteristici ale markerilor tumorali?

- A. Pot fi determinați în ser și urină
- B. Pot fi determinați în țesuturile de origine
- C. Sunt utili în clinică doar în combinație cu rezultatul biopsiei
- D. Îndeplinesc toate criteriile unui marker ideal
- E. Majoritatea pot fi utilizați ca test screening

7. Care dintre următorii markeri tumorali sunt antigene oncofetale?

- A. PSA
- B. β - HCG
- C. AFP
- D. CA125
- E. CEA

8. Care dintre următorii markeri tumorali fac parte din profilul oncologic al cancerului mamar?

- A. CA19-9
- B. AFP
- C. CA15-3
- D. CA125
- E. Her-2/neu

9. Ce semnificație clinică are lipsa/scăderea prea mică a nivelului de bază a markerilor tumorali după intervenția terapeutică?

- A. Existența metastazelor (preterapeutic)
- B. Apariția de metastaze (postterapeutic)
- C. Rezeecție tumorală incompletă
- D. Recidivă (postterapeutic)
- E. Rezistență la tratament

10. Care dintre următoarele afirmații referitoare la PSA liber sunt corecte?

- A. Se determină obligatoriu la toți pacienții diagnosticați cu adenom de prostată
- B. Se utilizează ca test screening în depistarea cancerului de prostată
- C. Se determină din același ser cu PSA total
- D. Se interpretează ca raport PSA liber/PSA total
- E. Se determină în urină

NOTE

2. EXPLORAREA REACȚIEI INFLAMATORII ȘI A RĂSPUNSULUI IMUN PATOLOGIC

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite testele care explorează reacția inflamatorie în funcție de valoarea lor clinică.
2. Interpreteze testele generale de inflamație.
3. Solicite și interpreteze principalele teste de explorare a reacțiilor de hipersensibilitate.
4. Utilizeze algoritmul diagnosticului de laborator al reacției anafilactice.
5. Solicite și interpreteze principalele teste necesare pentru diagnosticul de laborator al lupusului eritematos sistemic și al artritei reumatoide.

I. EXPLORAREA REACȚIEI INFLAMATORII

- **Definiție:** reacția inflamatorie reprezintă răspunsul țesuturilor vii, adiacente unei zone de leziune indusă de către factori: fizici, mecanici, chimici, infecțioși sau imunologici.
- **Clasificare:**
 - **Inflamația ACUTĂ** – se întâlnește în procesele infecțioase și necrozele tisulare (ex, infecții, arsuri, infarct miocardic acut, post-traumatic, post-chirurgical)
 - **Inflamația CRONICĂ** – se întâlnește în bolile reumatismale cronice, afecțiunile degenerative și metabolice, bolile autoimune, boala neoplazică, ateroscleroză
- **Metode de EXPLORARE:**
 - procesele inflamatorii induc, indiferent de etiologie, o serie de modificări sistемice cunoscute generic sub numele de „**reacție de fază acută**” și care se traduc prin modificări ale **testelor generale de inflamație:**
 - Leucograma: numărul total de leucocite și formula leucocitară
 - Viteza de sedimentare a hematiilor
 - Proteinele de fază acută
 - Electroforeza proteinelor plasmaticе

A. LEUCOGRAMA

1. Numărul total de LEUCOCITE

- **Principiu:** leucocitele sunt numărate de un analizor automat prin *citometrie în flux cu fluorescență* (hematiile sunt lizate, iar leucocitele sunt colorate cu o substanță fluorescentă cu afinitate pentru acizii nucleici).

- **Valori NORMALE:**

- adulți: 4.500 – 10.000/mm³ (4,3-10 x 10³/μl)
- copii: 9.000 – 12.000/mm³ (9-12 x 10³/μL)

- **Variații PATOLOGICE:** în reacția de fază acută apare **leucocitoza**.

2. Formula LEUCOCITARĂ

- **Principiu:** citometria în flux cu fluorescență, separă tipurile de leucocite din sângele periferic în funcție de *complexitatea internă a celulelor și conținutul de acizi nucleici*.
- **Valori NORMALE:**
 - *la adulți:*
 - Neutrofile (NE) = 50-70%
 - Eozinofile (EO) = 1-4%
 - Bazofile (BA) = 0-1%
 - Limfocite (LY) = 20-40%
 - Monocite (MO) = 3-11%
 - *la copii:* raportul neutrofile/limfocite este **inversat**
- **Variații PATOLOGICE:** leucocitoza este însoțită de:
 - *neutrofilie* – în infecțiile **bacteriene**
 - *eozinofilie* – în infecțiile **parazitare** și reacțiile **alergice**
 - *limfocitoză* – în infecțiile **virale** și **TBC**

B. Viteza de sedimentare a HEMATIILOR

- **Definiție:** viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) dintr-o probă de sânge venos recoltat pe anticoagulant, sub acțiunea forței gravitaționale în decurs de 1 oră (înălțimea coloanei de plasmă separată de hematii la finele unei ore).

- **Factorii DETERMINANȚI:**

- creșterea reactanților de fază acută (proteina C reactivă, globulinele) în **inflamația acută și cronică** care sunt molecule asimetrice ce favorizează sedimentarea hematiilor sub formă de fișicuri
- numărul de hematii – scăderea masei eritrocitare în **anemii** accelerează sedimentarea hematiilor
- concentrația de fibrinogen – creșterea fibrinogenului în **inflamația cronică** favorizează sedimentarea hematiilor prin reducerea respingerii electrostatice

- **Valori NORMALE:**

- copii: 0-10 mm/h
- adulți < 50 de ani:
 - 3-15 mm/h la sexul M
 - 7-20 mm/h la sexul F
- adulți > 50 de ani:
 - 3-20 mm/h la sexul M
 - 7-30 mm/h la sexul F

- **Variații PATOLOGICE:**

- VSH crește la **24 de ore** de la **debutul inflamației acute** și scade în **4-6 zile** după dispariția acesteia
- se menține crescut în **inflamația cronică**

- **Valoare CLINICĂ:**

- **test screening nespecific** de identificare a unei reacții inflamatorii, sensibil în **infecțiile bacteriene și bolile autoimune**
- **cel mai utilizat test inflamator nespecific în monitorizarea terapiei antiinflamatorii din afecțiunile reumatismale cronice și bolile autoimune** (ex, lupus eritematos sistemic, LES), atunci când nivelul **proteinei C reactive este normal sau doar ușor crescut**.

De reținut!

- VSH-ul crește cu vârsta, în timpul **menstruației** și în **ultimul trimestru de sarcină**
- VSH-ul crescut trebuie **întotdeauna** investigat
- VSH-ul normal **NU exclude** o boală organică non-inflamatorie, o disfuncție de organ sau o neoplazie

C. Proteinele de FAZĂ ACUTĂ

- **Definiție:** totalitatea proteinelor a căror concentrație plasmatică **crește** după 8-12 ore

de la debutul unei inflamații, secundar stimulării sintezei hepatice de proteine sub acțiunea *citokinelor proinflamatorii* - în special, a **IL-6**.

- **Clasificare:**

- *factorii coagulării:* fibrinogenul
- *inhibitori ai proteazelor:* α_1 -antitripsina, α_2 -macroglobulina
- *proteine transportoare:* haptoglobina, ceruloplasmina, feritina
- *complementul seric:* fracțiunea C3
- *alte proteine:* proteina C reactivă, amiloidul seric A

De reținut!

Principali markeri ai reacției de fază acută sunt **proteina C reactivă, fibrinogenul și amiloidul seric A:**

- în **inflamația acută** – creșterea concentrației proteinelor de fază acută este **mare și corelată** cu severitatea răspunsului inflamator
- în afecțiunile inflamatorii **cronice** – creșterea concentrației proteinelor de fază acută este mai **mică și NU poate fi corelată** cu severitatea răspunsului inflamator

Proteina C reactivă, fibrinogenul și amiloidul seric A sunt markeri ai inflamației cronice din **boala aterosclerotică**.

Cei mai importanți reactanți de fază acută, care pot fi dozați în majoritatea laboratoarelor, sunt **proteina C reactivă și fibrinogenul**.

1. Proteina C reactivă (PCR)

- **Definiție:** proteină de fază acută (descoperită în 1930 pe baza capacității ei de a precipita **polizaharidul C** din peretele pneumococului), sintetizată de hepatocite ca răspuns la **infecții** (bacterii, fungi), **inflamații acute** și **leziuni tisulare** (infarct miocardic, pancreatită acută, traumatisme), respectiv **inflamații cronice** (boli autoimune, reumatismale, neoplazii).

- **Rol:**

- se atașează la suprafațe celulelor moarte și a unor bacterii, având rol de **opsonizare** (favorizarea fagocitozei) și de **activare a complementului** pe calea clasică
- participă la clearance-ul detritusurilor celulare și a particulelor de LDL de la nivelul **plăcii aterosclerotice**

- stimulează producția citokinelor proinflamatorii de către macrofage
- **Valori NORMALE:**
 - PCR < 5 mg/L
- **Variații PATOLOGICE:**
 - În infecțiile bacteriene acute:
 - concentrația PCR crește rapid, după 4-6 ore, la valori > 100 mg/L și scade în câteva zile odată cu rezoluția infecției bacteriene (Fig.2.1)
 - concentrațiile măsurate în dinamică sunt utile pentru monitorizarea răspunsului la tratamentul antimicrobian
 - În bolile inflamatorii cronice și cancere:
 - concentrația PCR este moderată, între 10-100 mg/L
 - PCR este utilă în monitorizarea evoluției reumatismelor inflamatorii
 - În intervenții chirurgicale: PCR este marker de monitorizare postoperatorie:
 - în cazurile necomplicate – nivelul PCR atinge un maxim în primele 48-72 de ore postoperator și revine la normal până în ziua a 7-a postoperator
 - în cazul complicațiilor postoperatorii (ex, inflamații sau stare septică) – nivelul PCR rămâne crescut postoperator

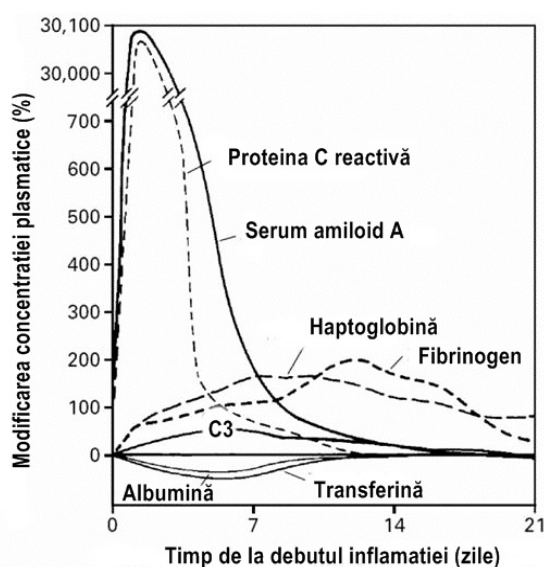


Figura 2.1. Dinamica REACTANȚILOR DE FAZĂ ACUTĂ
(Modificat după <http://www.bhlinc.com>)

- **Valoare CLINICĂ:**
 - este o proteină de fază acută mai sensibilă și cu utilitate practică mai mare decât VSH-ul deoarece concentrația sa crește precoce și NU este afectată de nivelul de estrogeni (sarcină, anticoncepționale), modificările formei, mărimii sau numărului de eritrocite și respectiv, hipergamaglobulinemie
 - NU crește în infecțiile virale (nivelul PCR este normal până în momentul suprainfecției bacteriene)
 - nivelul PCR este un bun indicator al severității pancreatitei acute în primele 48 h de la debut
 - nivelul PCR este un bun marker predictiv pentru sechelele neurologice la pacienții cu meningită bacteriană

Observație!

Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (high-sensitive C reactive protein, hs-CRP) este un test care poate detecta concentrații mici de PCR. Acest test este mai sensibil decât testul standard de detectare a PCR, iar valoarea sa este considerată un marker al riscului cardiovascular în următorii 10 ani.

2. Fibrinogenul

- **Definiție:** glicoproteină sintetizată în ficat și transformată în fibrină în cursul procesului de coagulare.
- **Valori NORMALE:** 200-400 mg/dL
- **Valoare CLINICĂ:**

- concentrația fibrinogenului **crește de 2-3 ori** peste valoarea normală **în primele 24-48 ore de la debutul inflamației acute**
- se menține timp îndelungat la valori crescute în **procesele inflamatorii cronice**
- valori persistente crescute ale fibrinogenului constituie un **factor de risc independent** pentru dezvoltarea bolii aterosclerotice și apariția evenimentelor cardio-vasculare acute

D. Electroforeza PROTEINELOR SERICE

- **Principiu:** în prezența unui proces inflamator ficatul produce cantități crescute de proteine care migrează electroforetic cu fracțiunea **α - și γ -globulinelor** și care, împreună cu scăderea producției de **albumine** determină scăderea raportului *albumine/globuline* (disproteinemie).

- **Valori NORMALE:**
 - albumine: 50-60%
 - α_1 -globuline: 3-6%
 - α_2 -globuline: 7-10%
 - β -globuline: 11-14%
 - γ -globuline: 15-23%
- **Variații PATOLOGICE:**
 - **Disproteinemia din inflamația ACUTĂ** este definită prin:
 - scăderea *albuminelor*
 - creșterea α_1 -globulinelor și α_2 -globulinelor (creșterea sintezei proteinelor de fază acută)
 - **Disproteinemia din inflamația CRONICĂ** este definită prin:
 - scăderea *albuminelor*
 - creșterea α_1 -globulinelor și α_2 -globulinelor (creșterea sintezei proteinelor de fază acută)
 - creșterea γ -globulinelor (producția crescută de imunoglobuline)

II. EXPLORAREA RĂSPUNSULUI IMUN PATOLOGIC

- **Definiție:** alterarea răspunsului imun caracterizată prin:
 - *creșterea excesivă a intensității și/sau duratei mecanismelor* implicate în apărarea specifică a organismului față de antigeni străini în cazul **reacțiilor de hipersensibilitate**
 - *orientarea răspunsului imun împotriva unor antigene proprii („self”)* în cazul **bolilor autoimune**

A. EXPLORAREA REACȚIILOR DE HIPERSENSIBILITATE (HS)

- **Clasificare:** după mecanismul de producere a leziunilor tisulare au fost descrise **4 tipuri de reacții de hipersensibilitate** (clasificarea Gell & Coombs, 1963):
 - **Tipul I:** HS de tip imediat sau reacția anafilactică
 - **Tipul II:** HS mediată de anticorpi sau reacția citotoxică
 - **Tipul III:** HS mediată de complexe imune
 - **Tipul IV:** HS de tip întârziat sau reacția mediată celular

- **Caracteristici:**
 - primele 3 tipuri aparțin de **HS de tip imediat** se declanșează în *minute-ore* după expunerea la antigenul sensibilizant și sunt mediate de *imunitatea umorală*
 - cel de-al 4-lea tip este cunoscut sub numele de **HS de tip întârziat** – se declanșează după o perioadă de latență de 48-72 ore de la expunerea la antigenul sensibilizant și este mediată de *imunitatea celulară*

1. HS de tip I: Reacția ANAFILACTICĂ

- **Caracteristici:** este *mediată* de anticorpi (Ac) din clasa **IgE** (numiți și reagine) ca răspuns la acțiunea unor antigeni (Ag) numiți **alergenii**, care pot fi introduși în organism pe **4 căi**:
 - **inhalatorie:** polen, praf de casă (conține acarieni), mușegai, produse animale (păr, pene, salivă, urină), substanțe chimice (spray-uri de cameră, bețișoare parfumate)
 - **digestivă:** ouă, lapte, alune/arahide, migdale, crustacee și fructe de mare, piersici, căpșuni, medicamente (antibiotice)
 - **injectabilă:** înțepături de insecte, medicamente

- **dermică:** substanțe chimice (cosmetice), produse animale
- **Forme CLINICE:** în funcție de locul desfășurării reacției alergice distingem **2 forme:**
 - **Reacție la NIVEL TISULAR:**
 - Rinita alergică
 - Astmul bronșic alergic sau extrinsec
 - Dermatita atopică (eczema atopică)
 - Urticaria
 - Gastro-enterita alergică
 - **Reacție la NIVEL VASCULAR:**
 - Angioedemul – edem subcutanat (palpebral, la nivelul buzelor, etc.)
 - Șocul anafilactic – colaps vascular, deces prin edem glotic cu asfixie (este o urgență medicală)

• **Teste de EVALUARE** (Fig.2.2):

a) Teste MULTIALERGENICE (testul Phadiatop și Phadiatop Infant)

- **Definiție:** tehnică de dozare a IgE serice îndreptate împotriva unui amestec echilibrat de alergeni (inhalatori și alimentari) relevanți pentru vârsta pacientului
- **Valoare CLINICĂ:** test **screening** pentru diagnosticul **atopiei** (predispoziția organismului pentru declanșarea reacției anafilactice) :

- un rezultat *pozitiv* indică **prezența atopiei** și impune efectuarea testelor cutanate și determinarea IgE specifice la *alergeni obișnuiți* (alergia tipică)
- un rezultat *negativ* indică faptul că simptomele clinice **NU** se datorează cel mai probabil alergiei **sau** sunt produse de *alergeni neobișnuiți* (alergia atipică)

b) Dozarea IgE TOTALE din ser

- **Valori NORMALE:** < 100 U/ml
- **Valoare CLINICĂ:**
 - un nivel al IgE total > **150 UI/ml** este semnificativ pentru **prezența atopiei**

c) Determinarea IgE SPECIFICE în ser

- **Valoare NORMALĂ:** Ig E specific < 0,35 UI/ml
- **Valoare CLINICĂ:**
 - identificarea **alergenului responsabil de hipersensibilitate** în cazul pacienților cu *reacții anafilactice, angioedem, astm sau dermatită*
 - prezența în primul an de viață de IgE specifice față de *alergeni alimentari* se asociază cu un risc crescut de sensibilizare față alergeni inhalatori și dezvoltarea unei boli alergice în copilărie (7-10 ani)

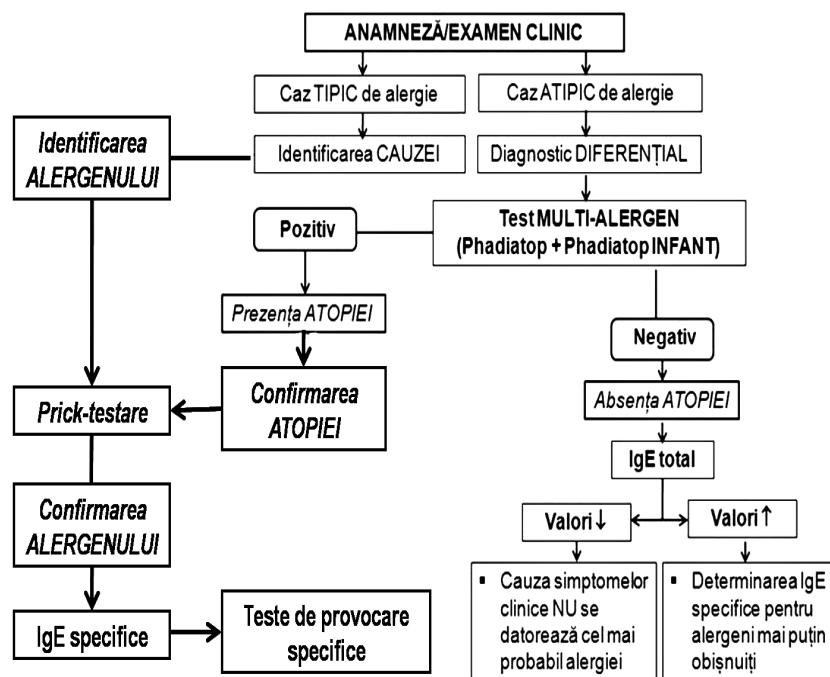


Figura 2.2. Algoritmul diagnosticului de laborator al reacției de HS de tip I.

d) Teste cutanate de tip înțepătură (Prick-tests)

- **Definiție:** teste care evidențiază prezența IgE specifice la nivelul **mastocitelor cutanate** prin expunerea acestora la alergenul suspectat.
 - **Principiu:** alergenul este introdus în **epiderm**, la nivelul feței interne a antebrațului, prin înțeparea pielii cu un ac foarte fin pe care există o picătură din soluția de alergen diluată
 - **Interpretare:** testul este pozitiv dacă **după 15 min** la locul înțepăturii apare o **papulă** a cărei diametru este **> 3 mm** (se poate adăuga o **reacție tardivă la 6 ore** caracterizată printr-un *eritem, indurație, edem la locul injectării*)
- Valoare CLINICĂ:**
- confirmarea **atopiei** și **identificarea alergenului** responsabil de reacția anafilactică
 - pentru majoritatea alergenilor există o bună corelație între diametrul papulei și nivelul IgE specifice din ser

e) Testele de provocare specifice (nazal, bronșic, conjunctival)

- **Definiție:** teste care evidențiază prezența IgE specifice la nivelul **mastocitelor din mucoase** prin expunerea acestora la alergenul suspectat.
- **Valoarea CLINICĂ:** testele sunt utile în cazul suspiciunii de *alergie profesională*

2. HS tip II: Reacția citotoxică

- **Caracteristică:** presupune formarea de anticorpi din clasa **IgG** sau **IgM** orientați împotriva unor antigene de pe membrana celulelor țintă.

- **Forme CLINICE:**
 - eritoblastoza fetală
 - accidente transfuzionale
 - anemii hemolitice
 - anemia pernicioasă
 - miastenia gravis
- **Teste de EVALUARE:**

a) Testul Coombs

- **Definiție:** test care demonstrează prezența anticorpilor eritrocitari fixați pe eritrocite sau liberi în ser.
- **Testul Coombs DIRECT**
 - **Principiu:** contactul eritrocitelor pacientului cu serului antiglobulinic determină aglutinarea eritrocitelor dacă pe acestea sunt fixați Ac antieritrocitari existenți în serul pacientului (Fig.2.3. stânga)
 - **Valoare CLINICĂ:** diagnosticul pozitiv al anemiilor imunohemolitice.
- **Testul Coombs INDIRECT**
 - **Principiu:** după incubarea eritrocitelor cu serul pacientului, Ac antieritocitari care s-au fixat pe eritrocite determină aglutinarea acestora la contactul cu serul antiglobulinic (Fig.2.3 dreapta)
 - **Valoare CLINICĂ:** evidențierea Ac anti-Rh la gravidele Rh(-) cu sarcină Rh(+) responsabili de eritoblastoza fetală.

b) Determinarea auto-Ac

- **Valoare CLINICĂ:** diagnosticul bolilor autoimune (vezi diagnosticul lupusului eritematos sistemic și al artritei reumatoide).

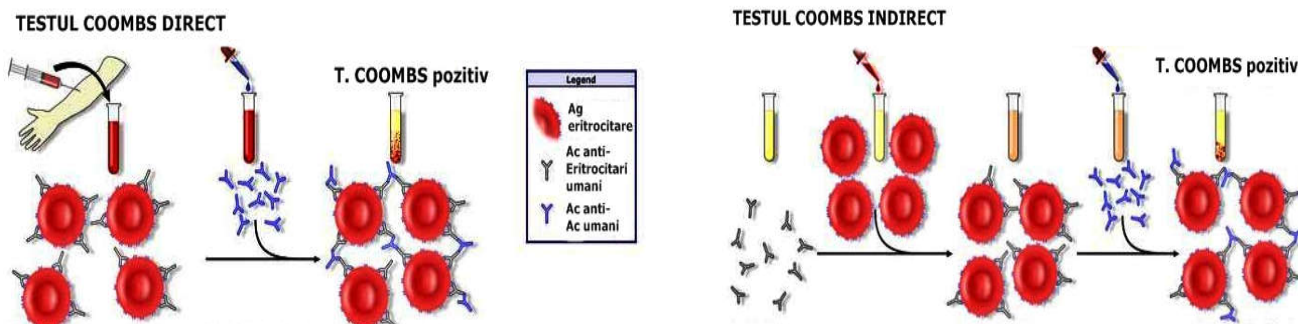


Figura 2.3. Testul Coombs direct (stânga) și indirect (dreapta)
(Modificat după http://en.wikipedia.org/wiki/Coombs_test)

3. HS tip III: Reacția mediată prin complexe imune

- **Caracteristică:** leziunile tisulare se produc ca urmare a **formării și depozitării de complexe imune** (CI) la nivelul membranelor bazale *vasculară, glomerulară, sinovială*.
- **Forme CLINICE:**
 - **Reacție SISTEMICĂ:** depozitarea CI afectează unul sau mai multe țesuturi sau organe (ex, glomerulonefrita poststreptococică, anemia și trombocitopenia imună indusă medicamentos, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, etc.)
 - **Reacție LOCALĂ:** formarea și depozitarea CI are loc la nivelul locului de pătrundere a Ag (ex, alveolita alergică extrinsecă)
- **Teste de EVALUARE:**
 - **Determinarea CI circulante**
 - **Detectarea complexelor Ag-Ac tisulare**

4. HS de tip IV: Reacția mediată celular

- **Caracteristică:** reacția este declanșată la **48-72 ore** de la contactul cu un Ag și presupune distrugerea de către **macrofage** a „*celulei țintă*” purtătoare de Ag.
- **Forme CLINICE:**
 - Tuberculoza (leziunea caracteristică – *granulomul tuberculos*)
 - Dermatita de contact – indusă de : *rășini de plante* (iederă, stejar, etc.), *parafenilendiamin* (vopsele de păr, prelucrarea pielii), *compuşii de nichel* (bijuterii), *parabeni* (conservanți din produse cosmetice), *etilendiamina* (conservant din cremele pentru piele și din soluțiile oftalmice), *formaldehida* (coloranți pentru imprimeuri textile, etc.), *antibiotice* (bacitracină, neomicină), etc.
- **Teste de EVALUARE:**

a) Intradermoreacția (IDR) la tuberculină PPD sau testul Mantoux

- **Principiu:** injectarea intradermică a 5 UI de tuberculină sau PPD (*"Purified Protein Derivative"*) pe fața anterioară a antebrațului determină, după **48-72 de ore** de la

administrare, apariția la locul injectării a unei **papule indurate** și posibil, a unor *vezicule*.

- **Interpretare:**
 - **Testul este negativ pentru infecția tuberculoasă** dacă diametrul papulei este **< 2 mm, fără vezicule**
 - **Testul este pozitiv** și semnifică **infecția tuberculoasă ACTIVĂ** (subiectul este bolnav și contagios) dacă **diametrul papulei** este:
 - **≥ 15 mm** la o persoană sănătoasă, cu un sistem imunitar normal
 - **≥ 10 mm** la pacienți cu boli inflamatorii cronice sau la persoane care au avut contact direct cu o persoană cu infecție TBC activă
 - **≥ 5 mm** la pacienții imuno-compromiși
 - **Se consideră VIRAJ RECENT al IDR:**
 - creșterea diametrului papulei cu **≥ 5 mm**, între **2 teste realizate la interval de 3 luni**, la un **pacient asimptomatic**, semnificând **infecția tuberculoasă LATENTĂ** (subiectul nu este bolnav și nu este contagios)
 - IDR care **devine negativ**, la pacienții cunoscuți cu test pozitiv anterior, semnificând **deficiența secundară a imunității celulare**

b) Testele de CONTACT (Patch-test)

- **Principiu:** reproducerea în miniatură a reacției HS de tip IV față de o varietate largă de antigene de contact, după aplicarea acestora pe pielea intactă a persoanelor suspecte de dermatită de contact. Alergenii suspecți („*Trusa standard europeană de alergeni*”) sunt plasați pe suprafața pielii cu ajutorul **plasturelui Finn** care este îndepărtat după 48 ore.
- **Interpretare:**
 - negativă (nici o reacție)
 - echivocă/iritativă (doar eritem)
 - pozitivă (eritem și vezicule)
 - intens pozitivă (eritem cu vezicule și edem)
- **Valoare CLINICĂ:**
 - reprezintă *"standardul de aur"* în identificarea antigenilor de contact
 - permite diagnosticul diferențial al dermatitei de contact prin reexaminare după alte 48 ore:

- dispariția manifestărilor semnifică *dermatita inflamatorie/iritativă*
- persistența manifestărilor semnifică *dermatita de contact propriu-zisă*

B. DIAGNOSTICUL BOLILOR AUTOIMUNE

- **Definiție:** bolile autoimune sunt boli determinate de scăderea toleranței față de antigenele „self” cu declanșarea unor procese de autoagresiune imunologică cu producere de Auto-Ac.
- **Clasificare:**
 - **Boli SISTEMICE:** reacția imună este orientată împotriva unor determinați antigenici de la nivelul **mai multor organe** în:
 - lupusul eritematos sistemic (LES)
 - artrita reumatoidă (AR)
 - sclerodermie
 - **Boli cu SPECIFICITATE DE ORGAN:** reacția imună este orientată împotriva unor determinați antigenici aparținând **unui singur organ**
 - *endocrinopatii:* boala Graves-Basedow, tiroidita autoimună Hashimoto, boala Addison, DZ tip 1
 - *anemii:* pernicioasă, hemolitică
 - *miopatii:* miastenia gravis
 - *nefropatii:* sindromul Goodpasture
 - *boli digestive:* ciroza biliară primitivă

1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

- **Definiție:** prototipul de boală autoimună, caracterizată afectare multiorgan și prezența auto-Ac direcționați împotriva **Ag nucleare** (formă clinică a unei reacții de HS de tip III)
- **Caracteristici:**
 - mai frecventă la femei, cu vârsta între 15-45 de ani
 - declanșată de „*factori trigger*”: expunere la soare, administrarea de medicamente (ex, procainamida responsabilă de sindromul lupoid)
- **Criterii de DIAGNOSTIC:** conform criteriilor **ACR** (*American College of Rheumatology*) din **1997**, pacientul prezintă LES dacă sunt **prezente 4 din următoarele 11 criterii:**

- *Rash malar* (eritem facial fix, plat sau în relief, pe suprafețele malare, respectând șanțul nazo-labial)
 - *Lupus discoid* (plăci eritematoase cu cruste cheratozice aderente)
 - *Fotosensibilitate* (rash cutanat după expunere la soare, observat de medic/pacient)
 - *Ulcerății orale* (nedureroase, observate de medic)
 - *Artrită neerozivă* la ≥ 2 articulații periferice
 - *Serozite:* pleurită sau pericardită
 - *Afectare renală:*
 - proteinurie persistentă $> 0,5$ g/24 h **sau**
 - proteinurie $\geq 3+$ (bandeletă) **sau**
 - cilindri celulari în sedimentul urinar
 - *Afectare neurologică:* convulsii, sau psihoză
 - *Afectare hematologică:*
 - anemie hemolitică regenerativă **sau**
 - leucopenie ($< 4.000/\text{mm}^3$) la 2 sau mai multe determinări **sau**
 - limfopenie ($< 1.500/\text{mm}^3$) la 2 sau mai multe determinări **sau**
 - trombocitopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$)
 - *Titru anormal de anticorpi antinucleari*
 - *Alte anomalii imunologice:*
 - prezența celulelor lupice **sau**
 - titru anormal de anticorpi anti-ADN **dublu-catenar sau**
 - prezența de anticorpi anti-Sm (anti-Smith) **sau**
 - teste serologice **fals pozitive pentru sifilis** de cel puțin 6 luni **sau**
 - prezența de **Ac antifosfolipidici:** *anticoagulant lupic, anticorpi anti-cardiolipină, anticorpi anti- β_2 glicoproteina 1*
- **Diagnostic de LABORATOR:**
 - **Determinarea auto-Ac** (Tab.2.1)
 - **Identificarea celulelor lupice** (neutrofile care au fagocitat resturi de ADN)
 - **Dozarea complementului seric:** scade în perioada de activare a bolii
 - **Hemoleucograma:** poate evidenția consecințele prezenței auto-Ac împotriva elementelor figurate sanguine:
 - anemie normocromă normocitară
 - leucopenie cu limfopenie
 - trombocitopenie

- **Sindrom inflamator cronic:** PCR, fibrinogen și VSH crescute
fracțiuni ale complementului la joncțiunea derm/epiderm
- **Biopsie cutanată:** evidențiază depozitele în bandă („banda lupică”) de IgG, IgM și

Tabel 2.1. Valoarea clinică a auto-AC determinați pentru diagnosticul LES.

Auto-AC	Valoare CLINICĂ
Ac anti-nucleari	Test screening
Ac anti-ADN dublu-catenar	Test de confirmare
Ac anti-Sm	Test de confirmare
Ac anti-fosfolipidici	Diagnosticul sindromului antifosfolipidic secundar caracterizat clinic prin episoade de tromboze arteriale și/sau venoase repetate și avorturi repetate

2) ARTRITA REUMATOIDĂ

- **Definiție:** boală autoimună caracterizată prin afectare multiorgan determinată de auto-Ac din clasa IgM numiți **factor reumatoid**, direcționați împotriva **fragmentului Fc al IgG** (formă clinică a unei reacții de HS de tip III)
- **Caracteristici:**
 - mai frecventă la femei, cu vârsta între 30-50 de ani
 - declanșată de factori „trigger” de natură virală (ex, infecția cu virusul Epstein-Barr)
 - afectare predominantă sinovială: **artrită erozivă + fibroză reactivă + anchiloză**
- **Criterii de DIAGNOSTIC:**
 - **Criterii ACR** (*American College of Rheumatology*) din **1987** (revizuite în 1997): pacientul prezintă AR dacă sunt prezente **4** din următoarele **7 criterii**:
 - *Redoare matinală – minim 1 h*
 - *Artrită la ≥ 3 articulații mijlocii/mici*
 - *Artrită a articulațiilor mâinii*
 - *Artrită simetrică*
 - *Noduli reumatoizi*
 - *Factor reumatoid în ser*
 - *Modificări radiologice* (osteoporoză juxta-articulară, eroziuni articulare, îngustarea spațiului articular)
 - **Criteriile 1 → 4** trebuie să fie prezente timp de **cel puțin 6 săptămâni**
 - **Criteriile 2 → 7** trebuie să fie observate de un medic
 - **Scor ACR** (*American College of Rheumatology*) / **EULAR** (*European League Against Rheumatism*), **2010**, pentru diagnosticul precoce al AR fără modificări radiologice – pacientul prezintă artrită reumatoidă dacă **scorul ACR ≥ 6** (Tab.2.2)

Tabel 2.2. Calcularea scorului ACR.

Criterii	Punctaj	
1. Localizarea artritei – Nr./tip articulații	1 articulație mijlocie/mare	0
	2-10 articulații mijlocii/mari	1
	1-3 articulații mici	2
	4-10 articulații	3
	> 10 articulații	4
2. Serologie – Factor reumatoid crescut – Auto-Ac anti-peptid citrulinat ciclic (anti-CCP) prezenți	Ambele negative	0
	Cel puțin una + la titru mic*	2
	Cel puțin una + la titru mare**	3
3. Durata redorii matinale	< 6 săptămâni	0
	> 6 săptămâni	1
4. Sindromul inflamator cronic – VSH – PCR	Ambele normale	0
	Oricare dintre ele pozitivă	1

* < 3 x valoarea normală, ** > 3 x valoarea normală

● **Diagnostic de LABORATOR:**

- **Factor reumatoid:** crescut
- **Ac anti-peptide citrinate ciclice (anti-CCP)** – test de **confirmare**, fiind pozitivi la pacienții cu FR negativ, chiar înainte de debutul clinic al bolii
- **Hemoleucograma** – poate evidenția

manifestările hematologice ale unei inflamații cronice:

- anemie normocitară hipocromă
- trombocitoză reactivă
- **Sindrom inflamator cronic:** PCR, fibrinogen și VSH crescute
- **Examenul lichidului articular** – util pentru diagnosticul diferențial al artritei

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următoarele teste NU face parte din testele generale de inflamație?**

- A. Viteza de sedimentare a hematiilor
- B. Factorul reumatoid
- C. Electroforeza
- D. Proteina C reactivă
- E. Fibrinogenul

***2. Care dintre următoarele afirmații referitoare la VSH este adevărată?**

- A. Crește după 4-6 ore de la declanșarea inflamației acute
- B. Este un test inflamator specific
- C. Este un test inflamator nespecific
- D. Are sensibilitate mare în infecțiile virale
- E. Crește în inflamația cronică din ateroscleroză

***3. Care dintre următoarele afirmații referitoare la proteina C reactivă este adevărată?**

- A. Este o proteină de fază acută produsă de ficat
- B. Este un marker al riscului dezvoltării bolii cardiovasculare în următorii 10 ani
- C. Este influențată de nivelul hormonilor estrogeni
- D. Crește în infecțiile virale
- E. Are utilitatea practică mai mică decât VSH-ul

***4. Ce evaluează testul Coombs?**

- A. Reacția de HS de tip I
- B. Reacția de HS de tip II
- C. Prezența Auto-Ac anti-eritrocitari
- D. Prezența Ac-antinucleari (AAN)
- E. Reacția de HS de tip IV

***5. În care din următoarea situație IDR semnifică infecția tuberculoasă latentă?**

- A. Diametrul papulei la prima determinare este ≥ 15 mm la o persoană aparent sănătoasă
- B. Diametrul papulei la prima determinare este < 2 mm la un pacient imunocompromis
- C. Apare numai eritem la locul administrării PPD
- D. Apare un viraj recent al IDR caracterizat prin creșterea diametrului papulei cu ≥ 5 mm între 2 determinări la 3 luni interval
- E. Apare un viraj recent al IDR care devine negativ

6. Care dintre următoarele sunt teste uzuale pentru monitorizarea evoluției reumatismelor inflamatorii?

- A. VSH
- B. ELFO
- C. Amiloidul A
- D. Proteina C reactivă
- E. Leucograma

7. Care din următoarele fracțiuni ELFO cresc în disproteinemia din inflamația acută?

- A. Albuminele
- B. $\alpha 1$ -globulinele
- C. $\alpha 2$ -globulinele
- D. β -globulinele
- E. γ -globulinele

8. Conform algoritmului de diagnostic al reacției de HS de tip I:

- A. Testul multialergen permite identificarea alergenilor specifici
- B. Prick-testarea confirmă existența atopiei
- C. Prick-testarea permite identificarea alergenilor responsabili de reacția de HS
- D. În cazul unui test multialergen negativ la un pacient cu simptome clinice se determină IgE total
- E. Dacă IgE total are valori crescute, simptomele clinice nu se datorează cel mai probabil alergiei

9. Care dintre următoarele sunt criterii de diagnostic pentru LES?

- A. Artrită neerozivă ≥ 2 articulații periferice
- B. Redoare matinală – minim 1 h
- C. Serozitate
- D. Factor reumatoid crescut
- E. Ac antifosfolipidici prezenți

10. Care dintre următoarele sunt criterii de diagnostic pentru artrita reumatoidă?

- A. Prezența anticorpilor anti-nucleari
- B. Noduli reumatoizi
- C. Artrită simetrică
- D. Ulcerații orale
- E. Proteinurie persistentă $> 0,5$ g/24 ore

STUDIU DE CAZ

1. Un pacient în vârstă de 22 de ani se prezintă la medic pentru febră prelungită, însoțită de tuse persistentă seacă, oboseală, transpirații nocturne, slăbire în greutate. Examenul obiectiv al toracelui nu evidențiază modificări ale zgomotelor respiratorii.

Analizele de laborator efectuate evidențiază:

- Leucocite = $14 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Formulă leucocitară:
 - NE = 45%
 - EO = 0%
 - BA = 1%
 - LY = 50%
 - MO = 4%
- VSH = 40 mm/h
- PCR = 20 mg/L
- Fibrinogen = 466 mg/dL

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. O pacientă în vârstă de 42 de ani se prezintă la consult pentru dureri la nivelul articulațiilor mâinilor. Afirmativ, simptomatologia a debutat în urmă cu 2-3 luni, cu dificultăți în mișcările degetelor, mai ales în cursul dimineții. Examenul obiectiv evidențiază tumefacția bilaterală și simetrică a articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene, aparținând degetelor II și III, și prezența de noduli subcutanați pe suprafața de extensie a antebrațelor.

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

3. EXPLORAREA SINDROMULUI FEBRIL ȘI A SINDROMULUI DUREROS

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Definească febra și să enumere cauzele acesteia.
2. Descrie și interpreteze diferitele curbe febrile.
3. Definească durerea și să enumere tipurile acesteia.
4. Solicite și interpreteze scalele unidimensionale de evaluare a durerii nociceptive.
5. Solicite și interpreteze chestionarul PainDetect de evaluare a durerii neuropate.

I. EXPLORAREA SINDROMULUI FEBRIL

- Temperatura internă (bazală) reprezintă o valoare de bilanț între *producția de căldură* (termogeneza) și *pierderea de căldură* (termoliza). Reglarea celor două procese este realizată printr-un *mecanism feed-back negativ*. În cadrul acestuia, hipotalamusul compară temperatura internă cu o valoare de referință (pragul de reglare al termostatului hipotalamic, egal cu 37,1°C) și activează *mecanismele efectoare* pentru readucerea temperaturii interne la valoarea de referință pe baza informațiilor primite de la termoreceptorii centrali și periferici.
 - t°C sublinguală – 36,7-37,2°C (+ 0,2°C față de t°C axilară)
 - t°C rectală – 37-37,5°C (+ 0,5°C față de t°C axilară)
- **Variații circadiene:**
 - t°C minimă la ora 6
 - t°C maximă la 18
- **Stări fiziologice:**
 - t°C matinală crește tranzitor (cu cca. 0,6°C) la femei în perioada ovulației și se menține crescută în timpul sarcinii (efectul progesteronului)
 - t°C crește în efortul fizic (până la 39°C în efortul fizic sever/prelungit)

A. TERMOMETRIA

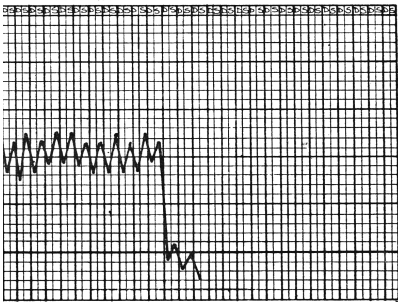
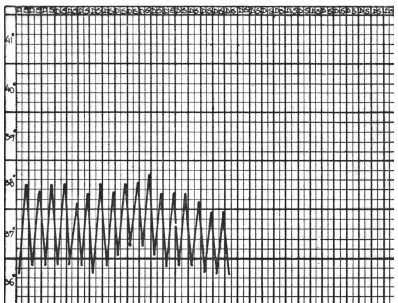
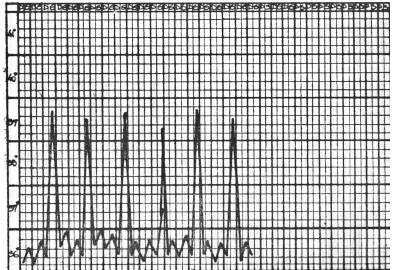
- **Definiție:** metoda de măsurare a temperaturii corpului (t°C) care însoțește obligatoriu orice examen clinic.
- **Tehnica măsurării t°C:**
 - se măsoară **axilar, sublingual sau rectal**
 - *la adult* – în regiunea axilară, timp de **5 min**, cu termometrul așezat în unghiul superior al fosei axilare și cu brațul corespunzător lipit de torace
 - *la copil* – sublingual sau rectal, timp de **2 min**
 - se măsoară de **2 ori pe zi**: dimineața în jurul **orei 6** (t°C matinală) și seara în jurul **orei 18** (t°C vespérală)
 - se măsoară la **interval de 2 ore** dacă oscilațiile sunt mari
 - se înregistrează în foaia de observație pentru obținerea **curbei termice**
- **Valoare NORMALĂ:** 36,8 ± 0,4°C
- **Variații FIZIOLOGICE:**
 - **După zona de determinare:**
 - t°C axilară – 36,5-37°C

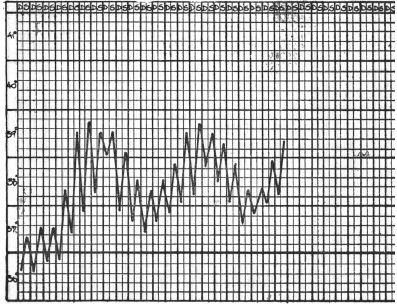
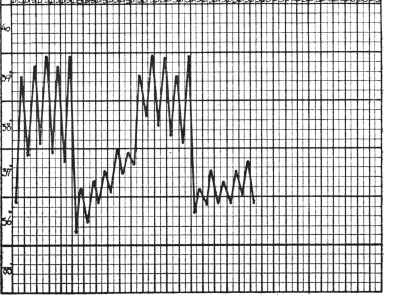
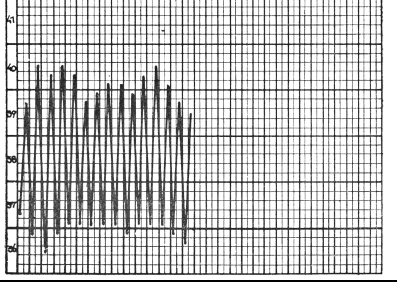
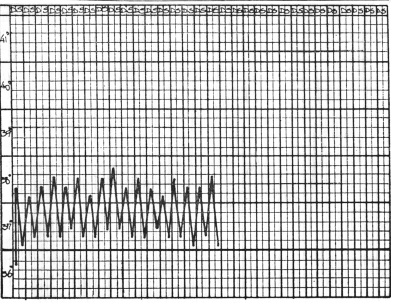
B. SINDROMUL FEBRIL

- **Definiție:** febra este o reacție de APĂRARE NESPECIFICĂ a organismului declanșată de factori exogeni și endogeni, denumiți **pirogeni**, care induc creșterea t°C interne peste valorile normale. Asocierea febrei cu alte simptome (cefalee, astenie, apatie, etc.) poartă numele de **sindrom febril**.
- **Clasificare**
 - **După CAUZE:**
 - **Febra infecțioasă** – în infecții locale și sistemice
 - **Febra neinfecțioasă:**
 - *toxice endogene* (febra de resorbție) din necroze tisulare, hemoliză, hematoame
 - *toxice exogene* – inhalate (ex, gaze iritative), ingerate (ex, alimente, medicamente), perfuzii
 - *imunologice* – alergii, boli autoimune în episoadele de exacerbare (ex, LES, artrită reumatoidă)

- *neoplazice* – leucemii, carcinoame
- *neurogene* (febra de tip central) – traumatisme craniene, hemoragii și tumori cerebrale, insolație
- *psihice* – șocuri emoționale, psihoze
- *endocrine* – hipertiroidism
- *metabolice* – deshidratare, acidoză
- *febra factitia* – febra falsă (simulată)
- **După GRADUL de febră (t°C axilară):**
 - *subfebrilitate*: 37°-38°C
 - *febră moderată*: 38°-39°C
 - *febră înaltă*: 39°- 41°C
 - *hiperpirexie*: > 41°C
- **După DURATA febrei:**
 - *efemeră*: < 1 zi (ex, alergii, inhalare de gaze toxice, etc.)
 - *tranzitorie*: câteva zile (ex, infecții ușoare, moderate)
 - *prelungită*: > 2 săptămâni (infecții severe, colagenoze, neoplasme)
- **Tipuri de CURBE TERMICE** – se obțin prin determinarea zilnică a t°C matinală și vespérale, timp de mai multe zile. Se descriu **10 tipuri clasice** de curbe termice (Tab.3.1):

Tabel 3.1. Tipuri de CURBE TERMICE.

Tipuri de curbe TERMICE		Caracteristici	Cauze
1.	Febra CONTINUĂ (în platou) 	<ul style="list-style-type: none"> • menținerea t°C la un nivel ridicat de 38-39°C cu oscilații < 1°C între t°C vesperală și matinală • durată de 5-14 zile 	– pneumonie bacteriană
2.	Febra INTERMITENTĂ	<ul style="list-style-type: none"> • diferențe > 1°C între t°C vesperală și matinală • valori minime < 37°C 	– infecții bacteriene
3.	Febra REMITENTĂ 	<ul style="list-style-type: none"> • diferențe > 1°C între t°C vesperală și matinală • valori minime > 37°C 	– infecții bacteriene
4.	Febra INTERMITENTĂ PERIODICĂ 	<ul style="list-style-type: none"> • creșterea bruscă a t°C până la 39-40°C, cu o durată de 2-3 ore, urmată de scăderea bruscă până la valoarea normală și o periodă afebrilă • episoadele febrile se repetă: <ul style="list-style-type: none"> – zilnic (febra cotidiană) – la 2 zile („febra terță”) – la 3 zile (febra „cuartă”) 	– malarie

5.	Febra ONDULANTĂ 	<ul style="list-style-type: none"> • alternanță de perioade febrile și afebrile/subfebrile, cu durata de câteva zile • tranziție lentă 	<ul style="list-style-type: none"> – b. Hodgkin – neoplasme
6.	Febra RECURENTĂ 	<ul style="list-style-type: none"> • alternanță de perioade febrile și afebrile, cu durata de câteva zile • tranziție bruscă 	<ul style="list-style-type: none"> – borelioza (boala Lyme)
7.	Febra HECTICĂ 	<ul style="list-style-type: none"> • diferențe de 2-5°C între t° vespérală și matinală 	<ul style="list-style-type: none"> – septicemii – TBC gravă
8.	Febra de tip INVERS 	<ul style="list-style-type: none"> • t°C matinală > t°C vespérală 	<ul style="list-style-type: none"> – TBC gravă
9.	Febra BIFAZICĂ	<ul style="list-style-type: none"> • două episoade febrile: <ul style="list-style-type: none"> – etapa de bacteriemie sau viremie – etapa de localizare în organe (a doua exacerbare a febrei) 	<ul style="list-style-type: none"> – infecții bacteriene (leptospiroza) – infecții virale (rujeola)
10.	Febra NEREGULATĂ	<ul style="list-style-type: none"> • oscilații febrile nesistemizate, care nu pot fi incluse în tipurile de febră descrise mai sus 	<ul style="list-style-type: none"> – abces pulmonar – bronșiectazie – angiocolecistite

II. EXPLORAREA SINDROMULUI DUREROS. PRINCIPII ȘI METODE DE EVALUARE A DURERII

A. Definiție, caracteristici, clasificare

- **Definiție:** *experiență senzorială și emoțională neplăcută determinată de distrugerii tisulare actuale sau potențiale.*

Durerea este o **reacție de apărare nespecifică** a organismului, reprezentând **cel mai comun simptom din stările patologice**, care apare de *fiecare dată* în cazul unui țesut lezat și este asociată cu 2 reacții:

- *vegetativă simpato-adrenergică* caracterizată prin tahicardie, hipertensiune, transpirații, midriază
- *afectiv-emoțională neplăcută* caracterizată prin anxietate, agitație, depresie, iritabilitate, tulburări de somn și de comportament
- **Caracteristici** – durerea prezintă **10 caracteristici** ce stau la baza **diagnosticului clinic**:
 - *Sediu*
 - *Iradie* – *tipică* (dând relații privind organul privind organul de origine) sau *atipică* (ex., durere iradiată)
 - *Calitate sau caracter* (ex., senzația de arsură, crampă, gheară, etc.)
 - *Severitate sau intensitate* (pe o scală de la 1 la 10)
 - *Durată* (minute, ore, zile)
 - *Frecvență și periodicitate*
 - *Timpi speciali de apariție*
 - *Factori agravanți* (ex, alcool, alimentație)
 - *Factori amelioranți/paliativi* (ex, alcaline în ulcerul gastro-duodenal, nitroglicerină în angina pectorală)
 - *Simptome de acompaniament* (ex, tuse și expectorație în pneumonie, grețuri și vărsături în ulcerul gastro-duodenal)

De reținut!

Pentru memorarea mai ușoară a caracteristicilor durerii a fost propusă formula **PQRST**:

- **P** = factori producători (agranvanți) și paliativi (amelioranți)
- **Q** = calitate (caracter)
- **R** = regiune (sediu)
- **S** = severitate (intensitate)
- **T** = timp (durată)

- **Clasificare:**

1. În funcție de DURATĂ

a) Durerea ACUTĂ

- **Caracteristici:**
 - *dispare* sau *scade* de obicei în momentul instituirii tratamentului etiologic
 - este *previzibilă* (durere provocată de analize invazive sau durere postoperatorie)
 - este însoțită de **anxietate**
 - trebuie *tratată* din momentul în care este percepută senzația (menținerea sa este inutilă, nefastă, pentru pacient)

b) Durerea CRONICĂ

- **Caracteristici:**
 - durere care evoluează/durează între **3 și 6 luni**
 - reprezintă *elementul esențial pentru pacient*
 - *afectează viața de zi cu zi a pacientului și devine invalidantă*
 - este însoțită de **depresie**

2. În funcție de ETIOPATOGENEZĂ

a) Durerea NOCICEPTIVĂ

- **Etiologie:**
 - traumatisme
 - inflamații
 - postoperatorie
- **Mecanism PATOGENIC:**
 - *suprastimularea* fibrelor nervoase senzitive care vehiculează mesajul dureros (nociceptiv) dinspre periferie spre măduva spinării și centrul cortical
- **Implicații TERAPEUTICE:**
 - sensibilă la **antalgice** (scad/întrerup transmiterea mesajului nociceptiv la nivel periferic și/sau central)

b) Durerea NEUROPATĂ

- **Etiologie:**
 - traumatisme (inclusiv chirurgicale)
 - tumori (prin compresiune, infiltrare)
 - cauze metabolice (ex, diabet zaharat)
 - cauze toxice (ex, etanolică, chimioterapie)

- **Mecanism PATOGENIC:**
 - modificarea procesului de transmisie și/sau de control al mesajului dureros ca urmare a unei leziuni nervoase periferice sau centrale manifestată printr-o hiperactivitate a nervului chiar și după înlăturarea stimulului nociv
- **Implicații TERAPEUTICE:**
 - răspunde la **antidepresive** și **antiepileptice** (medicamente cu acțiune centrală care pot ameliora disfuncțiile de transmitere și de control ale mesajului nociceptiv)
 - răspunde la **tehnicile de neurostimulare** (transcutanată sau medulară)

B. Metode de EVALUARE a DURERII

- **Metode SUBIECTIVE** – scale și chestionare care evaluează percepția individuală a durerii nociceptive și neuropate din punct de vedere al caracteristicilor acesteia: calitate, intensitate, frecvență, durată, etc.
- **Metode OBIECTIVE** – investigații paraclinice cu valoare diagnostică și de monitorizare a eficacității tratamentului medicamentos în durerea neuropată (ex., electromiografia, microneurografia, biopsia cutanată etc.)

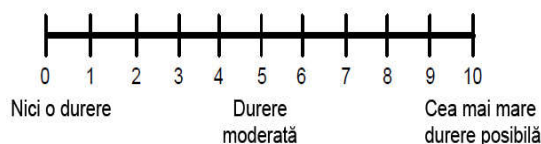


Figura 3.1. Scala de EVALUARE NUMERICĂ a DURERII
(Modificat după <http://www.keyword-suggestions.com>)

ii) Scala ANALOG VIZUALĂ (Fig.3.2)

- **Valoare CLINICĂ:** este un instrument simplu și sensibil care permite pacientului să-și exprime durerea, marcând intensitatea acesteia într-un

punct de-a lungul celor 10 cm ai liniei cuprinse între:

- nicio durere
- cea mai mare durere posibilă

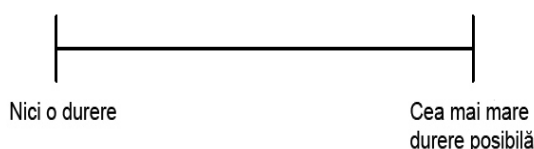


Figura 3.2. Scala ANALOG VIZUALĂ de evaluare a DURERII
(Modificat după <http://www.keyword-suggestions.com>)

iii) Scala FACIALĂ (Fig. 3.3)

- **Valoare CLINICĂ:**
 - prezintă imagini de 6-8 expresii faciale ce reprezintă o gamă largă de emoții

– este utilă la copiii mici, la pacienții cu afectare cognitivă ușor-moderată sau la pacienții cu bariere de limbaj.

1. Metode de evaluare a DURERII NOCICEPTIVE

- **Principiu:** evaluarea se efectuează cu ajutorul unor scale *unidimensionale* și *multidimensionale*, instrumente simple, sigure, exacte, adecvate nivelului de dezvoltare fizică, emoțională și cognitivă a pacientului.

a) Scalele UNIDIMENSIONALE

- **Principiu:** evaluează o singură dimensiune a percepției individuale a durerii pe baza autorelatării, și anume **intensitatea durerii**
- **Valoare CLINICĂ:**
 - sunt utile pentru evaluarea **DURERII ACUTE**

i) Scala de EVALUARE NUMERICĂ (Fig.3.1)

- **Valoare CLINICĂ:**
 - este cea mai folosită scală de evaluare a durerii nociceptive
 - pacienții își evaluează durerea pe o scală de la 0 care indică „fără durere“ și 10 indică „cea mai mare durere posibilă“

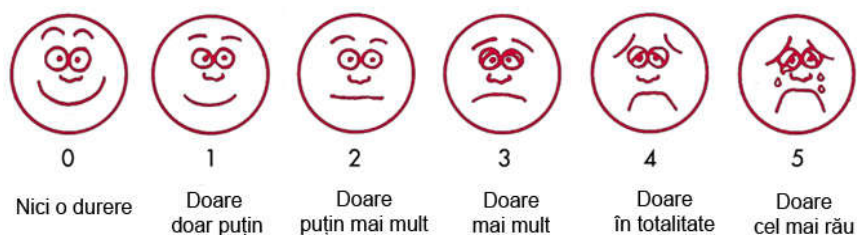


Figura 3.3. Scala FACIALĂ de evaluare a DURERII

(Modificat după <http://www.viata-medicala.ro/Evaluarea-durerii-la-pacientul-care-nu-poate-comunica>)

b) Scalele MULTIDIMENSIONALE

- **Principiu:** sunt instrumente de evaluare a durerii prin aprecierea **intensității, frecvenței, duratei și calității** acesteia
- **Valoare CLINICĂ:** sunt recomandate în evaluarea **DURERII CRONICE**

2. Metode de evaluare a durerii NEUROPATE

Chestionarul PainDETECT

- **Principiu:** pacientul evaluează (pe o scală de la 0 la 10) fiecare din caracteristicile principale

ale durerii neuropate, iar pe baza scorului obținut se apreciază probabilitatea ca durerea să aibă o componentă neuropată

- **Interpretare:**
 - **scor = 0-12:** prezența componentei neuropate este improbabilă (<15%)
 - **scor = 13-18:** rezultatul este ambiguu, însă este posibilă prezența componentei neuropate
 - **scor = 19-38:** prezența componentei neuropate este foarte probabilă (> 95%)

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Cum se interpretează o valoare a temperaturii de 38,5°C ?**

- A. Subfebrilitate
- B. Febră ușoară
- C. Febră moderată
- D. Febră înaltă
- E. Hiperpirexie

***2. Care dintre următoarele tipuri de curbe termice poate fi prezentă în neoplasme?**

- A. Febra continuă
- B. Febra remitentă
- C. Febra recurentă
- D. Febra ondulantă
- E. Febra hectică

***3. În care dintre următoarele situații poate apărea febra efemeră?**

- A. Alergii
- B. Infecții moderate
- C. Infecții severe
- D. Boli de colagen
- E. Neoplasme

***4. Care dintre următoarele reprezintă cea mai frecventă cauză a durerii nociceptive?**

- A. Inflamația
- B. Consumul de alcool
- C. Tratamentul cu chimioterapice
- D. Radioterapia
- E. Diabetul zaharat

***5. Selectați afirmația corectă referitoare la scalele multidimensionale de evaluare a durerii:**

- A. Sunt utile pentru evaluarea durerii acute
- B. Sunt utile pentru evaluarea durerii cronice
- C. Sunt instrumente de evaluare a durerii neuropate
- D. Includ cele 6 caracteristici ale durerii nociceptive
- E. Cuprind scala de evaluare numerică a durerii

6. Selectați afirmațiile corecte referitoare la febra remitentă:

- A. Există o diferență > 1°C între t°C vespérală și matinală
- B. Există o diferență < 1°C între t°C matinală și vespérală
- C. Temperatura minimă este > 37°C
- D. Temperatura minimă este < 37°C
- E. Este caracteristică pentru malarie

7. Cum poate fi clasificată starea febrilă caracterizată prin t°C matinală = 39,5°C și t°C vespérală = 37°C cu durata > 2 săptămâni?

- A. Febră înaltă
- B. Hiperpirexie
- C. Prelungită
- D. Hectică
- E. De tip invers

8. Care dintre următoarele sunt caracteristici ale durerii neuropate?

- A. Arsuri
- B. Furnicături
- C. Crampă
- D. Gheară
- E. Durere la atingere

9. Scala facială de evaluare a durerii este utilă:

- A. Ca scală multidimensională
- B. Pentru evaluarea durerii neuropate
- C. La copiii mici
- D. La pacienții cu afectare cognitivă ușor-moderată
- E. La pacienții cu bariere de limbaj

10. Care dintre afirmațiile referitoare la chestionarul PainDETECT este adevărată?

- A. Evaluează durerea nociceptivă
- B. Evaluează durerea neuropată
- C. Apreciază probabilitatea ca durerea să aibă o componentă nociceptivă
- D. Apreciază probabilitatea ca durerea să aibă o componentă neuropată
- E. Cuantifică cele 8 caracteristici ale durerii nociceptive

painDETECT™
CHESTIONAR DE EVALUARE A DURERII

Data: _____ Pacient: Nume: _____ Prenume: _____

Cum ați aprecia durerea dvs. acum, în acest moment?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Durere absentă Durere maximă

Cât de severă a fost cea mai puternică durere pe care ați simțit-o în cursul ultimelor 4 săptămâni?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Durere absentă Durere maximă

Cât de puternică a fost durerea în medie în cursul ultimelor 4 săptămâni?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Durere absentă Durere maximă

Marcați imaginea care descrie cel mai bine evoluția durerii dvs.:

Durere persistentă, cu ușoare variații

Durere persistentă cu atacuri dureroase din când în când

Atacuri dureroase fără durere între acestea

Atacuri dureroase frecvente cu durere persistentă între acestea

Vă rugăm să indicați principala zonă dureroasă prin hașurarea cu pixul a acestei zone

Durerea dvs. iriază în alte regiuni ale corpului?
da nu

Dacă da, vă rugăm să desenați o săgeată care să arate direcția în care iriază durerea.

Aveți senzație de arsură (de ex., senzație de urcicare) la nivelul zonei dureroase?

deloc foarte puțin puțin moderat mult foarte mult

Aveți senzație de mâncărime sau înțepături la nivelul zonei dureroase (cum ar fi furnicături sau senzație de curentare ușoară)?

deloc foarte puțin puțin moderat mult foarte mult

Atingerile ușoare (prin îmbrăcăminte, pătură) vă provoacă durere la nivelul zonei dureroase?

deloc foarte puțin puțin moderat mult foarte mult

Suferiți de atacuri dureroase fulgerătoare, ca niște șocuri electrice, la nivelul zonei dureroase?

deloc foarte puțin puțin moderat mult foarte mult

Simțiți uneori durere la rece sau la cald (apa de baie) la nivelul zonei dureroase?

deloc foarte puțin puțin moderat mult foarte mult

Aveți senzație de amorțeală la nivelul zonei dureroase?

deloc foarte puțin puțin moderat mult foarte mult

Aplicarea unei presiuni ușoare la nivelul zonei dureroase, de ex. prin apăsarea cu degetul, declanșează durere?

deloc foarte puțin puțin moderat mult foarte mult

(A se completa de către medic)

deloc	foarte puțin	puțin	moderat	mult	foarte mult
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =

Scor total din 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920

painDETECT™

Calcularea scorului
chestionarului de evaluare a durerii

Data: _____ Pacient: Nume: _____ Prenume: _____

Vă rugăm să transcrieți scorul total din chestionarul de evaluare a durerii:

Scor total

Vă rugăm să adunați următoarele cifre, în funcție de modelul de evoluție a durerii marcat și de iradierea durerii. Apoi calculați scorul final:



Durere persistentă,
cu ușoare variații

0



Durere persistentă cu atacuri
dureroase din când în când

-1

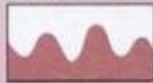
dacă a fost marcat



Atacuri dureroase fără
durere între acestea

+1

dacă a fost marcat



Atacuri dureroase frecvente cu
durere persistentă între acestea

+1

dacă a fost marcat



Dureri care iradiază?

+2

dacă da

Scor final

Rezultatul screening-ului

cu privire la prezența unei componente neuropate a durerii

negativ	neclar	pozitiv
---------	--------	---------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

Componenta neuropată a durerii
improbabilă
(< 15%)

Rezultatul este
ambiguu, însă o
componentă neuropată
a durerii ar putea fi
prezentă

Componenta neuropată a
durerii probabilă
(> 90%)

Acest formular nu înlocuiește diagnosticul medical!
El este utilizat în screening-ul prezenței unei componente neuropate a durerii.

NOTE

4. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI RESPIRATOR

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Definiască principiul testelor funcționale respiratorii și enumere parametrii funcționali evaluați.
2. Solicite și interpreteze parametrii ventilometrici determinați prin spirometrie și pletismografie corporală.
3. Solicite și interpreteze rezultatul testelor bronhomotorii.
4. Solicite și interpreteze variabilitatea PEFr.
5. Solicite și interpreteze măsurarea factorului de transfer pentru CO (DL_{CO}).

I. SPIROMETRIA - Scurt rapel fiziologic

- **Principiu:**
 - spirometria reprezintă metoda de înregistrare grafică a variațiilor de *volum* și de *debit* ale aerului mobilizat în timpul efectuării unor **manevre ventilatorii**, ce permite obținerea unor **curbe** pe care sunt determinați **automat** parametrii ventilometrici statici și dinamici
 - valorile actuale sunt exprimate procentual (%) prin raportarea la valori ideale ce depind de *vârstă, sex, talie și rasă*.
- **Material necesar:**
 - spirometru
- **Tehnica de lucru:**
 - subiectul în ortostatism sau în poziția șezândă cu spatele drept, având nasul pensat cu o clemă, efectuează *manevrele ventilatorii* ce permit înregistrarea *curbei volum-timp* și a *curbei flux-volum*:
 - **în spirometrie lentă** – înregistrarea a 2-3 cicluri ventilatorii de repaus, urmate de un ciclu ventilator maximal lent care cuprinde o expirație *maximă lentă, profundă și prelungită* urmată de o inspirație maximă, pentru obținerea curbei volum-timp
 - **în spirometrie forțată** – înregistrarea unui ciclu ventilator maximal forțat care cuprinde o inspirație maximă urmată de o expirație *maximă, forțată și prelungită* (cel puțin 6 secunde), pentru obținerea curbei volum-timp și a curbei flux-volum
 - pentru fiecare dintre curbe se efectuează 3 *determinări succesive* și se alege cea mai bună dintre acestea
- **Valoare CLINICĂ:**
 - spirometria este cea mai simplă metodă de *diagnostic și monitorizare a evoluției disfuncțiilor ventilatorii* din bolile pulmonare cronice.

A. DETERMINAREA VOLUMELOR PULMONARE STATICE

- **Principiu:** prin efectuarea unei manevre de *spirometrie lentă* (manevra CVL) se obține o *curbă volum-timp* (Fig.4.1) pe care se determină volumele pulmonare statice.

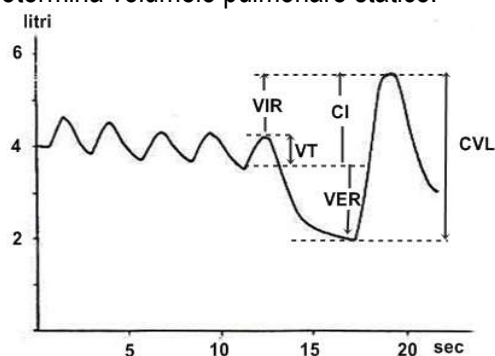


Figura 4.1. Curba VOLUM-TIMP în SPIROMETRIE LENTĂ. Volume pulmonare STATICE

- **Parametrii VENTILOMETRICI:**
 - **Volumul curent** (*tidal volume, VT*) = volumul de aer introdus în plămâni cu fiecare inspirație de repaus sau eliminat din plămâni cu fiecare expirație de repaus (~ 500 ml)
 - **Volumul inspirator de rezervă (VIR)** = volumul maxim de aer introdus în plămâni după o inspirație de repaus, în poziția inspiratorie maximă
 - **Volumul expirator de rezervă (VER)** = volumul maxim de aer eliminat din plămâni după o expirație de repaus, în poziția expiratorie maximă
 - **Capacitatea vitală lentă (CVL)** = volumul de aer vehiculat prin plămâni în timpul unui ciclu ventilator maximal lent ($\geq 80\%$ din CVL ideală). Se determină prin calcul:

$$CVL = VT + VIR + VER$$

- **Capacitatea inspiratorie (CI)** = volumul de aer care poate pătrunde în plămâni în cursul unei inspirații maxime, după o expirație de repaus. Se determină prin calcul:

$$CI = CVL - VER$$

B. DETERMINAREA VOLUMELOR PULMONARE DINAMICE ȘI MODIFICĂRILE ÎN PATOLOGIE

- **Principiu:** prin efectuarea unei manevre de spirometrie forțată (manevra CVF) se obține o curbă volum-timp numită *expirogramă* (Fig. 4.2) pe care se determină volumele pulmonare dinamice

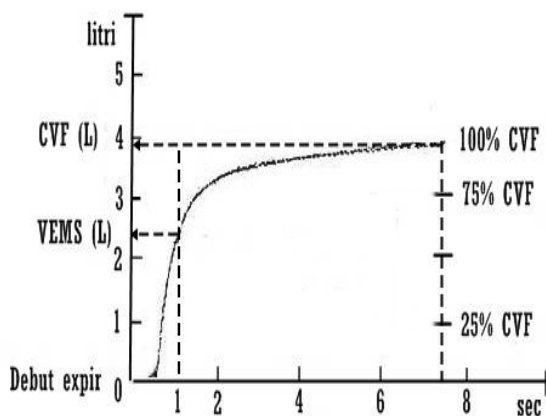


Figura 4.2. Curba VOLUM-TIMP pe expirogramă.
Volum pulmonare DINAMICE

- **Parametri VENTILOMETRICI:**
 - **Capacitatea vitală forțată (CVF)** – volumul maxim de aer eliminat din plămâni printr-o expirație maximă și forțată ce urmează după o inspirație maximă
 - **Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)** – volumul de aer expulzat în prima secundă a CVF
 - **Indicele de permeabilitate bronșică (IPB, indicele Tiffeneau)** – raportul VEMS/CVF exprimat procentual
$$IPB = VEMS \times 100 / CVF$$
- **Valori NORMALE:**
 - CVF actuală $\geq 80\%$ CVF ideală
 - VEMS actual $\geq 80\%$ VEMS ideal
 - IPB actual $\geq 70\%$ IPB ideal

1. CVF%

- evaluează masa de țesut pulmonar funcțional și efortul ventilator efectuat de subiect
- valorile scăzute $< 80\%$ definesc **disfuncția ventilatorie restrictivă (DVR)**

2. VEMS%

- evaluează gradul de permeabilitate (rezistența la flux) a căilor aeriene proximale (bronhii cu diametrul > 2 mm), reculul elastic pulmonar și efortul ventilator efectuat de subiect.
- valorile scăzute $< 80\%$ apar în toate **disfuncțiile ventilatorii**, gradul scăderii stabilind **severitatea disfuncției ventilatorii:**
 - VEMS = 79-60% – ușoară
 - VEMS = 59-40% – moderată
 - VEMS $< 39\%$ – severă

3. IPB%

- evaluează gradul de permeabilitate a căilor aeriene proximale și reculul elastic pulmonar.
- valorile $< 70\%$ definesc **disfuncția ventilatorie obstructivă (DVO)**
- în BPOC:
 - un IPB $< 70\%$ definește prezența obstrucției bronșice
 - valorile VEMS și prezența dispneei definesc stadiul BPOC (Tab.4.1)

C. DETERMINAREA FLUXURILOR EXPIRATORII FORȚATE ȘI MODIFICĂRILE ÎN PATOLOGIE

- **Principiu:** efectuarea unor cicluri ventilatorii repetate permite determinarea simultană a variațiilor de volum și de flux ale aerului, atât în timpul expirației cât și în timpul inspirației.

1. CURBA FLUX-VOLUM

- **Principiu:** prin efectuarea unui ciclu ventilator de repaus, urmat de un ciclu ventilator maximal forțat (manevra flux-volum), se obține *curba flux-volum*.

Tabel 4.1. Stadiile BPOC – Ghidul GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2015

Stadiu	Caracteristici
I – BPOC ușoară	– VEMS \geq 80% – fără dispnee
II – BPOC moderată	– $50\% \leq$ VEMS $<$ 80% – dispnee de efort inconstantă
III – BPOC severă	– $30\% \leq$ VEMS $<$ 50% – dispnee de efort
IV – BPOC foarte severă	– VEMS $<$ 30% sau – VEMS $<$ 50% în prezența IR sau a IC drepte – dispnee la cel mai mic efort sau dispnee de repaus

- Curba flux-volum (Fig.4.3) are **2 faze**:
 - **inspiratorie** – cu aspect rotunjit
 - **expiratorie** care atinge rapid un vârf la volume pulmonare mari și apoi scade liniar sau are un aspect ușor concav volume pulmonare mici

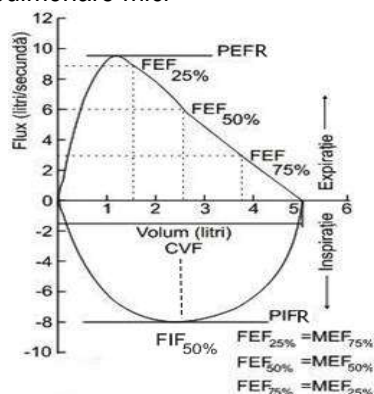


Figura 4.3. Curba FLUX-VOLUM. Fluxuri EXPIRATORII FORȚATE

- Parametrii VENTILOMETRICI:
 - **Flux expirator maxim instantaneu de vârf (PEF sau PEFR = peak expiratory flow rate)** – fluxul maxim de aer atins în momentul eliminării CVF
 - **Flux expirator forțat mediu între 25% și 75% din CVF (FEF_{25-75%})** – valoarea medie a fluxului de aer atins după eliminarea a 25% din CVF până în momentul eliminării a 75% din CVF.
 - **Fluxuri expiratorii forțate instantanee (FEF_{x%})** – fluxuri maxime de aer în momentul eliminării a 25%, 50% și respectiv 75% din CVF
 - **Fluxuri expiratorii maxime instantanee (MEF_{x%})** – fluxuri maxime de aer în momentul în care au mai rămas de eliminat 75%, 50% și respectiv 25% din CVF

- **Valori NORMALE:**
 - PEFR% actual \geq 80% din PEF ideal
 - FEF_{25-75%} actual \geq 65% FEF_{25-75%} ideal
- **Valoare CLINICĂ:**
 - **PEFR%:**
 - are aceeași semnificație ca VEMS-ul
 - plasarea PEFR (vârfului curbei) înaintea eliminării a 25% din CVF este un indicator al unei bune manevre expiratorii forțate
 - **FEF_{25-75%}:**
 - evaluează gradul de permeabilitate (rezistența la flux) a căilor respiratorii distale (bronhii cu diametrul $<$ 2 mm) și reculul elastic pulmonar
 - NU depinde de efortul ventilator efectuat de subiect
 - valorile scăzute $<$ 65% definesc **sindromul obstructiv bronșic distal (SOBD)** care se asociază cu VEMS% și IPB% la limita inferioară a valorilor normale

2.CURBA VENTILAȚIEI MAXIME DIRECTE (V'max. directă)

- **Principiu:** se înregistrează grafic volumul maxim de aer mobilizat timp de 12 secunde, prin respirații cu amplitudine și frecvență maximă (Fig.4.4) și se calculează **V'max. directă**

$$V'max. directă = (\text{volum aer ventilat} / 12 \text{ sec}) \times 5$$

Observație!

Datorită dificultății obținerii curbei V'max.directă la unii pacienți cu afecțiuni pulmonare cronice, se preferă calcularea ventilației maxime indirecte (V'max.indirectă) pe baza principiului că ventilația maximă este atinsă dacă pacientul efectuează 30 de respirații de amplitudinea VEMS:

$$V'max.indirectă = 30 \times \text{VEMS}$$

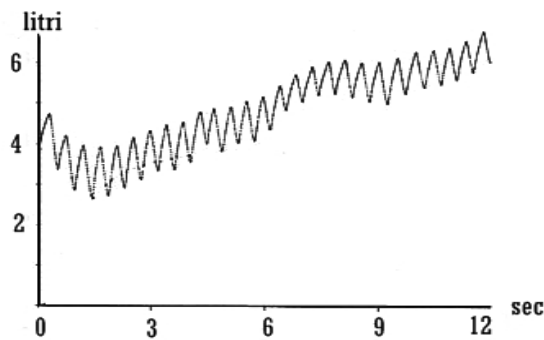


Figura 4.4. Curba VENTILAȚIEI MAXIME DIRECTE (V'_{\max} .directă)

- **Valoare NORMALĂ:** V'_{\max} indirectă actuală \geq 80% din V'_{\max} indirectă ideală
- **Valoare CLINICĂ:** aprecierea gradului de limitare a efortului fizic, fiind utilă în medicina sportivă și medicina muncii

D. FIZIOPATOLOGIA DISFUNȚIILOR VENTILATORII

- Tipul de disfuncție ventilatorie este stabilit prin:
 - determinarea CVF, VEMS și $FEF_{25-75\%}$
 - calcularea IPB și V'_{\max} .indirectă
 - aprecierea aspectului curbei flux-volum

1. Disfuncția ventilatorie RESTRICTIVĂ (DVR)

- **Cauze:**
 - *DVR parenchimotoasă:* afecțiuni ale țesutului pulmonar din fibroza pulmonară, pneumoconioze, TBC pulmonar, alveolită alergică extrinsecă, etc.
 - *DVR extraparenchimotoasă:* afecțiuni extrapulmonare care limitează expansiunea cutiei toracice în timpul respirației forțate din cifoscolioze, obezitate, miastenia gravis, distrofii musculare, etc.
- **Diagnostic:**
 - CVF scăzută $< 80\%$
 - IPB normal $> 70\%$ (semnifică creșterea reculului elastic în disfuncția ventilatorie restrictivă parenchimotoasă)
 - VEMS și V'_{\max} .indirectă scăzute $< 80\%$
 - $FEF_{25-75\%}$ normal $> 65\%$ (semnifică creșterea reculului elastic pulmonar în disfuncțiile restrictive parenchimotoase)
 - Curba flux-volum (Fig.4.5B) – este îngustată datorită diminuării volumelor pulmonare, dar

respectă în general forma normală a curbei flux-volum („minicurbă”).

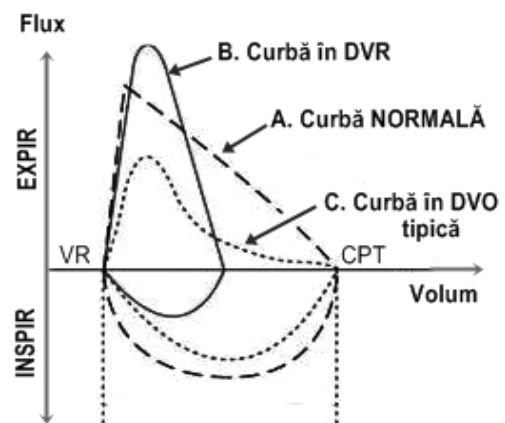


Figura 4.5. Curbe FLUX-VOLUM: **A** – normală, **B** – disfuncție ventilatorie restrictivă (DVR), **C** – disfuncție ventilatorie obstructivă tipică (DVO); VR = volum rezidual, CPT = capacitate pulmonară totală

2. Disfuncția ventilatorie OBSTRUCTIVĂ (DVO)

- **Cauze:**
 - *DVO tipică:* astm bronșic, BPOC
 - *DVO centrală:* stenoze fixe ale căilor aeriene superioare (laringe, trahee) prin tumori sau corpi străini intrabronșici
- **Diagnostic:**
 - CVF normală $\geq 80\%$ sau scăzută $< 80\%$ (prin creșterea VR în obstrucția bronșică cu „aer captiv”)
 - IPB scăzut $< 70\%$
 - VEMS și V'_{\max} .indirectă scăzute $< 80\%$
 - $FEF_{25-75\%} < 65\%$
 - Curba flux-volum:
 - în *DVO tipică* (Fig.4.5C) – rata fluxurilor expiratorii este scăzută
 - în *DVO centrală* – rata tuturor fluxurilor expiratorii și inspiratorii este scăzută (vârful și baza curbei sunt mult turtite)

3. Sindromul obstructiv BRONȘIC DISTAL (SOBD)

- **Cauze:** bronșită cronică, astm bronșic, BPOC la debut
- **Diagnostic:**
 - CVF normală

- IPB la limita inferioară a normalului
- VEMS și $V'_{max.indirectă}$ la limita inferioară a normalului
- $FEF_{25-75\%} < 65\%$
- Curba flux –volum (Fig.4.6): accentuarea concavității fazei expiratorii a curbei flux-volum

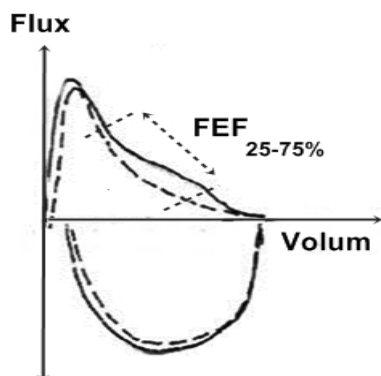


Figura 4.6. Curba flux-volum în SOBBD.

4. Disfuncția ventilatorie MIXTĂ (DVM)

- **Cauze:** TBC pulmonar asociat cu bronșită cronică, pneumoconioze
- **Diagnostic:**
 - CVF scăzută $< 80\%$
 - IPB scăzut $< 70\%$
 - VEMS și $V'_{max.indirectă}$ scăzute $< 30\%$
 - $FEF_{25-75\%} < 65\%$
 - Curba flux –volum: curbă îngustată și cu fluxuri expiratorii mult scăzute

De reținut!

Diagnosticul de **disfuncție ventilatorie mixtă** trebuie confirmat de **scăderea CPT** (componenta restrictivă) determinată prin pletismografie corporală.

Tabel 4.2. Diagnosticul DISFUNCȚIILOR VENTILATORII în spirometrie forțată.

Parametru	SOBBD	DV restrictivă	DV obstructivă	DV mixtă
CVF	N	↓	N/↓	↓
VEMS	N	↓	↓	↓↓
IPB	N	N	↓	↓
$FEF_{25-75\%}$	↓	N	↓	↓
$V'_{max.ind.}$	N	↓	↓	↓↓

Notă: N - normal, ↑ - crescut, ↓ - scăzut

II. PLETISMOGRAFIA CORPORALĂ: PRINCIPIU ȘI MODIFICĂRI PATOLOGICE

- **Principiu:** se determină *capacitatea reziduală funcțională* prin utilizarea unei aplicații a *legii lui Boyle*, conform căreia produsul dintre presiunea și volumului unui gaz rămâne constant ($P \times V = \text{constant}$), și se calculează *volumul rezidual* și *capacitatea pulmonară totală* (parametrii ventilometrici statici)
- **Parametrii VENTILOMETRICI:**
 - **Capacitatea reziduală funcțională (CRF)**
– volumul de aer care se găsește în plămâni la sfârșitul unei expirații de repaus

$$CRF = VER + VR$$

- **Volumul rezidual (VR)** – volumul de aer care rămâne în plămâni la sfârșitul unei expirații maxime, în poziția expiratorie maximă

$$VR = CRF - VER$$

- **Capacitatea pulmonară totală (CPT)** – volumul de aer conținut în plămâni la sfârșitul unei inspirații maxime

$$CPT = CVL + VR$$

- **Material necesar:** pletismograf conectat la spirometru
- **Tehnica de lucru:**
 - subiectul este închis într-o cabină etanșă și respiră lent, prin intermediul unei piese bucale, prevăzută cu un întrerupător de flux
 - pacientul efectuează o manevră de spirometrie lentă pentru obținerea CVL și a VER (Fig.4.7)
 - la sfârșitul unei expirații normale este acționat întrerupătorul astfel încât în cursul mișcării inspiratorii care urmează aerul să NU pătrundă în plămâni:

- o volumul de aer din plămâni care corespunde CRF va fi decompimat
- o volumul de aer din cabină ca fi comprimat datorită expansiunii cutiei toracice
- o modificările de presiune ce survin în plămâni (măsurată la nivelul cavității bucale) și respectiv în cabină sunt invers proporționale cu volumele de gaz din plămâni și cabină

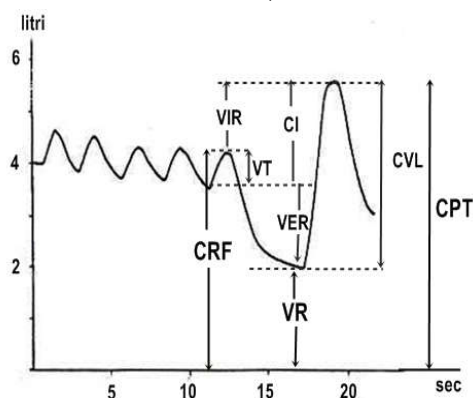


Figura 4.7. Curba VOLUM-TIMP. Parametrii ventilometrici determinați prin spirometrie lentă și pletismografie.

- cunoscând că volumul cabinei este de 600 litri și cele variații de presiune măsurate (din plămâni și din cabină) se poate determina volumul de gaz din plămâni egal cu **CRF**
 - o cunoscând CRF și VER se poate calcula **VR** ($VR = CRF - VER$)
 - o cunoscând CVL și VR se poate calcula **CPT** ($CPT = CVL + VR$)

- **Valori NORMALE:**

- CRF actuală = 80-120% CRF ideală
- VR actual = 80-135% VR ideal
- CPT actuală = 80-120% CPT ideal
- raport $VR \times 100 / CPT \leq 35\%$

- **Valoare CLINICĂ:**

- diagnosticul formelor etiopatogenice de **DVO tipică:**
 - o DVO cu *hiperinflație pulmonară* caracteristic obstrucției din BPOC
 - o DVO cu „aer captiv” caracteristic HRB din astmul bronșic
- confirmarea diagnosticului de **DVM**

- **Variații PATOLOGICE** (Tab.4.3):

Tabel 4.3. Diagnosticul DISFUNCTIILOR VENTILATORII prin spirometrie lentă și pletismografie corporală.

Parametru	SOBD	Disfuncție ventilatorie RESTRICTIVĂ		Disfuncție ventilatorie OBSTRUCTIVĂ	
		Parenchimotoasă	Extraparenchimotoasă	Cu hiperinflație	Cu „aer captiv”
CVL	N	↓	↓	N	↓
VR (CRF)	N/↑	↓	N/↑	↑↑	↑↑
CPT	N	↓	↓	↑	N/ușor↑
Rap.VR/CPT	N/↑	N	↑	↑	↑↑

N - normal, ↑ - crescut, ↓ - scăzut

III. TESTELE BRONHOMOTORII: PRINCIPIU ȘI MODIFICĂRI PATOLOGICE

- **Principiu:** evaluarea pe baza modificărilor **VEMS** (determinat prin spirometrie) sau ale **rezistenței la flux (Raw)** (determinată prin pletismografie) a efectului bronhomotor indus substanțe administrate sub formă de aerosoli

A. TESTELE BRONHOCONSTRICTOARE

- **Definiție:** teste de provocare a obstrucției bronșice la pacienții cu
 - **VEMS normal sau**
 - **Raw normal**, dar cu **suspiciune clinică de astm bronșic**

- **Clasificare:**

- *Teste nespecifice* (la metacolină) - evidențiază hiperreactivitatea bronșică (HRB) caracteristică astmului bronșic
- *Teste specifice cu diferite alergene* - evidențiază răspunsul bronhoconstrictor specific în cadrul reacției anafilactice (reacția de HS tip I)

- **Interpretare:** testul este pozitiv dacă:

- **VEMS scade cu mai mult de 20% sau**
- **Raw crește cu mai mult de 40%**

- **Valoare CLINICĂ:** un test bronhoconstrictor pozitiv are valoare diagnostică pentru **astmul bronșic**

Testul la METACOLINĂ

- **Principiu:** se administrează inhalator doze progresiv crescânde de metacolină și se determină VEMS după fiecare doză administrată. Se identifică concentrația de metacolină care produce o scăderea a VEMS-ului cu 20% (PC_{20%}).
- **Interpretare:** o valoare a PC_{20%} < 16 mg/ml este semnificativă pentru prezența HRB, care poate fi:
 - de graniță: PC_{20%} = 4-16 mg/ml
 - ușoară: PC_{20%} = 1-4 mg/ml
 - moderat-severă: PC_{20%} < 1 mg/ml

B. TESTELE BRONHODILATATOARE

- **Definiție:** teste efectuate cu β-adrenergice cu acțiune rapidă (Salbutamol) la pacienții cu sindrom obstructiv deja constituit.

- **Interpretare:** testul este pozitiv dacă
 - VEMS-ul crește cu mai mult de 12% **sau**
 - Raw scade cu mai mult de 40%
- **Valoare CLINICĂ:**
 - în scop diagnostic – evidențierea hiperreactivității bronșice și a reversibilității obstrucției bronșice pentru diagnosticul de certitudine al **astmului bronșic**
 - în scop terapeutic – aprecierea **eficacității medicației bronhodilatatorii**

De reținut!

Uneori în astmul bronșic sever, răspunsul bronhodilatator poate fi slab datorită unui grad crescut de inflamație bronșică. În astfel de cazuri se indică corticoterapia de scurtă durată (7-10 zile) urmată de reevaluarea răspunsului bronhomotor. Obținerea unei creșteri a VEMS-ului cu ≥ 15% se consideră ca test pozitiv pentru HRB.

IV. MONITORIZAREA PEFR

- **Principiu:** prin măsurători repetate ale PEFR (*peak expiratory flow rate*), în diferite momente ale zilei, se determină *variabilitatea zilnică* a PEFR (ΔPEFR) care permite aprecierea *severității astmului bronșic* (variabilitatea obstrucției) și *ajustarea tratamentului bronhodilatator*

- **Material necesar:** debitmetru de vârf („peakflowmeter”)
- **Interpretare:** la persoanele sănătoase variabilitatea zilnică a PEFR este *sub 10%*. În astmul bronșic valorile acestea **sunt mai mari de 15%**, proporțional cu severitatea astmului (Tab.4.4)

$$\Delta\text{PEFR}\% = \frac{\text{PEFmaxim} - \text{PEFminim}}{\text{PEFmaxim}} \times 100$$

Tabel. 4.4. Stadializarea în funcție de variabilitatea PEFR – Criterii GINA (*Global Initiative for Asthma*), 2015

Stadiu	ΔPEFR	PEFR	Răspuns la bronhodilatatoare
Astm intermitent	< 20%	≥ 80%	+
Astm persistent ușor	20-30%	≥ 80%	+
Astm persistent moderat	> 30%	60-80%	±
Astm persistent sever	> 30%	< 60%	–

V. MĂSURAREA FACTORULUI DE TRANSFER pentru CO (DL_{CO})

- **Definiție:** factorul de transfer (*transfer factor of the lung, TL*) măsoară capacitatea de difuziune a plămânilor (*diffusing capacity of the lung, DL*) definită ca volumul de gaz (ml) care difuzează prin membrana alveolo-capilară într-un minut pentru un gradient de presiune parțială între aerul alveolar și sângele capilar egal cu 1 mmHg. DL_{CO} depinde de 2 categorii de factori:
 - *factori de membrană:* mărimea și grosimea suprafeței de schimb alveolo-capilare
 - *factori circulatori:* volumul de sânge capilar și concentrația de Hb din sânge

Observație!

Deși gazul fiziologic al schimburilor gazoase este O₂, măsurarea presiunii sale parțiale în sângele capilar este dificilă. În clinică este determinat *factorul de transfer al CO (TL_{CO})* sau *capacitatea de difuziune a plămânilor pentru CO (DL_{CO})* deoarece Hb are o afinitate foarte mare pentru CO, iar presiune parțială a CO în sângele capilar este foarte mică, putând fi neglijată în calculul DL_{CO}. La fumători, Hb este parțial saturată cu CO prezent în fumul de țigară, ceea ce scade afinitatea acesteia și denaturează rezultatul. De aceea, *pacientul nu are voie să fumeze câteva ore înainte de determinarea DL_{CO}!*

- **Tehnică:** cel mai frecvent, determinarea DL_{CO} se face prin **tehnica respirației unice:**
 - subiectul execută o inspirație completă (de la nivelul volumului rezidual) dintr-un amestec gazos care conține o concentrație mică și cunoscută de CO, își ține respirația timp de 10 sec și apoi expiră lent și complet
 - este măsurată concentrația CO din aerul expirat și se calculează volumul de gaz (ml/min/mmHg) absorbit din alveole în capilare în timpul perioadei de apnee

- valoarea DL_{CO} obținută se corectează la concentrația de Hb din sângele pacientului și se împarte la *volumul de aer alveolar (V_A)* pentru a se obține *constanta de transfer (K_{CO})*

$$DL_{CO} = K_{CO} \times V_A$$

Valori NORMALE: DL_{CO} și parametrii derivați (V_A, K_{CO}) = 80-120% din valoarea ideală

- **Valoare CLINICĂ:** scăderea DL_{CO} cu mai mult de 20% față de valoarea ideală reflectă:
 - *fie reducerea mărimii suprafeței de schimb:*
 - prin distrugerea membranei alveolo-capilare, în *emfizem sau fibroză pulmonară*
 - prin reducerea volumelor pulmonare, în *rezeclie pulmonară* (pneumectomie)
 - prin reducerea volumului de sânge capilar, în *hipertensiunea pulmonară*
 - *fie îngroșarea membranei alveolo-capilare prin edem interstițial sau fibroză pulmonară*

Severitatea scăderii DL_{CO}:

- *ușoară:* DL_{CO} > 60%
- *moderată:* DL_{CO} = 40-60%
- *severă:* DL_{CO} < 40%

De reținut!

Transferul gazos este în mod caracteristic **nemodificat în astm**, fiind un *criteriu de diagnostic diferențial cu BPCO* (unde DL_{CO} scade proporțional cu gradul emfizemului).

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care din următorii parametri ventilometrici scade în sindromul obstructiv bronșic distal?**

- A. CVF
- B. VEMS
- C. IPB
- D. PEF
- E. $FEF_{25-75\%}$

***2. Care din următorii parametri ventilometrici este considerat un indicator al unei bune manevre expiratorii forțate?**

- A. PEF
- B. $FEF_{25-75\%}$
- C. CVF
- D. VEMS
- E. IPB

***3. Hiperreactivitatea bronșică (HRB):**

- A. Este definită prin scăderea VEMS cu mai mult de 20% la doze de metacolină > 16 mg/ml
- B. Este definită prin scăderea CVF cu mai mult de 20% la doze de metacolină < 16 mg/ml
- C. Este caracteristică pentru astmul bronșic
- D. Este caracteristică pentru BPOC
- E. Este întotdeauna reversibilă (test bronhodilatator pozitiv) în astmul bronșic

***4. Care dintre următoarele reprezintă modificarea caracteristică curbei flux-volum în sindromul obstructiv de tip central?**

- A. Curbă flux-volum mult îngustată
- B. Rata fluxurilor expiratorii forțate mai mare față de normal
- C. Vârful și baza curbei mult turtite
- D. Accentuarea concavității fazei expiratorii a curbei flux-volum
- E. Aspectul de „minicurbă”

***5. Care dintre următoarele valori definește DVO din astmul bronșic?**

- A. CVF crescută, VR crescut, CPT normal, VR/CPT crescut
- B. CVL scăzută, VR crescut, CPT normală, raport VR/CPT crescut
- C. Creșterea $Raw \geq 20\%$ la testul cu metacolină
- D. ΔPEF < 15%
- E. $DL_{CO} < 80\%$

6. Care dintre următoarele valori definesc DVO din BPOC?

- A. $CVF \geq 80\%$
- B. $CVL < 80\%$
- C. $VR > 135\%$
- D. $CPT = 80 - 120\%$
- E. Raport VR/CPT > 35%

7. Care dintre următoarele valori definesc DVR din fibroza pulmonară?

- A. $CVF \geq 80\%$
- B. $CVL < 80\%$
- C. $CPT < 80\%$
- D. Raport VR/CPT > 35%
- E. $DL_{CO} < 80\%$

8. Care dintre următoarele valori definesc DVR din obezitate?

- A. $CVL < 80\%$
- B. $CPT < 80\%$
- C. Raport VR/CPT < 35%
- D. $VR < 80\%$
- E. $VEMS > 80\%$

9. Care dintre următoarele sunt semnificațiile unui test bronhodilatator pozitiv?

- A. Prezența unui emfizem pulmonar
- B. Prezența unei obstrucții bronșice cronice determinată de BPOC
- C. Prezența unei obstrucții bronșice cronice determinată de astmul bronșic
- D. Prezența hiperreactivității bronșice
- E. Prezența unei obstrucții bronșice reversibile

10. Monitorizarea PEF:

- A. Se face cu ajutorul debitmetrului
- B. Este utilă în diagnosticul BPOC
- C. Este utilă în ajustarea tratamentului bronhodilatator din BPOC
- D. Evidențiază variabilitatea mare a obstrucției bronșice din BPOC
- E. Este utilă în stabilirea severității astmului bronșic

STUDIU DE CAZ

1. O pacientă în vârstă de 40 de ani, crescătoare de păsări, prezintă dificultăți în respirație, tuse seacă, persistentă, inapetență și slăbire în greutate. Pacienta nu este fumătoare și nici alergică. Parametrii ventilometrici determinați prin *spirometrie forțată* se prezintă după cum urmează: CVF = 55%, VEMS = 67%, IPB = 83%, FEF_{25-75%}=83%. După administrarea de Salbutamol, Δ VEMS% pre/post BD = 10,7%. Parametrii ventilometrici determinați prin *spirometrie lentă* și *pletismografie* se prezintă după cum urmează: CVL = 55%, VR = 50%, CRF = 47%, CPT = 64%, VR/CPT = 22%.

Ce tip de disfuncție ventilatorie are pacienta și care este cea mai probabilă cauză a acesteia?

Ce investigații suplimentare sunt necesare?

Argumentați răspunsul!

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Un pacient în vârstă de 39 de ani, acuză greutate la respirație, tuse și expectorație în cursul nopții. Pacientul este fumător ocazional și prezintă rinită alergică. Având în vedere terenul alergic, există suspiciunea unui astm bronșic alergic. Parametrii ventilometrici determinați prin *spirometrie forțată* se prezintă după cum urmează: CVF = 58%, VEMS = 39%, IPB = 43%, FEF_{25-75%}=23%. După administrarea de Salbutamol, Δ VEMS% pre/post BD = 30%. Parametrii ventilometrici determinați prin *spirometrie lentă* și *pletismografie* se prezintă după cum urmează: CVL = 60%, VR = 175%, CRF = 150%, CPT = 117%, VR/CPT = 47%.

Ce tip de disfuncție ventilatorie are pacientul și care este cea mai probabilă cauză a acesteia?

Ce investigații suplimentare sunt necesare?

Argumentați răspunsul!

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

5. EXPLORAREA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ARTERIALE PERIFERICE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice studenții trebuie să:

1. Definească și clasifice hipertensiunea arterială.
2. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate în evaluarea pacientului hipertensiv.
3. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate pentru diagnosticul hipertensiunii arteriale secundare
4. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate pentru diagnosticul afecțiunilor arteriale periferice.

I. EXPLORAREA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

- **Definiție:** hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă creșterea persistentă a valorilor tensiunii arteriale, asociată cu risc crescut pentru dezvoltarea complicațiilor *cardio-vasculare, cerebro-vasculare și renale* prin afectarea subclinică de organ.
- **Clasificare:**
 - În funcție de etiologie – HTA poate fi:
 - primară sau esențială (95% din cazuri)
 - secundară (5% din cazuri)
 - În funcție de valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) – se descriu mai multe categorii (Tab.5.1.)

Tabel 5.1. Clasificarea stadiilor HTA conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie, 2013.

Categoria	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
TA optimă	< 120	< 80
TA normală	120 – 129	80 – 84
TA normală înaltă	130 – 139	85 – 89
HTA grad 1	140 – 159	90 – 99
HTA grad 2	160 – 179	100 – 109
HTA grad 3	≥ 180	≥ 110
HTA sistolică izolată	≥ 140	< 90

- **Diagnosticul HTA** – presupune:
 - obiectivarea valorilor crescute ale TA la măsurători repetate în vederea confirmării diagnosticului
 - evaluarea riscului cardiovascular
 - identificarea unor posibile cauze de HTA secundară și a afectărilor de „organ țintă” prin investigații paraclinice și de laborator
 - medic sau asistentă în ambulator - valoare diagnostică pt HTA ≥ 140/90 mmHg
 - de către pacient la domiciliu - valoare diagnostică pt HTA ≥ 135/85 mmHg
 - prin monitorizare ambulatorie tip HOLTER (pe o perioadă de 24 ore) - valoare diagnostică pt HTA ≥ 130/80 mmHg

A. MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE

- **Principiu:** diagnosticul HTA se bazează pe obținerea unor valori crescute ale TAS ≥ 140 și/sau ale TAD ≥ 90 mmHg la cel puțin **2 măsurători separate ale TA/vizită** efectuate în poziție șezândă, la **minimum 2 vizite** la cabinetul medical.
- **Valorile PRAG ale TA pentru definirea HTA** (Tab.5.2) – depind de tipul de măsurare care poate fi efectuată de către:

B. INVESTIGAȚII PARACLINICE ȘI DE LABORATOR

- **Valoare CLINICĂ:** furnizează elemente importante pentru caracterizarea HTA din perspectiva *etiologiei* (primară/secundară), *prognosticului* (depistarea factorilor de risc cardiovascular asociați și a afectării organelor țintă) și *tratamentului* (particularități ale stilului de viață, răspunsul la tratamentul antihipertensiv, gradul de complianță la tratament)

Tabel 5.2. Valorile prag ale TA (mmHg) pentru definirea HTA în funcție de TIPUL DE MĂSURARE (Ghidul Societății Europene de Cardiologie, 2013)

Categorie	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Valori măsurate în cabinetul medical	≥ 140 și/sau	≥ 90
Valori măsurate prin monitorizare ambulatorie Holter – Valori medii/24 de ore	≥ 130 și/sau	≥ 80
Valori măsurate de către pacient la domiciliu	≥ 135 și/sau	≥ 85

1. Investigații UZUALE

- **Definiție:** teste de laborator și investigații paraclinice considerate de rutină pentru evaluarea pacientului hipertensiv:
 - Glicemia à jeun
 - Profilul lipidic seric (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride)
 - Creatinina serică și clearance-ul creatininei (formula Cockcroft-Gault) sau RFG estimată (formula MDRD)
 - Acidul uric seric
 - Potasemia
 - Hemoglobina și hematocritul
 - Examenul de urină, inclusiv determinarea microalbuminuriei (calitativă) și examenul microscopic al urinei
 - Electrocardiograma (ECG)

2. Investigații RECOMANDATE

- **Definiție:** teste de laborator și investigații paraclinice care contribuie la o mai bună evaluare a *afectării subclinice de organ* (Tab.5.3). Acestea cuprind:
 - **Teste de LABORATOR**
 - HbA1c și TTGO dacă glicemia à jeun > 100 mg/dL sau este prezent diabetul
 - proteinuria cantitativă dacă testul dipstick este pozitiv
 - **Investigații PARACLINICE**
 - Ecocardiografia
 - Ecografia Doppler carotidiană și arterială periferică/abdominală
 - Monitorizarea ambulatorie a valorilor TA/24 de ore în caz de aritmii
 - Examenul fundului de ochi
 - Investigații radioimagistice complexe

Tabel 5.3. Evaluarea afectării subclinice de organ la PACIENTUL HIPERTENSIV.

Organ țintă	Explorare	Elemente de evaluare a HTA
Cord	<i>Electrocardiograma</i>	– hipertrofia ventriculară stângă (indice Sokolow-Lyon > 35 mm sau unda R în aVL ≥ 11 mm) – ischemie – aritmii (frecvent fibrilația atrială)
	<i>Ecocardiografia</i>	– hipertrofia ventriculară stângă (masa ventriculului stâng > 125 g/m ² la bărbați și > 110 g/m ² la femei) – evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng
Artere	<i>Ultrasonografia arterelor carotide</i>	– îngroșarea peretelui arterial (IMT > 0,9 mm) – evidențierea leziunilor aterosclerotice la nivelul arterelor carotide (IMT > 1,3 mm)
	<i>Ecografia Doppler</i>	– indice gleznă-braț < 0,9
Rinichi	<i>Microalbuminuria</i> <i>Proteinuria</i>	– alterarea permeabilității barierei glomerulare
	<i>Clearance de creatinină</i>	– scăderea ratei filtrării glomerulare
Ochi	<i>Examenul fundului de ochi</i>	– retinopatie hipertensivă (HTA gr.III, IV)
Creier	<i>CT cranian</i> <i>RMN/angioRMN cerebral</i>	– infarcte lacunare, microhemoragii, leziuni de substanță albă

IMT (Intima-Media Thickness) = grosimea intimă-medie (carotidiană)

3. Investigații COMPLEMENTARE

- **Definiție:** teste de specialitate (Tab.5.4) pentru diagnosticul HTA secundară sugerată de:
 - valori foarte crescute ale TA, mai ales la copii sau adulții tineri (vârsta < 35 ani)
 - instalarea bruscă a HTA la orice vârstă
 - HTA refractară la tratament

HTA accelerată sau malignă (TAD ≥ 130 mmHg, retinopatie hipertensivă de gradul 3/4, insuficiență cardiacă, insuficiență renală progresivă)

- agravarea bruscă a funcției renale la un pacient hipertensiv
- descoperirea unui rinichi mic prin orice tehnică (hipertensiune renovasculară)

Tabel 5.4. Teste de LABORATOR în explorarea HIPERTENSIUNII SECUNDARE.

Tipul de HTA secundară	Teste de LABORATOR
Hipertensiune renoparenchimatosa	<ul style="list-style-type: none"> – RFG estimată < 60 ml/min/1.73 m² – creatinina serică crescută – proteinurie și/sau prezența celulelor în sedimentul urinar
Hipertensiune renovasculară	<ul style="list-style-type: none"> – hiperaldosteronism secundar: hiperreninemie, hipokaliemie, aldosteron seric crescut – proteinurie, de obicei moderată – creatinină serică crescută
Hiperaldosteronism primar	<ul style="list-style-type: none"> – hiporeninemie – hipokaliemie – aldosteronul seric crescut
Sindrom Cushing	<ul style="list-style-type: none"> – excreția urinară crescută de cortizol pe 24 ore – testul de supresie cu dexametazonă negativ (confirmarea diagnosticului)
Feocromocitom	<ul style="list-style-type: none"> – creștere metanefrinelor plasmaticice libere – creșterea metanefrinelor și catecolaminelor în urina de 24 de ore (testul diagnostic de elecție)

II. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ARTERIALE PERIFERICE

- **Indicații:** conform *Ghidului Societății Europene de Cardiologie pentru diagnosticul și tratamentul bolii arteriale periferice* (2011), explorarea paraclinică a arterelor periferice este necesară în următoarele situații:
 - subiect cu istoric familial de boală cardiovasculară la rude de gradul I
 - orice manifestare clinică (oboseală, durere, crampă musculară) legată de mers, localizată la nivelul feselor, coapselor, gambelor sau piciorului, care dispar în repaus
 - orice durere în repaus localizată la nivelul feselor, coapselor, gambelor sau piciorului, în ortostatism sau clinostatism
 - orice leziune de la nivelul piciorului cu tendință redusă de vindecare
 - orice durere la nivelul membrelor superioare indusă de efortul fizic, asociată în special cu

amețeli sau vertij (insuficiență vertebro-bazilară)

- orice simptom neurologic tranzitoriu sau permanent, în ultimele 6 luni
- durere abdominală și diaree postprandială, care poate fi reprodusă prin alimentație, asociată cu pierderea în greutate
- istoric personal de hipertensiune arterială sau insuficiență renală
- disfuncție erectilă

- **Valoare CLINICĂ:** explorările paraclinice obiectivează boala arterială periferică și oferă posibilitatea localizării anatomice a leziunilor, stabilirii gradului de severitate al bolii și urmăririi în timp a evoluției bolii respectiv, a răspunsului la tratament.

A. Explorări NEINVAZIVE

- **Definiție:** teste care pot oferi informații despre *localizarea* și *severitatea* leziunii arteriale și pot fi ușor *repetate în timp* pentru evaluarea progresiei bolii și a eficienței intervențiilor terapeutice (în special post-revascularizare)

1. Ultrasonografia/Ecografia Doppler

- **Principiu:** prin înregistrarea grafică și analiza semnalului Doppler obținut ca urmare a *modificării frecvenței semnalului emis de sonda Doppler de către hematiile aflate în mișcare* (efectul Doppler), se obțin informații despre:

- **prezența fluxului sanguin arterial** – semnalul Doppler
- **sensul curgerii sângelui prin vasul arterial** – fluxul de sânge care se apropie de sondă se înregistrează grafic ca fază pozitivă, iar cel care se îndepărtează se înregistrează ca fază negativă
- **viteza de deplasare a sângelui** – tradusă prin amplitudinea semnalului (amplitudinea variază invers proporțional cu diametrul lumenului arterial)
- **caracterul curgerii sângelui (laminar sau turbulent)** – tradus prin mărirea spectrului de frecvențe reflectate de hematiile aflate în mișcare

- **Tehnici:** analiza semnalului Doppler este corelată cu informațiile furnizate de ecografia bidimensională, în cadrul unor combinații de tehnici care se numesc:

- **ultrasonografie duplex** – combinație între examinarea ecografică bidimensională și Doppler pulsant
- **ultrasonografie triplex** – combinație între ultrasonografia duplex și Doppler-ul color sau power

În cadrul acestor combinații:

- **ecografia bidimensională** – crește acuratețea diagnosticului prin aportul de informații privind *traiecul arterial, conturul și structura peretelui vascular și a structurilor perivasculare*
- **tehnica Doppler pulsant** (aceiași transductor emite și recepționează ultrasunetele în mod alternativ) – permite obținerea **curbei Doppler**

O curbă Doppler normală determinată la nivelul arterelor membrelor inferioare are un aspect **trifazic** și o **viteză maximă sistolică** (VmaxS) care scade dinspre arterele proximale spre cele distale (Fig.5.1).

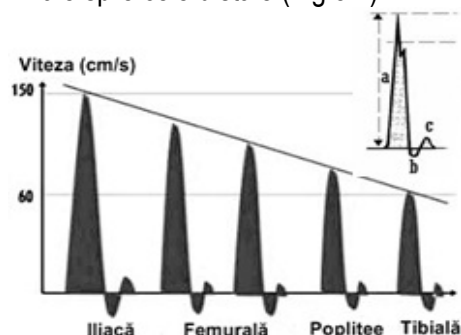


Figura 5.1. Aspectul NORMAL al curbei Doppler la nivelul arterelor membrelor inferioare. (Modificat după <http://www.slideshare.net/shaffar75/doppler-ultrasound-of-lower-limb-arteries>)

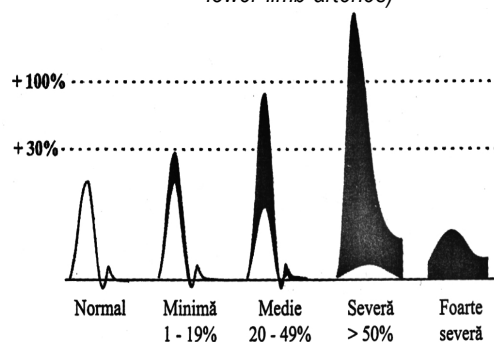


Figura 5.2. Aspectul curbei Doppler la nivelul stenozei în ACOMI în funcție de severitatea stenozei. (Modificat după <http://www.slideshare.net/shaffar75/doppler-ultrasound-of-lower-limb-arteries>)

- Componentele grafice ale semnalului Doppler sunt:

- *faza a* = accelerarea vitezei de curgere a sângelui în timpul sistolei (faza sistolică)
- *faza b* = tendința de reflux a sângelui la debutul diastolei (faza protodiastolică)
- *faza c* = accelerarea vitezei sângelui în timpul diastolei ventriculare (faza mezodiastolică)

Valoare CLINICĂ: ultrasonografia/ecografia Doppler este considerată **metoda de elecție** pentru *diagnosticarea/cuantificarea leziunilor arteriale și evaluarea pacienților cu revascularizare după angioplastie sau bypass*. În cazul arteriopatiei cronice a membrelor inferioare (boala vasculară periferică), diagnosticul și cuantificarea severității stenozei se poate face pe baza modificărilor curbei Doppler – aspect

monofazic, lărgire spectrală și creșterea progresivă a V_{maxS} (Fig.5.2), corelate cu determinarea indicelui gleznă-braț și măsurarea presiunii sistolice segmentare

2. Indicele gleznă-braț

- **Definiție:** indicele gleznă-braț (*Anckle-Brachial Index, ABI*) reprezintă raportul dintre presiunea sistolică măsurată prin tehnica Doppler cu semnal acustic la nivelul gleznei și cea măsurată la nivelul brațului (Fig.5.3)

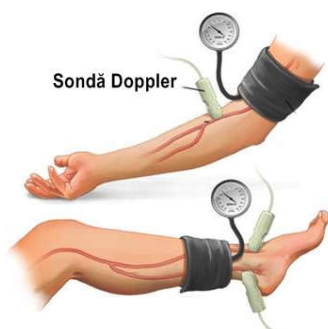


Figura 5.3. Determinarea INDICELUI GLEZNĂ-BRAȚ. (Modificat după <http://www.riversideonline.com>)

- **Tehnică:**
 - pacientul este în decubit dorsal
 - se aplică manșeta tensiometrului la nivelul brațului, respectiv deasupra maleolei și se localizează pulsul la nivelul *arterei brahiale*, respectiv la nivelul *arterei pedioase* sau a *arterei tibiale posterioare*
 - se aplică gel în punctele de determinare a pulsului și se poziționează sonda ecografului sub un unghi de 45° pentru percepția acustică a semnalului Doppler
 - se comprimă manșeta tensiometrului până la o presiune suprasistolice care determină dispariția semnalului Doppler acustic
 - pentru determinarea presiunii sistolice se decomprimă lent manșeta tensiometrului până la reapariția semnalului acustic (primul semnal Doppler corespunde pe manometrul cu presiunea arterială sistolică)
 - se determină presiunea sistolică bilateral (dreapta-stânga) și se iau în considerare cele mai mari valori obținute
- **Interpretare:**
 - **Indice gleznă braț = 0,9-1,3** – este considerat normal. În prezența unei suspiciuni clinice de ischemie periferică

(claudicație intermitentă), se efectuează un **test de efort** cu determinarea ABI înainte și după efort

- **Indice gleznă-braț < 0,9** – semnifică stenoza arterială la nivelul membrelor inferioare:
 - *stenoză ușoară*: ABI = 0,8-0,9
 - *stenoză moderată*: ABI = 0,6-0,8
 - *stenoză severă*: ABI = 0,4-0,6
 - **ischemie critică**: ABI < 0,4
- **Indice gleznă-braț > 1,3** – semnifică *calcifierea arterială* (frecventă la pacienții diabetici și cu insuficiență renală).

3. Măsurarea presiunii sistolice segmentare

- **Principiu:** se determină presiunea arterială sistolică prin metoda Doppler cu semnal acustic la diferite nivele ale membrelor inferioare (Fig.5.4)
- **Valoare CLINICĂ:**
 - măsurarea presiunii arteriale segmentare permite stabilirea sediului stenozei arteriale pe baza apariției unui **gradient presional > 20 mmHg** între două segmente adiacente:
 - coapsă superior și coapsă inferior (stenoza arterei femurale)
 - coapsă inferior/gambă superior (stenoza de arteră poplitee)
 - gambă superior și gambă inferior (stenoza infrapoplitee)
 - o valoare a presiunii arteriale la nivelul gleznei < **50 mmHg** definește **ischemia critică** la nivelul membrelor inferioare

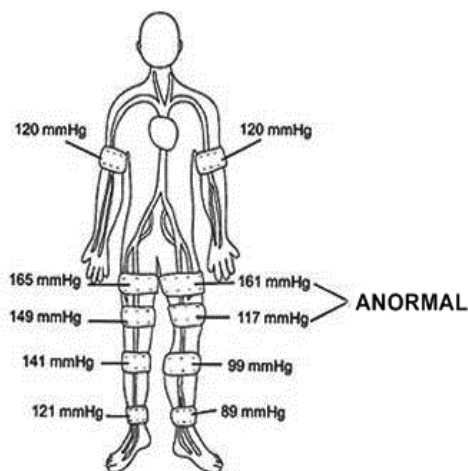


Figura 5.4. Măsurarea PRESIUNII ARTERIALE SEGMENTARE. (Modificat după <http://www.koven.com>)

4. Pletismografia

- **Definiție:** înregistrarea grafică a modificărilor de *volum* ale unei extremități în raport cu oscilațiile sistolo-diastolice ale curgerii sângelui în sistemul arterial, cu obținerea **curbei puls-volum**. O curbă puls-volum normală (Fig.5.5A) are **3 elemente grafice**:
 - *unda a (anacrotă)* – creșterea volumului extremității, la începutul sistolei ventriculare stângi
 - *unda c (catacrotă)* – scăderea volumului extremității, la sfârșitul sistolei ventriculare stângi
 - *unda d (dicrotă)* – creșterea volumului extremității, corespunzătoare refluxului sângelui arterial, la începutul diastolei ventriculare stângi
- **Valoare CLINICĂ:** determinarea curbei puls-volum însoțește determinarea segmentară a presiunii arteriale sistolice
- **Valoare CLINICĂ:**
 - diagnosticul de boală arterială periferică (Fig.5.5 B→D)
 - *obstrucție parțială:* scăderea amplitudinii, aspectul rotunjit al curbei, dispariția undei d
 - *obstrucție totală:* absența curbei puls-volum
 - monitorizarea post-revascularizare

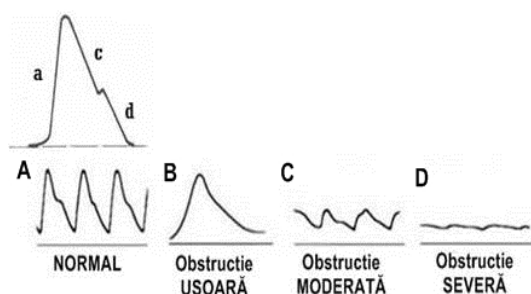


Figura 5.5. Curbe PULS-VOLUM determinate prin pletismografie: **A** – curbă puls-volum normală, **B→D** – curbe puls-volum în boala arterială periferică (Modificat după <http://www.slideshare.net>)

5. Determinarea trascutanată a PO₂

- **Definiție:** determinarea trascutanată a PO₂ (*transcutaneous oxygen pressure, tcpO₂*) sau oximetria trascutanată (*transcutaneous oximetry, TCOM*) reprezintă determinarea presiunii O₂ care difuzează din capilarele

subcutanate spre suprafața pielii, prin epidermă (Fig.5.6)

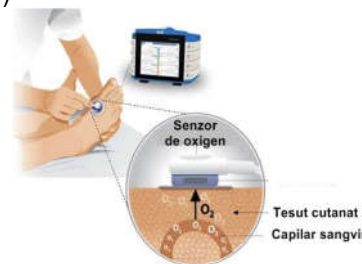


Figura 5.6. Determinarea trascutanată a PO₂ (Modificat după <http://www.perimed-instruments.com>)

- **Principiu:** creșterea temperaturii locale, cu ajutorul unui electrod plasat pe piele, determină o hiperemie locală (creșterea perfuziei tisulare) și dizolvarea structurilor lipidice ale celulelor epidermei, permițând difuziunea O₂ spre suprafața pielii.
- **Valoare CLINICĂ:**
 - valori ale tcpO₂ < 60 mmHg se obțin în:
 - stadiile avansate ale arteriopatiilor membrelor inferioare
 - la pacienții cu calcifieri arteriale (ABI > 1,3)
 - microangiopatie diabetică
 - stabilirea potențialului de vindecare a unei plăgi la nivelul membrelor inferioare:
 - vindecare spontană: tcpO₂ > 40 mmHg
 - potențial scăzut: tcpO₂ = 20-40 mmHg
 - potențial absent: tcpO₂ < 20 mmHg
 - stabilirea opțiunilor terapeutice:
 - la tcpO₂ < 10 mmHg este necesară amputația
 - determinarea segmentară a tcpO₂ permite stabilirea nivelului optim al amputației
 - identificarea pacienților cu indicație pentru terapie cu O₂ hiperbaric (inhalarea O₂ pur sau a aerului îmbogățit cu O₂ la o presiune mai mare decât cea atmosferică)
 - monitorizarea eficienței procedurii de revascularizare

B. Explorări INVAZIVE

- **Definiție:** teste imagistice utilizate pentru a determina leziunile arteriale care au indicație de revascularizare endovasculară sau chirurgicală

1. Angiografia standard cu substanță de contrast

- **Definiție:** investigație radioimagică ce utilizează razele X pentru evidențierea lumenului arterial, ulterior injectării de substanță de contrast iodată (Ultravist, Iopamiro) la nivelul unui abord arterial (punționarea arterei femurale, arterelor brahială sau radială).
- **Valoare CLINICĂ:** este considerată "*standardul de aur*" pentru diagnosticul afecțiunilor arteriale periferice (cauze, localizare, severitatea leziunilor arteriale) și *evaluarea preoperatorie* (gradul de dezvoltare a circulației colaterale) în boala arterială periferică

2. Angiografia prin tomografie computerizată (Angio-CT)

- **Valoare CLINICĂ:** este utilă în diagnosticul și stabilirea schemei terapeutice în boala arterială periferică

3. Angiografia prin rezonanță magnetică nucleară (Angio-RMN)

- **Valoare CLINICĂ:** oferă imagini de calitate superioară angiografiilor efectuate prin metode tradiționale și permite obținerea unei imagini tridimensionale. Substanța de contrast utilizată (gadolinium) are mult mai puține efecte secundare și oferă imagini superioare calitativ

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următoarele valori ale tensiunii arteriale se încadrează în HTA gradul 1?**

- A. TAS = 135 mmHg, TAD = 85 mmHg
- B. TAS= 140 mmHg, TAD = 95 mmHg
- C. TAS= 165 mmHg, TAD = 105 mmHg
- D. TAS= 170 mmHg, TAD = 95 mmHg
- E. TAS= 185 mmHg, TAD = 110 mmHg

***2. Care dintre următoarele investigații este recomandată în cazul unui pacient hipertensiv?**

- A. Glicemia à jeun
- B. Creatinina serică
- C. HbA1c
- D. Potasemia
- E. Electrocardiograma

***3. Care dintre următoarele caracterizează diagnosticul HTA prin hiperaldosteronism secundar?**

- A. Hipokalemie
- B. Hipernatremia
- C. Reninemie crescută
- D. Reninemie scăzută
- E. Aldosteron seric crescut

***4. Care dintre următoarele este metoda de elecție pentru evaluarea postoperatorie a pacienților cu revascularizare după angioplastie sau bypass?**

- A. Ultrasonografia/ecografia Doppler
- B. Pletismografia segmentară
- C. Determinarea transcutanată a PO₂
- D. Angiografia standard
- E. Angio-RMN

***5. Care dintre următoarele investigații este „standardul de aur” pentru evaluare preoperatorie în boala arterială periferică?**

- A. Ultrasonografia/ecografia Doppler
- B. Indicele gleznă-braț
- C. Angiografia standard
- D. Angio-CT
- E. Angio-RMN

6. Care dintre următoarele investigații evidențiază o afectare subclinică de organ la pacientul hipertensiv?

- A. Electrocardiograma
- B. Hemoglobina și hematocritul
- C. Acidul uric seric
- D. Clearance-ul de creatinină
- E. Examenul fundului de ochi

7. HTA secundară este sugerată de:

- A. Valori foarte crescute ale TA, mai ales la vârstnici
- B. Instalarea bruscă a HTA, la orice vârstă
- C. HTA malignă
- D. HTA refractară la tratament
- E. Agravarea lentă a funcției renale la un pacient hipertensiv

8. Un pacient cu HTA renovasculară prezintă:

- A. Hiperaldosteronism
- B. Hiporeninemie
- C. Hiperreninemie
- D. Hiperkaliemie
- E. Excreție crescută de cortizol

9. Care dintre următoarele modificări ale curbei Doppler sunt criteriile de diagnostic a arteriopatiei membrilor inferioare?

- A. Aspectul trifazic
- B. Aspectul monofazic
- C. Scăderea progresivă a VmaxS
- D. Creșterea progresivă a VmaxS
- E. Lărgirea spectrală

10. Ischemia critică a membrilor inferioare este definită prin:

- A. Indicele gleznă-braț < 0,9
- B. Indicele gleznă-braț < 0,4
- C. Indicele gleznă-braț > 1,3
- D. Presiunea arterială sistolică la nivelul gleznei < 50 mmHg
- E. Valori ale tcpO₂ > 60 mmHg

NOTE

6. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG) NORMALĂ - Rapel fiziologic. MODIFICĂRI ECG ÎN HIPERTROFIILE ATRIALE ȘI VENTRICULARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Recapituleze derivațiile ECG și elementele traseului ECG normal
2. Determine rapid frecvența cardiacă și axul electric al inimii
3. Enumere și identifice pe ECG criteriile care definesc hipertrofia atrială dreaptă și stângă
4. Enumere și identifice pe ECG criteriile care definesc hipertrofia ventriculară dreaptă și stângă.

I. ELECTROCARDIOGRAMA NORMALĂ – Scurt rapel fiziologic

- **Definiție:** electrocardiograma (ECG) reprezintă înregistrarea grafică a activității electrice a inimii cu ajutorul unor electrozi de culegere plasați la periferia câmpului electric generat de depolarizarea și repolarizarea atriiilor și a ventriculilor.
- **Principiu:** pentru a obține un traseu ECG, sunt necesari 12 electrozi de culegere plasați în puncte standard la nivelul pielii. Prin combinarea acestora se formează **12 derivații ECG** care explorează activitatea electrică a inimii în două planuri:
 - în plan frontal – derivațiile membrelor (bipolare și unipolare) obținute prin plasarea a **3 electrozi de culegere** la nivelul membrelor, notați convențional:
 - R (electrodul plasat pe brațul drept)
 - L (electrodul plasat pe brațul stâng)
 - F (electrodul plasat pe gamba stângă)
 - în plan orizontal – derivațiile precordiale

(unipolare) obținute prin plasarea a **6 electrozi de culegere** la nivelul regiunii precordiale, notați convențional: **V1-V6**

A. DERIVAȚIILE ECG

1. Derivațiile bipolare (standard) ale membrelor (DI, DII, DIII)

- formează laturile triunghiului echilateral Einthoven (Fig.6.1) și culeg diferența de potențial dintre un **electrod explorator** (pozitiv) și un **electrod de referință** (negativ):
 - DI – se formează între electrodul L (pozitiv) și electrodul R (negativ)
 - DII – se formează între electrodul F (pozitiv) și electrodul R (negativ)
 - DIII – se formează între electrodul F (pozitiv) și electrodul L (negativ)

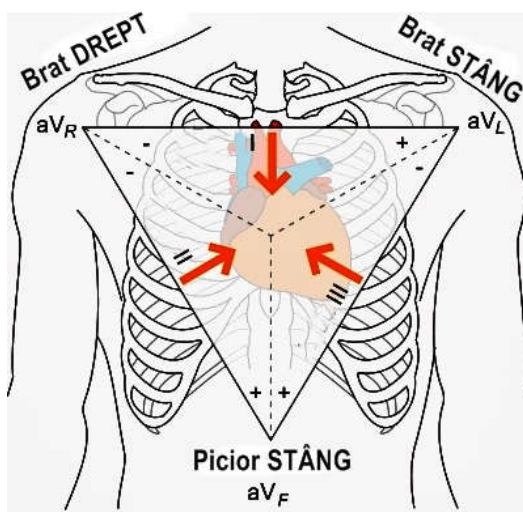


Figura 6.1. Derivațiile ECG ale membrelor. Triunghiul echilateral EINTHOVEN.

(Modificat după <http://www.nottingham.ac.uk/nursing/practice/resources/cardiology>)

2. Derivațiile unipolare ale membrilor (aVR, aVL și aVF)

- formează *bisectoarele* triunghiului echilateral Einthoven (Fig.6.1) și culeg diferența de potențial dintre un **electrod explorator** (pozitiv) plasat succesiv în punctele R, L sau F și **un electrod indiferent** (cu potențial zero) care se obține legând împreună ceilalți 2 electrozi exploratori:

- **aVR** – se formează între electrodul R (pozitiv) și electrozii L și F legați împreună (electrodul zero)
- **aVL** – se formează între electrodul L (pozitiv) și electrozii R și F legați împreună (electrodul zero)

- **aVF** – se formează între electrodul F (pozitiv) și electrozii R și L legați împreună (electrodul zero)

Prin translația derivațiilor unipolare și bipolare ale membrilor PRIN centrul electric al inimii rezultă sistemul hexaxial (Fig.6.2) în cadrul căruia:

- derivațiile DII, DIII și aVF sunt denumite *derivații inferioare* (electrodul pozitiv la F)
- derivațiile DI și aVL (împreună cu V5 și V6) sunt denumite *derivații laterale* (electrodul pozitiv la L)
- aVR (electrodul pozitiv la R) este de sens opus față de celelalte derivații și explorează interiorul cavității ventriculare
- derivația aVF este perpendiculară pe derivația DI, aVL pe derivația DII, iar aVR pe derivația DIII

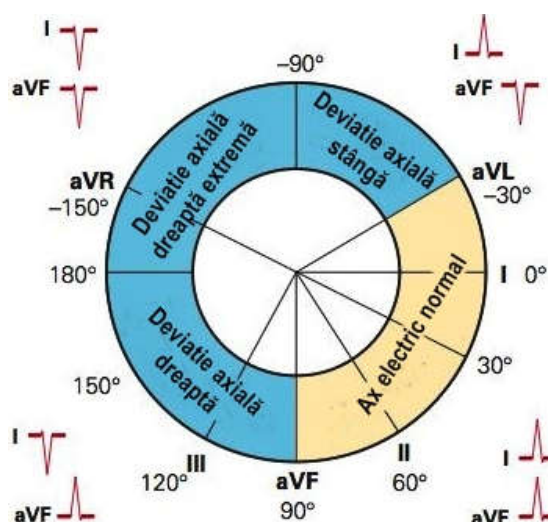


Figura 6.2. Sistemul HEXAXIAL (Modificat după <https://ro.pinterest.com>)

3. Derivațiile precordiale (V1 – V6)

- sunt derivații *unipolare* care culeg diferența de potențial între un **electrod explorator** (pozitiv) plasat în regiunea precordială (Fig.6.3) și un **electrod indiferent** format prin unirea electrozilor membrilor (R, L și F) într-un electrod central (Wilson).

Punctele standard pentru aplicarea electrozilor în regiunea precordială sunt:

- **V1** – spațiul IV intercostal, parasternal drept
- **V2** – spațiul IV intercostal, parasternal stâng
- **V3** – la jumătatea distanței dintre V2 și V4
- **V4** – spațiul V intercostal stâng, pe linia medio-claviculară

- **V5** – spațiul V intercostal stâng, pe linia axilară anterioară
- **V6** – spațiul V intercostal stâng, pe linia axilară medie

De reținut!

V1 și V2 explorează ventriculul drept și sunt denumite *precordiale drepte*.
V3 și V4 explorează septul interventricular și sunt denumite *derivații septale* sau *tranziționale*.
V5 și V6 explorează ventriculul stâng și sunt denumite *precordiale stângi*.

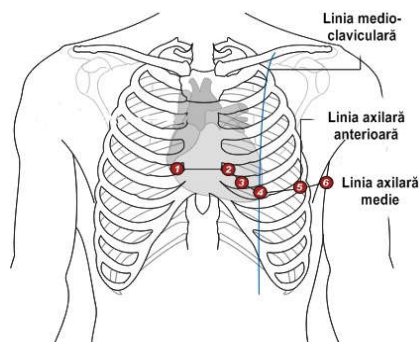


Figura 6.3. Plasarea electrozilor în REGIUNEA PRECORDIALĂ.
(Modificat după <http://www.nottingham.ac.uk/nursing/practice/resources/cardiology>)

B. Traseul ECG NORMAL

Un traseu ECG normal cuprinde **unde, segmente și intervale**. Pentru analiza morfologică și cronologică a acestora este necesară **standardizarea** înregistrării ECG după cum urmează (Fig.6.4):

- **pe verticală:** 1 mm = 0,1 mV, permițând aprecierea amplitudinii undelor
- **pe orizontală:** 1 mm = 0,04 secunde (la viteza de 25 mm/sec), permițând aprecierea duratei undelor și intervalelor

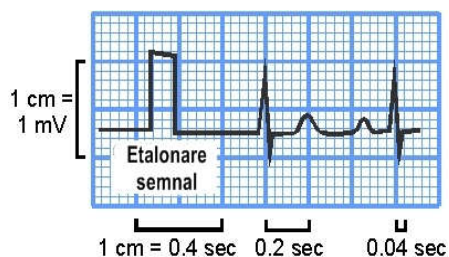


Figura 6.4. Standardizarea înregistrării ECG

1. Unda P (Fig.6.5) – reprezintă depolarizarea atrială și prezența ei în oricare derivație a traseului ECG **definește ritmul sinusal**

• **Caracteristici:**

- este rotunjită, simetrică, posibil crestată/bifidă în DII sau difazică în V1 (cu prima deflexiune + iar cea de-a doua -)
- pozitivă în DI, DII, aVF și negativă în aVR
- durata = 0,08 - 0,10 sec
- amplitudinea = maximă (2,5 mm) în DII

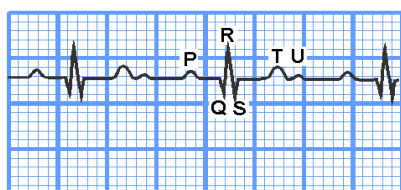


Figura 6.5. Undele ECG

2. Intervalul PQ (PR) (Fig.6.6) – cuprinde depolarizarea atrială (unda P) și conducerea atrioventriculară a excitației (segmentul PQ):

- **Caracteristică:** durata = 0,12 - 0,20 sec, variază invers proporțional cu frecvența cardiacă

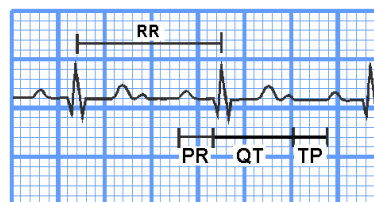


Figura 6.6. Intervalele ECG

3. Complexul QRS (Fig.6.5) – semnifică depolarizarea ventriculară și cuprinde:

- **unda Q** (prima undă negativă) – depolarizarea septului interventricular
- **unda R** (prima undă pozitivă) – depolarizarea simultană a ventriculului drept și a regiunii apicale și centrale a ventriculului stâng
- **unda S** (a doua undă negativă) – depolarizarea regiunii postero-bazale a ventriculului stâng

• **Caracteristici:**

- morfologia normală a complexului poate fi: trifazică (QRS), bifazică (qR, RS) sau monofazică (R):
 - în cazul prezenței mai multor unde pozitive, prima dintre ele se notează **R**, iar următoarele unde pozitive: **R'**, **R''** etc.
 - dacă complexul este format doar dintr-o deflexiune negativă, se numește **QS** și are semnificația corespunzătoare undei Q patologice

- dacă după unda S mai urmează o undă negativă, ea se numește **S'**, dacă se mai repetă **S''** etc.
- pentru ca o deflexiune pozitivă sau negativă să fie considerată o nouă undă, trebuie ca negativitatea sau pozitivitatea înscrisă după prima undă, să întretaie linia izoelectrică (dacă nu întretaie linia izoelectrică, este vorba de o creștătură)
- sensul complexului QRS este dat de suma algebrică a deflexiunilor pozitive și negative care îl compun și depinde de electrodul explorator și poziția electrică a inimii
- durata = 0,08 - 0,10 sec
- amplitudinea undei R în derivațiile membrelor = 5-14 mm, iar în derivațiile precordiale = 10-25 mm
 - sub aceste valori se consideră microvoltaj, iar peste aceste valori macrovoltaj
 - deflexiunile sub 3 mm sunt notate cu litere mici (q, r, s), iar deflexiunile de peste 3 mm sunt notate cu litere mari (Q, R, S)
- unda Q normală:
 - lipsește în derivațiile aVR, V1-V3
 - poate exista în DIII ca undă Q mai amplă, dare care dispare la inspirația profundă
 - durata < 0,04 sec
 - amplitudinea < ¼ din amplitudinea undei R

De reținut!

În derivațiile precordialele V1 - V6 – complexul QRS suferă o modificare progresivă din V1 unde este predominant negativ (S adânc) către V6 unde este predominant pozitiv (R înalt). Zona de tranziție în care undele R și S sunt egale indică poziția septului interventricular (Fig.6.7)

- În *derivațiile precordiale drepte* – prima deflexiune, dată de depolarizarea septului interventricular, este pozitivă (unda r). Urmează depolarizarea ventriculară, care în ventriculul drept este orientată în sens opus electrozilor V1 și V2 și determină o deflexiune negativă (unda S adâncă)
- În *derivațiile precordiale stângi* – prima deflexiune, dată de depolarizarea septului interventricular, este negativă (unda q).

Urmează depolarizarea ventriculară, care în ventriculul stâng este orientată spre electrozii V5 și V6 și determină o deflexiune pozitivă (unda R înaltă).

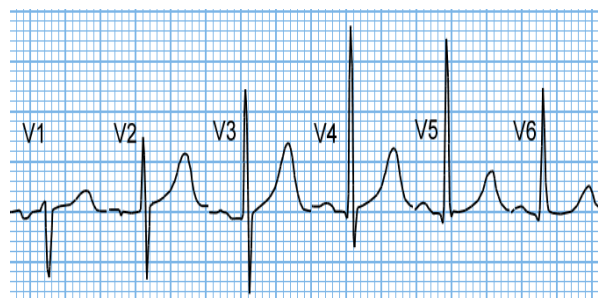


Figura 6.7. Aspectul complexului QRS în DERIVAȚIILE PRECORDIALE

4. Segmentul ST – reprezintă porțiunea inițială, lentă a repolarizării ventriculare

- **Caracteristică:**

- începe în punctul J (*“junction”*), situat la limita dintre unda S și segmentul ST, pe linia izoelectrică, sau la 1 mm deasupra sau dedesubt de aceasta

5. Unda T (Fig.6.5) – reprezintă porțiunea terminală, rapidă a repolarizării ventriculare

- **Caracteristici:**

- este rotunjită, asimetrică, cu panta ascendentă mai lentă și cea descendentă mai rapidă
- este concordantă ca sens cu complexul QRS
- amplitudinea este de 1/3 din cea a complexului QRS
- segmentul ST și unda T formează *faza terminală de repolarizare*.

6. Intervalul QT (Fig.6.6) – definește durata totală a depolarizării și repolarizării ventriculare

- **Caracteristici**

- variază invers proporțional cu frecvența cardiacă (QT normal = ½ din durata intervalului RR)
- valorile sale se corectează în funcție de FC (QTc), conform *formulei Bazett*: **QTc = QT/√RR** (unde RR = 60/FC)
- limita superioară a intervalului QTc este de 0,45 sec
- alungirea intervalului QT se asociază cu o incidență crescută a morții subite prin aritmii ventriculare.

7. Unda U (Fig.6.5) – inconstantă (poate fi prezentă la tineri și ritmuri bradicardice), este generată de repolarizarea fibrelor Purkinje sau a mușchilor papilari

• **Caracteristici:**

- este asimetrică, cu panta ascendentă mai rapidă
- are aceeași polaritate cu unda T
- amplitudinea maximă este în V2, V3, < 1/3 din amplitudinea undei T

C. DETERMINAREA FRECVENȚEI CARDIACE

Metode:

1. Dacă ritmul este regulat – se utilizează *regula Dale Dubin* (Fig.6.8):

- hârtia ECG este marcată prin linii subțiri în pătrate mici cu latura de 1 mm și prin linii groase în pătrate mari cu latura de 5 mm
- se caută o undă R suprapusă pe o linie groasă și se numerotează următoarele linii groase cu: 300, 150, 100, 75, 60, 50, 43
- se determină FC în funcție de linia groasă pe care este plasată următoarea undă R

Exemple:

- a doua undă R plasată pe prima linie groasă corespunde unei FC = 300/min
- a doua undă R plasată pe a doua linie groasă corespunde unei FC = 150/min

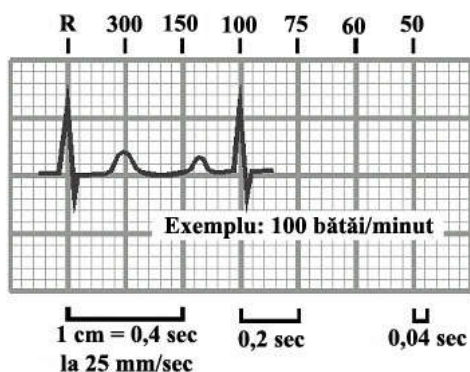


Figura 6.8. Regula Dale Dubin de determinare rapidă a FC

2. Dacă ritmul este neregulat și traseul are înregistrate cel puțin 30 de pătrate mari dintr-o derivație ECG – se utilizează *regula 6 sec x 10*: pentru a obține FC se înmulțește cu 10 numărul de unde R înregistrate de-a lungul celor 30 de pătrate mari

3. Dacă ritmul este neregulat și traseul nu are înregistrate cel puțin 30 de pătrate mari dintr-o derivație ECG – se determină **media aritmetică a 3 intervale RR (mm) succesive** (de regulă în DII), iar valoarea obținută de introduce în formula de calcul a FC:

$$FC = 1500/RR \text{ (mm)}$$

4. Dacă extrasistolele sunt numeroase – se includ în calcularea FC

5. Dacă frecvența atrilor și ventriculilor este diferită – se calculează separat frecvența atrilor (interval PP) și a ventriculilor (interval RR)

• **Interpretare:**

- FC = 60-100 b/min = normală
- FC > 100 b/min = tahicardie
- FC < 60 b/min = bradicardie

D. DETERMINAREA AXULUI ELECTRIC AL INIMII

• **Definiție:** axul electric al inimii reprezintă vectorul rezultat al sumării în **plan frontal** a vectorilor electrici generați în cursul depolarizării și repolarizării atrilor și ventriculilor. Datorită importanței sale, axul electric al depolarizării ventriculare (A_{QRS}) este considerat axul electric al inimii. Acesta se suprapune în plan frontal cu axul anatomic longitudinal al inimii.

• **Metodă:** determinarea rapidă a axului electric al inimii se bazează pe principiul că morfologia complexului QRS depinde de proiecția vectorului său rezultat pe derivațiile ECG. A_{QRS} poate fi determinat prin analiza morfologiei complexului QRS în derivațiile **DI și DIII** (sau **DI și aVF**):

- *aspect RI RIII* = A_{QRS} normal
- *aspect RI SIII* = A_{QRS} deviat patologic la stânga (imagine „DIVERGENTĂ”)
- *aspect SI RIII* = A_{QRS} deviat patologic la dreapta (imagine „CONVERGENTĂ”)

De reținut!

În cazul **deviației la stânga** a axului electric se examinează aspectul QRS și în **derivația DII**:

- QRS *predominant pozitiv* ($R > S$) = A_{QRS} normal orizontalizat

- QRS *predominant negativ* ($R < S$) - AQRS deviat patologic la stânga
- **Interpretare:**
 - **normal:**
 - între -30 și $+110$ grade
 - **deviat patologic la stânga:**
 - între -30 și -90 grade
 - **deviat patologic la dreapta:**
 - între $+110$ și $+180$ grade
 - **deviat extrem la dreapta:**
 - între -90 și -180 grade

Observație!

Modificările de ax în **planul orizontal** al inimii se numesc **rotații** se produc în jurul axului longitudinal al inimii:

- **rotația orară** deplasează zona de tranziție către derivațiile precordiale stângi **V5, V6** și se asociază cu **hipertrofia ventriculară dreaptă**
- **rotația antiorară** deplasează zona de tranziție către derivațiile precordiale drepte **V1, V2** și se asociază cu **hipertrofia ventriculară stângă**.

II. MODIFICĂRI ECG ÎN HIPERTROFII

A. HIPERTROFIA ATRIALĂ

1. Hipertrofia atrială dreaptă (HAD)

- **Cauze:** hipertensiunea pulmonară, stenoza sau insuficiența tricuspidiană, defectul septal atrial.
- **Criterii ECG** (Fig.6.9):
 - unda P înaltă ($> 2,5$ mm în DII) și ascuțită în derivațiile membrelor numită „P pulmonar” **sau**
 - unda P difazică în V1 cu deflexiunea pozitivă **mult mai mare** decât cea negativă

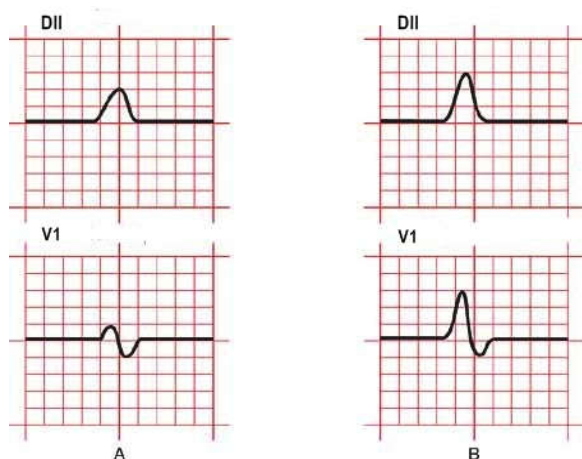


Figura 6.9. ECG în hipertrofia atrială dreaptă (A – aspect ECG normal, B - HAD). (Modificat după <https://quizlet.com/7347135/ecg-interpretation-flash-cards/>)

2. Hipertrofia atrială stângă (HAS)

- **Cauze:** stenoză sau insuficiență mitrală, stenoză sau insuficiență aortică, insuficiența cardiacă stângă.
- **Criterii ECG** (Fig.6.10):
 - undă P largă, cu durată $> 0,12$ sec, bifidă în DII, numită „P mitral” **sau**

- undă P difazică în V1 cu deflexiunea negativă **mai mare** decât cea pozitivă

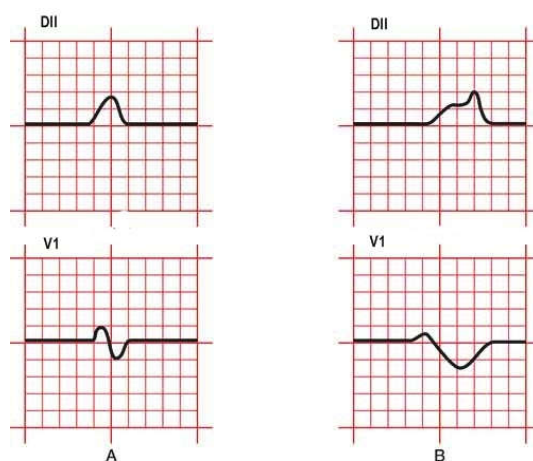


Figura 6.10. ECG în hipertrofia atrială stângă (A – aspect ECG normal, B - HAS). (Modificat după <https://quizlet.com/7347135/ecg-interpretation-flash-cards/>)

B. HIPERTROFIA VENTRICULARĂ

- **Principiu:** hipertrofia miocardului perturbă atât depolarizarea cât și repolarizarea cardiacă.
 - **Alterarea depolarizării** – determină:
 - creșterea amplitudinii și duratei undelor R în derivațiile specifice ventriculului hipertrofiat
 - modificări ale axelor inimii (în hipertrofiile severe)
 - **Alterarea repolarizării** – apare sub forma modificărilor *secundare de fază terminală*, adică segment ST și undă T în opoziție de fază cu deflexiunea majoră a complexului QRS

- în *derivațiile directe*: segment ST subdenivelat și undă T negativă (inversată) asimetrică
- în *derivațiile indirecte*: segment ST supradenivelat și undă T pozitivă, asimetrică

1. Hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD)

- **Cauze:** cordul pulmonar cronic, embolia pulmonară, stenoza mitrală
- **Criterii ECG (Fig.6.11):**
 - *De amplitudine:*
 - undă R > 5 mm în V1, V2 sau R/S ≥ 1 în V1
 - undă S adâncă în V5, V6
 - *De ax electric:*
 - în *plan frontal*: deviație patologică de ax la dreapta
 - în *plan orizontal*: rotație orară
 - *De durată:*
 - durata QRS = 0,10-0,12 sec
 - *De fază terminală*
 - subdenivelarea segmentului ST și inversarea undei T în V1, V2
 - \pm hipertrofie atrială dreaptă

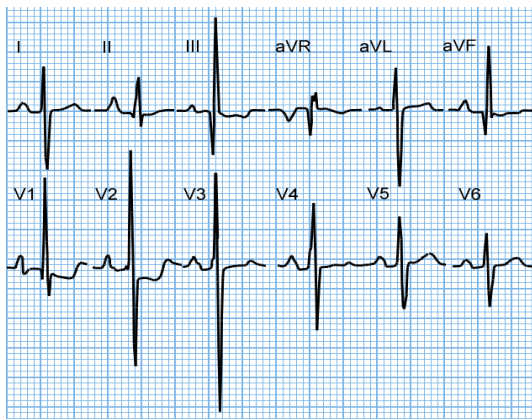


Figura 6.11. ECG cu HIPERTROFIE VENTRICULARĂ DREAPTĂ.

(Modificat după <https://quizlet.com/7347135/ecg-interpretation-flash-cards/>)

2. Hipertrofia ventriculară stângă (HVS)

- **Cauze:** hipertensiunea arterială, stenoza și insuficiența aortică, insuficiența mitrală
- **Criterii ECG (Fig.6.12):**
 - *De amplitudine:*
 - undă R > 25 mm în V5, V6 sau R > 14 mm în DI
 - undă S adâncă în V1, V2
 - S (în V1 sau V2) + R (în V5 sau V6) > 35 mm = **indicele Sokolov-Lyon**
 - *De ax electric:*
 - în *plan frontal*: deviație patologică de ax la stânga
 - în *plan orizontal*: rotație antiorară
 - *De durată:*
 - durata QRS = 0,10-0,12 sec
 - *De fază terminală:*
 - subdenivelarea segmentului ST și inversarea undei T în V5, V6
 - \pm hipertrofie atrială stângă

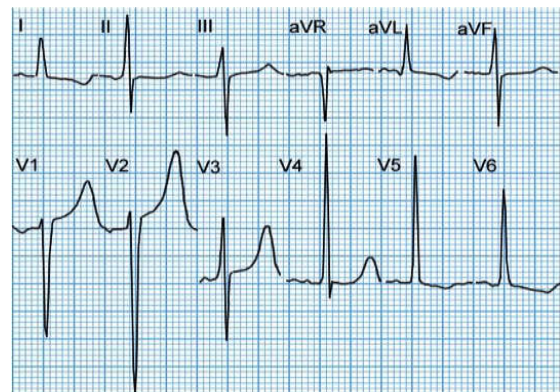


Figura 6.12. ECG cu HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

(Modificat după <https://quizlet.com/7347135/ecg-interpretation-flash-cards/>)

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următoarele este o caracteristică a unei P normale?**

- A. Rotunjită și asimetrică
- B. Pozitivă în aVR
- C. Durata = 0,08-0,10 sec
- D. Amplitudine $< \frac{1}{4}$ din amplitudinea unei R
- E. Amplitudine > 3 mm în DII

***2. Care dintre următoarele elemente grafice ale ECG are o durată ce variază invers proporțional cu frecvența cardiacă?**

- A. Unda P
- B. Segmentul ST
- C. Complexul QRS
- D. Intervalul QT
- E. Undei T

***3. Care dintre următoarele reprezintă o caracteristică a unei Q normale?**

- A. Prezența în derivația aVR
- B. Prezența în derivațiile V1-V3
- C. Amplitudinea mai mare în DIII, cu dispariție în inspirația profundă
- D. Durata de 0,04 sec
- E. Amplitudinea $< \frac{1}{3}$ din amplitudinea unei R

***4. Care este FC dacă a doua undă R se găsește pe a patra linie groasă?**

- A. 100
- B. 75
- C. 60
- D. 50
- E. 43

***5. Care dintre următoarele modificări ECG definește hipertrofia atrială dreaptă?**

- A. Undă P cu amplitudine $> 2,5$ mm în V1
- B. Undă P cu durată $> 0,12$ sec
- C. P pulmonar în DII
- D. P mitral în DII
- E. Undă P modificată în prezența stenozei mitrale

6. Cum este axul electric al inimii dacă aspectul complexului QRS este RI SIII - imagine „divergentă”?

- A. Normal
- B. Deviat patologic la stânga
- C. Deviat patologic la dreapta
- D. Cuprins între -30 și -90 de grade
- E. Cuprins între $+110$ și 180 de grade

7. Care dintre următoarele modificări ECG definesc hipertrofia atrială stângă?

- A. Undă P bifidă cu durată $< 0,12$ sec în DII
- B. Undă P bifidă cu durată $> 0,12$ sec în DII
- C. Undă P $> 1,5$ mm în V1
- D. Undă P bifazică în V1 și deflexiune negativă cu durată $> 0,04$ sec
- E. Undă P modificată în prezența insuficienței tricuspidiene

8. Care dintre următoarele modificări ECG definesc hipertrofia ventriculară dreaptă?

- A. Unda R ≥ 25 mm în V5,V6
- B. Unda S adâncă în V1, V2
- C. Aspect SI RIII
- D. Aspect RI SIII
- E. Subdenivelarea ST și inversarea unei T în V1,V2

9. Care dintre următoarele modificări ECG definesc hipertrofia ventriculară stângă?

- A. Unda R > 5 mm în V5, V6
- B. Unda S adâncă în V1,V2
- C. Indice Sokolov-Lyon > 35 mm
- D. Modificări de fază terminală în V1, V2
- E. Modificări de fază terminală în V5, V6

10. Care dintre următoarele modificări ECG sunt prezente atât în hipertrofia ventriculară dreaptă, cât și în cea stângă?

- A. Indice Sokolov-Lyon > 35 mm
- B. Durata QRS = 0,10-0,12 sec
- C. Subdenivelarea segmentului ST în toate derivațiile precordiale
- D. Inversarea unei T în toate derivațiile membrelor
- E. Inversarea unei T în derivațiile precordiale care explorează ventriculul hipertrofiat

NOTE

7. MODIFICĂRI ECG ÎN ISCHEMIA MIOCARDICĂ. MODIFICĂRI ECG ÎN TULBURĂRILE DE CONDUCERE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Recunoască modificările ECG din angina pectorală.
2. Recunoască, stabilească stadiul evolutiv și localizeze infarctul miocardic.
3. Solicite și interpreteze principalii markeri serici de infarct miocardic.
4. Recunoască modificările ECG din blocurile atrioventriculare și intraventriculare.
5. Recunoască modificările ECG din sindroamele de preexcitație.

I. MODIFICĂRI ECG ÎN ISCHEMIA MIOCARDICĂ

A. Modificările ECG în ANGINA PECTORALĂ

- **Principiu:** modificările ECG din angina pectorală se caracterizează prin **alterarea PRIMARĂ a repolarizării ventriculare** care determină modificări ale **segmentului ST - LEZIUNEA** electrică și ale **undeii T - ISCHEMIA** electrică care trebuie să fie prezente în minimum **două derivații concordante**.

1. Modificările segmentului ST

- **Leziunea ECG subendocardică** (Fig.7.1) –
 - este întâlnită în cazul *ischemiei cronice* (angina pectorală stabilă/instabilă, ischemia silențioasă, ischemia din cursul probei de efort)
 - determină **subdenivelarea segmentului ST ≥ 1 mm, orizontală sau descendentă**, cu o durată de minim 0,08 sec. după punctul J.

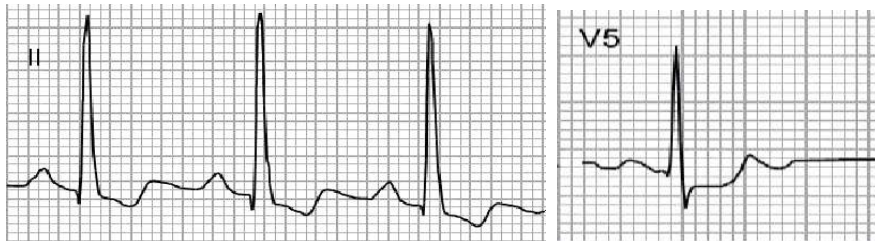


Figura 7.1. Aspect ECG de LEZIUNE SUBENDOCARDICĂ în angina pectorală.
Subdenivelare de segment ST descendentă (în DII) și orizontală (în V5)

Observație!

Subdenivelarea ST rapid ascendentă este considerată normală, fără valoare diagnostică pentru angina pectorală. Apare fiziologic în cursul efortului fizic sau a tahicardiilor sinusale indiferent de etiologie.

- **Leziunea ECG transmurală** (Fig.7.2)
 - este întâlnită în *ischemiile acute severe* din angina vasospastică Prinzmetal (dar și alte forme de angina instabilă) sau în cursul probei de efort (indică stenoză coronariană strânsă sau spasm coronarian)
 - determină **supradenivelarea segmentului ST ≥ 1 mm** care este **tranzitorie** (dispare în câteva minute/ore după încetarea durerii/efortului)

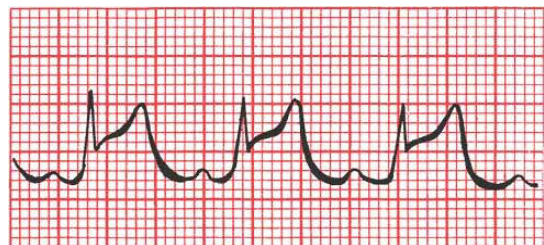


Figura 7.2. Aspect ECG de LEZIUNE TRANSMURALĂ

De reținut!

- Supradenivelarea segmentului ST este caracteristică și infarctului miocardic tip STEMI în stadiul *acut*, ca în care supradenivelarea persistă pentru mai multe zile.

2. Modificările undei T

- Corespund *ischemiei electrice* și constau în:
 - undă T applatizată, izoelectrică **sau**
 - undă T inversată (negativă) **sau**
 - undă T simetrică, ascuțită (normal, unda T este asimetrică, rotunjită)

De reținut!

Modificările izolate ale undei T neînsoțite de modificări ale segmentului ST sunt sugestive, dar **NU** au valoare diagnostică certă pentru ischemia acută/cronică!

B. Modificările ECG în INFARCTUL MIOCARDIC

- **Principiu:** alterarea PRIMARĂ a depolarizării și a repolarizării ventriculare determină modificările **undei Q** și respectiv, ale **segmentului ST** și **undei T**. Infarctul miocardic determină modificări („semne”) atât în **derivațiile care explorează nemijlocit zona de infarct** – numite **derivații directe**, cât și în cele ce explorează infarctul printr-un perete miocardic normal – numite **derivații indirecte**.
- **Clasificare:** în funcție de localizarea zonei de necroză, se descriu:
 - **Infarctul miocardic STEMI** (*ST Elevation Myocardial Infarction*) — **cu supradenivelarea segmentului ST** în cazul necrozei **transmurale** (denumirea veche, infarctul cu undă Q)
 - **Infarctul miocardic non-STEMI** — fără supradenivelare de segment ST în cazul necrozei **subendocardice** (denumirea veche, infarctul non-Q)

1. Stadializarea ECG în infarctul STEMI

– Semnele DIRECTE:

a) IM în stadiul ACUT (IMA)

- **Supradenivelarea segmentului ST:**
 - este **PRIMUL** semn ECG în IMA (Fig.7.3 stânga)
 - are aspect de „**undă monofazică**” în minimum 2 derivații concordante
 - trebuie să fie **peste 1 mm** în derivațiile membrelor și **peste 2 mm** în derivațiile precordiale
 - supradenivelarea convexă a segmentului **ST** cu **înglobarea undei T** realizează așa-

numita undă „**în dom**” (semnul Pardee) sau de tip „**tombstone**” (piatră funerară) (Fig. 7.3 dreapta)

De reținut!

Supradenivelarea segmentului ST indică prezența zonei de LEZIUNE!

Uneori, în primele 1 - 3 ore de la debutul durerii (faza „supraacută” a IMA) apare o undă T foarte amplă, largă, ascuțită numită „**T hiperacut**” (modificare rareori surprinsă pe ECG).

• Unda Q patologică

- este al **DOILEA** semn ECG în IMA (Fig.7.3 stânga)
- începe să se constituie la 8 - 10 ore de la debutul durerii și se definește prin **durata $\geq 0,04$ sec și amplitudine peste 25 % (1/4)** din cea a undei R în aceeași derivație

De reținut!

Unda Q patologică indică prezența zonei de NECROZĂ!

Complexul QS (o singură deflexiune negativă, largă, adâncă) are semnificație echivalentă undei Q (necroză).

Unda Q patologică prezintă izolat numai în derivația DIII sau aVL sau complexul QS prezent doar în derivațiile V1 și V2 **NU** au semnificație diagnostică de infarct.

• Unda T patologică

- este al **TREILEA** semn ECG în IMA (Fig.7.3 stânga)
- este **negativă, adâncă, simetrică**

De reținut!

Unda T negativă indică prezența zonei de ISCHEMIE!

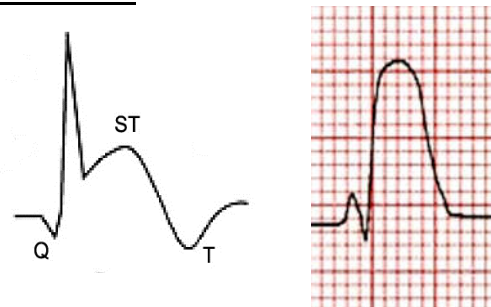


Figura 7.3. Semnele directe de IM acut STEMI. Aspectul de UNDĂ MONOFAZICĂ (stânga) și de UNDĂ ÎN DOM (dreapta)

b) IM în stadiul SUBACUT sau RECENT

- Determină (Fig.7.4E):
 - revenirea segmentului ST la linia izoelectrică – **dispare LEZIUNEA**

- undă T negativă, simetrică **sau** izoelectrică **sau** pozitivă – **persistă sau dispare ISCHEMIA**
- persistența undei Q patologice sau a complexului QS – **persistă NECROZA**

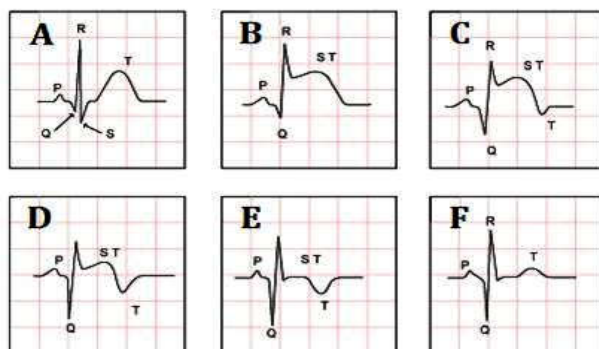


Figura 7.4. Stadializarea ECG a IM: **A.** T "hiperacut" (rar); **B.** IM acut cu supradenivelare ST; **C.** IM acut cu supradenivelare ST și Q patologic; **D.** IM acut cu supradenivelare ST, undă Q patologică și undă T negativă, ascuțită și simetrică; **E.** IM subacut (segment ST izoelectric, undă T negativă, undă Q patologică). **F.** IM cronic (undă Q patologică persistentă) (Modificat după <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-ecg-evolution-step-step-stemi-st-elevation-myocardial-infarction-acute-coronary-syndrome-angina-pectoris>)

c) IM în stadiul CRONIC

- Determină (Fig.7.4 F):
 - segment ST izoelectric - **dispare LEZIUNEA**
 - undă T izoelectrică sau pozitivă - **dispare ISCHEMIA**
 - undă Q patologică sau complexul QS - **persistă NECROZA toata viața**

2. Localizarea ECG a infarctului miocardic

a) Localizarea IM acut STEMI

- **Principiu:** localizarea IM se bazează pe identificarea derivațiilor ECG în care apar **semne directe de infarct** (Tab.7.1):
 - supradenivelarea segmentului ST
 - unda Q patologică
 - unda T negativă, ascuțită, simetrică

Tabel 7.1. Localizarea IM în funcție de derivațiile în care apar semnele ECG directe

Localizarea IM	Modificări ECG - semne directe
Anterior	V1-V4
Antero-septal	V1-V3
Antero-apical	V3-V4
Anterior întins	V1-V6
Lateral	V5-V6, DI, aVL
Inferior	DII, DIII, aVF

b) Localizarea IM acut POSTERIOR

- **Principiu:** nu prezintă semne directe în derivațiile standard, ci doar în derivațiile **V8, V9** și în derivațiile esofagiene. Identificarea se bazează pe apariția **semnelor indirecte** în

- derivațiile **V1 și V2** (Fig.7.5) ce constau în:
- raportul $R/S \geq 1$ (undele R înalte sunt reciproca undelor Q care pot fi înregistrate direct cu ajutorul derivațiilor esofagiene)
 - subdenivelarea segmentului ST

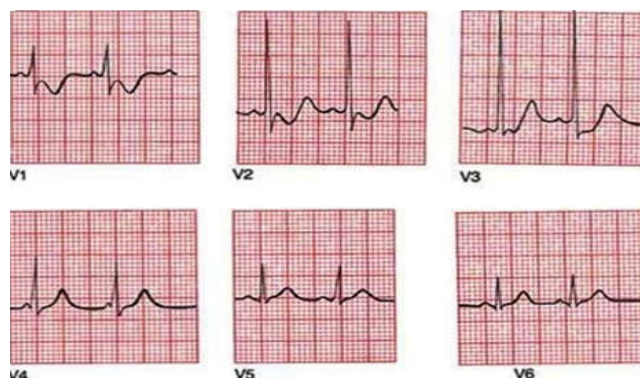


Figura 7.5. Semne ECG indirecte de IM acut posterior în derivațiile V1 și V2

c) Localizarea IM acut non-STEMI

- **Principiu:** lipsesc semnele directe de infarct deoarece între derivațiile ECG standard și zona de infarct se interpune stratul subepicardic normal. Cel mai frecvent, **modificările ECG**

indirecte apar în derivațiile precordiale (Fig.7.6) și constau în:

- **absența undelor Q patologice**
- **subdenivelarea difuză a segmentului ST**
- **undă T negativă, ascuțită, simetrică**

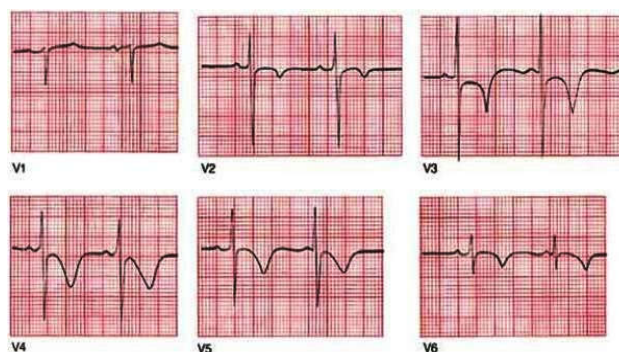


Figura 7.6. IM acut non-STEMI cu subdenivelarea segmentului ST și undă T negativă, ascuțită și simetrică în derivațiile precordiale

II. MODIFICĂRI ECG ÎN TULBURĂRILE DE CONDUCERE

A. BLOCURILE ATRIO-VENTRICULARE (BAV)

1. BAV de gradul I

- **Criterii de diagnostic ECG (Fig.7.7):**
 - alungirea **constantă** a intervalului PR peste 0,20 sec
 - toate undele P sunt urmate de complexe QRS



Figura 7.7. BAV de gradul I

2. BAV de gradul II (de tip MOBITZ)

a) BAV de gradul II tip MOBITZ I (cu perioade WENCKEBACH)

- **Criterii de diagnostic ECG (Fig.7.8):**
 - alungirea **progresivă** a intervalului PR până când o undă P este blocată (nu mai este urmată de un complex QRS)
 - distanța dintre două unde P blocate se numește **perioadă Wenckebach**



Figura 7.8. BAV de gradul II tip MOBITZ I

b) BAV de gradul II tip MOBITZ II

- **Criterii de diagnostic ECG** (Fig.7.9):
 - blocarea **bruscă** a conducerii unei unde P către ventriculi
 - intervalul PR al undelor P conduse este normal
 - gradele blocării impulsurilor pot fi de: 2/1, 3/1 sau 4/1 (mai jos, bloc 3/1).



Figura 7.9. BAV de gradul II tip MOBITZ II (2:1)

- frecvența ventriculară este întotdeauna mai mică decât cea atrială (numărul complexelor QRS < cel al undelor P)
- din momentul instalării blocului până la apariția ritmului de scăpare poate apare *pierderea temporară a cunoștinței - sincopa cardiacă sau sindromul Adams-Stokes*
- majoritatea pacienților necesită implant permanent de pacemaker



Figura 7.10. Blocul atrio-ventricular de gradul III

3. BAV de gradul III (BAV complet)

- **Criterii de diagnostic ECG** (Fig.7.10):
 - întreruperea *totală* a transmiterii stimulilor de la atri la ventriculi prin nodul AV
 - ECG înregistrează două activități electrice independente, condiție denumită **disociație atrio-ventriculară**, în care:
 - atriile se contractă în ritm sinusal sau un alt ritm atrial (ex., fibrilație atrială)
 - ventriculii sunt controlați de un pacemaker secundar subiacent sediului blocului de la nivelul nodului AV (ritm de scăpare jonțional sau idioventricular) ⇒ complexe QRS normale sau lărgite

B. BLOCURILE INTRAVENTRICULARE

1. Blocul de RAMURĂ DREAPTĂ (BRD)

- **Criterii de diagnostic ECG** (Fig.7.11 stânga):
 - complexe QRS largi > 0,12 sec.
 - în precordialele **drepte (V1, V2)**:
 - imagine **rSR'** sau **RSR'/ R crestat**
 - subdenivelarea segmentului ST și unda T negativă (modificări *secundare* de fază terminală - alterarea repolarizării este determinată de alterarea primară a depolarizării (opozitia de fază a ST-T)
 - în precordialele **stângi (V5, V6) și DI, aVL**:
 - undă **S largă**

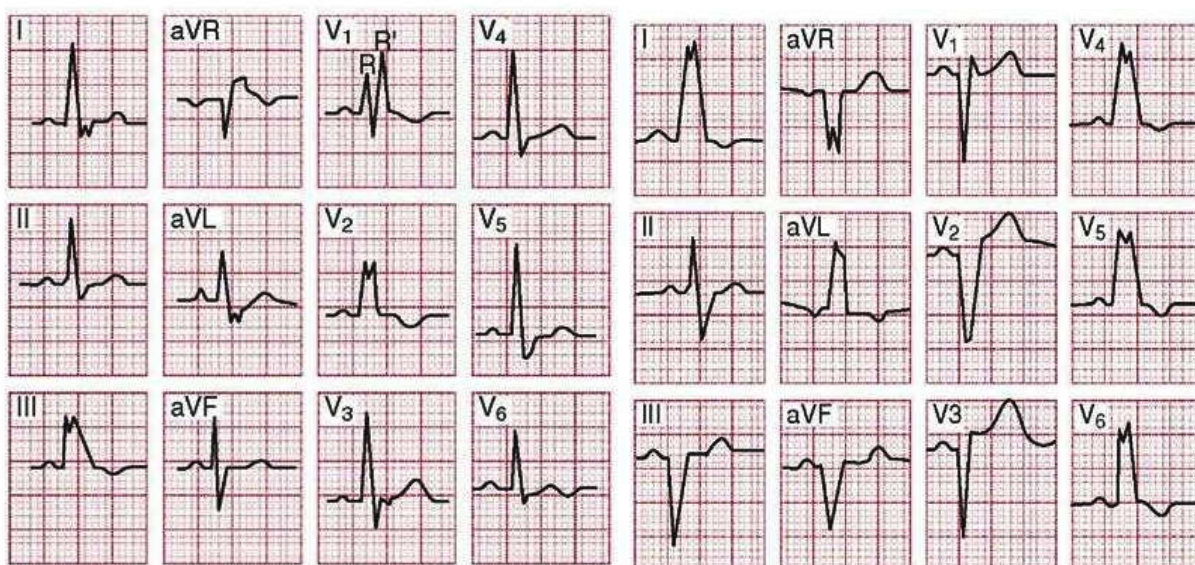


Figura 7.11. Blocul de ramură dreaptă (stânga) și blocul de ramură stângă (dreapta) (Modificat după <http://what-when-how.com/paramedic-care/diagnostic-ecgthe-12-lead-clinical-essentials-paramedic-care-part-4/>)

2. Blocul de RAMURĂ STÂNGĂ (BRS)

- **Criterii de diagnostic ECG** (Fig.7.12 dreapta):
 - complexe QRS largi $> 0,12$ sec
 - în precordialele **stângi (V5, V6)**, DI și aVL:
 - absența undei q septale normale
 - undă **R crestată** (cu aspect de literă „M”)
 - subdenivelare a segmentului ST și unda T negativă modificări *secundare* de fază terminală (opозиția de fază a ST-T)
 - în precordialele **drepte V1, V2**:
 - aspect **QS** sau **rS** (undă **S** adâncă)

3. Hemiblocul ANTERO-SUPERIOR (Blocul fascicular ANTERIOR stâng)

- **Criterii de diagnostic ECG**: complexe QRS subțiri și deviație axială stângă

4. Hemiblocul POSTERO-INFERIOR (Blocul fascicular POSTERIOR stâng)

- **Criterii de diagnostic ECG**: complexe QRS subțiri și deviație axială dreaptă

C. SINDROAMELE DE PREEXCITAȚIE

1. Sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW)

- **Principiu**: preexcitația are loc printr-o **cale aberantă atrio-ventriculară** numită **fascicul Kent** care conectează direct atriul cu ventriculul, șuntând nodul atrio-ventricular.

- **Criterii de diagnostic ECG** (Fig.7.13):
 - scurtarea intervalului PR $< 0,12$ sec
 - apariția undei Δ (delta)
 - lărgirea complexului QRS $> 0,10$ sec
 - \pm (modificări secundare de fază terminală)



Figura 7.13. Sindromul WPW: scurtarea intervalului PR și prezența undei delta (săgeată) (<http://naskun.dvrlists.com/wolff-parkinson-white-syndrome-ecg-characteristics.html>)

2. Sindromul Lown-Ganong-Levine (LGL)

- **Principiu**: preexcitația se realizează printr-o **cale aberantă atrio-nodală** numită **fascicul James** care conectează atriul cu porțiunea distală a nodului atrio-ventricular
- **Criterii de diagnostic ECG**:
 - scurtarea intervalului PR $< 0,12$ sec
 - absența undei Δ (delta)

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE !

***1. Care din următoarele aspecte ECG prezente în derivațiile directe definește leziunea subendocardică din angina pectorală?**

- A. Subdenivelare ST oblic descendentă < 1 mm
- B. Subdenivelare ST orizontală > 1 mm
- C. Supradenivelarea ST > 1 mm
- D. Unda T negativă, ascuțită și simetrică
- E. Segment ST nemodificat

***2. Care din următoarele modificări prezente în derivațiile V1 și V2 definește infarctul miocardic posterior acut?**

- A. Supradenivelarea importantă de segment ST
- B. Subdenivelarea segmentului ST > 1 mm
- C. Unda Q patologică
- D. Raportul R/S < 1
- E. Unda T pozitivă, ascuțită și simetrică

***3. Selectați afirmația corectă despre BAV de gradul III:**

- A. Este blocul caracterizat prin prezența perioadelor Wenckebach
- B. Constă în alungirea intervalului PR > 0,20 sec
- C. Din punct vedere hemodinamic înseamnă stop cardiac
- D. Intervalul PR se alungește progresiv până când o undă P este blocată
- E. Se mai numește și bloc atrioventricular complet

***4. Care din următoarele reprezintă criteriu de diagnostic ECG a blocului de ramură dreaptă?**

- A. Indice Sokolov Lyon > 35 mm
- B. Complexe QRS cu durata 0,08-0,10 sec
- C. Imagine rSR' în DI și aVL
- D. Undă S largă în DI și aVL
- E. Subdenivelare ST oblic descendentă cu undă T negativă și simetrică

***5. Hemiblocurile:**

- A. Pot fi de 3 grade: gr.I, gr.II și gr.III
- B. Apar prin blocarea conducerii impulsului la nivelul ramurii drepte a fasciculului His
- C. Apar prin blocarea conducerii intraventriculare pe unul din cele două fascicule ale ramurii stângi a fasciculului His
- D. Se caracterizează prin complexe QRS largite
- E. Se caracterizează prin modificări secundare de fază terminală

6. Care din următoarele afirmații sunt adevărate despre leziunea transmurală?

- A. Este întâlnită în ischemiile acute
- B. Este întâlnită în ischemiile cronice
- C. Este reversibilă în angina vasospastică Prinzmetal
- D. Este ireversibilă în infarctul miocardic acut
- E. Determină subdenivelare ST în derivațiile directe

7. IM acut non-STEMI se caracterizează prin:

- A. Absența undelor Q
- B. Unde Q patologice sau complex QS în derivațiile directe
- C. Unde Q patologice sau complex QS în derivațiile indirecte
- D. Subdenivelare difuză de segment ST
- E. Disociație atrio-ventriculară

8. Care din următoarele modificări prezente în derivațiile directe definesc IM cu TEMI în stadiul subacut?

- A. Supradenivelarea segmentului ST
- B. Segment ST izoelectric
- C. Undă Q normală
- D. Unda T negativă, simetrică
- E. Unda T izoelectrică sau pozitivă

9. Care din următoarele sunt criterii de diagnostic ECG ale blocului de ramură stângă?

- A. Complexe QRS largi
- B. Imagine rSR' în precordialele drepte
- C. Undă S largă în precordialele stângi
- D. Aspect QS sau rS în precordialele drepte
- E. Aspect QS sau rS în precordialele stângi

10. Selectați modificările ECG corespunzătoare sindromului LGL:

- A. Alungirea intervalului PR > 0,20 sec
- B. Absența undei delta
- C. Lărgirea complexului QRS > 0,10 sec
- D. Scurtarea intervalului PR < 0,12 sec
- E. Scurtarea complexului QRS < 0,08 sec

NOTE

8. MODIFICĂRI ECG ÎN TULBURĂRILE DE RITM. MODIFICĂRILE ECG ÎN DEZECHILIBRELE ELECTROLITICE. MODIFICĂRILE ECG INDUSE DE DIGITALĂ

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Definească ritmul sinusal
2. Recunoască tulburările de ritm sinusale, supraventriculare și ventriculare.
3. Recunoască modificările ECG induse de hiper- vs. hipokaliemie, respectiv hiper- vs. hipocalcemie.
4. Recunoască modificările ECG induse de digitală în doze terapeutice și toxice.

I. RITMUL SINUSAL

- **Definiție:** ritmul normal al inimii determinat de automatismul nodului sino-atrial (SA)
- **Criteriile ECG:**
 1. Prezența undei P sinusale:
 - pozitivă (+) în DI, DII, aVF
 - negativă (-) în aVR
 2. Fiecare undă P este urmată de complex QRS
 3. Intervalul PR este constant și cuprins între 0,12 - 0,20 sec.
 4. Intervalele P-P și R-R sunt constante
 5. Frecvența cardiacă (FC) = 60-80 b/minut

II. MODIFICĂRI ECG ÎN TULBURĂRILE DE RITM

- **Definiție:** stări patologice în care inima NU este în ritm sinusal datorită unor anomalii de generare și de conducere a excitației miocardice.
- **Clasificare:**
 - După sediul producerii:
 - sinusale
 - supraventriculare
 - ventriculare
 - După frecvența cardiacă:
 - tahicardii (> 80/min)
 - bradicardii (< 60/min)
 - După durată:
 - paroxistice (debut și sfârșit brusc)
 - acute (câteva zile sau săptămâni)
 - cronice (luni sau ani)
 - După simptome:
 - asimptomatice
 - simptomatice: ușoare (palpitații), moderate (angină, dispnee, amețeli), severe (edem pulmonar acut, șoc cardiogen, lipotimie, sincopă)
- **Modificări ECG (Fig.8.1):**
 - sunt îndeplinite toate criteriile ritmului sinusal cu excepția FC care este între **100-160 b/minut** (maximum 180 b/min)
 - FC poate fi scăzută treptat prin manevre vagale (compresiunea globilor oculari, masajul sinusului carotidian)



Figura 8.1. Tahicardie sinusală

2. Bradicardia SINUSALĂ

- **Definiție:** scăderea automatismului nodului SA care descarcă impulsuri cu o frecvență mai mică de 60 b/min
- **Modificări ECG (Fig.8.2):**
 - sunt îndeplinite toate criteriile ritmului sinusal cu excepția FC care ≤ 60 b/minut.



Figura 8.2. Bradicardie sinusală

A. ARITMIILE SINUSALE

1. Tahicardia SINUSALĂ

- **Definiție:** creșterea automatismului nodului SA care descarcă impulsuri cu o frecvență mai mare de 100 bătăi/minut

3. Aritmia SINUSALĂ RESPIRATORIE

- **Definiție:** variația FC în raport cu fazele respirației – este singura aritmie fiziologică și apare frecvent la tineri
- **Modificări ECG** (Fig.8.3):
 - toate criteriile ritmului sinusal cu excepția **FC care crește în inspir** (scurtarea intervalelor R-R) și **scade în expir** (alungirea intervalelor R-R)



Figura 8.3. Aritmie sinusală respiratorie

4. Boala NODULUI SINUSAL

- **Definiție:** disfuncție intrinsecă (ischemie, necroză, fibroză) a nodului SA ce apare frecvent la vârstnici și care determină o susceptibilitate crescută pentru aritmii supraventriculare (flutter și fibrilație atrială)
- **Modificări ECG:** bradicardie sinusală persistentă, pauză sinusală, bloc sino-atrial și sindrom bradicardie-tahicardie care se manifestă succesiv la același pacient:
 - *pauza sinusală* – încetarea bruscă a activității nodului SA pentru o perioadă variabilă care **NU** se corelează cu ritmul de bază (intervalul P-P **NU** este multiplu întreg al ritmului de bază)
 - *blocul sino-atrial* – blocarea intermitentă a transmiterii excitației de la nodul SA la atri care se corelează cu ritmul de bază (intervalul P-P este multiplu întreg al ritmului de bază)
 - *sindromul bradicardie-tahicardie:* bradicardie sinusală severă care succede un scurt acces de tahicardie supraventriculară (Fig.8.4)

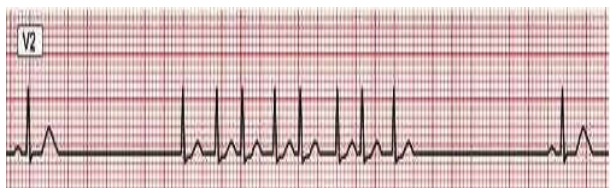


Figura 8.4. Sindrom bradicardie-tahicardie

B. ARITMIILE SUPRAVENTRICULARE

1. Extrasistolele

a) Extrasistolele ATRIALE (ESA)

- **Definiție:** depolarizarea prematură a inimii produsă de un stimul generat de un **focar ectopic atrial** (pot fi prezente la 60% din adulții normali)
- **Modificări ECG** (Fig.8.5):
 - apariția *precoce* a unei **unde P' (unda P ectopică)** cu morfologie diferită de unda P a ritmului sinusal:
 - unda P' ectopică este *urmată de un complex QRS* când impulsul ectopic găsește nodul A-V și fasciculul His în *perioada excitabilă* = *ESA condusă*
 - unda P' ectopică *nu este urmată de un complex QRS* când stimulul ectopic găsește nodul A-V sau fasciculul His în *perioada refractară* = *ESA blocată*
 - complexul QRS al ESA conduse este **subțire** când **conducerea este normală** (impulsul extrasistolic este condus la ventriculi simultan prin ramurile fasciculului His) sau **lărgit** când **conducerea este aberantă** (impulsul extrasistolic se propagă prin nodul A-V, dar găsește o ramură a fasciculului His în perioada refractară)
 - **pauza post-extrasistolică** este de regulă **decalantă** – distanța dintre unda P pre-extrasistolică și unda P post-extrasistolică este **mai mică** decât două intervale P-P ale ritmului de bază ($P-P' + P'-P < 2 P-P$)



Figura 8.5. Extrasistole ATRIALE

b) Extrasistolele JONCȚIONALE (ESJ)

- **Definiție:** depolarizarea prematură a inimii produsă de un stimul generat de un **focar ectopic nodal (joncțional):** *supranodal* (nodal superior), *centronodal* (nodal mediu) sau *infranodal* (nodal inferior)
- **Modificări ECG** (Fig.8.6): apariția *prematuro* a unei **unde P' (unda P ectopică) negativă** în majoritatea derivațiilor (activarea atriilor se face retrograd) care:

- precede complexul QRS (intervalul P'R al extrasistolei < 0,12 sec) în cazul focarului supranodal
- coincide cu QRS (unda P' este mascată de complexul QRS) în cazul focarului jonctonal
- succede complexul QRS în cazul focarului infranodal



Figura 8.6. Extrasistole JONCTIONALE

2. Tahicardia SUPRAVENTRICULARĂ

- **Definiție** – succesiune *regulată* de cel puțin **6 extrasistole atriale sau jonctonale**, ce poate avea **debut și sfârșit brusc** (tahicardie *paroxistică* supraventriculară, TPSV) **sau gradat** (TSV *neparoxistică*)
- **Modificări ECG** (Fig.8.7):
 - **FC = 150-250b/min** (maximum 300 b/min)
 - **complexe QRS subțiri** (deoarece activarea ventriculară este sincronă)
 - termenul de **supraventricular** este utilizat deoarece sediul, *atrial* sau *jonctonal*, al tahicardiei **NU** poate fi precizat
 - la FC mari undele P' sunt absente deoarece coincid cu undele T ale complexului precedent (**unda T+P**)

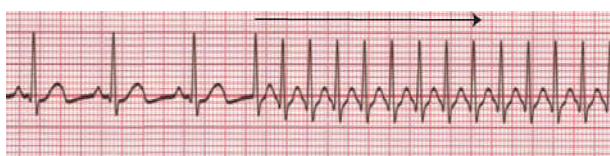


Figura 8.7. Tahicardie SUPRAVENTRICULARĂ PAROXISTICĂ

Observații!

Formele de TSV paroxistice sunt *atriale* (tahicardia atrială prin microreintrare) și *jonctonale* (tahicardia prin reintrare nodală și cea prin reintrare atrio-ventriculară din sindrom WPW)

Formele de TSV *neparoxistice* sunt *atriale* (tahicardia atrială multifocală) și *jonctonale* (tahicardia jonctonală sau ritmul jonctonal accelerat)

3. Flutterul ATRIAL

- **Definiție:** aritmie cu frecvență **atrială regulată** cuprinsă între **250 - 350 b/minut**.

• Modificări ECG (Fig.8.8):

- undele P sunt **absente**, fiind înlocuite cu undele "F" cu aspect de „*dinți de ferăstrău*”, vizibile cel mai bine în **DII, DIII și aVF**
- există un **bloc atrio-ventricular funcțional**, de regulă, **sistematizat**, cu raportul conducerii atrio-ventriculare 2/1, 3/1 sau 4/1, responsabil de **FC** (ventriculară) **regulată și invers proporțională cu gradul blocului**:
 - **stimularea simpatică** (efort fizic) are efect dromotrop pozitiv (*crește conducerea atrio-ventriculară*) și *scade gradul blocului*
 - **stimularea parasimpatică** (manevrele *vagale*) are efect dromotrop negativ (*scade conducerea atrio-ventriculară*) și *crește gradul blocului*

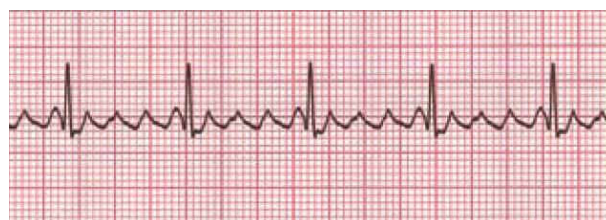


Figura 8.8. Flutter ATRIAL

4. Fibrilația ATRIALĂ

- **Definiție** – aritmie cu frecvență **atrială neregulată** cuprinsă între **400 - 600 b/minut**.
- **Modificări ECG** (Fig.8.9):
 - undele P sunt **absente**, fiind înlocuite cu undele "f" de fibrilație (oscilația neregulată a liniei izoelectrice), vizibile cel mai bine în **V₁ și V₂**
 - există un **bloc atrio-ventricular funcțional nesistematizat** ce determină:
 - **tahiaritmie ventriculară neregulată** – FC (ventriculară) între 100–180 b/min (fibrilație cu răspuns ventricular rapid)
 - „**deficit de puls**” – neconcordanța dintre pulsul central și cel periferic (acesta din urmă fiind mai mic)



Figura 8.9. Fibrilația ATRIALĂ

C. ARITMIILE VENTRICULARE

1. Extrasistolele VENTRICULARE (ESV)

- **Definiție:** depolarizări premature ale ventriculilor produse de un stimul generat de un focar ectopic ventricular
- **Modificări ECG** (Fig.8.10): apariția prematură a unui **complex QRS lărgit** > 0,12 sec cu următoarele caracteristici:
 - nu este precedat de undă P
 - sunt prezente modificările secundare de fază terminală (opoziția de fază)
 - axul electric al ESV este **deviat de partea opusă** sediului focarului ectopic
 - **pauza post-extrasistolică** este de regulă **compensatorie** – distanța dintre unda R pre-extrasistolică și unda R post-extrasistolică este **mai mică** decât două intervale R-R ale ritmului de bază ($R-R' + R'-R = 2 R-R$)



Figura 8.10. Extrasistolă VENTRICULARĂ

- **Clasificare:**
 - **După incidență și relația cu bătăile precedente:**
 - izolate
 - sistematizate – bigeminism, trigeminism, cuplete, triplete
 - **După morfologie** (număr de focare ectopice):
 - *ESV monomorfe*
 - *ESV polimorfe*
 - **După origine:**
 - *ESV stângi* (ax electric al ESV deviat la dreapta)
 - *ESV drepte* (ax electric al ESV deviat la stânga)
 - **După semnificație:**
 - *ESV benigne* – izolate, pe cord indemn
 - *ESV potențial maligne* – frecvente (>10/oră), polimorfe, precoce cu fenomen R/T, cuplate, sistematizate
 - *ESV maligne* – declanșează un acces de tahicardie sau fibrilație ventriculară ⇒ risc de moarte subită (mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă)

2. Tahicardia VENTRICULARĂ

- **Definiție:** succesiune de cel puțin 3 extrasistole ventriculare cu FC între 120 - 220 b/min
- **Modificări ECG** (Fig.8.11): complexe QRS largi > 0,14 sec, cu aceeași polaritate în V₁-V₆
- **Clasificare:**
 - după apariție: paroxistică, neparoxistică
 - după persistență: susținută (minim 30 sec), nesusținută
 - după morfologie: monomorfă, polimorfă



Figura 8.11. Tahicardie VENTRICULARĂ.

3. Torsada vârfurilor ("torsade de pointes")

- **Definiție:** formă particulară de tahicardie ventriculară *polimorfă*, asociată frecvent cu interval QT alungit
- **Modificări ECG** (Fig.8.12): succesiune rapidă de complexe QRS aberante care își inversează secvențial polaritatea și dau un aspect de "panglică răsucită" în jurul liniei izoelectrice



Figura 8.12. Torsada vârfurilor

4. Flutterul și fibrilația VENTRICULARĂ

- **Definiție:** aritmii în care frecvența ventriculară este 130-300 b/min (cauza cea mai frecventă a morții subite)
- **Modificări ECG** (Fig.8.13):
 - dispariția complexelor QRS care sunt înlocuite cu **unde sinusoidale** cu *frecvență constantă și mare* (**flutter ventricular**) sau cu **unde neregulate** cu *frecvență variabilă și mare* (**fibrilație ventriculară**)

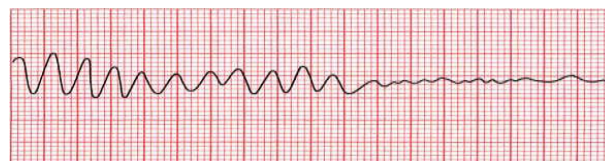


Figura 8.13. Fibrilație VENTRICULARĂ

III. MODIFICĂRI ECG ÎN TULBURĂRILE ELECTROLITICE

1. Hipokaliemia

- **Definiție:** scăderea K^+ seric sub **3,5 mEq/L**
- **Modificări ECG** (Fig.8.14):
 - scăderea amplitudinii undei T
 - interval QTc alungit (risc de tahicardie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor)
 - subdenivelare ST
 - creșterea amplitudinii undei U
 - tulburări de ritm atriale și ventriculare

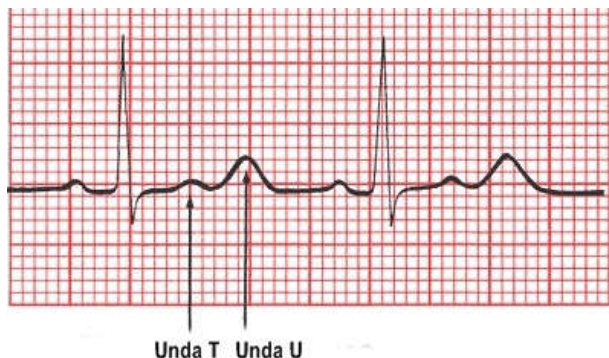


Figura 8.14. Modificări ECG în HIPOKALIEMIE

2. Hiperkaliemia

- **Definiție:** creșterea K^+ seric peste **5 mEq/L**
- **Modificări ECG** (Fig.8.15):
 - creșterea amplitudinii undei T (unde T „în cort” - "tent-shaped")

- lărgirea complexului QRS
- interval PR alungit
- aplatizarea undei P până la dispariție
- când nivelul K^+ seric ajunge la 8-9 mEq/L apare aspectul de undă sinusoidală, iar peste aceste valori poate apare asistolie

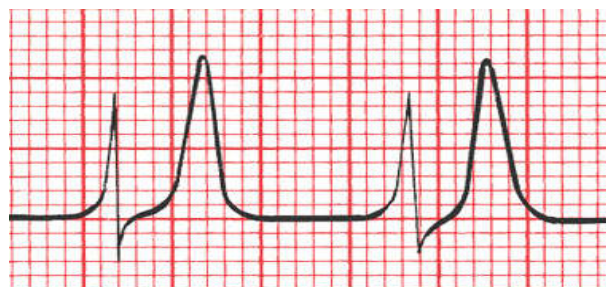


Figura 8.15. Modificări ECG în HIPERKALIEMIE

3. Hipocalcemia

- **Definiție:** scăderea Ca^{2+} seric sub **8,5 mEq/L**
- **Modificare ECG** (Fig.8.16 dreapta): intervalul QT alungit

4. Hipercalcemia

- **Definiție:** creșterea Ca^{2+} seric **> 10,5 mEq/L**
- **Modificare ECG** (Fig.8.16 stânga): intervalul QT scurtat

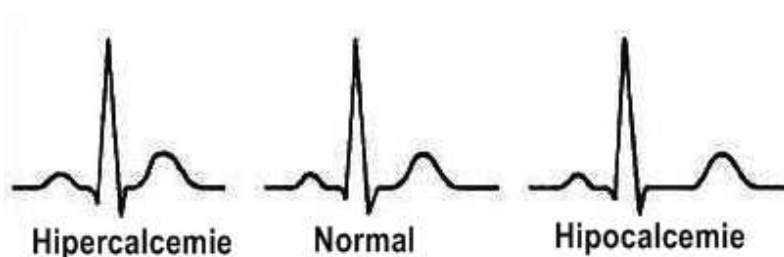


Figura 8.16. Modificarea duratei intervalului QT în modificările calcemiei: interval QT scurtat în hipercalcemie (stânga) și interval QT alungit în hipocalcemie (dreapta)

IV. MODIFICĂRI ECG INDUSE DE DIGITALĂ

- **Principiu:** în cazul administrării digitalei doza terapeutică, care produce supresia nodului SA (\downarrow FC) și nodului AV (bloc AV), este **foarte apropiată** de doza toxică care crește: i) automatismul focarelor ectopice și ii) efectul supresor asupra nodului SA și AV (efect de tip vagal)
- **Modificările ECG în doze terapeutice** (Fig.8.17): confirmă tratamentul digitalic și constau în:
 - **reducerea frecvenței ventriculare în fibrilația atrială** (digitala este utilizată pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială)

- **subdenivelare de segment ST concordantă în toate derivațiile, cu aspect "în chiuvetă"**
- unda T aplatizată, difazică sau ușor inversată
- scurtarea intervalului QT

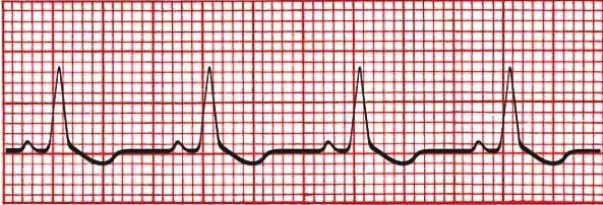


Figura 8.17. Modificări ECG induse de digitală în doză terapeutică

- **Modificări ECG în toxicitatea sau supradozajul digitalic** – orice tulburare de ritm sau de conducere, determinată:
 - **Prin creșterea automatismului focarelor ectopice:**
 - tahicardie atrială
 - ritm jonțional accelerat
 - extrasistole ventriculare multifocale, sistematizate
 - **Prin stimulare vagală excesivă:**
 - bradicardie sinusală
 - bloc AV de gradul I,II sau III

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. O frecvență cardiacă regulată, egală cu 220 b/min și complexe QRS subțiri definește:**

- A. Tahicardia sinusală
- B. Tahicardia supraventriculară
- C. Flutterul atrial
- D. Fibrilația atrială
- E. Tahicardia ventriculară

***2. Care din următoarele este o caracteristică a flutter-ului atrial?**

- A. Înlocuirea undelor P cu unde F cu frecvența de 400-600/min
- B. Înlocuirea undelor P cu unde f cu frecvența de 250-350/min
- C. Frecvența atrială regulată
- D. Apariția a minimum 6 ESA consecutive
- E. Blocarea transmiterii impulsurilor de la nivelul nodului SA către atri

***3. Care din următoarele este o caracteristică a fibrilației atriale?**

- A. Aritmie cu frecvență atrială regulată
- B. Bloc atrio-ventricular sistematizat
- C. Tahiaritmie ventriculară regulată
- D. Deficitul de puls periferic
- E. Control prin manevre vagale

***4. Care din următoarele modificări ECG este indusă de hipocalcemie?**

- A. Creșterea amplitudinii undei T
- B. Lărgirea complexului QRS
- C. Alungirea intervalului QT
- D. Scurtarea intervalului QT
- E. Tulburări de ritm atriale și ventriculare

***5. Care din următoarele modificări ECG este determinată de digitală în doze terapeutice?**

- A. Supradenivelare concordantă a segmentului ST, cu aspect în "chiuvetă"
- B. Undă T hipervoltată
- C. Bradicardie sinusală
- D. Bloc AV de gradul I,II sau III
- E. Scăderea frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială

6. Care din următoarele tulburări de ritm sunt responsabile de un ritm cardiac neregulat?

- A. Tahicardia sinusală
- B. Boala nodului sinusal
- C. Tahicardia supraventriculară
- D. Flutter-ul atrial
- E. Fibrilația atrială

7. Care din următoarele sunt caracteristici ale extrasistolelor joncționale supranodale?

- A. Determină depolarizarea prematură a inimii
- B. Unda P' ectopică este pozitivă în majoritatea derivațiilor
- C. Unda P' ectopică coincide cu QRS
- D. Unda P' ectopică, negativă, succede complexul QRS
- E. Prin cuplarea a câte 6 pot genera tahicardia supraventriculară

8. Care din următoarele caracteristici definesc caracterul potențial malign al extrasistolelor ventriculare?

- A. Izolate, pe cord indemn
- B. Frecvente (< 10 ESV/oră)
- C. Monomorfe
- D. Sistematizate
- E. Precoce cu fenomen R/T

9. Care din următoarele tulburări de ritm se definesc prin modificări ale undei P?

- A. Tahicardia sinusală
- B. Bradicardia sinusală
- C. Tahicardia supraventriculară
- D. Flutterul atrial
- E. Fibrilația atrială

10. Care din următoarele modificări ECG sunt induse de hiperkaliemie?

- A. Creșterea amplitudinii undei T
- B. Aplatizarea undei T până la dispariție
- C. Lărgirea complexului QRS
- D. Interval QT ușor scurtat
- E. Subdenivelarea segmentului ST

NOTE

9. TESTAREA CARDIO-PULMONARĂ LA EFORT (ERGOSPIROMETRIA)

OBIECTIVE EDUCATIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Cunoască indicațiile și contraindicațiile testării cardio-pulmonare la efort.
2. Interpreteze modificările parametrilor ergospirometrici ce explorează rezerva funcțională cardio-pulmonară.
3. Interpreteze parametrii metabolici ce explorează schimburile gazoase.
4. Recunoască modificările fiziologice și patologice induse de efort pe ECG.

I. INTRODUCERE

Capacitatea de adaptare a organismului la efort este expresia *cuplării eficiente* a schimburilor de O₂ și CO₂ la nivel celular și pulmonar, ca urmare a funcționării interdependente a patru mari sisteme: *cardiovascular, pulmonar, muscular și sanguin*. Testarea cardio-pulmonară la efort sau testarea ergospirometrică este una dintre cele mai utilizate

metode complementare de explorare a rezervei funcționale cardiopulmonare la efort și este *considerată „standardul de aur”* pentru determinarea capacității maxime aerobe și a pragului anaerob. Principalele indicații diagnostice și prognostice ale testării cardiopulmonare sunt redate în Tab.9.1.

Tabel 9.1. Indicațiile testării cardiopulmonare la efort conform *Ghidului ATS/ACCP de testare cardiopulmonară la efort, 2003*

<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea toleranței la efort: <ul style="list-style-type: none"> – identificarea factorilor responsabili pentru limitarea efortului fizic (intoleranța la efort)
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul diferențial al dispneei de efort: <ul style="list-style-type: none"> – identificarea factorilor de natură cardiacă, pulmonară sau de altă natură responsabili pentru apariția dispneei de efort
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea pacienților cu boli cardiace: <ul style="list-style-type: none"> – evaluarea funcțională (clasificarea pe grade de severitate) și stabilirea prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă – selectarea pacienților cu indicații de transplant cardiac
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea pacienților cu boli pulmonare cronice: <ul style="list-style-type: none"> – obstructive (ex., BPOC, astm de efort) – restrictive (ex., fibroză pulmonară) – vasculare (HT pulmonară de efort)
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea toleranței la efort a pacienților cu boli cardio-pulmonare: <ul style="list-style-type: none"> – stabilirea gradului de efort care poate fi efectuat de pacienți în vederea conceperii programelor de reabilitare
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea riscului preoperator: <ul style="list-style-type: none"> – evaluarea solicitării la care poate fi supus sistemul cardiovascular pentru: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacienții cu neoplasm pulmonar sau cu emfizem pulmonar care vor fi supuși unei rezecții pulmonare ○ pacienții în vârstă care vor fi supuși unei intervenții chirurgicale majore
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea pacienților cu transplant cardiac sau pulmonar

II. TEHNICA TESTĂRII CARDIOPULMONARE LA EFORT

- **Principiu:** testarea cardiopulmonară la efort presupune efectuarea unui **efort incremental maximal** pe *bicicleta ergometrică* sau pe *covorul rulant*
- **Etape:**

1. Pregătirea pacientului:

- testul de efort se poate efectua în orice moment al zilei, dar pacientul NU are voie să fumeze și să consume alcool/cafea cu cel puțin 3 ore înainte de efort

- înaintea testului de efort:
 - se *determină TA* în clinostatism și pe bicicletă
 - se *efectuează spirometria* pentru determinarea VEMS și calcularea $V'_{max.ind}$ ($V'_{max.ind} = 30 \times VEMS$)
 - se *efectuează ECG de repaus* (obligatoriu în 12 derivații)

2. Încălzirea – pacientul pedalează fără încărcare (0 W) timp de 3 min.

3. Efectuarea efortului:

- pacientul pedalează la o rată de încărcare (*work rate, WR*) prestabilită (5-25 W/min, 60 de rotații/min), timp de 6-12 min, sub monitorizare ECG continuă și măsurarea repetată a TA la interval de 2 minute
- testul de efort este *finalizat* atunci când se atinge **frecvența maximă eficace** (FME) calculată după formula:

$$FME = 220 - \text{vârsta}$$

- testul de efort se *oprește* chiar dacă nu s-a atins FME în următoarele condiții care reprezintă **indicații absolute de terminare a testului de efort:**

- *angină moderată/severă* (dureri anginoase, modificări ECG de tip ischemic, apariția ESV)
- *scăderea TAS > 20 mmHg* față de cea mai mare valoare determinată în timpul efortului
- *creșterea TAS > 250 mmHg sau TAD > 120 mmHg*
- *desaturare severă* ($SpO_2 \leq 80\%$) acompaniată de semne/simptome de hipoxemie severă
- *semne de hipoperfuzie cerebrală:* paloare bruscă, pierderea coordonării, amețeli, slăbiciune, confuzie mentală
- *dorința pacientului*
- *atingerea nivelului de dificultate 17/18 pe scala Borg* (Tab.9.2)

Tabel 9.2. Scala Borg de percepție subiectivă a gradului de dificultate a efortului

Scală BORG	Grade de dificultate
Foarte, foarte ușor	7
	8
Foarte ușor	9
	10
	11
Oarecum greu	12
	13
Greu	14
	15
Foarte greu	16
	17
Foarte, foarte greu	18
	19
	20

4. Recuperarea după finalizarea testului:

- pacientul continuă să pedaleze timp de 3 minute, fără încărcare (0 W) pentru evitarea scăderii bruște a TA
- pacientul rămâne sub supraveghere în clinostatism, timp de *10 minute*, sub monitorizare ECG continuă și a TA la 2 min
- pacientul NU părăsește laboratorul până când ECG nu revine la aspectul anterior testării și rămâne sub supraveghere încă *1– 2 ore*; în caz de infarct miocardic în antecedente supravegherea durează *minimum 24 ore*

5. Complicațiile probei de efort:

- hipotensiune arterială
- tulburări de ritm și/sau de conducere
- stop cardiac
- infarct miocardic acut (IMA)
- accident vascular cerebral
- traumatisme fizice (ex. căderea)

De reținut!

Testul de efort se efectuează având la îndemână mijloacele de reanimare cardiovasculară!

III. PARAMETRI NEINVAZIVI AI TESTĂRII CARDIOPULMONARE DE EFORT

- **Clasificare:**

- **Pentru explorarea rezervei funcționale a inimii:**

- Tensiunea arterială (TA)
- Rezerva cardiacă (RC)
- Dublul produs (DP)
- ECG

- **Pentru explorarea rezervei funcționale a plămânilor:**

- Ventilația maximă în timpul efortului (V'_E)

- **Pentru explorarea rezervei metabolice (eficiența schimburilor gazoase respiratorii):**

- Consumul maxim de oxigen (VO_2 max)
- Pragul anaerob (A_T)
- Raportul de schimb respirator (RER)

1. Tensiunea arterială (TA)

- **Variații NORMALE:**

- În timpul efortului:

- TAS crește progresiv până la valori cuprinse între 165 și 210 mmHg
- TAD rămâne nemodificată, scade sau crește cu maximum 10 mmHg față de valorile de repaus

- În perioada de recuperare post-efort:

- TAS și TAD scad progresiv

- **Variații PATOLOGICE:**

- Creșterea TAS > 210 mmHg la bărbați și > 190 mmHg la femei are următoarea semnificație:

- la subiecți hipertensivi = risc crescut pentru producerea unui IMA sau apariția unei aritmii maligne
- la subiecți normotensivi = risc crescut pentru dezvoltarea HTA

- Lipsa creșterii TAS sau scăderea TAS ≥ 10 mmHg pe parcursul probei de efort (după o creștere anterioară) sau creșterea paradoxală a TAS la 3 min. după încetarea efortului, la un bolnav coronarian semnifică

- insuficiență ventriculară stângă latentă
- ischemie extinsă (plurivasculară)

- Lipsa creșterii TAS sau imposibilitatea menținerii unei TAS ≥ 110 mmHg, la un bolnav coronarian cu IM în antecedente indică un prognostic rezervat postinfarct

2. Rezerva cardiacă (RC)

- **Definiție:** diferența dintre FME și FC maximă în momentul atingerii $V'O_{2max}$ (momentul opririi testului de efort)

- **Valoare NORMALĂ:** RC < 15 b/min

- **Variații PATOLOGICE:**

- Epuizarea rapidă a RC (atingerea FME la eforturi mai mici decât cele prezise) are semnificația creșterii DC pe seama creșterii FC și semnifică:

- decon condiționarea fizică
- insuficiența ventriculară stg. latentă

- Creșterea RC > 15 b/min (oprirea efortului înainte de fi atinsă FME) – apare în:

- incompetența cronotropă a inimii (creșterea DC este limitată de creșterea inadecvată a FC) din:
 - disfuncția nodului sinusal
 - tratamentul cu beta-blocante
- boli pulmonare

3. Dublul PRODUS (DP)

- **Definiție:** produsul dintre FC maximă și TAS maximă atinse în cursul efortului fizic

- **Valoare NORMALĂ:** DP = ~ 35.000 (mmHg x c/min)

- **Valoare CLINICĂ:**

- constituie un indicator fidel al capacității de adaptare a inimii la efort
- evaluează indirect performanța cardiacă
- este o măsură a necesarului miocardic de O_2 (MVO_2) care se corelează bine cu VO_{2max}
- DP realizat în momentul apariției ischemiei miocardice, cu sau fără durere anginoasă, aproximează pragul anginos sau ischemic:
 - în angina pectorală pragul anginos corespunde cu un DP = 20.000 - 22.000
 - pacienții coronarieni cu un prag anginos < 14.000 – 15.000 prezintă indicație de revascularizare miocardică

4. Electrocardiograma (ECG)

- **Variații NORMALE:**

- creșterea amplitudinii undei P
- scurtarea intervalelor PR, QT
- scurtarea duratei complexului QRS
- deviație spre dreapta a axului QRS
- subdenivelarea rapid ascendentă a segmentului ST < 1 mm, durată < 0,08 sec

- **Variații PATOLOGICE:** la pacienții cu cardiopatie ischemică (sau alte cardiopatii) efortul determină modificări ale *segmentului ST*, *undei T* și *U* și apariția *tulburărilor de ritm și de conducere*

a) Modificările segmentului ST

Sunt modificările ECG *specifice* pentru ischemia miocardică și constau în:



Figura 9.1. A - ECG de efort normală. B - Subdenivelare ST în timpul probei de efort (ischemie subendocardică) (Modificat după <https://molconditions.wordpress.com>)

- Dacă există deja o subdenivelare ST de repaus, pentru un test pozitiv este necesară apariția unei *subdenivelări adiționale* cu caracteristicile menționate
- Subdenivelarea ST care apare *precoce* (la eforturi mici) și/sau care persistă mai mult de 5-10 minute după terminarea efortului crește specificitatea testării și sugerează o *ischemie subendocardică severă de efort*

ii) Supradenivelarea segmentului ST:

- Apare mai rar decât subdenivelarea ST și este considerată patologică atunci când are amplitudinea ≥ 1 mm, durata = 0,06-0,08 sec și persistă minim 3 cicluri cardiace succesive. Se întâlnește la coronarienii cu *ischemie transmurală severă de efort*.

b) Modificările unde T

- Constau în apariția de *unde T aplatizate, izoelectrice, negative sau înalte, pozitive, simetrice*. Prezintă **valoare diagnostică** numai în **asociere cu modificările segmentului ST sau ale unde U**.

c) Modificările unde U

- Constau în **negativarea unde U în efort** (atunci când este vizibilă) și are o *specificitate*

i) Subdenivelarea segmentului ST:

- Subdenivelare ST *orizontală sau descendentă* > 1 mm, cu durata = 0,06-0,08 sec și persistentă minim 3 cicluri cardiace succesive. Are semnificația *ischemiei subendocardice* din angina pectorală (Fig.9.1)

mare pentru ischemia miocardică chiar și în *absența altor modificări ECG* (după unii autori, având și semnificație prognostică, în sensul unor leziuni stenozante severe)

d) Tulburări de ritm și de conducere

Tulburările de ritm și de conducere care apar în timpul testului de efort sunt utilizate drept criterii de diagnostic ale bolii coronariene (cardiopatiei ischemice) și constau în:

i) Tulburări de ritm supraventriculare (ex., ESA, tahicardie supraventriculară, fibrilație atrială):

- NU sunt specifice bolnavilor cu cardiopatie ischemică, acestea putând apărea și la persoane normale
- au o semnificație net ischemică în *asociere cu modificări ale segmentului ST*
- prin creșterea FC obligă la oprirea efortului

ii) Tulburări de ritm ventriculare (ex., ESV, tahicardie ventriculară):

- prezintă semnificație prognostică negativă prin creșterea incidenței morții subite
- semnificația este cu atât mai severă cu cât ele apar la nivele mici de efort și la FC reduse

5. Rezerva ventilatorie (RV)

- **Definiție:** ventilația pulmonară suplimentară disponibilă teoretic la întreruperea efortului fizic

$$RV = V'_{max.ind} - V'_E$$

Unde:

- $V'_{max.ind}$ = ventilația maximă indirectă determinată prin spirometrie ($V'_{max.ind} = 30 \times VEMS$)
- V'_E = ventilația maximă efectivă sau ventilația maximă atinsă în cursul testului de efort (normal la VO_{2max})
- **Valori NORMALE:** $RV = 32 \pm 22$ l/min
- **Variații PATOLOGICE:**
 - RV este *redușă* ($RV < 11$ l/min) sau este *rapid epuizată* în cazul în care limitarea adaptării la efort se datorează *bolilor pulmonare*
 - RV este *normală* sau *crescută* ($RV > 22$ l/min) în cazul în care limitarea adaptării la efort se datorează *afecțiunilor cardiace sau altor boli*

6. Consumul maxim de O_2 (VO_2)

Consumul maxim de O_2 din cursul probei de efort depinde de intensitatea și durata efortului fizic și se exprimă prin **2 parametri:**

- **Consumul de O_2 de vârf (VO_2 de vârf, 'peak' VO_2)** definit ca fiind *cea mai mare valoare a VO_2 obținută în cursul testului de efort* (de obicei la nivelul de efort maxim)
- **Consumul de O_2 maxim (VO_2 max)** definit ca fiind *valoarea VO_2 obținută pe platoul curbei timp de 20 – 30 sec.*

Observație!

Parametrul VO_2 max indică valoarea consumului de O_2 **dincolo de care**, chiar dacă rata de încărcare crește în continuare, **musculatura activă nu mai poate răspunde prin creșterea VO_2 , se instalează epuizarea fizică și efortul trebuie oprit.** Deoarece în practică VO_{2max} este un parametru greu de atins, chiar de către subiecții sănătoși (lipsa de motivație, apariția unor simptome), se preferă

determinarea VO_2 de vârf care are aceeași valoare clinică ca și VO_2 max.

- **Valoare NORMALĂ:** VO_{2max} actual $\geq 85\%$ din VO_{2max} prezis (în funcție de vârstă, sex, înălțimea și greutatea pacienților)
- **Variații PATOLOGICE:** VO_{2max} actual $< 85\%$ VO_{2max} prezis apare în *decon condiționare fizică, boli cardiace, boli pulmonare*
- **Valoare CLINICĂ:**
 - definește *capacitatea maximă aerobă* sau capacitatea organismului de a asigura energia necesară susținerii unui *travaliu muscular aerob cât mai intens și cât mai îndelungat posibil*
 - valoarea $V'O_{2max}$ reflectă valoarea *DC maxim*, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu diferite grade de insuficiență cardiacă

7. Pragul anaerob (A_T)

- **Definiție:** pragul anaerob (*Anaerobic threshold, A_T*) reprezintă *cea mai mare valoare a VO_2 ce poate fi atinsă în cursul efortului fără a dezvolta acidoza lactică* (nivelul VO_2 din cursul efortului fizic la care producția de energie pe cale aerobă este substituită cu producția de energie pe cale anaerobă cu acumulare de acid lactic în sg.)
- **Valori NORMALE:** $A_T > 40\%$ din VO_{2max}
 - *minim 40%* din VO_{2max} la subiecți sedentari
 - *maxim: 80%* din VO_{2max} la subiecți antrenați
- **Variații PATOLOGICE:** $A_T < 40\%$ din VO_2 max apare în:
 - *decon condiționare fizică*
 - *boli cardiace*
 - *boli pulmonare*
- **Valoare CLINICĂ:** A_T împreună cu VO_2 max definesc *capacitatea de efort* la pacienții cu insuficiență cardiacă (Tab.9.3)

Tabel 9.3. Clasificarea capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă conform Ghidului ACC/AHA de testare la efort, 2002

CLASA	Gradul disfuncției de efort	VO_2 max	A_T
A	Absentă – Ușoară	> 20	> 14
B	Ușoară - Moderată	16-20	11-14
C	Moderată - Severă	10-16	8-11
D	Severă	< 10	< 8

VO_2 max și A_T în ml/kg/min

8. Raportul de schimb respirator (RER, Respiratory Exchange Ratio)

- **Definiție:** raportul dintre *eliminarea de CO₂ (VCO₂) și consumul de O₂ (VO₂)*
- **Valoare NORMALĂ:**
 - RER > 1,1 este indicatorul efectuării unui **test de efort maximal**
- **Valoare CLINICĂ:**
 - RER este influențat de *coeficientul respirator (CR) al substratelor energetice*

utilizate în timpul testului de efort (1 pentru glucoză și 0,7 pentru acizi grași):

- RER < 1 semnifică utilizarea *glucozei și a acizilor grași* ca substrat energetice
- RER > 1 semnifică utilizarea *exclusivă* a glucozei ca substrat energetic
- nivelul VO₂ în momentul trecerii de la un RER subunitar (<1) la unul supraunitar (>1) corespunde atingerii A_T.

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care din următoarele modificări morfologice ale segmentului ST este fiziologică în timpul testului de efort?**

- A. Subdenivelarea descendentă
- B. Subdenivelarea orizontală
- C. Subdenivelarea lent ascendentă
- D. Subdenivelarea rapid ascendentă
- E. Supradenivelarea ST

***2. Care din următoarele are o specificitate mare pentru ischemia miocardică determinată de un test de efort, chiar și în absența altor modificări ECG?**

- A. Creșterea amplitudinii undei P
- B. Deviația progresivă spre dreapta a axului QRS
- C. Negativarea unei U
- D. Apariția de unde T aplatizate
- E. Apariția tulburărilor de ritm supraventriculare

***3. Care din următorii parametri definește capacitatea maximă aerobă?**

- A. Rezerva cardiacă
- B. Rezerva pulmonară
- C. Ventilația maximă efectivă
- D. Consumul maximal de oxigen
- E. Dublul produs

***4. Ce semnificație are o creștere a TAS > 210 mmHg în timpul testului de efort efectuat de un subiect de sex masculin considerat sănătos?**

- A. Risc crescut pentru producerea unui IMA
- B. Risc crescut pentru apariția unei aritmii maligne
- C. Risc crescut pentru dezvoltarea HTA
- D. Insuficiență ventriculară stângă latentă
- E. Ischemie miocardică

***5. Care din următorii parametri este un indicator al efectuării unui test de efort maximal?**

- A. O rezervă cardiacă < 15 b/min
- B. O rezervă ventilatorie < 11 litri/min
- C. Un VO₂ maxim actual < 85% din VO₂ maxim prezis
- D. O valoare a pragului anaerob (A_T) < 40% din VO₂ maxim
- E. Un raport de schimb respirator (RER) > 1,1

6. Care din următoarele sunt modificări patologice ale tensiunii arteriale în timpul testului de efort?

- A. Scăderea TAD cu 10 mmHg față de valorile de repaus
- B. Creșterea TAD cu 10 mmHg față de valorile de repaus
- C. Absența creșterii TAS
- D. Absența creșterii TAD
- E. Creșterea TAS > 220 mmHg

7. Care din următoarele sunt adevărate despre dublul produs?

- A. Reprezintă produsul dintre FC maximă și TAD maximă atinsă în timpul testului de efort
- B. Este un parametru care evaluează indirect performanța cardiacă
- C. Este o măsură a consumului maxim de O₂ al organismului
- D. Aproximează pragul anginos sau ischemic
- E. Este utilizat pentru depistarea pacienților cu indicație de revascularizare miocardică

8. Ce poate semnifica creșterea rezervei cardiace > 15 b/min?

- A. Deconțiționarea fizică
- B. Insuficiența ventriculară stângă latentă
- C. Disfuncția nodului sino-atrial
- D. Tratamentul cu β-blocante
- E. Boala pulmonară

9. Care din următoarele modificări ECG sunt considerate specifice pentru ischemia miocardică în timpul testului de efort?

- A. Creșterea amplitudinii undei P
- B. Scurtarea intervalului PQ
- C. Subdenivelarea orizontală a segmentului ST
- D. Negativarea izolată a undei T
- E. Supradenivelarea persistentă a segmentului ST

10. Pragul anaerob:

- A. Depinde de DC și diferența arteriovenoasă a concentrației de O₂
- B. Scade în bolile cardiace
- C. Împreună cu V'_E definește capacitatea de efort a pacienților cu insuficiență cardiacă
- D. Scade în deconțiționarea fizică
- E. Crește în bolile pulmonare

NOTE

10. BIOMARKERII SERICI ÎN AFECȚIUNILE CARDIOVASCULARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Enumere principalele tipuri de biomarkeri serici în afecțiunile cardiovasculare.
2. Solicite și interpreteze nivelul seric al proteinei C reactive de înaltă sensibilitate.
3. Solicite și interpreteze în dinamică nivelul seric al markerilor de necroză miocardică.
4. Solicite și interpreteze nivelul seric al BNP și NT-proBNP în insuficiența cardiacă.

La ora actuală există un interes în creștere pentru identificarea unor biomarkeri cu valori de referință acceptate la nivel internațional în vederea stabilirii unor strategii complexe de diagnostic și/sau prognostic în patologia cardiovasculară. Strategiile multimarker sunt recomandate pentru monitorizarea sindroamelor clinice frecvente în practică – ex., **ateroscleroza & boala coronariană, insuficiența cardiacă** – fiind utilizate în special pentru predicția riscului. De exemplu, combinarea a doi sau mai mulți biomarkeri serici circulanți care reflectă aspecte diferite ale fiziopatologiei insuficienței cardiace (ca nivelul troponinelor și al peptidului natriuretic B) crește puterea prognostică a scorului. Folosirea concomitentă a mai multor indicatori prognostici serologici și imagistici (ca nivelul peptidelor atriale natriuretice și ventriculografia radionuclidică) permite o mai bună stratificare a riscului.

În practică s-a încercat definirea biomarkerilor care caracterizează pacientul cu risc cardiovascular, respectiv pacientul „vulnerabil”, caracterizat prin triada: **placa de aterom, sânge și miocard vulnerabil**. Pentru evaluarea prin biomarkeri, două din aceste trei componente (placa și miocardul vulnerabil) sunt mai greu accesibile comparativ ce cea de-a treia (sângele vulnerabil).

Opinia actuală cu privire la rolul biomarkerilor este că modificările acestora trebuie interpretate în context clinic, al stadiului evolutiv al afecțiunii și în relație cu rolul acestuia în fiziopatologia bolii.

În prezent cu toate că numărul biomarkerilor potențiali este în creștere, relativ puțini sunt utilizați în practica clinică (unii având doar valoare în cercetare), fiind **clasificați după cum urmează:**

- **În funcție de mecanismul PATOGENIC EVALUAT:**

- biomarkerii sindromului inflamator coronarian
- biomarkerii instabilității/rupturii plăcii

- biomarkerii ischemiei/necrozei miocardice
- biomarkerii insuficienței cardiace

Dintre aceștia, principalii reprezentanți pentru fiecare clasă sunt:

- **Biomarkerii inflamației:**
 - Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate (High-sensitive C Reactive Protein, hs-CRP)
 - Factorul de necroză tumorală alfa (Tumor Necrosis Factor alfa, TNF-alfa)
 - Interleukinele 1,6 și 18
- **Biomarkerii instabilității / rupturii plăcii de aterom:**
 - Mieloperoxidazele (MPO)
 - Metaloproteinazele matriceale (MPM)
 - Ligandul CD40 solubil (sCD40L)
- **Biomarkerii ischemiei / necrozei miocardice:**
 - Troponinele I și T cardiace (cTn I, cTn T)
 - Troponinele I și T cardiace de înaltă sensibilitate (High-sensitive troponin, hs-cTn I, hs-cTn T)
 - Creatinkinaza (CK) – izoforma MB (CK-MB)
 - Mioglobina
 - Copeptina (Provasopresina)
 - Proteina care leagă acizii grași, de tip cardiac (Heart-type Fatty Acids Binding Protein, H-FABP)
- **Biomarkerii insuficienței cardiace:**
 - Peptidele natriuretice:
 - peptidul natriuretic de tip B (Brain Natriuretic peptide, BNP)
 - N-terminal proBNP (NT-proBNP)
 - porțiunea mijlocie a propeptidului precursor al peptidului natriuretic atrial (ANP) (Mid-Regional pro A-type Natriuretic Peptide, MR-proANP)
 - Galectina – 3 (Gal-3)
 - ST2 solubil (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2, sST2)

- În funcție de **VALOAREA CLINICĂ** (Tab.10.1):
 - biomarkeri cu valoare clinică **DOVEDITĂ**
 - biomarkeri cu valoare clinică **POTENȚIALĂ**

Tabel 10.1. Clasificarea biomarkerilor cardiaci serici în funcție de VALOAREA CLINICĂ

Afecțiune cardiacă	Valoare clinică DOVEDITĂ	Valoare clinică POTENȚIALĂ
Boala coronariană	Troponinele cardiace (Tn)	Copeptina H-FABP
Insuficiența cardiacă	Peptidele natriuretice (PN)	Gal-3 ST2 solubil

I. MARKERII SINDROMULUI INFLAMATOR CORONARIAN

Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (High Sensitivity C Reactive Protein, hs-CRP)

- **Definiție:** determinarea nivelului seric al proteinei C reactive (proteină de fază acută sintetizată de ficat, cu rol de marker al *sindromului inflamator coronarian*) prin tehnici care permit identificarea unor concentrații mai mici de 3 mg/L
- **Valoare CLINICĂ:**
 - ① **Marker al riscului cardiovascular în următorii 10 ani** – prin stratificarea subiecților pe grupe de risc:

- **risc scăzut:** hs-CRP < 1,0 mg/L
- **risc moderat:** hs-CRP = 1,0-3,0 mg/L
- **risc major:** hs-CRP > 3,0 mg/L

Pentru încadrarea într-o grupă de risc sunt necesare două măsurători ale hs-CRP la interval de două săptămâni !

- ② **Marker al riscului crescut de evenimente cardiovasculare ACUTE** – hs-CRP crescută reflectă prezența sindromului inflamator asociat aterosclerozei cu risc de TROMBOZĂ și INFARCT MIOCARDIC.

II. MARKERII INSTABILITĂȚII / RUPTURII PLĂCII

1. Mieloperoxidaza - MPO

- **Definiție:** enzimă lizozomală eliberată din granulațiile neutrofilelor, monocitelor și de unele macrofage tisulare, responsabilă de *degradarea plăcilor fibroase* (neutrofilele care au fagocitat agenți patogeni utilizează MPO pentru producția de anion hipoclorit, un puternic antiseptic, cu rol în distrugerea acestora)
- **Valoare CLINICĂ:**
 - creșterea nivelului MPO se asociază cu **remodelarea ventriculară post-IM** și cu modificările asociate cu **progresia IC congestive**
 - pacienții cu **nivele scăzute de MPO** sunt considerați cardio-protejați
 - stratificarea **riscului de evenimente cardiace** în absența necrozei miocardice, la **pacienții cu dureri toracice**

2. Metaloproteinazele matriceale (MPM)

- **Definiție:** familie de cel puțin 20 enzime proteolitice înrudite structural și funcțional care joacă un rol important în repararea și remodelarea tisulară.
- **Valoare CLINICĂ:**
 - MPM-9 este considerat un marker specific pentru remodelarea cardiacă, dar nespecific pentru răspunsul inflamator din afecțiunile cardiovasculare.
 - nivelul crescut al MPM-9 este un factor de risc al severității bolii coronariene în cazul pacienților cu IMA tip STEMI.

3. Ligandul CD40 solubil (sCD40L)

- **Definiție:** marker eliberat de la nivelul **granulelor plachetare**. În urma interacțiunii cu receptorii CD40 de pe suprafața **celulelor endoteliale** determină:

- eliberarea mediatorilor inflamației (IL-1, IL-6) și a SRO
- creșterea activității MPMs
- activarea cascadei coagulării

- **Valoare CLINICĂ:** prezența sCD40L în plasmă reprezintă un **marker al activării plachetare** și un factor **predictiv independent** pentru **sindromul coronarian acut**

III. MARKERII SERICI DE NECROZĂ MIOCARDICĂ

- Necroza cardiomiocitelor este urmată de eliberarea în circulație a două tipuri de markeri serici:
 - **proteine:** troponinele cardiace C și I și mioglobina
 - **enzime:** creatinkinaza – izoenzima CK-MB

Societatea Europeană de Cardiologie a subliniat importanța pentru diagnosticul pozitiv de IMA a **determinării seriate, în dinamică**, a acestor markeri, la intervale de timp stabilite: **la prezentare**, la **4-6 ore** și respectiv, la **12 ore** de la internare (Fig. 10.1).

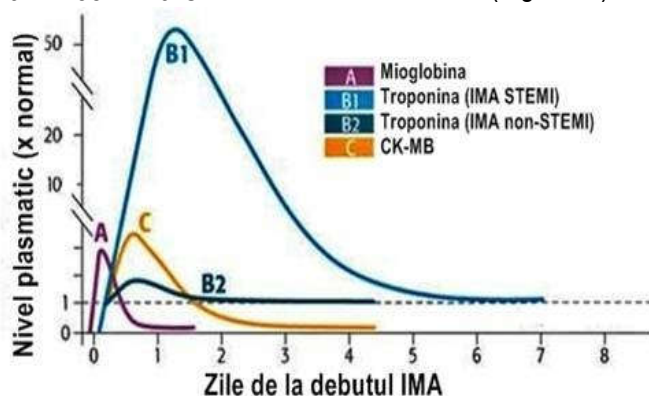


Figura 10.1. Dinamica markerilor serici ai NECROZEI MIOCARDULUI

(Modificat după <http://www.biomerieux-diagnostics.com/vidas-acute-coronary-syndrome-acs-panel>)

- **Diagnosticul pozitiv al infarctului miocardic** presupune detectarea **creșterii și/sau scăderii (în dinamică)** a biomarkerilor de necroză (în principal troponine cardiace) cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a limitei superioare de referință (obținută pe o populație normală) **PLUS cel puțin unul** din următoarele criterii:
 - simptome determinate de ischemie
 - noi sau presupuse noi modificări de segment ST sau de BRS nou instalat
 - apariția de unde Q patologice pe ECG
 - dovada imagistică (ecocardiografie) a unei noi pierderi de miocard viabil sau a unei alterări de motilitate nou apărută
 - identificarea de trombi intracoronarieni la angiografie sau autopsie

1. Troponinele cardiace I și T (cTn)

- **Definiție:** troponinele cardiace (cTn) sunt proteine cu rol reglator al contracției cardiomiocitelor. Au valoare diagnostică troponinele T (cTnT) și I (cTnI).

- **Dinamică:**

- în **IMA tip STEMI**, Tn încep să crească la 3-4 ore de la debutul durerii, ating un maxim la 18-36 de ore (creșterea este importantă) și revin la normal după 7-10 zile (Fig.1 B1)
- în **IMA tip non-STEMI**, Tn încep să crească la 3-4 ore de la debutul durerii, dar creșterea este modestă și tranzitorie (Fig.1 B2).

De reținut!

Diagnosticul diferențial între IMA tip non-STEMI și criza de angină instabilă se bazează pe absența creșterii cTn determinate la 6 ore, 8 ore și respectiv 12 ore de la debutul simptomelor.

- **Valoare CLINICĂ:**

- sunt considerate actual drept **markerii serici specifici ai necrozei miocardice**
- nivelul seric al cTnI și cTnT poate rămâne crescut până la 10 - 14 zile (în infarctele STEMI întinse) fiind utile în **diagnosticul IM subacut**

- deși sunt markeri cantitativi ai leziunii cardiomiocitelor (cu cât nivelul seric este mai mare, probabilitatea infarctului este mai crescută), **valorile serice NU se corelează cu dimensiunea ariei de infarct**
- creșteri ale troponinelor cardiace apar, de asemenea, în cazul **leziunilor miocardice non-coronariene**.
- Este important de subliniat că și alte stări patologice cu risc vital (care se prezintă clinic sau nu cu durere toracică), pot determina creșteri moderate ale nivelului seric al troponinelor (Tab. 10.2).

Tabel 10.2. Cauze non-coronariene de creștere a TROPONINELOR

Cauze CARDIACE	Cauze EXTRACARDIACE
Tahiaritmiile sau bradiaritmiile	AVC ischemic sau hemoragic
IC severă decompensată (acută sau cronică)	Disfuncția renală acută sau cronică
Embolia pulmonară / HTP severă	Hipo- / Hipertiroidismul
Criza hipertensivă	Rabdomioliza/ Eforturi fizice extreme
Miocardita	Pacienți critici (șoc, sepsis, arsuri grave)
Cardiomiopatii: hipertrofică și Tako-Tsubo	
Disecția de aortă	
Stenoza aortică	
Medicamente cardiotoxice (doxorubicina, 5-fluorouracilul)	
Manevre cardiace (angioplastie percutană, by-pass aorto-coronarian, cardioversie, ablație, biopsie endomiocardică)	
Boli infiltrative (sarcoidoza, amiloidoza, sclerodermia, hemocromatoza)	

De reținut!

În cazul IMA tip STEMI, în prezența sindromului dureros și a supradenivelării de segment ST, NU se așteaptă rezultatul cTn serice pentru a se iniția intervențiile de reperfuzie (terapie trombolitică sau angioplastie primară).

2. Troponinele cardiace I și T de înaltă sensibilitate (hs-cTn I, hs-cTn T)

- **Definiție:** determinarea nivelului seric al cTnI și cTnT cu ajutorul unor teste ce permit identificarea precoce, în primele 1-3 ore de la debutul simptomelor, a unor creșteri ale cTn de ordinul ng/mL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - un rezultat pozitiv are o valoare **predictivă pozitivă** pentru IMA și îmbunătățește deficitul de sensibilitate al determinării cTn în primele 3 ore de la debutul necrozei („troponin blind-period”)

3. Creatinkinaza – izoenzima MB (CK-MB)

- **Definiție:** creatinkinaza (CK) este o enzimă cu localizare la nivel cardiac, muscular și cerebral și prezintă 3 izoenzime:

- izoenzima CK-MM – specifică mușchiului scheletic
- izoenzima CK-BB – specifică creierului
- izoenzima CK-MB – specifică miocardului
- **Dinamică:** valorile CK-MB încep să crească la 3-6 ore de la debut, ating un maxim la 24 de ore și revin la normal după 2-4 zile (Fig.1 C).
- **Valoare CLINICĂ:**
 - este un **marker specific** pentru diagnosticul IM acut, **FĂRĂ** a fi însă **superioară troponinelor**
 - **determinările seriate** la 4-8 ore după debutul durerii **sunt obligatorii (minimum 3 determinări)**
 - valorile **se corelează cu severitatea necrozei (extinderea ariei de infarct)**
 - revenirea la normal urmată de o nouă creștere indică **reinfarctizarea**
 - valorile crescute prezente *în asociere* cu creșterile **cTn** au un **prognostic nefavorabil** (risc crescut de mortalitate postinfarct)
 - creșterile CK-MB de cauză **non-coronariană** se pot întâlni în: miocardite, embolie pulmonară, stări de șoc, traumatismele mușchilor scheletici, injecții intramusculare, convulsii, efort fizic major

4. Mioglobina

- **Definiție:** hemoproteină cu rol în legarea O₂, localizată la nivelul mușchiului scheletic și cardiac
- **Dinamică:** începe să crească la 2-4 ore de la debutul infarctului, atinge un maxim între 6-9 ore și revine la normal după 24 de ore.
- **Valoare CLINICĂ:**
 - este **prima enzimă** (marker precoce) care crește în sânge în cazul IMA, dar creșterea **NU este specifică lezării miocardului**, valorile ridicate fiind asociate cu rbdomioliza în general
 - valoarea normală a mioglobinei ajută la **excluderea diagnosticului de IMA**

5. Copeptina (Provasopresina)

- **Definiție:** copeptina reprezintă porțiunea C-terminală a pre-provasopresinei eliberată din neurohipofiză în concentrații echimolare cu ADH
- **Valoare CLINICĂ:**
 - cuantifică nivelul de *stres acut endogen* indus de evenimente cardiovasculare acute: infarct miocardic acut, insuficiența cardiacă,

șoc septic și hemoragic, hemoragii cerebrale, AVC ischemice, etc.

- valori crescute ale copeptinei au fost întâlnite la pacienții cu IMA, imediat după apariția denivelării ST, înaintea markerilor clasici (cTn, CK-MB), dar, datorită lipsei de specificitate, actualmente este utilizată ca biomarker cu rol **aditiv în excluderea diagnosticului de IMA** dacă nivelul hs-Tn este normal

6. Proteina care leagă acizii grași, de tip cardiac (Heart-type Fatty Acids Binding Protein, H-FABP)

- **Definiție:** proteină citosolică importantă în transportul acizilor grași cu catenă lungă în miocitele atriale
- **Valoare CLINICĂ:**
 - eliberată în circulație în primele 1-3 ore de la debutul necrozei miocardice, revine la normal în următoarele 12-24 de ore
 - utilă în diagnosticul **precoce al IMA în primele 6 ore** de la debutul simptomatologiei, **fără rol aditiv** în diagnosticul IMA dacă nivelul hs-Tn este crescut

IV. MARKERII INSUFICIENȚEI CARDIACE

- Tipurile de biomarkeri ai insuficienței cardiace în funcție de locul lor în fiziopatologia acesteia sunt prezentați în Tab.3.
- **Clasificare:**
 - Markerii leziunii miocitare
 - Markerii remodelării matricei interstițiale
 - Markerii inflamației
 - Markerii stresului oxidativ
 - Markerii neuro-umoral

pentru susținerea diagnosticului și aprecierea prognosticului disfuncției cardiace.

Peptidele CARDIACE NATRIURETICE

- **Definiție:** peptide cu *valoare de biomarkeri cardiaci* din familia peptidelor natriuretice care include peptidul natriuretic atrial (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), peptidul natriuretic derivat din creier (Brain Natriuretic Peptide, BNP) și peptidul natriuretic de tip C (C-type Natriuretic Peptide, CNP)

Observație!

Ghidurile privind abordarea insuficienței cardiace (IC) recunosc la ora actuală doar **peptidele natriuretice** cardiace (BNP, NT-proBNP, MR-proANP) drept biomarkeri validați

Tabel 3. Tipurile de biomarkeri în fiziopatologia INSUFICIENȚEI CARDIACE

MARKERII LEZIUNII MIOCITARE
Troponinele cardiace I și T
Creatinkinaza MB
MARKERII REMODELĂRII MATRICEI INTERȘTIȚIALE
Metaloproteinazele matriciale (MMP-9)
Galectin -3
ST2 solubil (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2, sST2)

MARKERII INFLAMAȚIEI	
Proteina C reactivă	
Factorul de necroză tumorală alfa (Tumor Necrosis Factor alfa, TNF-alfa)	
Interleukinele 1,6 și 18	
MARKERII STRESULUI OXIDATIV	
LDL oxidate	
Mieloperoxidazele	
Malondialdehida	
MARKERII NEUROUMORALI	
Peptidele cardiace natriuretice	BNP NT-proBNP MR-proANP
Sistemul renină-angiotensină-aldosteron	Activitatea reninei plasmatice Angiotensina II Aldosteronul
Sistemul nervos adrenergic	Norepinefrina Epinefrina
Peptidele derivate din endotelii	Endotelina Adrenomedulina

- **Roluri:** creșterea presiunilor de umplere/distensia parietală atrială și/sau ventriculară stimulează eliberarea de ANP și BNP. Ambele peptide au un efect **antihipertensiv** prin acțiune **directă** – efect *diuretic, natriuretic, vasodilatator* și **indirectă** – *inhibiția sistemului RAA*. BNP prezintă în plus și un efect protector împotriva fibrozei și remodelării cardiace care apar în insuficiența cardiacă progresivă.

a) Peptidul natriuretic derivat din creier (BNP)

- **Sursă:** este eliberat în cantități crescute de către *miocitele ventriculare* ca răspuns la distensie și la creșterea stresului parietal. Este stocat sub formă de *precursor polipeptidic* (pro-BNP), fiind apoi clivat în **2 fragmente**:
 - **BNP** – metabolitul activ, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 20 de minute
 - **fragmentul N-terminal (NT-proBNP)** – inactiv biologic, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 60-120 minute (nivelul plasmatic de NT-proBNP este de 3-5 ori mai mari decât cel al BNP)
- **Valoare CLINICĂ:**
 - reprezintă predictorii independenți ai mortalității prin **IC cronică**:
 - creșterea sau menținerea la nivele crescute a peptidelor natriuretice în prezența tratamentului, semnifică

progresiunea bolii sau rezistența la tratament

- scăderea peptidelor natriuretice sugerează ameliorarea prognosticului
- în cazul **IC acute** – sunt utilizați pentru **excluderea altor cauze ale dispneei acute** (Fig.2)
- în cazul **IC acute tratate** – lipsa scăderii valorilor semnifică un prognostic rezervat și necesită intensificarea tratamentului
- BNP este crescut în **sindromul cardio-renal acut** (IC acută decompensată responsabilă de inducerea leziunii renale acute) și **cronic** (IC cronică responsabilă de inducerea bolii cronice de rinichi)

De reținut!

Nivelele peptidelor natriuretice nu trebuie măsurate zilnic. Unii autori sugerează dozarea acestora la internare, repetarea lor la 24 de ore de la instituirea tratamentului și la externare. Multitudinea de condiții în care pot crește (ca de exemplu embolia pulmonară, insuficiența renală, stările septică) obligă la interpretarea lor **în contextul clinic** (în special în departamentele de terapie intensivă) (Tab. 10.4)

b) Porțiunea mijlocie a polipeptidului precursor al ANP (Mid – Regional proANP)

- **Sursă:** este eliberat în cantități > 120 pmol/L de către *miocitele atriale* ca răspuns la distensia atrială *acută*
- **Valoare CLINICĂ:** biomarker cu sensibilitate superioară peptidelor natriuretice de tip B (BNP, pro-BNP) în **diagnosticul dispneei**

acute de cauză cardiacă (IC decompensată) și în evaluarea **prognosticului** de IC cu risc înalt de mortalitate .

Table 10.4. Cauze non-coronariene de creștere a PEPTIDELOR NATRIURETICE

Cauze CARDIACE	Cauze EXTRACARDIACE
Tahiaritmii atriale sau ventriculare	Vârsta înaintată
Embolie pulmonară	AVC ischemic, hemoragic
HTP severă	Disfuncția renală acută și cronică
Miocardite	Ciroza hepatică cu ascită
Hipertrofia ventriculară stângă	Cetoacidoza diabetică, tireotoxicoză
Cardiomiopatia restrictivă sau hipertrofică	BPOC
Valvulopatii	Anemie
Manevre cardiace / Intervenții chirurgicale pe cord	Pacienți critici (șoc, sepsis, arsuri grave)

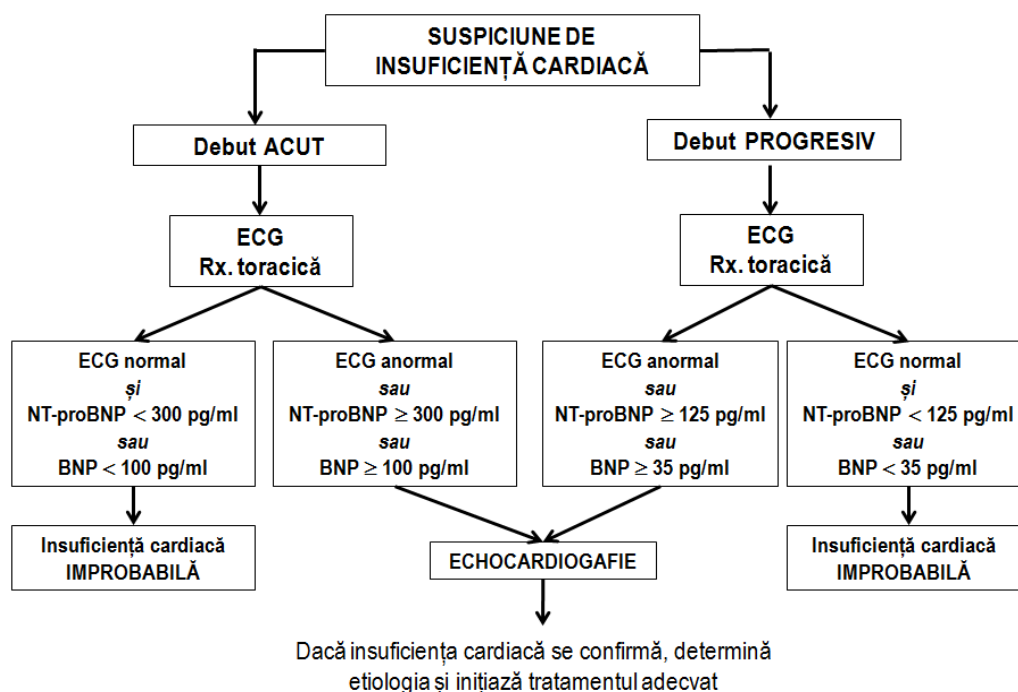


Figura 2. Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ
(Adaptat după ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012)

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care din următorii este biomarker neuro-umoral seric al insuficienței cardiace?**

- A. hs-CRP
- B. Mieloperoxidaza
- C. Peptidul natriuretic de tip B
- D. Troponinele cardiace
- E. Mioglobina

***2. Pentru diagnosticul de IMA specificitatea maximă aparține:**

- A. Mioglobinei
- B. CK-BB
- C. TnT, Tnl
- D. ASAT
- E. hs-CRP

***3. Următoarele afirmații sunt adevărate despre troponinele cardiace, CU EXCEPȚIA:**

- A. Sunt utile în diagnosticul tardiv al infarctului miocardic
- B. Se eliberează mai tardiv decât mioglobina
- C. Sunt cei mai specifici markeri serici ai necrozei miocardice
- D. Troponinele ating concentrația maximă la 5 ore post infarct
- E. Cresc atât în IMA tip STEMI, cât și în cel non-STEMI

***4. Următoarele afirmații despre CK-MB sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:**

- A. Este o izoenzimă specifică mușchiului cardiac
- B. Există o corelație directă între întinderea ariei de infarct și cantitatea de izoenzimă eliberată în plasmă
- C. Atinge un maxim la 24 ore
- D. Revine la normal după 6-8 zile
- E. Are o valoare dublă sau reprezintă > 10% din CK total în IMA

***5. Care dintre următorii sunt markeri ai sindromului inflamator coronarian?**

- A. Metaloproteinazele matriceale
- B. Mioglobina
- C. Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate
- D. Creatinkinaza
- E. Peptidul natriuretic B

6. Care din următorii sunt markeri ai instabilității/rupturii plăcii?

- A. Proteina C reactivă înalt sensibilă
- B. Peptidul natriuretic de tip B
- C. N-terminal – proBNP
- D. Mieloperoxidaza
- E. Metaloproteinazele matriceale

7. Care din următoarele pot fi valori ale BNP și NT-proBNP prezente la un pacient care prezintă probabil insuficiență cardiacă cronică cu debut progresiv?

- A. BNP = 18 pg/mL
- B. BNP = 60 pg/mL
- C. BNP = 45 pg/mL
- D. NT-proBNP = 220 pg/mL
- E. NT-proBNP = 80 pg/mL

8. Care din următoarele afirmații sunt adevărate în ceea ce privește MPO?

- A. Creșterea nivelelor MPO se asociază cu remodelarea ventriculară după un IM
- B. Pacienții cu nivele scăzute de MPO sunt cardio-protejați
- C. Valoarea sa normală poate ajuta la excluderea diagnosticului de infarct miocardic
- D. Crește în sânge la 2-6 ore de la debutul infarctului miocardic, atinge un maxim la 24 de ore și revine la normal după 8-10 zile.
- E. Este un marker al inflamației și instabilității plăcii

NOTE

11. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR FOSFO-CALCICE

OBIECTIVE EDUCATIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze testele statice și dinamice de explorare a echilibrului fosfo-calcic
2. Solicite și interpreteze investigațiile uzuale și complementare în diagnosticul tulburărilor de secreție ale glandelor paratiroide
3. Solicite și interpreteze investigațiile uzuale și complementare în diagnosticul bolilor metabolice ale osului
4. Cunoască algoritmul de diagnostic al unei hipercalcemii
5. Cunoască algoritmul de diagnostic al unei hipocalcemii.

I. REGLAREA ECHILIBRULUI FOSFOCALCIC – Scurt rapel fiziologic

- **Definiție:** echilibrul fosfo-calcic este definit prin menținerea în limite normale a calcemiei și fosfatemiei și reprezintă expresia echilibrului dintre aportul exogen și eliminarea digestivă și renală a calciului și a fosforului. Statusul echilibrului fosfo-calcic se află în strânsă interdependență cu statusul metabolismului osos, ambele fiind reglate de: hormonul paratiroidian, calcitonină și vitamina D.
 - **Parathormonul (PTH)** – este secretat de celulele principale ale glandelor paratiroide care sunt stimulate direct de hipocalcemie și indirect, de hiperfosfatemie (excesul de fosfat din ser determină formarea și depozitarea în țesuturi a complexelor insolubile de fosfat de calciu, cu apariția hipocalcemiei). PTH are un efect **hipercalcemiant** și **hipofosfatemiant** prin acțiune asupra osului, rinichiului și a intestinului:
 - crește activitatea osteoclastelor responsabile de resorbția calciului și trecerea acestuia în lichidul extracelular
 - crește reabsorbția renală de calciu și excreția renală de fosfat
 - stimulează activarea vitaminei D la nivel renal (activează 1 α -hidroxilaza)
 - crește indirect absorbția de calciu la nivel intestinal (efect mediat de vitamina D)
 - **Calcitonina** – este secretată de celulele parafoliculare ale glandei tiroide care sunt stimulate de hipercalcemie sau de hiperfosfatemie. Calcitonina are efect **hipocalcemiant** și **hipofosfatemiant** prin acțiune asupra osului și rinichiului:
 - inhibă activitatea osteoclastelor și scade resorbția osoasă a calciului și a fosforului
 - scade reabsorbția renală a calciului și a fosfatului
 - **Vitamina D** (calciferolul) – este o vitamină liposolubilă care provine din alimentele de origine animală, sub formă de *vitamina D₃* (coleciferol) sau de origine vegetală, sub formă de *vitamina D₂* (ergocalciferol). Vitamina D₃ este sintetizată și la nivelul pielii din colesterol sub acțiunea razelor ultraviolete. Atât vitamina D₂, cât și vitamina D₃, au o activitate biologică scăzută și trebuie activate prin **2 hidroxilări succesive**:
 - prima hidroxilare are loc la nivelul ficatului și determină formarea **25 hidroxi-coleciferolului** (calcidiol, 25-OH-D)
 - a doua hidroxilare (activată de PTH) are loc la nivelul rinichiului (sub acțiunea 1 α -hidroxilazei) și determină formarea **1,25 dihidroxi-coleciferolului** (calcitriol, 1,25(OH)₂-D)
- Vitamina D are un efect **hipercalcemiant** și **hiperfosfatemiant** prin acțiune asupra osului și intestinului:
- efectele asupra osului sunt dependente de nivelul calcemiei și al 1,25(OH)₂-D:
 - dacă calcemia și nivelul de 1,25(OH)₂D sunt normale este stimulată mineralizarea osului
 - dacă calcemia este scăzută sau nivelul de 1,25(OH)₂-D este crescut este stimulată demineralizarea osului
 - efectele asupra intestinului constau în creșterea absorbției intestinale a calciului și fosfatului

II. METODE DE EXPLORARE A DEZECHILIBRELOR FOSFO-CALCICE

A. EXPLORĂRI STATICE

1. Teste UZUALE

a) Calcemia. Calciul seric IONIZAT

- **Definiție:** calcemia reprezintă concentrația totală de calciu din ser și cuprinde **3 forme**:
 - *calciul ionizat* (50%) – forma *biologic activă*, care participă la mecanismul feedback negativ de reglare a secreției de PTH
 - *calciul legat de proteinele plasmatic* (45%)
 - *calciul complexat* sub formă de citrat, fosfat, carbonat sau sulfat (5%)
- **Factori DETERMINANȚI:**
 - **Nivelul calcemiei totale este influențat de nivelul albuminemiei:**
 - *hipoalbuminemia* – determină *scăderea tranzitorie a calcemiei totale* (pseudohipocalcemia) prin creșterea fracțiunii legate de proteine, *fără afectarea fracțiunii ionizate*
 - *hiperalbuminemia* – determină *creșterea tranzitorie a calcemiei totale* (pseudohipercalcemia) prin scăderea fracțiunii legate de proteine, *fără afectarea fracțiunii ionizate*

Observație!

În prezența modificărilor albuminemiei este obligatorie determinarea *calcemiei corectate*:

$$\text{Calcemia corectată} = \text{Calciul seric} - \text{Albuminemie} + 4$$

- **Nivelul calciului ionizat depinde de pH-ul plasmatic:**
 - în *mediu alcalin* (pH crescut) – fracțiunea ionizată *scade* prin legarea calciului de proteine, *fără modificarea calcemiei totale*
 - în *mediu acid* (pH scăzut) – fracțiunea ionizată *crește* prin eliberarea calciului fixat pe proteine, *fără modificarea calcemiei totale*
- **Valori NORMALE:**
 - *calcemie totală*: **8,5-10,5 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L)**
 - *calciul ionizat* = **1,18-1,30 mmol/L** (50% din calcemia totală)

• Variații PATOLOGICE:

- hipercalcemia (valori > 10,5 mg/dL)
- hipocalcemia (valori < 8,5 mg/dL)

i) Hipercalcemia

• Cauze:

- **Hipersecreția de PTH** – apare în:
 - **Hiperparatiroidismul PRIMAR:** hiperfuncție *autonomă* a glandelor paratiroidiene determinată de:
 - adenomul paratiroidian (85% din cazuri)
 - carcinomul sau hiperplazia difuză a glandelor paratiroidiene (15% din cazuri)
 - **Hiperparatiroidismul paraneoplazic:** hipersecreție de *proteine de tip PTHrP* ('PTH related protein') de către o tumoră malignă (cancer pulmonar, de sân, renal, pancreatic, hepatic)
- **Hipercalcemia non-paratiroidiană** – prin:
 - *osteoliză*:
 - **hipercalcemia malignă** din metastaze osoase (cancerul de sân, pulmonar, renal), mielom multiplu, limfoame
 - **hipertiroidism**
 - *creșterea absorbției digestive:* **hipervitaminaza D**
 - *creșterea reabsorbției renale:* **tratament prelungit cu tiazide**

• Manifestări CLINICE:

- *renale*: litiază renală, nefrocalcinoză
- *cardiace*: scurtarea intervalului QT, tahicardie sinusală, ESV
- *digestive*: ulcer gastric, pancreatită acută
- *neurologice*: oboseală, depresie

ii) Hipocalcemia

• Cauze:

- **Hipoparatiroidismul PRIMAR:** post-tiroidectomie, post-radioterapie sau de cauză autoimună
- **Pseudo-hipoparatiroidismul** (osteodistrofia ereditară Albright): deficit de recunoaștere al PTH-ului de către receptorii periferici însoțită de hipersecreția de PTH
- **Hipocalcemia non-paratiroidiană** – frecventă *în hipovitaminaza D*

- **Manifestări CLINICE:**

- tetanie
- osteomalacie în hipovitaminoza D
- hiperparatiroidism secundar în pseudohipoparatiroidism și hipo-vitaminoză D

Tetania

Este un sindrom clinic și electric tradus prin *hiperexcitabilitate neuromusculară*, care se manifestă prin:

- *parestezii* (extremități, periorale)
- *spasm carpal* (flexia articulațiilor cotului, pumnului și metacarpofalangiene, cu extensia articulațiilor interfalangiene și adducția forțată a policelui)
- *spasm pedal* (adducția forțată a coapsei și gambei, cu flexia piciorului și degetelor)
- *semn Chvostek* (contractia orbicularului buzei superioare după percuția la nivelul mijlocului liniei care unește lobul urechii cu comisura labială)
- *semn Trousseau* (aparitia spasmului carpal după 3 minute de hiperpnee provocată sau concomitent cu compresiunea realizată prin aplicarea manșetei tensiometrului la nivelul brațului)
- *spasme la nivelul musculaturii digestive*
- *activitate electrică spontană repetitivă* înregistrată EMG

De reținut!

Alcaloza precipită instalarea crizei tetanice prin scăderea fracțiunii ionizate a calciului, ceea ce explică apariția tetaniei după administrare de bicarbonat, vărsături, hiperventilație.

b) Fosfatemia

- **Definiție:** concentrația de fosfați ($H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-}) din ser; reprezintă 30% din concentrația totală de fosfor din sânge (numită fosforemie).
- **Valori NORMALE:**
 - la adult: **3-4,5 mg/dL (0,8-1,45 mmol/L)**
 - la copii: crește în perioada de creștere a organismului
- **Variații PATOLOGICE:**
 - hiperfosfatemia (fosfatemie > 4,5 mg/dL)
 - hipofosfatemie (fosfatemie < 3 mg/dL)

i) Hiperfosfatemia

- **Cauze:**
 - **hipoparatiroidismul primar**
 - **hiperfosfatemia non-paratiroidiană** din:
 - **hipervitaminoza D** (creșterea reabsorbției renale)
 - insuficiența renală (scăderea filtrării glomerulare)
 - eliberarea fosfatului din țesuturile distruse: osteoliză, rabdomioliză, sindrom de liză tumorală, etc.
- **Manifestări CLINICE:** sunt cele induse de hipocalcemie și calcifierile metastatice secundare (excesul de fosfat determină formarea fosfatului de calciu care precipită la nivelul țesuturilor)

ii) Hipofosfatemia

- **Cauze:**
 - **hiperparatiroidismul primar**
 - hipofosfatemia non-paratiroidiană din:
 - **hipovitaminoza D** (scăderea reabsorbției renale)
 - creșterea eliminării urinare: disfuncții ale tubului contort proximal
 - migrare intracelulară: administrarea de insulină la pacienții cu cetoacidoză diabetică
- **Manifestări CLINICE:** slăbiciune musculară, demineralizare osoasă

c) Calciuria

- **Definiție:** concentrația de calciu din urina recoltată pe 24 de ore.
- **Valorile NORMALE:**
 - sex feminin: **100-250 mg/zi**
 - sex masculin: **100-300 mg/zi**
- **Variații PATOLOGICE:**
 - **Hipercalciuria** - apare în:
 - hiperparatiroidismul primar
 - hiperparatiroidismul paraneoplazic
 - hipoparatiroidismul primar
 - pseudohipoparatiroidism
 - hipovitaminoza D
 - hipercalcemia malignă
 - **Hipocalciuria** - apare în:
 - hipervitaminoza D
 - tratament prelungit cu tiazidice

d) Fosfaturia

- **Definiție:** concentrația de fosfat din urina recoltată pe 24 de ore.
- **Valorile NORMALE:** 400-800 mg/zi (la adult)
- **Variații PATOLOGICE:**
 - **Hiperfosfaturia** – apare în:
 - hiperparatiroidismul primar
 - hipovitaminoza D
 - **Hipofosfaturia** – apare în:
 - hipoparatiroidismul primar
 - pseudohipoparatiroidismul
 - hipervitaminoza D

2. Teste COMPLEMENTARE**a) Parathormonul plasmatic**

- **Valoare CLINICĂ:** Dozarea PTH (normal 10-65 ng/L) este utilă pentru diagnosticul afecțiunilor paratiroidiene și al altor afecțiuni care alterează echilibrul fosfocalcic

b) Metaboliții vitaminei D**i) Dozarea 25 (OH)-D**

- **Valoare NORMALĂ:** 30-80 μg/L

• Valoare CLINICĂ:

- este **testul de elecție** în aprecierea **rezervei de vitamină D** a organismului
- *diagnosticul hipovitaminozei D* prin expunere insuficientă la soare, aport alimentar inadecvat/deficit de absorbție, deficit de activare renală. Semnificație:
 - *deficitul ușor sau moderat* se asociază cu osteoporoza și hiperparatiroidismul secundar
 - *deficitul sever* se asociază cu osteomalacia și hiperparatiroidismul primar
- diagnosticul diferențial al *cauzelor de rahitism și osteomalacie* (Tab.11.1)
- monitorizarea terapiei cu vitamina D
- diagnosticul hipervitaminozei D

ii) DOZAREA 1,25 (OH)₂-D

- **Valoare NORMALĂ:** 20-75 μg/L
- **Valoare CLINICĂ:**
 - test **complementar** de apreciere a **metabolismului vitaminei D** (Tab.11.1)
 - diagnosticul hipovitaminozei D la pacienții cu boli renale
 - diagnosticul diferențial al hipercalcemiei din hiperparatiroidism și hipervitaminoză D

Tabel 11.1. Semnificația modificării nivelului seric al metaboliților vitaminei D

Cauză	25 (OH)D	1,25 (OH) ₂ D
Hipovitaminoză exogenă (aport/expunere la soare insuficientă)	↓	↓
Hipovitaminoză endogenă (boala cronică de rinichi, hipoparatiroidism primar)	↑	↓
Hipervitaminoza D exogenă (intoxicația de vitamină D)	↑	↑
Hipervitaminoza D endogenă (hiperparatiroidism primar)	↓	↑

b) Dozarea adenzin monofosfatului ciclic (AMPc) urinar

- **Valoare CLINICĂ:** AMPc urinar este format din AMPc filtrat și nereabsorbit și din AMPc secretat de celulele tubulare renale sub influența PTH. Dozarea sa este utilă în diagnosticul **hipercalcemiei paraneoplazice** cu hipersecreție de PTHrP, în care PTH este normal sau scăzut dar AMPc urinar este crescut.

B. EXPLORĂRI DINAMICE**1. Testul Ellsworth-Howard**

- **Principiu:** se administrează i.v. 200 UI PTH sintetic și se determină *fosfaturia* și AMPc urinar (urina/24 de ore)

- **Interpretare:** fosfaturia și AMPc urinar cresc de peste 10 x la subiecții cu *hipoparatiroidism primar* și mai puțin de 2 x la cei cu *pseudohipoparatiroidism*

2. Testul cu cortizon

- **Principiu:** se administrează 40 mg cortizon (scade sinteza hepatică de vitamină D) de 3 ori pe zi timp de 10 zile, apoi dozele se scad progresiv pe o perioadă de 5 zile. Se evaluează scăderea calcemiei la 5, 8 și 10 zile după administrarea cortizonului.
- **Interpretare:** testul este considerat pozitiv dacă are loc o scădere a calcemiei cu > 1,0 mg/dL, semnificând hipervitaminoza D

3. Testul de provocare cu diuretice tiazidice

- **Principiu:** administrarea unor doze uzuale de diuretice tiazidice provoacă o creștere evidentă a calcemiei la cei cu

hiperparatiroidism, în timp ce la subiecții sănătoși nu există răspuns (eventualele creșteri ale calcemiei se normalizează în câteva zile, chiar dacă administrarea de tiazide continuă).

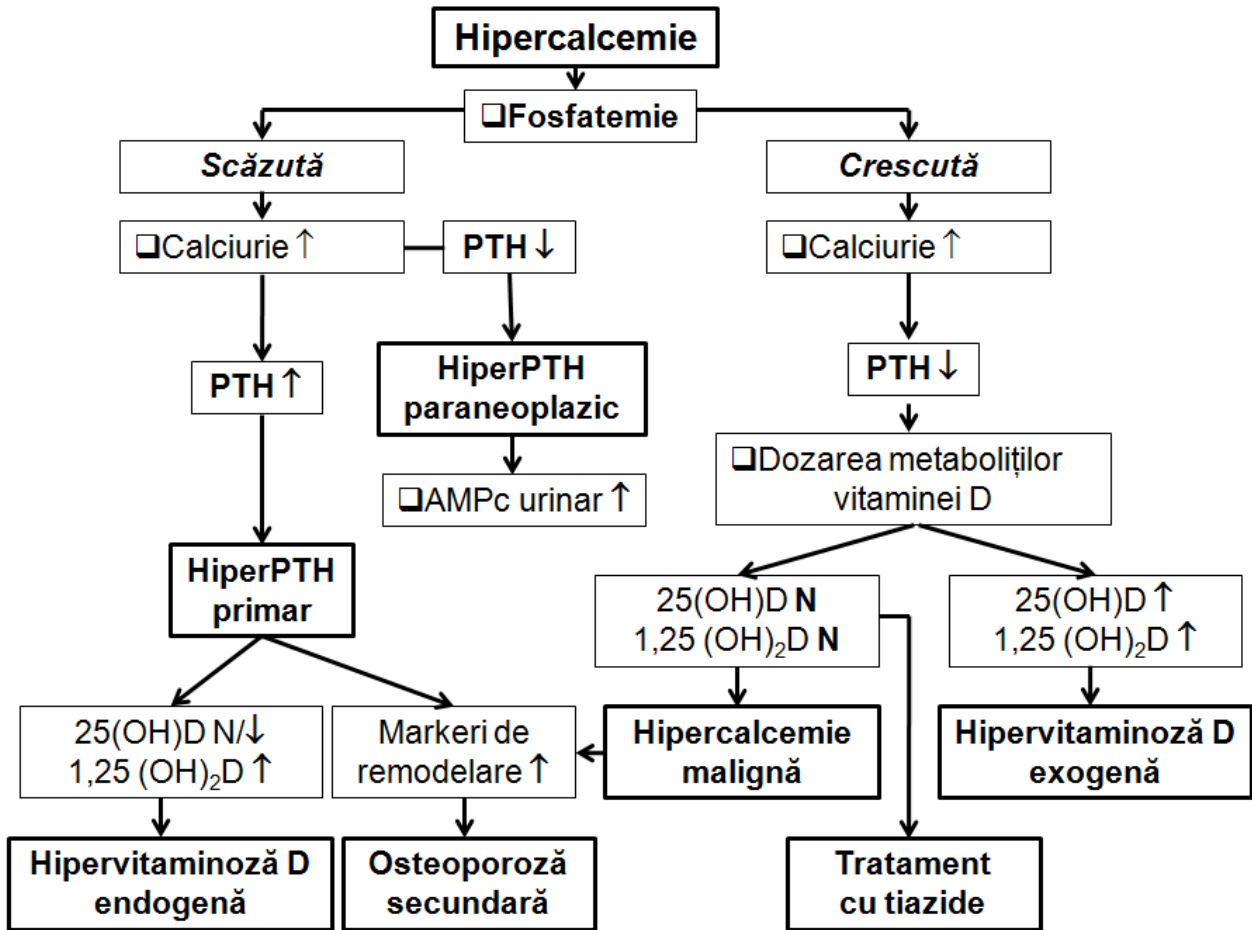


Figura 11.1. Algoritm de diagnostic a unei HIPERCALCEMII.

C. Markerii REMODELĂRII OSOASE

- **Remodelarea osoasă** – reprezintă procesul de înlocuire permanentă a osului vechi cu unul nou. Debutază în jurul vârstei de 20-30 de ani și se desfășoară în **2 faze**:
 - faza de **RESORBȚIE osoasă**, caracterizată prin **activitate osteoclastică crescută**, este responsabilă de resorbția osului vechi
 - faza de **FORMARE osoasă**, caracterizată prin **activitate osteoblastică crescută**, este responsabilă de formarea osului nou
 Cele două faze sunt *cuplate*, astfel încât resorbția osului vechi este urmată întotdeauna de formarea osului nou. Viteza cu care se succed cele două faze se numește **rata**

remodelării osoase sau turnover-ul osos.

Eficiența cuplării, exprimată prin *conservarea masei osoase* și a microarhitecturii osului, definește **echilibrul remodelării osoase**. Afecțiunile metabolice ale osului reprezintă alterări ale *ratei și echilibrului remodelării osoase* și cuprind:

- osteoporoza
- osteomalacia
- boala Paget
- **Osteoporoza** – este cea mai frecventă afecțiune metabolică a osului, caracterizată prin **pierdere de masă osoasă** și **deteriorarea microarhitecturii osoase**, cu scăderea rezistenței osului și **creșterea riscului de fractură**. Masa osoasă este maximă la vârsta de 20-30 de ani. După vârsta de 30-40 de ani,

masa osoasă începe să scadă *lent* datorită apariției unui dezechilibru al remodelării osoase, în favoarea fazei de resorbție. Acest dezechilibru se accentuează cu vârsta și

determină pierderea *rapidă* de masă osoasă prin creșterea turnover-ului osos (resorbția osoasă nu poate fi compensată prin creșterea adecvată a formării osului).

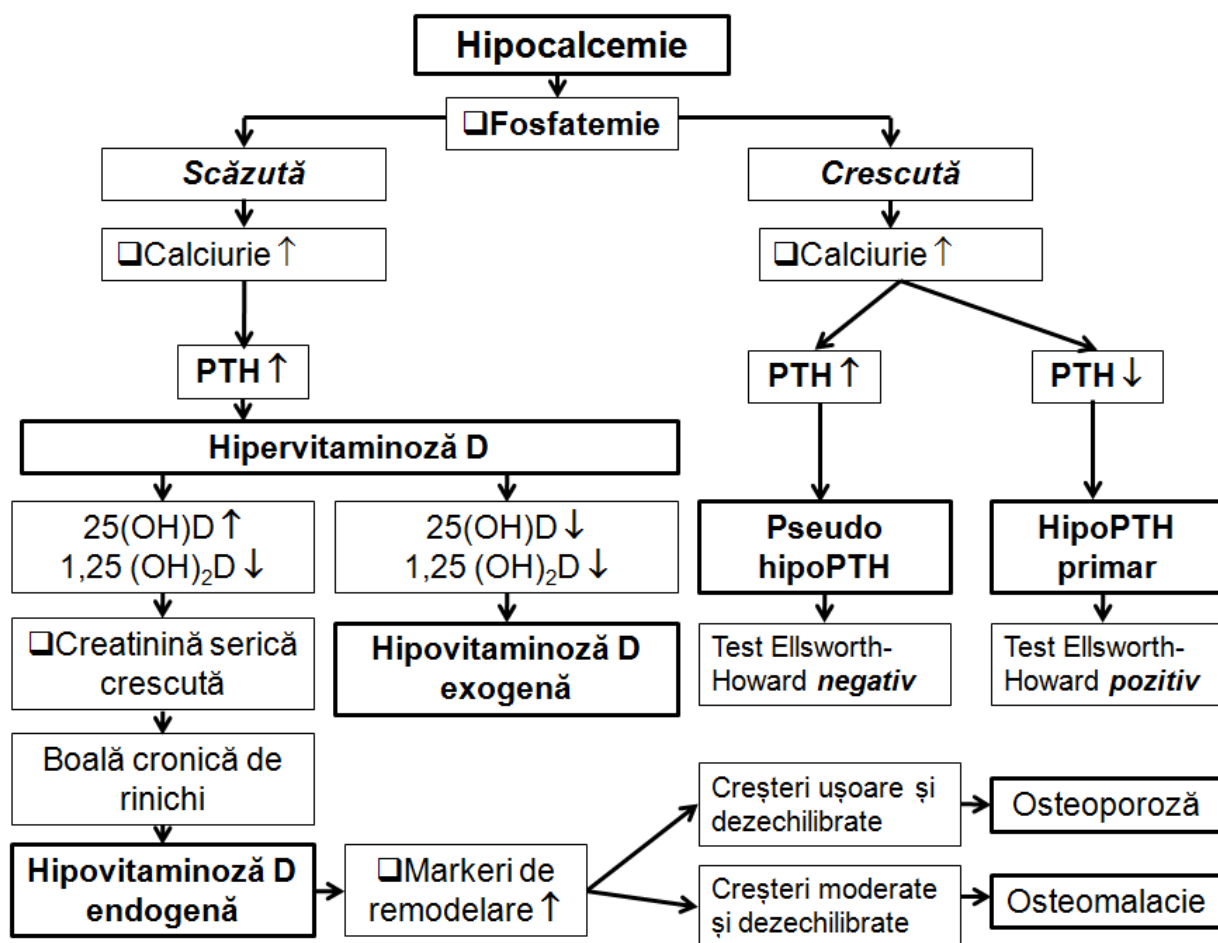


Figura 11.2. Algoritm de diagnostic a unei HIPOCALCEMII.

- **Osteoporoză** – poate fi:
 - **primară:**
 - *postmenopauză* – determinată de scăderea nivelului de estrogeni
 - *senilă* (la subiecții *vârsta a treia*) – determinată de scăderea capacității proliferative și secretorii a osteoblastelor, asociată cu un deficit de calciu și vitamină D (responsabile de hiperparatiroidism secundar)
 - **secundară** – asociată cu afecțiuni care cresc turnover-ul osos:
 - *boli endocrine:* hiperparatiroidism, hipertiroidism, sindrom Cushing, acromegalie
 - *boala neoplazică:* tumori primare și metastatice
 - *medicație:* corticoterapie, exces de hormoni tiroidieni, chimioterapie, anticonvulsivante
- **Osteomalacia** – este o afecțiune metabolică a osului determinată de hipocalcemia și hipofosfatemia din **deficitul de vitamină D**. Se caracterizează prin **mineralizarea inadecvată a osului nou format** și **deformarea oaselor lungi, în principal**. Hiperparatiroidismul secundar este responsabil de creșterea turnover-ului osos, cu osteoporoză asociată.
- **Boala Paget** – este o afecțiune metabolică a osului de etiologie neprecizată (posibil, infecția osteoclastelor cu Paramyxovirus) caracterizată prin **remodelare osoasă excesivă**. Resorbția osoasă intensă este *cuplată* cu formarea de os nou, dar remodelarea osoasă se desfășoară

într-o manieră dezorganizată, haotică (coexistența unor focare de remodelare în stadii diferite). Alterarea severă a microarhitecturii osoase determină **modificări de mărime, formă și densitate osoasă**.

1. Markerii activității OSTEOLASTICE (markerii de formare osoasă)

- **Definiție:** produși ai secreției osteoblastelor care pot fi determinați în SER:
 - **Fosfataza alcalină de origine osoasă** (denumită și *ostaza*) – este o izoformă a fosfatazei alcaline (FAL), care intervine în mineralizarea osteoidului prin clivarea pirofosfatului (inhibitor al mineralizării osoase)
 - **Osteocalcina** (proteina G1a osoasă) – este o proteină non-colagenică din structura osteoidului, atașată colagenului tip I, care reprezintă situsul de fixare a cristalelor de hidroxiapatită la nivelul matricei osoase
- **Variații FIZIOLOGICE:**
 - nivelurile serice sunt influențate de *vârstă* (mai mari la copii în perioada de creștere rapidă) și de *sex* (mai mari la bărbat) și *cresc fiziologic* în cursul procesului de vindecare a unei fracturi și la femei în perioada postmenopauză
- **Variațiile PATOLOGICE:**
 - cresc în afecțiunile asociate cu un *turnover osos crescut*: osteoporoza primară și secundară, osteomalacie, boala Paget
 - scad în afecțiunile asociate cu un *turnover osos scăzut*: hipoparatiroidism, hipotiroidism, deficit de STH
- **Valoare CLINICĂ:**
 - teste **uzuale** în diagnosticul și evaluarea severității afecțiunilor metabolice ale osului cu un *turnover osos crescut*
 - monitorizarea terapiei în *osteoporoză și boala Paget* – tratamentul este eficient dacă după prima monitorizare efectuată la 3 luni, nivelul seric al **FAL osoase** scade cu cel puțin 25% față de valoarea bazală.

Observație!

Nivelul seric al FAL osoase are o *valoare clinică superioară* FAL totale. Cu toate acestea FAL osoasă NU se utilizează în screening-ul osteoporozei primare deoarece la debutul bolii valorile sale sunt normale.

2. Markerii activității OSTEOLASTICE (markerii de resorbție osoasă)

- **Definiție:** produși de degradare ai osteoidului (90% colagen tip I) care se pot determina în URINA/24 ore:
 - **Hidroxirolina urinară** – este componenta majoră a moleculei de colagen tip I, cu rolul de a menține structura de triplu helix a acesteia (Fig.11.3)
 - **N-telopeptidul urinar (NTx)** – este fragmentul N-terminal al moleculei de colagen tip I, cu rolul unui situs de atașare, prin legături încrucișate, de fragmentul C-terminal al altei molecule de colagen
- **Variații FIZIOLOGICE:** *cresc* la copil în perioada de creștere și în cursul procesului de vindecare a unei fracturi. Creșterile sunt *ușoare și echilibrate* în raport cu markerii de formare osoasă și *nu au valoare diagnostică*
- **Variații PATOLOGICE:** *cresc* în afecțiunile metabolice ale osului, având semnificația unui *turnover osos crescut* și *scad* în afecțiunile asociate cu un *turnover osos scăzut*.

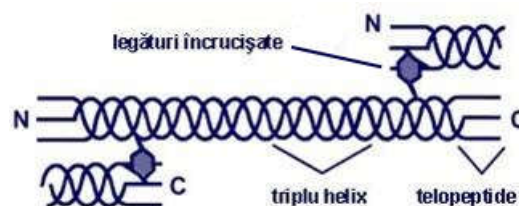


Figura 11.3. Molecula de colagen de tip I: structura de triplu helix și legăturile încrucișate de la nivelul capătului N- și C-terminal
(Adaptat după emedicine.medscape.com)

Pentru a avea valoare clinică, creșterile trebuie evaluate în raport cu cele ale markerilor activității osteoblastice (Tab.11.2):

- în osteoporoză: creșterile sunt *ușoare* (de 1-2 ori) și *dezechilibrate*, cu *predominanța resorbției osoase*
- în osteomalacie: creșterile sunt *moderate* (de 2-4 ori) și *dezechilibrate*, cu *predominanța resorbției osoase*
- în boala Paget – creșterile sunt *severe* (de 10-25 ori), dar *echilibrate* în raport cu *markerii activității osteoblastice*

• **Valoare CLINICĂ:**

a. **Diagnostică:**

- teste **complementare** de diagnostic a afecțiunilor asociate cu un *turnover osos crescut*
- utile în diagnosticul *diferențial* dintre osteoporoză și osteomalacie
- indică *prezența metastazelor osoase în cancerul mamar și de prostată*, chiar și în lipsa unei dovezi radiologice

b. **Terapeutică:**

- NTx urinar > 67 nmol/mmol creatinină reprezintă o indicație de *inițiere a terapiei de substituție cu estrogeni* la femeile cu menopauză precoce
- monitorizarea răspunsului la tratamentul antiresorbțiv în *osteoporoză și boala Paget* – nivelul seric al NTx scade cu cel puțin 50% față de nivelul bazal după 3 luni de tratament

Tabel 11.2. Nivelul creșterii markerilor de remodelare osoasă în BOLILE METABOLICE ALE OSULUI

Bolile metabolice ale osului	Markeri de formare osoasă	Markeri de resorbție osoasă
Osteoporoză	N / ↑	↑
Osteomalacie	↑	↑↑
Boala Paget	↑↑↑	↑↑↑

Notă: ↑ = creșteri de 1-2 x, ↑↑ = creșteri de 2-4 x, ↑↑↑ = creșteri de 10-25 x

D. INVESTIGAȚII PARACLINICE

a) **Electromiograma (EMG)**

- **Definiție:** investigația paraclinică **de elecție** pentru **diagnosticul tetaniei** și constă în înregistrarea grafică a activității electrice globale a mușchiului celui de-al doilea spațiu interosos al mâinii.
- **Etape:**
 - *Repaus muscular*
 - *Activarea traseului prin ischemie provocată timp de 10 min* (aplicarea manșetei tensiometrului la nivelul brațului și la presiuni ușor mai mari decât presiunea sistolică) urmată de repaus postischemie timp de 5 min
 - *Activarea traseului prin hiperpnee voluntară timp de 5 min* (alcoza respiratorie scade fracțiunea ionizată a calciului seric)
- **Interpretare:** modificarea electrică specifică tetaniei este *activitatea repetitivă spontană* sub formă de dublete, triplete, multiple de potențiale electrice bifazice (Fig.11.2):

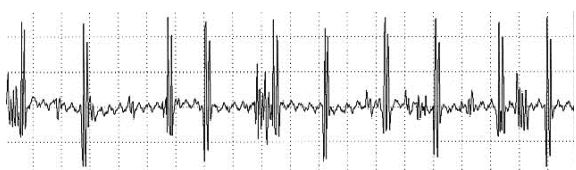


Figura 11.2. Dublete și multiple de potențiale bioelectrice musculare în TETANIE

- dacă activitatea electrică spontană apare în repaus – **tetania este manifestă**
- dacă activitatea electrică apare în timpul sau după ischemia provocată, respectiv hiperventilația voluntară – **tetania este latentă**

Observație!

Spasmodia (tetania normocalcemică) – este un tip particular de hiperexcitabilitate neuro-musculară, cu simptomatologie clinică asemănătoare tetaniei, declanșată de emoții, efort, oboseală. Parametrii echilibrului fosfocalcic și ai funcției paratirodience sun în limite normale, dar EMG evidențiază activitatea electrică spontană repetitivă.

b) **Electrocardiograma**

- **Valoare CLINICĂ:** se pot evidenția modificările induse de hipocalcemie (intervalul QT este alungit) și respectiv de hipercalcemie (interval QT scurtat).

c) **Densitometria osoasă**

- **Principiu:** diferența de absorbție de către țesuturi a două fascicule fotonice generate de o sursă de raze X aproximează densitatea minerală osoasă pe unitatea de suprafață (g/cm²)
- **Valoare CLINICĂ:** investigația paraclinică **de elecție** pentru **diagnosticul osteoporozei** și a riscului de fractură, pe baza determinării *densității minerale osoase* (bone mineral density, BMD). „Standardul de aur” utilizat

actualmente în practica medicală este reprezentat de absorbtimetria cu raze X de energie duală (Dual-Energy X-ray Absorbtometry) sau **testul DEXA**. Tehnica DEXA permite determinarea a **3 parametri**:

– **BMD (g/cm²) la nivelul coloanei lombare sau a șoldului:**

- identificarea unei BMD scăzute la o singură evaluare, indiferent de localizarea sa, are valoare diagnostică pentru osteoporoză, chiar dacă este asimptomatică în momentul diagnosticului
- BMD scade și în alte afecțiuni cu turnover osos crescut: osteomalacie, mielom multiplul, etc.

– **Scorul T** – deviația standard de la media BMD maximă corespunzătoare unui subiect de același sex și rasă, în vârstă de 30 de ani. Scorul T este utilizat în prezent ca **parametru screening pentru diagnosticul osteoporozei** (Tab.11.3) la subiecții cu risc crescut:

- femeii în perioada postmenopauză
- subiecți de vârsta a treia
- subiecți cu antecedente personale de fracturi, cu precădere dacă acesta au avut loc la traumatisme minime

- subiecți cu antecedente heredo-colaterale de osteoporoză severă
- subiecți expuși riscului de osteoporoză secundară

Tabel 11.3. Interpretarea scorului T

Valoare	Interpretare
între -1 și 1	fără risc de osteoporoză
între -1 și -2,5	osteopenie risc de osteoporoză
-2,5 și mai mică	osteoporoză

Observație!

Sub aspectul monitorizării tratamentului antiresorbktiv în osteoporoză, scorul T este inferior markerilor de remodelare osoasă. Creșterea BMD este evidentă numai după 1-2 ani de tratament, în timp ce scăderea markerilor de remodelare este semnificativă după 3-6 luni de tratament.

- **Scorul Z** – deviația standard de la media BMD maximă corespunzătoare unui subiect de același sex, rasă și vârstă. Scorul Z este utilizat pentru evaluarea **riscului de fractură** conform formulei: **riscul de fractură = 2^{scor Z}**. Dacă un subiect are un scor Z = -2 va avea un risc de fractură de 2² = 4 (de 4 x mai mare decât media subiecților de același sex, rasă și vârstă).

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTIINȚELE!

***1. Care din următoarele este o cauză a hipocalcemiei?**

- A. Hiperparatiroidismul primar
- B. Tratamentul prelungit cu diuretice tiazidice
- C. Hiperparatiroidismul paraneoplazic
- D. Hipovitaminoza D
- E. Metastaze osoase

***2. Care din următoarele este o cauză a creșterii fosfaturiei?**

- A. Tratamentul prelungit cu tiazidice
- B. Hipoparatiroidismul primar
- C. Hipervitaminoza D
- D. Hipovitaminoza D
- E. Pseudohipoparatiroidismul

***3. Un PTH crescut cu calciurie crescută are următoarea semnificație:**

- A. Hiperparatiroidism paraneoplazic
- B. Hipovitaminoză D exogenă dacă 25 (OH)D este crescut
- C. Hipovitaminoză D endogenă dacă 25 (OH)D este scăzut
- D. Hiperparatiroidism primar
- E. Hipercalcemie malignă

***4. Care este semnificația scăderii nivelului seric a 25(OH)D și 1,25 (OH)₂D?**

- A. Boală cronică de rinichi
- B. Intoxicație cu vitamină D
- C. Hiperparatiroidism primar
- D. Hipoparatiroidism primar
- E. Aport/expunere la soare insuficientă

***5. Cum se interpretează un scor T = -3?**

- A. Fără risc de osteoporoză
- B. Cu risc de osteoporoză
- C. Osteoporoză
- D. Osteopenie
- E. Osteomalacie

6. Care din următoarele sunt adevărate despre testele uzuale de explorare a echilibrului fosfocalcic?

- A. Calcemia totală trebuie corectată în funcție de albuminemie

B. Calcemia totală este crescută în hiperparatiroidismul secundar

- C. Calciul seric ionizat depinde de pH-ul sanguin
- D. Alcaloza crește calciul ionic seric ionizat
- E. Fosfatemia este crescută în hipoparatiroidismul primar

7. Care din următoarele sunt adevărate despre FAL osoasă?

- A. Este o izoformă a fosfatazei alcaline
- B. Este o proteină non-colagenică din structura osteoidului
- C. Este un marker al activității osteoblastice
- D. Este un marker al activității osteoclastice
- E. Crește în osteoporoza primară la debut

8. Care din următoarele sunt responsabile de scăderea 25 (OH)-D?

- A. Aport alimentar neadecvat de vitamină D
- B. Expunere insuficientă la soare
- C. Hiperparatiroidismul primar
- D. Boala cronică de rinichi
- E. Hipoparatiroidism primar

9. Care din următoarele fac parte din investigația unei hipocalcemii?

- A. Electromiograma
- B. Testul cu cortizon
- C. Electrocardiograma
- D. Testul cu diuretice tiazidice
- E. Dozarea AMPc urinar

10. Care din următoarele sunt adevărate despre osteodensitometria osoasă?

- A. Este testul de elecție pentru diagnosticul osteomalaciei
- B. BMD scăzută la o singură evaluare are valoare diagnostică pentru osteoporoză
- C. Scorul T este un parametru screening în diagnosticul osteoporozei
- D. Scorul T este superior markerilor de remodelare osoasă în monitorizarea tratamentului antiresorbiv din osteoporoză
- E. Scorul Z este utilizat pentru aprecierea riscului de fractură la subiecții cu osteoporoză

STUDIU DE CAZ

1. O femeie în vârstă de 48 de ani se prezintă la medic pentru dureri osoase și oboseală musculară.

Se cunosc:

- calcemia = 13,96 mg/dL
- calciuria = 450 mg/zi
- fosfatemia = 1,63 mg/dL
- fosfaturia = 1000 mg/zi

Utilizați algoritmul de diagnostic al dezechilibrului fosfocalcic corespunzător!

Care este cel mai probabil diagnostic?

Ce investigații suplimentare sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului?

Argumentați răspunsul!

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. O pacientă în vârstă de 19 ani este adusă la consult pentru senzația de nod în gât, palpitații și tulburări de somn. Semnul Chvostek este pozitiv. ECG evidențiază alungirea intervalului QT.

Se cunosc:

- calcemia = 6,9 mg/dL
- calciuria = 500 mg/zi
- fosfatemia = 2 mg/dL
- fosfaturia = 880 mg/zi

Utilizați algoritmul de diagnostic al dezechilibrului fosfocalcic corespunzător!

Care este cel mai probabil diagnostic?

Ce investigații suplimentare sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului?

Argumentați răspunsul!

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

12. EXPLORAREA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI ENDOCRINE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite investigațiile de laborator și paraclinice necesare pentru confirmarea excesului de hormoni corticosuprarenalieni, precizarea etiologiei acestuia
2. Cunoască algoritmul de diagnostic al sindromului Cushing și respectiv, a insuficienței CSR.
3. Solicite investigațiile de laborator și paraclinice pentru confirmarea hipertiroidismului și identificarea etiologiei acestuia.
4. Solicite investigațiile de laborator și paraclinice pentru confirmarea hipotiroidismului și identificarea etiologiei acestuia.
5. Cunoască algoritmul de diagnostic în hipo- și hipertiroidism.

- **Glandele endocrine** – sunt structuri celulare specializate capabile să sintetizeze, stocheze și elibereze în sânge, substanțe numite hormoni.
- **Hormonii** – sunt substanțe chimice secretate de celulele endocrine, care sunt transportate cu sângele pentru a-și exercita efectele la distanță la nivelul receptorilor corespunzători.
- **Glandele endocrine clasice** sunt: epifiza, hipofiza, tiroida și paratiroidale, suprarenalele (cu 2 zone distincte, structural și funcțional: cortico- și medulosuprarenala), pancreasul și gonadele (ovarul, testiculul).

I. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR CORTICOSUPRARENALEI

- **Corticosuprarenala (CSR)** este porțiunea periferică a glandelor suprarenale care cuprinde 3 zone distincte:
 - zona **glomerulară** – sursă a hormonilor **mineralocorticoizi** (în principal, aldosteron)
 - zona **fasciculată** – sursa principală a hormonilor **glucocorticoizi** (cortizol)
 - zona **reticulară** – sursa principală a hormonilor **sexuali androgeni** (dehidroepiandrosteron)

Observație

Zonele fasciculată și reticulară funcționează ca un tot unitar sub controlul ACTH, iar zona glomerulară (care secretă aldosteron) este independentă de acțiunea ACTH-ului.

A. HIPERFUNCȚIA CSR

- **Definiții:**
 - **Hipercorticismul GLOBAL** – definește excesul hormonal la nivelul întregii glande CSR, consecințele fiind legate de efectele hipersecreției de hormoni glucocorticoizi, mineralocorticoizi și respectiv, sexuali. Cuprinde:
 - **Sindroame Cushing independente de ACTH:**
 - **Tumori** benigne (adenom) sau maligne (carcinom) ale CSR

- **Iatrogen** (prin corticoterapie - rar)
- **Sindroame Cushing dependente de ACTH:**
 - **Boala Cushing** (adenom hipofizar, hipersecretant de ACTH)
 - **Sindromul de ACTH ectopic** (determinat de tumori maligne secretante de substanțe "ACTH-like": ex., tumori bronșice, pancreatice, timice)
- **Hipercorticismul PARȚIAL** – este expresia hiperfuncției primare a uneia dintre zonele CSR, celelalte funcționând normal sau deficitar. Cuprinde:
 - **Sindromul suprarenogenital sau adrenogenital** (exces de hormoni sexuali androgeni) – tumoră de zonă reticulară
 - **Sindromul Conn** (hiperaldosteronismul primar) – hiperplazie/tumoră de zonă glomerulară.

Sindromul CUSHING

- **Definiție:** expresia clinică a **excesului cronic de glucocorticoizi (hipercortizolism), sexuali și uneori, de mineralocorticoizi**, indiferent de cauză

- **Consecințele hipersecreției hormonale:**
 - **Excesul de glucocorticoizi** – determină:
 - efecte pe metabolismul proteic (proteoliză), lipidic (lipoliză) și glucidic (hiperglicemie și risc de diabet zaharat)
 - facies rotund, cu aspect de „lună plină”
 - vergeturi purpurii la nivelul flancurilor abdominale, pe fese, coapse, sâni
 - echimoze la traumatisme minime
 - SNC: euforie, insomnie, psihoze
 - inhibarea creșterii la copii
 - osteoporoză la adulți
 - susceptibilitate la infecții și vindecare întârziată a plăgilor
 - hipercoagulabilitate cu risc de tromboze venoase.
 - **Excesul de androgeni** – determină:
 - efect virilizant (acnee, seboree, hirsutism) la femei, pubertate precoce la copii
 - inhibare gonadotropă (amenoree la femei, tulburări de dinamică sexuală la bărbați)
 - **Excesul de mineralocorticoizi** – determină:
 - HTA secundară, cu activitatea reninei plasmatice scăzută
 - Hipopotasemie
- **Diagnostic PARACLINIC:**

1. Confirmarea HIPERCORTIZOLISMULUI

a) Cortizolul liber urinar (CLU)

- **Valoare NORMALĂ** = 100 μg/urina pe 24 h
- **Interpretare:**
 - valoare crescută a CLU la un pacient care a recoltat corect proba de urină este suficientă pentru diagnosticul sindromului Cushing
 - un rezultat normal exclude cu mare probabilitate diagnosticul
- **Valoare CLINICĂ: metodă de elecție** pentru diagnosticul sindromului Cushing, deoarece **rata excreției urinare a cortizolului NU este influențată** de variațiile diurne ale secreției sale (spre deosebire de cortizolul seric bazal)

b) Ritmul circadian de secreție al cortizolului

- **Variații FIZIOLOGICE:** cortizolemia este maximă dimineața (orele 7-10) datorită secreției de ACTH, apoi scade treptat, atingând valoarea minimă noaptea (la ora 24)

- **Variații PATOLOGICE:** ritmul va fi perturbat în **sindromul Cushing**, cortizolemia având valori crescute și în cursul nopții

c) Cortizolul salivar nocturn

- **Valoare NORMALĂ:** < 2 ng/mL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - cortizolul liber în sânge, forma activă biologic, se află într-un **echilibru** cu cortizolul din salivă, care nu va fi afectat de rata de producere a salivei. O creștere a cortizolului în sânge este imediat urmată de o modificare a concentrației cortizolului salivar
 - determinarea cortizolului salivar nocturn reprezintă un instrument util nu numai **pentru diagnosticul sindromului Cushing** ci și **pentru monitorizarea răspunsului la tratamentul medical și/sau chirurgical**

d) Testul de supresie cu dexametazonă (Dexa)

- **Principiu:** Dexa este un glucocorticoid de sinteză care inhibă puternic secreția de ACTH și respectiv, secreția endogenă de cortizol. La pacienții cu sindrom Cushing, nu are loc inhibiția acestei secreții, iar valoarea cortizolemiei va rămâne crescută.
- **Testul de inhibiție nocturnă cu Dexa** este un **test screening** în sindromul Cushing: se administrează 1 mg p.o. la ora 23 și se determină cortizolul seric a doua zi la ora 8 dimineața
- Interpretare:**
 - cortizolemia < 1,8 μg/dL, indiferent de valoarea bazală → **excluză sindromul Cushing**
 - cortizolemia > 10 μg/dL → **cel mai probabil sindrom Cushing**, dar care necesită confirmare

2. Excluderea hipercortizolismului de altă natură (pseudo-Cushing):

- **Principiu:** o serie de situații clinice se pot asocia un hipercortizolism funcțional cu cortizol bazal crescut și impune diferențierea de sindromul Cushing, cum ar fi: obezitatea, alcoolismul, depresia
 - CLU este normal în **pseudo-Cushing**
 - testul de supresie nocturnă cu Dexa este **negativ în pseudo-Cushing**

3. Stabilirea etiologiei sindromului Cushing

- **Principiu:** după confirmarea diagnosticului de hipercortizolism se vor diferenția formele ACTH – independente de cele ACTH – dependente prin determinarea concentrației serice de ACTH

a) Dozarea ACTH plasmatic bazal

- **Valori NORMALE:** 7,2 - 63,3 pg/mL, dimineața, orele 7-10
- **Variații PATOLOGICE:**
 - **În boala Cushing:** datorită secreției hipofizare excesive, nivelul ACTH este moderat crescut sau la limita superioară a normalului (dar crescut față de nivelul cortizolului plasmatic, cu pierderea ritmului circadian fiziologic;
 - **În sindromul de ACTH ectopic:** nivelul ACTH este foarte crescut;
 - **În tumori CSR hipersecretante de cortizol (adenom, carcinom de CSR):** nivelul ACTH este foarte scăzut sau nedetectabil.

4. Localizarea tumorii

- **În boala Cushing (tumoră hipofizară care secretă ACTH):**
 - rezonanță magnetică nucleară (RMN) permite vizualizarea adenoamelor hipofizare secretante de ACTH cu dimensiuni de > 5 mm
 - deoarece majoritatea tumorilor hipersecretante de ACTH sunt microadenoame și au dimensiuni < 5 mm și nu pot fi vizualizate prin RMN, se va efectua **cateterizarea de sinus pietros inferior (SPI)**

Cateterizarea de sinus pietros

- **Principiu:** fiecare jumătate a hipofizei drenează sângele venos în SPI ipsilateral (se vor determina concomitent concentrația de ACTH în sângele periferic și în cele două SPI)
- **Semnificație clinică:** cateterizarea de SPI are scopul de a **diferenția o sursă de ACTH ectopic de una hipofizară.**
 - un raport $ACTH_{SP} / ACTH_{PERIFERIC} > 2$ este sugestiv pentru **tumoră hipofizară secretantă de ACTH**
 - un raport $ACTH_{SPI} / ACTH_{PERIFERIC} < 1,4$ este sugestiv pentru **secreție ectopică de ACTH.**

- **În sindromul de ACTH ectopic:** în cazul suspiciunii unei secreții ectopice trebuie localizată sursa. Cel mai adesea este vorba de o tumoră pulmonară, care necesită evaluare radiologică și imagistică (radiografie toracică, CT sau RMN toracic pentru detectarea tumorilor bronșice mici).
- **În tumorile de CSR:** în cazul unei astfel de suspiciuni se recomandă ecografia abdominală, CT și/sau RMN abdominal (vizualizează tumorile cu dimensiuni de peste 15 mm).

B. INSUFICIENȚA CSR

- **Definiție:** scăderea globală a sintezei de hormoni CSR
- **Clasificare:** 2 forme majore:
 - primară (leziunea se află la nivelul CSR)
 - secundară (prin afectarea secreției de ACTH de la nivel hipofizar = forma centrală)
- **Consecințele deficitului secreției hormonale:**
 - **astenie/adinamie** (diminuarea forței musculare datorită tulburărilor trofice și metabolice determinate de scăderea secreției de cortizol)
 - **melanodermie** (hiperpigmentarea zonelor normal pigmentate: areole mamare, scrot, labii mari, linia albă abdominală, interliniile palmare și zonele de fricțiune - coate, genunchi)
 - **hipotensiune arterială** (TAS scade sub 80 mmHg, TAD sub 50 mmHg) și **modificări ECG** (T aplatizat, PQ și QT alungite)
 - **manifestări digestive:** inapetență, scădere ponderală; în "criza addisoniană" apar: durere abdominală violentă, greață, vărsături, diaree
 - **manifestări urinare:** oligurie, cu eliminare tardivă a apei ingerate în cursul zilei
 - **tulburări neuromotorii:** atrofie musculară, deficite senzitive mixte
 - **tulburări neuropsihice:** astenie, adinamie, latența reacțiilor, inițiativă dificilă sau abolită, depresie, anxietate
 - **tulburări sexuale:**
 - la bărbați: astenie sexuală, tulburări de spermatogeneză;
 - la femei: tulburări de ciclu menstrual, frigiditate, fertilitate diminuată

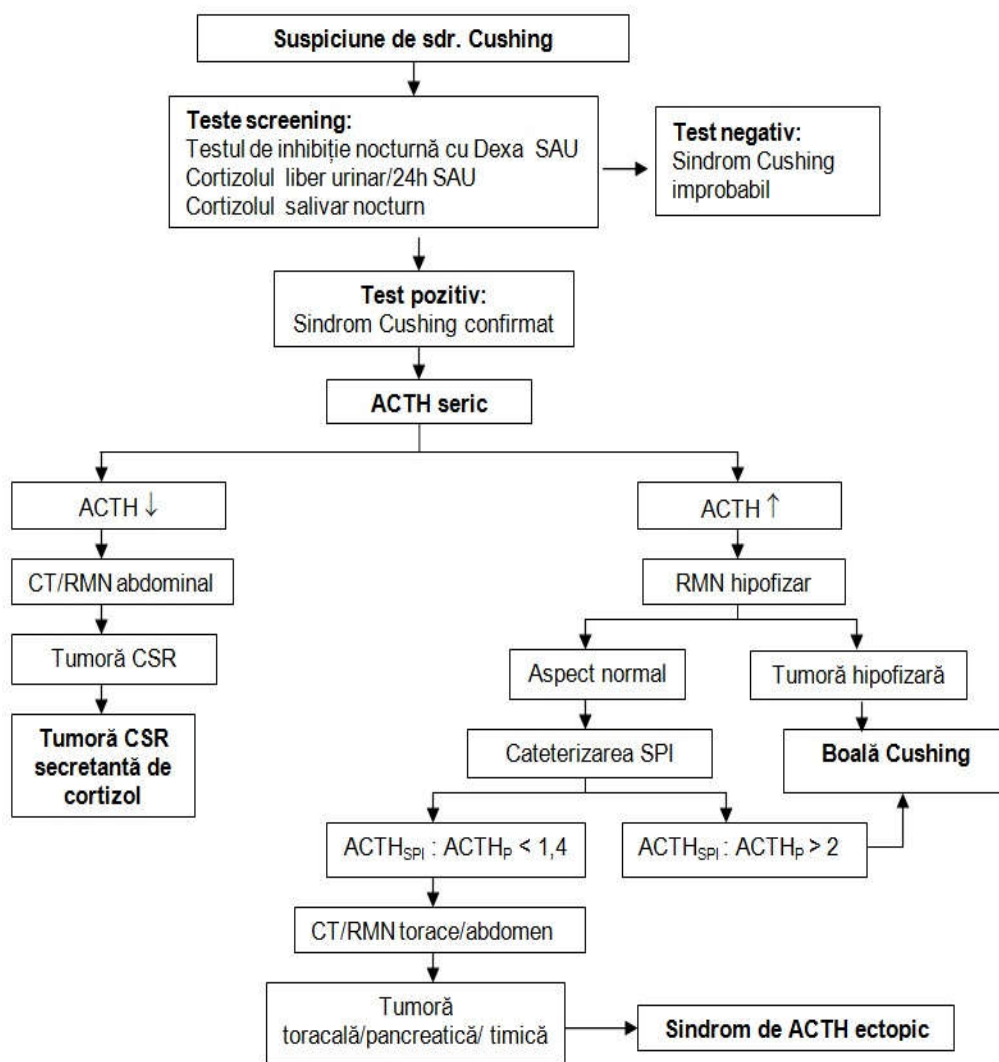


Figura 12.1. Algoritmul diagnostic în sindromul Cushing

(SPI = sinus pietros inferior, $ACTH_{SPI}$ = ACTH în sinusul pietros inferior; $ACTH_P$ = ACTH în sânge venos periferic)

1. Determinări UZUALE

- **Hemoleucograma** relevă, indiferent de tipul insuficienței:
 - anemie normocitară
 - neutropenie
 - limfocitoză
- **Ionograma serică** relevă:
 - în insuficiența primară: hiponatremie și hiperpotasemie
 - în insuficiența secundară: hiponatremie și potasemie normală

2. Teste HORMONALE

a) Dozarea cortizolului și a ACTH-ului seric:

- **Interpretare:**

- insuficiența CSR primară – **cortizol scăzut și ACTH crescut**
- insuficiența CSR secundară – **cortizol scăzut și ACTH scăzut**

- **Valoare CLINICĂ:**

- dacă valoarea cortizolului bazal este $< 3 \mu\text{g/dL}$, diagnosticul de *insuficiența CSR* este cert și nu sunt necesare testele dinamice de stimulare
- cel mai adesea, valoarea cortizolului seric sau a celui liber urinar se află la limita inferioară a normalului, fiind necesare testele dinamice de stimulare

b) Teste DINAMICE

- **Testul de stimulare cu ACTH:** se determină cortizolul plasmatic înainte, la 30, respectiv 60

de minute de la administrarea unui preparat de ACTH de sinteză (0,25 mg i.v.).

Interpretare:

- **normal:** cortizolemie > 20 µg/dL = insuficiența CSR exclusă
- **insuficiență CSR primară:** cortizolemie scăzută și ACTH crescut
- **insuficiență CSR secundară (centrală):**
 - o **răspuns absent** → în cazul unui **deficit total, prelungit de ACTH**, zonele fasciculată și reticulară sunt atrofiate, iar administrarea unei singure doze de ACTH nu va crește nivelul cortizolemiei
 - o **răspuns prezent, dar inadecvat** → în cazul unui **deficit parțial de ACTH** (cortizolemie și ACTH-ul sunt cvasinormale), CSR NU se atrofiază și va putea răspunde la administrarea de ACTH; acești pacienți, nu prezintă însă o creștere adecvată a ACTH și cortizolului în condiții de stress.
- **Testul cu CRH (Corticotropine Releasing Hormone):** se determină pentru diferențierea

insuficienței CSR *secundare* (de cauză hipofizară) de cea *terțiară* (de cauză hipotalamică). În ambele cazuri, cortizolemia bazală și după administrarea de CRH sunt scăzute.

Interpretare:

- **insuficiența CSR secundară:** ACTH-ul plasmatic NU crește după administrarea de CRH
- **insuficiența CSR terțiară:** ACTH-ul plasmatic crește după administrarea de CRH fără a fi urmat de creșterea cortizolului

3. Teste pentru precizarea ETIOLOGIEI AFECȚIUNII

- **CT abdominal** – evidențiază:
 - hipertrofia gl. suprarenale cu sau fără calcificări (în caz de tumori, infecții ex.TBC)
 - atrofia glandulară (în insuficiența CSR autoimună)
- **Dozarea anticorpilor anti-CSR și anti-21 α-hidroxi-lază** – pozitivi în insuficiența CSR autoimună

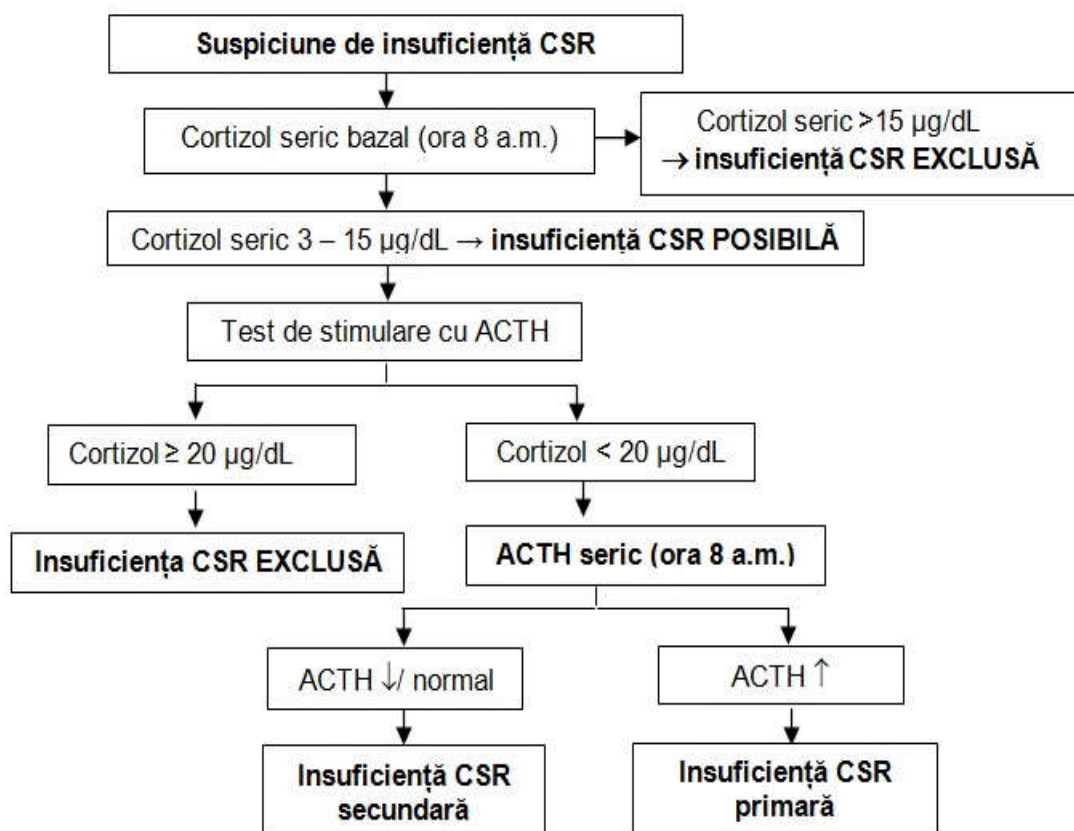


Figura 13.2. Algoritm diagnostic în insuficiența CSR cronică

II. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR GLANDEI TIROIDE

Fiziologia normală a glandei tiroide presupune o funcție normală a axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene și o secreție normală de hormoni tiroidieni cu efecte multiple asupra metabolismul celular și al țesuturilor periferice.

La nivelul tireocitelor se sintetizează hormonii tiroidieni, **T4 - tiroxina** (97%) și respectiv, **T3 - triiodotironina** (3%).

A. HIPERTIROIDISMUL

- **Definiție:** hiperfuncția globală a întregului parenchim tiroidian sau doar a unei părți a acestuia (ex., adenomul toxic).
- **Clasificare:**
 - **Hipertiroidismul subclinic:** TSH scăzut și T4 normal
 - **Hipertiroidism clinic:** TSH scăzut și T4 crescut

Boala Graves - Basedow

- **Definiție:** hiperplazie tiroidiană **DIFUZĂ (gușă)** de cauză **AUTOIMUNĂ** cu producție de **auto-anticorpi (autoAc) anti-receptorii pentru TSH (TSH-R)** cu efect **stimulator** responsabili de excesul periferic al hormonilor tiroidieni
- **Clasificare:**
 - Hipertiroidism prin **MECANISM AUTOIMUN**
 - Boala Graves-Basedow
 - Hipertiroidism prin **SECREȚIE AUTONOMĂ TIROIDIANĂ**
 - Gușa *multinodulară* toxică
 - Adenom *unic* toxic
 - **Tireotoxicoze de CAUZĂ IATROGENĂ**
 - Tireotoxicoza factitia
 - Hipertiroidism **prin exces de IOD**
- **Consecințele hipersecreției hormonale (manifestări clinice majore):**
 1. **Gușa** (difuză, omogenă, cuprinde ambii lobi tiroidieni)
 2. **Exoftalmia uni-/bilaterală** însoțită de: ochi strălucitori, retracție palpebrală superioară, clipit rar, edem palpebral, protruzia globilor oculari (care se măsoară prin exoftalmometrie)
 3. **Tahicardia** (constantă, 100-130 b/min) cu stare hiperkinetică
- **Diagnostic PARACLINIC:**

1. Determinări UZUALE:

- **Hemoleucograma:** leucopenie moderată
- **Profilul lipidic:** hipolipidemie cu hipocolesterolemie
- **Fosfatază alcalină:** crescută

2. Teste HORMONALE

a) Dozarea hormonului tireotrop (TSH):

- reprezintă testul inițial în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene
- chiar și mici modificări ale concentrației hormonilor tiroidieni vor determina modificări în sens invers (mult mai pronunțate) ale concentrației de TSH. Prin urmare, TSH-ul reprezintă un parametru **specific și sensibil** pentru **controlul funcției tiroidiene**, dar și pentru **detectarea/ excluderea unor afecțiuni ale axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene**
- **Boala Graves-Basedow:** valoare scăzută

b) Dozarea HORMONILOR TIROIDIENI

FT4 (free T4, tiroxina liberă)

- **Valori NORMALE:** 0,82-1,77 ng/dL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - FT4 se determină împreună cu TSH atunci când se suspectează afecțiuni tiroidiene.
 - Determinarea FT4 este de asemenea utilă în monitorizarea terapiei de supresie tiroidiană, deoarece are avantajul de a fi independentă de concentrația și proprietățile de legare ale proteinelor care transporta tiroxina, **corelându-se astfel fidel cu statusul clinic al pacientului.**
 - În **Boala Graves-Basedow** valoarea este crescută

FT3 (free T3, triiodotironina liberă)

- **Valori NORMALE:** 2.21-4.43 pg/mL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - depistarea unei **secreții izolate de triiodotironina (T3)**, în aproximativ 10% din cazurile de hipertiroidism
 - **identificarea pacienților cu hipertiroidism subclinic**, care prezintă supresie de TSH și concentrații normale de FT4 și FT3; ei au risc crescut de a dezvolta hipertiroidism clinic manifest

- **stabilirea prognosticului** la pacienții cu boala Graves (o concentrație crescută de FT3 înainte de inițierea terapiei indică o rată crescută de recăderi)
- pentru **depistarea recăderilor** la pacienții cu hipertiroidism (creșterea FT3 poate fi un semn precoce)

3. Alte INVESTIGAȚII

- **Ecografia tiroidiană** – oferă posibilitatea de a cuantifica volumul gușii și evidențiază o imagine semnificativă, hipocogenă a tiroidei determinată de modificările autoimune (infiltrat limfocitar).
- **Scintigrafia tiroidiană** (cu I^{131} sau Tc^{99}) – permite diagnosticul diferențial al formelor nodulare de cele difuze de hipertiroidism, alături

de investigațiile de laborator. Zonele tisulare hipersecretante întotdeauna vor prezenta o **captare crescută a I^{131}/Tc^{99}** (zone „calde”).

- **în boala Graves-Basedow** – *hipercaptare difuză* (întreaga tiroidă prezintă aspect „cald”, întrucât este hipertrofiată difuz)
- **în adenomul toxic** – *nodul unic hipercaptant, „cald”, înconjurat de țesutul perinodular tiroidian, hipocaptant, „rece”* (secreția hormonală la acest nivel fiind mai redusă)
- **în gușa toxică multinodulară** (cuprinde zone multiple nodulare hipersecretante) – *noduli multipli hipercaptanți, „calzi”, intercalați de zone de țesut hipocaptant „rece”*

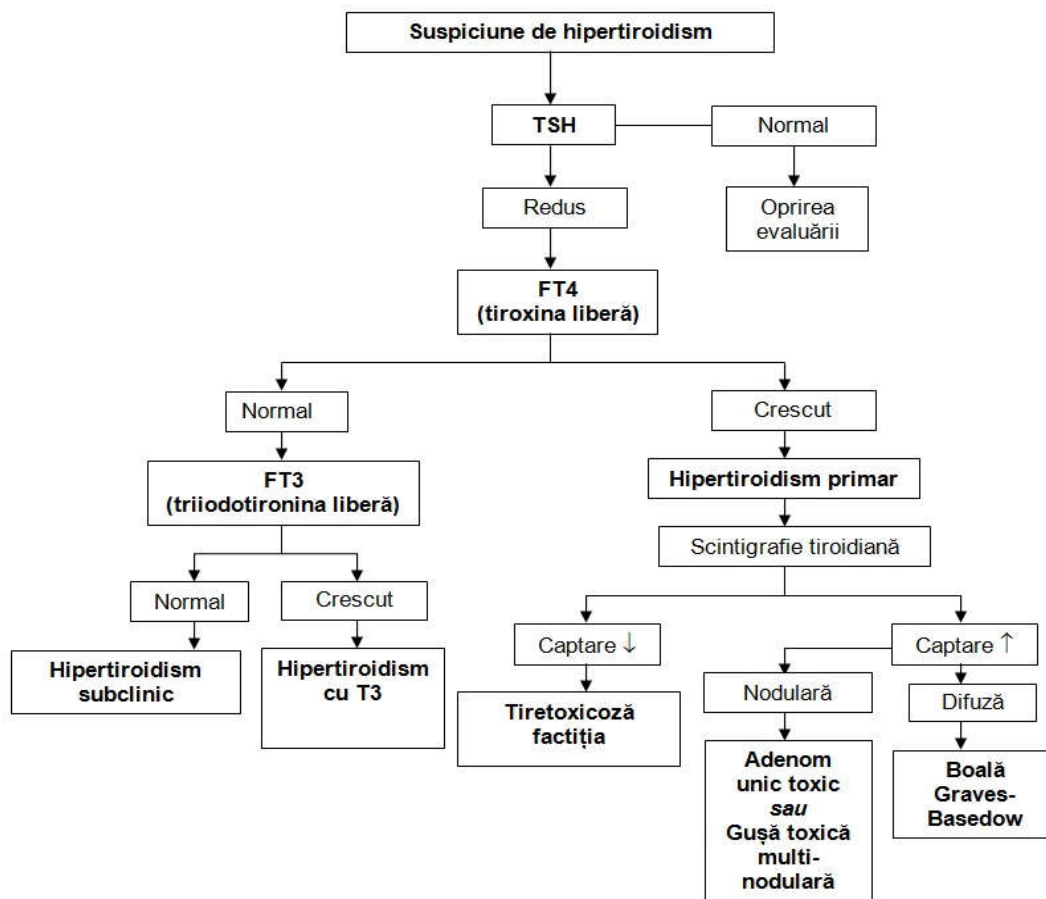


Figura 12.3. Algoritm de diagnostic în HIPERTIROIDISM

B. HIPOTIROIDISMUL

• Etiologie:

• Hipotiroidismul – poate fi:

- primar: periferic (FT4↓, TSH↑)
- secundar:

○ hipofizar/central (TSH↓, FT4↓)

○ unor defecte de receptor hormonal

- **Manifestări clinice:** sunt de intensitate variabilă, în funcție de severitatea deficitului de hormoni tiroidieni.

În **insuficiența tiroidiană totală**, în absența terapiei substitutive, se realizează treptat, insidios, **tabloul clinic de mixedem** caracterizat prin:

- bradikinezie
- infiltrat cutanat generalizat (mixedem)
- piele aspră, uscată, rece, cu tulburări trofice
- facies infiltrat edematos, inexpressiv
- păr aspru, rar, uscat, friabil
- bradilalie, bradipsihie
- macroglosie
- bradicardie
- pericardită mixedematoasă
- constipație
- parestezii ale extremităților

1. Determinări UZUALE

- **Hemoleucograma:** anemie
- **Glicemie:** scăzută
- **Profil lipidic:** hiperlipidemie cu hipercolesterolemie
- **Determinări enzimatic:** CPK, LDH crescute

2. Teste HORMONALE

- **Dozarea hormonului tireotrop (TSH):**
 - în *hipotiroidismul primar (tiroidian)* nivelul TSH este crescut, fiind **cel mai sensibil test** în această afecțiune

- în *hipotiroidismul secundar (hipofizar)* nivelul TSH este scăzut

- **Dozarea hormonilor tiroidieni:** se determină pentru **evaluarea severității hipotiroidismului primar**, dar și pentru monitorizarea tratamentului cu levotiroxină (pentru prevenția supradozării)
 - **FT4** – scade în ambele forme de hipotiroidism
 - **FT3** – scade în ambele forme de hipotiroidism

3. Alte INVESTIGAȚII

- **Ecografia tiroidiană** – oferă posibilitatea de a cuantifica volumul gușii și evidențiază o imagine semnificativă, hipoecogenă a tiroidei determinată de modificările autoimune (infiltrat limfocitar).
- **Radioiodocaptarea** – evidențiază o captare crescută în carența de iod (scintigrama tiroidiană este dificil de efectuat când captarea este absentă sau foarte scăzută)
- **Anticorpi anti-tiroidieni:** anti-tiroglobulina (anti-TG), anti-tiroidperoxidază (anti-TPO) – pozitivi în tiroidita cronică autoimună (Hashimoto)

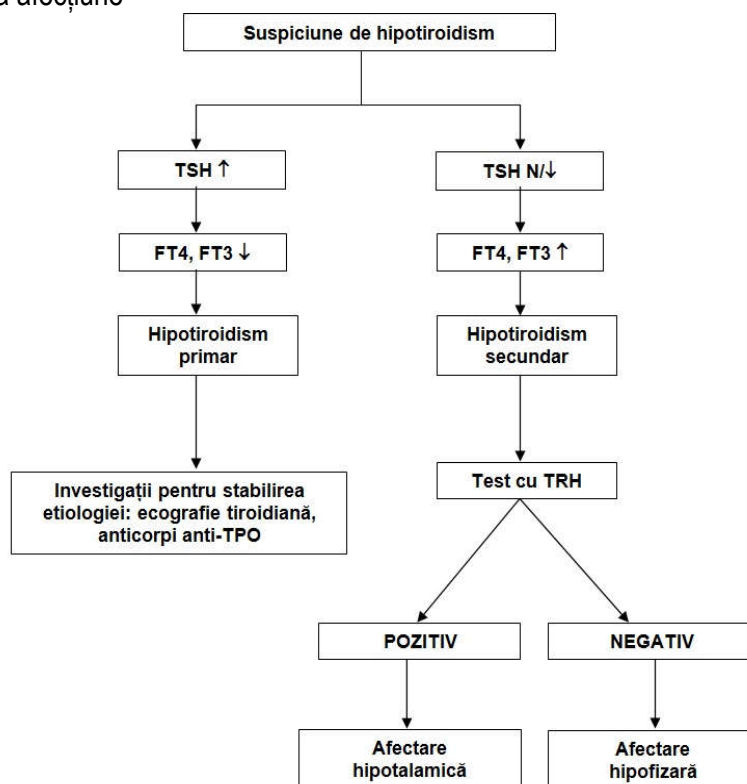


Figura 12.4. Algoritm de diagnostic în HIPOTIROIDISM

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE

***1. Care dintre următoarele modificări aparține bolii Addison?**

- A. Hiponatremie
- B. Hipopotasemie
- C. Cortizol scăzut și ACTH scăzut în insuficiența CSR primară
- D. Cortizol scăzut și ACTH crescut în insuficiența CSR secundară
- E. TSH crescut

***2. Care din următoarele afirmații despre cortizolul salivar nocturn este adevărată?**

- A. Este afectat de rata de secreție a salivei
- B. Reprezintă un instrument util numai pentru diagnosticul sindromului Cushing
- C. Reprezintă un instrument util numai pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- D. Se află în echilibru cu cortizolul liber din sânge
- E. Este crescut în pseudo-cushing

***3. În care din următoarele afecțiuni endocrine sunt depistați autoanticorpi?**

- A. Gușa multinodulară toxică
- B. Adenomul unic toxic
- C. Boala Graves-Basedow
- D. Boala Cushing
- E. Sindrom Cushing

***4. Care din următoarele modificări este prezentă în hipertiroidism?**

- A. Leucocitoză moderată
- B. Hiperlipidemie
- C. Hipercolesterolemie
- D. Fosfataza alcalină crescută
- E. Anemie

***5. Care este cel mai probabil diagnostic dacă TSH este scăzut, FT3 și FT4 sunt creșcuți, iar la scintigrafia tiroidiană captarea este crescută difuz?**

- A. Hipertiroidism subclinic
- B. Tireotxicoza factitia
- C. Adenom unic toxic

- D. Gușa toxică multinodulară
- E. Boală Graves-Basedow

6. Care dintre următoarele apar în hiposecreția de mineralocorticoizi?

- A. Hiperglicemie
- B. Hipotensiune arterială
- C. Amenoree
- D. Hiperpotasemie
- E. Hipopotasemie

7. Ce teste sunt necesare stabilirii diagnosticului de sindrom Cushing?

- A. ACTH seric bazal
- B. Testul la CRH (corticoid releasing hormone)
- C. Dozarea de cortizol liber urinar
- D. Testul de supresie cu dexametazonă
- E. Testul cu TRH

8. Care sunt investigațiile necesare pentru confirmarea bolii Cushing (adenom hipofizar hipersecretant de ACTH)?

- A. ACTH seric bazal
- B. Cateterizarea de sinus pietros inferior
- C. Testul de stimulare cu TSH
- D. Ecografie abdominală
- E. Cortizolul plasmatic bazal

9. În insuficiența CSR primară apar:

- A. ACTH scăzut
- B. Cortizol crescut
- C. ACTH crescut
- D. Cortizol scăzut
- E. Atât cortizolul cât și ACTH sunt scăzute

10. Care din următoarele afirmații despre dozarea TSH sunt corecte?

- A. Reprezintă testul inițial în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene
- B. Este crescut în hipertiroidismul primar
- C. Este scăzut în hipertiroidismul secundar
- D. Este crescut în hipotiroidismul primar
- E. Este scăzut în hipotiroidismul secundar

STUDIU DE CAZ

1. Bărbat în vârstă de 40 de ani se prezintă la medic acuzând fatigabilitate, scăderea marcată a forței musculare, hiperpigmentarea pielii. În urma consultului au rezultat următoarele observații clinice: melanodermie – extrem de accentuată la nivelul liniei albe abdominale, TA = 100/50 mmHg, FC= 90 b/min. Pacientul este îndrumat către secția de endocrinologie unde se efectuează următoarele investigații (valori normale în paranteză):

- Hemoleucogramă: Hb = 10.9 g/dL (15 ± 2), Ht = 40.1 % (40-52), Hematii = $4,52 \times 10^6 /\text{mm}^3$ (4,4-4,9), VEM = 89.1 fL (80-100), HEM = 27.3 pg (26-34), CHEM = 33 g/dL (31-36), Leucocite = $8180/\text{mm}^3$ (4.300 – 10.000), NE= 42.8% (50 – 70), LY = 55% (25 – 40), Mo= 9.2% (3 – 11), Ba= 0.3% (0-1%), EO = 5% (1-4), Trombocite = $210.000/\text{mm}^3$ (150.000-450.000), Glicemie a jeun = 60 mg/dL (70-110), ALAT = 20 U/l (<30 U/l), ASAT = 18 U/l (<40), Creatinina = 0.84 mg/dL (0,8-1,3), Colesterol total = 110 mg/dL (<200), LDLc = 65 mg/dL (<130), Na+ = 135 mmol/L (136-146), K+ = 5,5 mmol/L (3,5-5), Ca²⁺ total = 9.5 mg/dL (8,5-10,5), Fosfataza alcalină = 63 U/l (<120), ACTH dimineața = 650 pg/dL (7.2-63.3), Cortizolul plasmatic ora 8 = 3 nmol/L (171-536), Cortizol liber urinar = absent (< 100), TSH = 3.25 $\mu\text{UI/l}$ (0,27-4,2), FT4 = 1,63 ng/mL (0,82-1,77).

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul!

.....

.....

.....

.....

2. Pacienta în vârstă de 51 de ani cu antecedente de boală tiroidiană (tiroidectomie subtotală în urmă cu 1 lună pentru o gușă polidodulară masivă care plonja în mediastin cu manifestări de tireotoxicoză) se prezintă la consult acuzând: piele aspra uscata, rece, fatigabilitate, edem la nivelul fetei, constipație.

Se efectuează următoarele investigații (valori normale în paranteză):

- Hb = 13.9 g/dL (14 ± 2), Ht = 40.1 % (35-47), Hematii = $4,52 \times 10^6/\text{mm}^3$ (3,8-5,2), VEM = 87.1 fL (80-100), HEM = 26.7 pg (26-34), CHEM = 32 g/dL (31-36), Leucocite = $7980 /\text{mm}^3$ (4.300 – 10.000), NE = 50.5% (50 – 70), LY = 39% (25-40), Mo = 9.2% (3-11), BA= 0.3% (0-1), EO =1% (1-4), Trombocite = $261.000 /\text{mm}^3$ (150.000-450.000)
- Glicemie a jeun = 90 mg/dL (70-110), Colesterol total = 290 mg/dL (< 200), LDLc = 175 mg/dL (< 130), HDLc = 44 mg/dL (>50), TG = 200 mg/dL (< 150), Na+ = 141 mmol/L (136-146), K+ = 4.3 mmol/L (3,5-5), Ca²⁺ total = 8.1 mg/dL (8,5-10,5), Creatinina = 0.74 mg/dL (0,6-1), Fosfataza alcalina = 58 U/l, (<120), TSH =10.26 $\mu\text{UI/l}$ (0,27-4,2), FT4 = 1,55 ng/mL (0,82-1,77), FT3 = 1,05 pg/mL (2,21-4,43).

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul!

.....

.....

.....

.....

NOTE

13. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR NUTRIȚIONALE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Cunoască criteriile unui aport caloric și nutritiv necesar pentru prevenirea obezității și denutriției
2. Solicite și interpreteze parametrii somatometrici ai stării de nutriție: greutate, talie, IMC, indicatorii obezității abdominale și ai stării de denutriție
3. Determine și interpreteze rata metabolică bazală
4. Solicite și interpreteze constantele de laborator utile pentru evaluarea stării de nutriție
5. Cunoască metodele de evaluare a compoziției corporale.

Starea de nutriție sau statusul nutrițional reflectă raportul dintre **necesarul** și **aportul de calorii** și de **substanțe nutritive**.

- **OBEZITATEA** este tulburarea de nutriție caracterizată printr-un **exces ponderal** (masă grasă) determinat de un **bilanț caloric pozitiv**. Cauzele apariției obezității sunt excesul alimentar, activitatea fizică inadecvată și predispoziția genetică. **Obezitatea abdominală** (centrală, viscerală) reprezintă un **factor risc** pentru diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și boala aterosclerotică.
- **MALNUTRIȚIA (denutriția)** este tulburarea de

nutriție caracterizată printr-un **deficit ponderal** (masă grasă și masă musculară) determinat de un **bilanț caloric și proteic negativ**. Malnutriția este **PRIMARĂ** când *aportul caloric și nutritiv este insuficient* și **SECUNDARĂ** când există o *creștere exagerată a consumului sau a pierderilor de nutrienți*. Malnutriția **PROTEIN-CALORICĂ** (marasm) este caracteristică bolilor cronice (ex: BPOC, insuficiența cardiacă, cancer, infecția cu HIV, etc.), iar malnutriția **PROTEICĂ** (kwashiorkor) este caracteristică bolilor acute cu status hipermetabolic (ex: traumatisme, arsuri, septicemie, etc.)

I. ANCHETA ALIMENTARĂ

Ancheta alimentară reprezintă evaluarea prin **interviu structurat** sau printr-o **observație directă** a orarului, compoziției și cantității meselor, a modului de procurare și de pregătire a meselor, și a percepției subiective a alimentației (sațietate, intoleranțe). În cadrul anchetei alimentare, *nutriționistul* evaluează diferențele dintre aportul caloric, nutritiv și proteic zilnic și cel recomandat definit ca *aportul compatibil cu o stare optimă de sănătate*.

a) Aportul CALORIC

Aportul caloric se determină pe grupe de **activități fizice** ale adultului și se raportează la **greutatea ideală** (Kgc), după cum urmează:

- *repauș la pat*: 20-25 kcal/Kgc/zi
- *activitate fizică ușoară*: 30-35 kcal/Kgc/zi
- *activitate fizică moderată*: 35-45 kcal/Kgc/zi
- *activitate intensă și prelungită*: 40-45 kcal/Kgc/zi
- *activitate foarte intensă*: 50-60 kcal/Kgc/zi

b) Aportul NUTRITIV

Aportul nutritiv reprezintă asigurarea **energiei necesare organismului**, prin arderea la nivel celular a principiilor nutritive (Tab.13.1)

c) APORTUL PROTEIC

- **Aportul proteic de siguranță la adult** pentru prevenirea denutriției este conform OMS:
 - sex M: 0,57 g proteine/Kgc/zi (ex: 37 de grame la o greutate de 65 kg)
 - sex F: 0,52 g proteine/Kgc/zi (ex: 29 de grame la o femeie cu greutatea de 55 kg)
- **Bilanțul azotat (balanța azotată)** este parametrul care **estimează** cel mai bine raportul dintre anabolismul și catabolismul proteinelor. Se bazează pe calcularea diferenței dintre **aportul proteic** (per os, perfuzii, sondă) și **pierderile de azot urinar**:
 - *bilanț apropiat de zero*: raport optim aport/catabolism proteic
 - *bilanț azotat negativ*: hipercatabolism proteic

Tabel 13.1. Necesarul energetic în principii nutritive la adultul sănătos NORMOPONDERAL

Principii nutritive	Necesar energetic
Glucide 1 g = 4,1 kcal	50-55% din necesarul energetic/zi <i>minim:</i> 100 g/zi pentru prevenirea cetogenezei și protecția proteinelor <i>sursă:</i> 75% monozaharide și 25% dizaharide și polizaharide
Lipide 1 g = 9,3 kcal	20-25% din necesarul energetic/zi <i>minim:</i> 30 g/3000 kcal/zi pentru aportul de vitamine liposolubile și protecția proteinelor <i>sursă:</i> 1/3 animală, 2/3 vegetală
Proteine 1 g = 4,1 kcal	10-15 % din necesarul energetic/zi <i>minim:</i> 70 g/zi pentru aport de aminoacizi esențiali <i>sursă:</i> 2/3 animală, 1/3 vegetală

II. SOMATOMETRIA

Somatometria reprezintă **metoda de apreciere a stării de nutriție** prin determinarea parametrilor antropometrici (greutate, talie) și calcularea indicatorilor stării de nutriție (indicele de masă corporală, indicatorii obezității abdominale, indicatorii stării de denutriție).

A. Măsurarea parametrilor ANTROPOMETRICI

1. Greutatea CORPORALĂ

- **Principiu:** se măsoară cu subiectul dezbrăcat, de preferat dimineața à jeun, după o prealabilă golire a vezicii urinare, folosindu-se un **cântar etalonat**. Pentru corectitudinea determinării trebuie să se țină seama de prezența **edemelor**, eventual de existența unui **segment amputat**, precum și de nivelul de amputație. Dacă pacientul nu poate fi cântărit se poate utiliza o **formulă de estimare** a $G_{actuală}$. Valoarea $G_{actuală}$ obținută (prin cântărire sau estimare) se raportează procentual la o valoare ideală ($G_{ideală}$) corespunzătoare sexului, taliei și vârstei pacientului sau poate fi utilizată pentru calcularea indicatorilor stării de nutriție.
- **Formula de estimare a $G_{actuală}$**
 - sex M: $G_{actuală}$ (kg) = (1,73 x CB) + (0,98 x CG) + (0,37 x PSS) + (1,16 x DCG) – 81,89
 - sex F: $G_{actuală}$ (kg) = (0,98 x CB) + (0,27 x CG) + (0,40 x PSS) + (0,87 x DCG) – 62,53

unde: CB = circumferința brațului (cm), CG = circumferința gambei (cm), PSS = pliul cutanat subscapular (cm), DCG = distanța călcâi–genunchi (cm)

- **Greutatea ideală ($G_{ideală}$)**

Conform formulei Societății Asigurărilor Metropolitane din New York :

- sex M: $G_{ideală}$ (kg) = [50 + 0,75 (T - 150) + (vârsta - 20)/4]
- sex F: $G_{ideală}$ (kg) = 0,9 x [50 + 0,75 (T - 150) + (vârsta - 20)/4]

- **Interpretare:**

- *normal:* $G_{actuală}$ = 90-115% x $G_{ideală}$
- *obezitate:* $G_{actuală}$ > 115% $G_{ideală}$
- *subnutriție:* $G_{actuală}$ < 90% $G_{ideală}$

Observație!

În prezența edemelor se scad din $G_{actuală}$ un număr de kg care poate fi cuprins între 2 kg dacă edemele sunt ușoare și 8 kg dacă edemele sunt severe.

2. TALIA sau ÎNĂLȚIMEA

- **Principiu:** talia (T) este un parametru antropometric puternic **condiționat genetic** și este mărimea față de care se pot **raporta** toate celelalte măsurători antropometrice. Se determină cu ajutorul **taliometrului**. Pacientul este descălțat, are călcâiele apropiate, spatele drept și membrele superioare pe lângă corp. Valoarea obținută se poate interpreta conform Tab.13.2.

Tabel 13.2. Interpretarea taliei în raport cu sexul subiectului

Talia	Sex M	Sex F
Mare (înaltă)	> 180 cm	> 170 cm
Medie (normală)	160 – 180 cm	150 – 170 cm
Mică (scundă)	< 160 cm	< 150 cm

Dacă talia nu poate fi determinată se recurge la **formule de estimare a taliei actuale** care utilizează mai multe tipuri de măsurători.

- **Măsurarea distanței călcâi – genunchi (DCG)** sau **înălțimea genunchiului**: distanța dintre plantă și marginea superioară a genunchiului măsurată cu ajutorul unui șubler antropometric. Subiectul este în decubit dorsal și flexie a membrelor inferioare sau șezând cu gambele atârdate:
- **Măsurarea anvergurii brațelor**: distanța dintre vârful degetelor mijlocii (medius) când ambele brațele sunt în abducție, la orizontală, iar palma este orientată anterior
– $T \text{ (cm)} = \text{anvergura brațelor} / 1,6$
- **Măsurarea semianvergurii brațelor**: distanța dintre centrul manubriului și degetul mijlociu (medius), când brațul este în abducție, la orizontală, iar palma este orientată anterior

B. INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ

Este **cel mai folosit** indicator al stării de nutriție (Tab.13.3) și reprezintă raportul între greutatea actuală (kg) și pătratul înălțimii (m^2).

$$IMC \text{ (kg/m}^2\text{)} = G_{\text{actuală (kg)}} / T_{\text{(m)}}^2$$

Tabel 13.3. Interpretarea IMC

SUBIECT	IMC
NORMOPONDERAL	18,5 - 24,9 kg/m ²
SUPRAPONDERAL	≥ 25 kg/m ²
- exces ponderal	25 - 29,9 kg/m ²
- obezitate gradul I	30 - 34,9 kg/m ²
- obezitate gradul II	35 – 39,9 kg/m ²
- obezitate gradul III	> 40 kg/m ²
SUBPONDERAL	< 18,5 kg/m ²
- denutriție gradul I	17 – 18,4 kg/m ²
- denutriție gradul II	15 – 16,9 kg/m ²
- denutriție gradul III	13 – 14,9 kg/m ²

Tabel 13.4. Criteriile de definire ale sindromului metabolic: **3 criterii din 5, dintre care CA crescută este un criteriu obligatoriu**

Parametri	Criteriu
Obezitate abdominală	CA ≥ 102 cm la sexul M CA ≥ 88 cm la sexul F
Trigliceride serice	≥ 150 mg/dL sau tratament specific
HDL – colesterol	< 40 mg/dL la sexul M , < 50 mg/dL la sexul F sau tratament specific
Glicemie	a jeun ≥ 110 mg/dL sau toleranță scăzută la glucoză sau diabet zaharat
Hipertensiune arterială	TAs ≥ 130 mm Hg TAd ≥ 85 mm Hg

De reținut!

Conform OMS, la adultul cu vârsta cuprinsă între 18 și 75 de ani, o valoare a IMC ≥ 25 kg/m² este interpretată ca obezitate, iar o valoare < 18,5 kg/m² este interpretată ca subnutriție. Cu toate acestea, IMC nu oferă informații despre cantitatea de **țesut adipos** și nu poate defini **obezitatea abdominală**. Astfel, subiecții care desfășoară o activitate fizică susținută pot avea o masă musculară foarte bună și un IMC crescut, fără a avea țesut adipos în exces, în timp ce subiecții care se situează la greutatea normală și au un IMC normal pot avea un exces de țesut adipos. În plus, un IMC normal poate masca denutriția în prezența edemelor.

C. INDICATORII OBEZITĂȚII ABDOMINALE

1. Circumferința ABDOMINALĂ (CA)

- **Principiu**: circumferința abdominală se măsoară cu ajutorul unei **panglici metrice**, la jumătatea distanței dintre punctul cel mai coborât al rebordului costal și punctul cel mai înalt al crestei iliace, respectiv la 2,5 cm deasupra ombilicului.
- **Valori normale**
Sex M: CA < 102 cm
Sex F: CA < 88 cm
- **Semnificație**: valorile crescute definesc **obezitatea abdominală** și reprezintă un criteriu obligatoriu de definire a **sindromului metabolic** (Tab.13.4)

2. Indicele ABDOMINO-FESIER (IAF)

- **Definiție:** indicele abdomino-fesier reprezintă **raportul** dintre *circumferința abdominală* și *circumferința fesieră* (determinată la mărimea cea mai mare)
- **Valori normale:**
 - Sex M: IAF < 0,90
 - Sex F: IAF < 0,85
- **Semnificație:** valorile crescute definesc *obezitatea abdominală*

C. Indicatorii STĂRII DE DENUTRIȚIE

1. Grosimea PLIULUI TRICIPITAL (PTC)

- **Definiție:** pliul tricipital este un pliu vertical care se măsoară cu ajutorul **caliperului** (adipocentimetrului) la jumătatea distanței dintre umăr (acromion) și cot (olecran).
- **Semnificație:** PTC scăzut semnifică scăderea masei de țesut adipos
- **Indicator al stării de denutriție:**
 - sex M: PTC < 4 mm
 - sex F: PTC < 8 mm

2. Circumferința BRAȚULUI (CB)

- **Tehnică:** măsurarea circumferinței brațului se face cu **panglica metrică**, la mărimea ce mai

mare, cel mai frecvent la jumătatea distanței dintre umăr (între acromion) și cot (olecran). Cunoscând PTC și CB se poate calcula **circumferința musculară brahială (CMB)** după formula:

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - \pi \times \text{PTC (cm)}$$

- **Semnificația CMB:** CMB scăzută semnifică scăderea masei musculare
- **Indicator al stării de denutriție**
 - sex M: CMB < 12 mm
 - sex F: CMB < 10 mm

3. CIRCUMFERINȚA GAMBEI (CG)

- **Tehnică:** circumferința gambei se măsoară cu **panglica metrică** în ortostatism, la nivelul diametrului maxim al gambei. Se notează și distanța față de reperul osos cel mai apropiat, pentru urmărirea în timp a acestei circumferinței.
- **Semnificație:** CG scăzută semnifică scăderea masei de țesut adipos și muscular
- **Indicator al stării de denutriție**
 - sex M: CG < 23 cm
 - sex F: CG < 22 cm

III. DETERMINAREA RATEI METABOLICE BAZALE (RMB)

- **Definiție:** RMB reprezintă **cheltuielile energetice minime necesare întreținerii funcțiilor vitale**, în condiții de **repaus**. Se poate exprima în kcal/zi sau în kcal/m²/oră.
- **Metode de determinare:** RMB *actuală* poate fi determinată prin **spirometrie cu circuit închis** (pe baza consumului de O₂ în unitatea de timp) sau poate fi **estimată prin formule de calcul**. Dintre formulele de calcul, cea mai utilizată este **ecuația Harris-Benedict** care ia în considerare greutatea (G, kg), talia (T, cm) și vârsta (V, ani) subiectului:
 - sex M: $\text{RMB}_{\text{actuală}} \text{ (kcal/zi)} = 66 + (13,7 \times G) + (5 \times T) - (6,8 \times V)$
 - sex F: $\text{RMB}_{\text{actuală}} \text{ (kcal/zi)} = 655 + (9,5 \times G) + (1,8 \times T) - (4,7 \times V)$
- **RMB normală:**
 - RMB_{actuală} : între 90% și 115% din valoarea ideală (100%)
 - RMB_{actuală}: între -10% până la + 15% față de valoarea ideală (100%)

- **Semnificație:**
 - RMB_{actuală} scăzută cu mai mult de – 10%, - 15% din valoarea ideală este un *indicator al stării de denutriție*
- **Valoare CLINICĂ:**
 - estimarea RMB_{actuală} este utilă pentru calcularea **aportului caloric** care ar trebui consumat de un subiect pentru menținerea greutății corporale în limite normale. În acest sens, se înmulțește valoarea RMB_{actuală} obținută prin ecuația Harris – Benedict cu un **coeficient** care ține cont de intensitatea activității fizice și prezența bolii (aportul caloric trebuie să prevină catabolismul tisular și să favorizeze procesele anabolice de recuperare).
- În funcție de **intensitatea activității fizice** la subiecți sănătoși, RMB se stabilește după cum urmează:
 - 1,5 x RMB_{actuală} pentru activitatea fizică ușoară

- $1,7 \times \text{RMB}_{\text{actuală}}$ pentru activitatea fizică medie
- $1,9 \times \text{RMB}_{\text{actuală}}$ pentru activitatea fizică intensă
- În funcție de **prezența bolii**, RMB se stabilește după cum urmează:
 - $1 + (0,13 \times \text{Nr.}^\circ\text{C peste } 37^\circ\text{C}) \times \text{RMB}_{\text{actuală}}$ în caz de febră
 - $1,2 \times \text{RMB}_{\text{actuală}}$ pentru pacienții spitalizați (în general)
 - $1,7 \times \text{RMB}_{\text{actuală}}$ pentru arsuri, traumatisme sau hipertiroidism

IV. INVESTIGAȚII DE LABORATOR

1. Glicemia à jeun

- **Valori normale:** 70 – 110 mg/dL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - glicemia à jeun ≥ 126 mg/dL \rightarrow *diabet zaharat asociat obezității* (diabetul zaharat tip 2)
 - glicemia à jeun < 60 mg/dL \rightarrow *hipoglicemie asociată denutriției*

2. Profilul lipidic plasmatic

a) Colesterol total (CT)

- **Valoare NORMALĂ:** CT < 200 mg/dL (150-190 mg/dL)
- **Valoare CLINICĂ:**
 - CT > 200 mg/dL \rightarrow *indicator al riscului cardiovascular asociat obezității*
 - o CT = 200-239 mg/dL \rightarrow *dislipidemie „de graniță”*
 - o CT > 240 mg/dL \rightarrow *risc coronarian crescut*
 - CT < 150 mg/dL: *indicator al stării de denutriție*

b) Trigliceride (TG)

- **Valoare NORMALĂ:** TG < 150 mg/dL (50 – 150 mg/dL)
- **Valoare CLINICĂ:**
 - TG > 150 mg/dL: *indicator al riscului cardiovascular asociat obezității*
 - o TG = 150 – 200 mg/dL: *dislipidemie „de graniță”*
 - o TG = 200 - 400 mg/dL: *risc coronarian moderat*
 - o TG > 400 mg/dL: *risc coronarian crescut*
 - TG < 50 mg/dL: *indicator al stării de denutriție*

c) HDL-colesterol (HDLc)

- **Valoare NORMALĂ:**
 - sex M: HDLc > 39 mg/dL (40 – 60 mg/dL)

- sex F: HDLc > 43 mg/dL (44 – 60 mg/dL)
- **Valoare CLINICĂ:** HDLc < 35 mg/dL este *factor de risc coronarian pentru ambele sexe*

d) LDL-colesterol (LDLc)

- **Valoare NORMALĂ:** LDLc < 130 mg/dL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - LDLc = 130-159 mg/dL: *dislipidemie „de graniță”*
 - LDLc > 160 mg/dL: *risc coronarian crescut*

e) Raportul CT/ HDLc

- **Valori normale:**
 - sex M: CT/HDL-C $< 3,8$
 - sex F: CT/HDL-C $< 3,5$
- **Valoare CLINICĂ:** CT/HDL-C > 5 indică *riscul coronarian crescut la ambele sexe*

3. Proteinemia

- **Valoare NORMALĂ:** 60 – 80 g/L
- **Valoare CLINICĂ:**
 - scăderea proteinemiei < 60 g/L (hipoproteinemia): *indicator al stării de denutriție*
 - hipoproteinemia apare pe seama scăderii proteinelor plasmatică cu timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) scurt: *albuminele, prealbumina (transtiretina) și transferina*

a) Albuminele

- **Valoare NORMALĂ:** 35-55 g/L
- **Valoare CLINICĂ:** valoarea < 35 g/L definește hipoalbuminemia care este un *indicator al stării de denutriție*
 - *denutriție moderată:* 30 – 35 g/L
 - *denutriție severă:* 25 – 30 g/L
 - *denutriție extrem de severă:* < 25 g/L
- **Indicele de Risc Nutrițional** = $1,519 \times$ albuminemie (g/L) + $41,7 \times (G_a / G_i)$
 - *nu există denutriție:* $\geq 97,5$
 - *denutriție moderată:* 83,5 – 97,5
 - *denutriție severă:* $< 83,5$

b) Prealbumina (transtiretina)

- **Valori NORMALE:** 15,7 – 29,6 mg/dL
- **Valoare CLINICĂ:** valoarea scăzută este un indicator al stării de denutriție

c) Transferinemia

- **Valori NORMALE:** 280 - 390 mg/dL
- **Valoare CLINICĂ:** valoarea scăzută este un indicator al stării de denutriție

4. Hemoleucograma

- **Hemograma:** anemia macrocitară normocromă sau microcitară hipocromă (în funcție de tipul de carență) este *indicator al denutriției*
- **Leucograma:** leucopenia și limfopenia sunt indicatori ai stării de denutriție cu scăderea imunității

5. Creatinina SERICĂ și URINARĂ**a) Creatinina serică**

- **Valoarea NORMALĂ:**
 - sex M: 0,6 - 1,1 mg/dL
 - sex F: 0,5 - 0,9 mg/dL

- **Valoare CLINICĂ:** scăderea creatininei serice este *proporțională cu scăderea masei musculare*

b) Creatinina urinară

- **Valoare ideală în raport cu înălțimea:**
 - sex M = 23 mg/kgc greutate ideală
 - sex F = 18 mg/kgc greutate ideală
- **Indicele de creatinină/înălțime (ICÎ):** reprezintă **raportul** dintre concentrația actuală de creatinină determinată din urina/24 ore și concentrația ideală raportată la înălțimea subiectului

$$ICÎ = (Cr. urinară_{actuală} / 24 \text{ de ore} \times 100) / (Cr. urinară_{ideală} / 24 \text{ ore})$$

• **Interpretare:**

normal: ICÎ > 80%

depleție proteică ușoară: ICÎ = 60-80%

depleție proteică moderată: ICÎ = 40-60%

depleție proteică severă: ICÎ < 40%

V. EVALUAREA COMPOZIȚIEI CORPORALE

Limitele IMC în aprecierea compoziției corporale impun utilizarea unor **metode obiective** care să permită aprecierea proporțiilor de masă grasă și masă slabă din compoziția organismului:

- **Masa GRASĂ:**
 - reprezintă în medie **25 %** din greutatea corpului
 - prezintă variații în funcție de vârstă, greutatea corporală și sexul subiectului
- **MASA SLABĂ:**
 - reprezintă în medie **75%** din greutatea corpului
 - cuprinde $\frac{3}{4}$ apă și $\frac{1}{4}$ masă slabă uscată (masă musculară)

Metodele de evaluare a compoziției organismului:

- **Directe** - singurele metode de testare validate științific și considerate „*standardele de aur*” în determinarea compoziției organismului, dar sunt costisitoare și inaccesibile în practica medicală:
 - metoda cântării hidrostatice

– metoda DEXA (dual energy X – ray absorbtometry)

• **Indirecte** - bazate pe:

- bioimpedanță
- măsurarea pliurilor cutanate

1. Metoda prin BIOIMPEDANȚĂ

- **Principiu:** metoda analizează rezistența electrică (impedanța) pe care o opun țesuturile atunci când sunt străbătute de un curent electric extrem de slab:
 - masa slabă (mușchiul și apa) prezintă o impedanță scăzută
 - masa grasă prezintă o impedanță crescută

2. Metoda PLIURILOR CUTANATE

- **Principiu:** se determină grosimea a 4 pliuri cutanate cu ajutorul adipocentimetrului (caliperului), în jumătatea dreaptă a corpului (Fig.13.1), după cum urmează:
 - *pliul tricipital:* pliu vertical, la $\frac{1}{2}$ distanței dintre umăr și cot
 - *pliul subscapular:* pliu oblic, imediat sub unghiul omoplatului

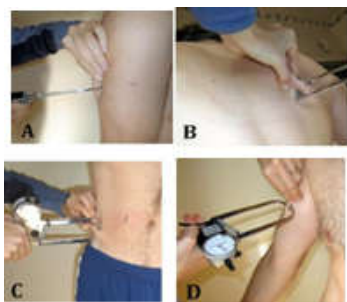


Figura 13.1. Măsurarea pliurilor cutanate: A – pliul tricipital, B – pliul subscapular, C – pliul suprailiac, D – pliul bicipital

(Modificat după <http://www.topendsports.com>)

- *pliul suprailiac*: pliu oblic, imediat deasupra crestei iliace
- *pliul bicipital*: pliu vertical, pe linia mediană a feței anterioare a brațului, la $\frac{1}{2}$ distanței dintre umăr și cot

Cu ajutorul datelor obținute se **estimează densitatea osoasă** și cantitatea de *masa grasă* cu ajutorul unor formule

- **Indicator de denutriție**: scăderea % de masă slabă din greutatea corpului
 - sex M: < 67-69%
 - sex F: < 63-65%

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Aportul caloric necesar unui subiect cu activitate fizică moderată este de:**

- A. 20-25 kcal/Kgc/zi
- B. 30-35 kcal/Kgc/zi
- C. 35-45 kcal/Kgc/zi
- D. 40-45 kcal/Kgc/zi
- E. 50-60 kcal/Kgc/zi

***2. La o G actuală = 58 kg și T = 1,79 m, un subiect de sex masculin este:**

- A. Normoponderal
- B. Subponderal cu denutriție gradul I
- C. Subponderal cu denutriție gradul II
- D. Subponderal cu denutriție gradul III
- E. Supraponderal

***3. Care din următorul parametru este indicator al prezenței sindromului metabolic?**

- A. Glicemia à jeun de 115 mg/dL
- B. Circumferința abdominală de 100 cm la un subiect de sex masculin
- C. Circumferința abdominală de 80 cm la un subiect de sex feminin
- D. Trigliceride \geq 115 mg/dL
- E. HDL-colesterol $>$ 40 mg/dL la un subiect de sex masculin

***4. Care dintre următorii parametri este utilizat ca indicator al obezității abdominale?:**

- A. Grosimea pliului tricipital
- B. Circumferința brațului
- C. Circumferința gambei
- D. Indicele abdomino-fesier
- E. Proteinemia

***5. Următorul parametru face parte din tabloul biochimic și hematologic al denutriției:**

- A. Proteinemie = 60 g/L
- B. Albumine plasmatică = 35 g/L
- C. Indicele de risc nutrițional = 100
- D. Colesterol total = 80 mg/dL
- E. Scăderea VEM, HEM și CHEM în deficitul de vitamină B₁₂

6. Necesarul energetic în principii nutritive la adultul sănătos cuprinde:

- A. Glucide 20-25% din necesarul energetic

B. Minim de glucide de 100 g/zi

C. 1/3 din lipide de origine animală și 2/3 de origine vegetală

D. Proteine 20-25% din necesarul energetic

E. 2/3 din proteine de origine vegetală și 1/3 de origine animală

7. Care din următoarele afirmații despre IMC sunt corecte?

A. Oferă informații importante despre cantitatea de țesut adipos

B. Definește obezitatea abdominală

C. Evidențiază un exces ponderal la o valoare $>$ 30 kg/m²

D. Evidențiază subnutriția la o valoare $<$ 18,5 kg/m²

E. Un IMC normal poate masca denutriția în prezența edemelor

8. Care din următoarele definesc obezitatea abdominală?

A. Circumferința abdominală $>$ 102 cm la sexul masculin

B. Indice abdomino-fesier $<$ 0,85 la sexul feminin

C. IMC $>$ 25 kg/m²

D. Trigliceride serice \geq 160 mg/dL

E. HDLc $<$ 50 mg/dL la sexul feminin

9. Care din următoarele reprezintă indicatori ai stării de denutriție?

A. Creșterea prealbuminei

B. Creșterea transferinei

C. Scăderea creatininei serice

D. Indicele de creatinină/înălțime $>$ 80%

E. Hipoglicemia

10. Din punct de vedere al compoziției organismului, un subiect cu IMC = 20 kg/m² prezintă:

A. Masă slabă: 25% din greutatea corpului

B. Masă slabă: 75% din greutatea corpului

C. Masa grasă: 75% din greutatea corpului

D. Apă: $\frac{3}{4}$ din masa slabă

E. Masă slabă uscată: $\frac{1}{4}$ din masa slabă

NOTE

14. EXPLORAREA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI REUMATISMALE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Definească și enumere spondilartritele seronegative
2. Cunoască manifestările comune articulare și extraarticulare ale spondilartritelor seronegative
3. Definească spondilita anchilozantă și să enumere caracteristicile paraclinice ale acesteia
4. Enumere criteriile diagnosticului pozitiv al spondilitei anchilozante
5. Definească artrita psoriazică și enumere caracteristicile paraclinice ale acestei patologii.

I. CARACTERISTICI PRINCIPALE

Spondilartritele seronegative (SpA) reprezintă o familie de afecțiuni reumatologice multisistemice de etiologie inflamatorie și patogeneză incomplet elucidată care afectează primordial **scheletul axial**, cu precădere **coloana vertebrală**. Procesul inflamator debutează, de regulă, la locul de inserție al tendoanelor și ligamentelor pe os - proces numit **entesită** și într-o mai mică măsură la nivel sinovial (spre deosebire de poliartrita reumatoidă).

Caracteristicile principale comune ale spondilartritelor seronegative sunt:

- **Absența factorului reumatoid în ser** - de unde termenul *seronegative*
- **Sacroiliita** - inflamația uneia sau a ambelor articulații sacro-iliace și a structurilor axiale = *aspectul caracteristic*
- **Oligoartrita asimetrică** - manifestată cu precădere la nivelul extremităților membrelor inferioare
- **Dactilita** - tumefiere difuză a degetelor mâinii și piciorului (în formă de "cârnat")
- Valori crescute ale **reactanților de fază acută**
- Asocierea frecventă cu **antigenul HLA-B27**

Observație!

Prezența antigenul HLA-B27 nu este absolut necesară și nici suficientă pentru dezvoltarea acestei categorii de patologii.

Având în vedere caracterul multisistemic al SpA, afectarea articulară se asociază cu **leziuni cutanate, genitale, inflamație intestinală și oculară**. În evoluție, crește riscul de dezvoltare a **tiroiditei**, motiv pentru care această categorie de pacienți trebuie monitorizați periodic prin testele funcționale tiroidiene (TSH, FT4) și anticorpii anti-tireoglobulină și anti-tireoperoxidază.

Conform **ASAS** (Assessement of Spondylo Arthritis International Society) spondilartritele

seronegative se subclasifică în funcție de sediul principal al afectării articulare în:

- SpA predominant **axiale**:
 - **Spondilita anchilozantă** - prototip
- SpA predominant **periferice**:
 - **Artrita psoriazică** - prototip
 - Artrita reactivă (anterior cunoscută sub denumirea de sindrom Reiter)
 - Artrita asociată bolilor inflamatorii intestinale (b. Crohn și colita ulcerativă)
 - Spondilartrita juvenilă

Pentru încadrarea unui pacient în categoria **SpA predominant axiale** trebuie ca acesta să prezinte **durere lombară joasă cu caracter inflamator** cu durată de **minim 3 luni** și **debut înainte de vârsta de 45 ani**.

Obiectivarea cauzei durerii se va face prin investigații imagistice (radiografie sau RMN) care vor demonstra prezența *sacroiliitei* (Tab. 14. 1)

Tabel 14.1. Criterii ASAS de clasificare pentru SpA predominant axiale.

Pentru pacienți cu durere lombară joasă de ≥ 3 luni și vârsta de debut < 45 ani	
Sacroileită dovedită imagistic și ≥ 1 criteriu SpA	HLA B27 pozitiv și ≥ 2 criterii SpA
Criterii SpA	Sacroileită dovedită imagistic:
Artrită	Inflamație acută activă la RMN intens
Entesită	sugestivă pentru sacroileita asociată cu SpA
Uveită	Sacroiliită definită radiografic conform criteriilor New York modificate.
Dactilită	
Psoriazis	
B. Crohn/colită ulcerată	
Răspuns favorabil la AINS	
Istoric familial de SpA	
CRP crescut	

Pentru încadrarea unui pacient în categoria **SpA predominant periferice** este necesar ca în momentul examinării acesta să prezinte **cel puțin**

unul dintre următoarele criterii: **artrită, entesită, dactilită.**

II. SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Spondilita anchilozantă reprezintă boala inflamatorie cronică ce afectează cu precădere **coloana vertebrală și articulațiile sacro-iliace**, putând asocia uneori și afectare articulară periferică și manifestări extraarticulare. Evoluția bolii este spre **anchiloza coloanei vertebrale** (fuziunea corpilor vertebrali) și complicații cu risc vital.

Debutul bolii este de obicei la vârste de 20-40 ani, cu afectare predominantă a sexului masculin (raport M/F cca. 4/1).

În etiopatogeneza contribuția factorilor genetici este incontestabilă având în vedere atât agregarea familială a cazurilor cât și prezența **antigenului HLA B27** la 90-95% dintre pacienți.

A. CARACTERISTICI CLINICE

- **durerea lombară/fesieră:** expresia clinică a sacro-ileitei, cu debut insidios, care persistă *minimum 3 luni și este recidivantă*. Este maximă după repaus prelungit, astfel că apare cel mai frecvent în a doua parte a nopții și se însoțește de redoare matinală prelungită peste 60 minute. Exercițiul fizic ameliorează durerea. Uneori durerii lombare i se poate asocia și radiculalgia sciatică cu iradiere până în spațiul popliteu.
- **durerea toracică accentuată de tuse** – prin entesita costo-sternală și afectarea articulațiilor costo-vertebrale
- **entesitele** – debutează cel mai frecvent prin fasciită plantară sau tendinită achiliană și determină *talalgiiile* prezente din stadiile incipiente ale bolii
- **durerea cervicală** cu redoare la acest nivel – prin afectarea acestui segment, care de regulă apare tardiv în evoluția bolii.
- **afectarea articulațiilor centurilor și a genunchilor**
- **semne generale:** anorexie, febră, scădere ponderală, transpirații nocturne.
- **manifestări extraarticulare:** uveită acută anterioară, aortită, bloc atrio-ventricular, fibroză pulmonară, afectare renală, manifestări

neurologice ca urmare a fracturilor pe o coloană rigidă și a sindromului de coadă de cal. Deformarea coloanei cu afectarea mobilității duce la un risc crescut de cădere cu fracturi vertebrale consecutive astfel că leziunile medulare în rândul acestor pacienți sunt de 11 ori mai frecvente decât în populația generală.

B. EXPLORĂRI PARACLINICE

1. **Investigațiile de laborator** permit evidențierea:

a) **Sdr. inflamator-anemic**

- **creșterea VSH și a PCR** (în special în fazele de acutizare ale bolii) – dar care *NU* se corelează cu severitatea inflamației
- **hiperfibrinogenemie**
- **disproteinemie** de tip inflamator
- **anemie normocromă normocitară** (pe fondul inflamației cronice) sau hipocromă

b) **Teste imunologice:**

- creșterea IgA și a complexelor imune circulante (în cazul unei imunități aberante)
- **factor reumatoid și anticorpi antinucleari absenți**

c) **Teste genetice:** HLA B27 pozitiv

2. **Investigațiile imagistice**

a) **Examenul radiologic:** permite evidențierea modificărilor cu rol diagnostic și poate fi pozitiv chiar și la bolnavii fără durere

- **Sacroiliita** (modificarea precoce) – sacro-ileita bilaterală de grad mai mare de II sau unilaterală de grad mai mare de III constituie *cel mai important criteriu de diagnostic radiologic*.
- **Spondilita** constă în:
 - rectitudinea coloanei vertebrale
 - apariția *sindesmofitelor*: inițial la nivelul joncțiunii toraco-lombare, caracterizate prin calcifieri fine, liniare adiacente corpilor și discurilor vertebrale

- aspectul tipic de „coloană de bambus” se datorează dispoziției simetrice și liniare a sindesmofitelor la nivel lombar, calcificării ligamentelor spinale și laterale și anchilozei osoase a articulațiilor interapofizare
- **Entesita:** se dg. radiologic sub forma *spicullor* osoși (pinteni) la nivelul calcaneului, crestei iliace, ramurii ischio-pubiene, marelui trohanter

b) Tomografia computerizată axială: crește sensibilitatea diagnosticului, în special atunci când leziunea articulară nu poate fi încă surprinsă radiologic.

c) Rezonanța magnetică nucleară (RMN): reprezintă cea mai utilă metodă de diagnostic precoce a sacroiliitei, cu o sensibilitate de aproximativ 95% și poate evidenția leziuni:

- **active**
 - *osteita subcondrală (edem osos):* foarte sugestivă pentru sacroiliita activă
 - *capsulita*
 - *sinovita*
 - *entesita*
- **cronice**
 - *scleroza*
 - *eroziunea marginilor osoase*
 - *anchiloza/punțile osoase*

C. DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv al spondilitei anchilozante se bazează pe **Criteriile New York 1984** și include atât modificări clinice cât și radiologice (Tab. 14.2.).

- **Criterii clinice:**
 - durere lombară joasă și redoare ce durează de peste 3 luni care se

ameliorează în urma efortului și nu dispare la repaus

- limitarea mișcării coloanei lombare
- limitarea expansiunii cutiei toracice

- **Criterii radiologice:**

- sacroiliită > gradul II bilaterală sau sacroiliită unilaterală gradul III-IV (Tab.14.2)

Spondilita anchilozantă este **probabilă** dacă sunt prezente 3 criterii clinice sau criteriul radiologic este prezent fără nici un semn/simptom inclus în criteriile clinice.

Spondilita anchilozantă este **certă** dacă există asocierea criteriului radiologic cu cel puțin 1 criteriu clinic.

Tabel 14.2. Clasificarea SACROILIITEI – Criteriile New York 1984

Grad	Aspect
0	Articulații sacroiliace normale
I	Aspect „încețoșat” al articulației
II	Sacroiliită minimă: pseudolărgirea spațiului articular prin eroziuni subcondrale
III	Sacroiliită moderată: scleroză periarticulară (osteocondensare)
IV	Anchiloza articulațiilor sacro-iliace: punți osoase între sacrum și osul iliac cu fuziunea completă și dispariția spațiului articular

Observație!

Deoarece obiectivarea radiografică a sacroiliitei este tardivă, diagnosticul precoce a sacroiliitei se poate face prin RMN iar pacienții cu modificări sugestive la RMN dar fără elemente patologice radiografice sunt fi incluși în grupul așa-numitelor. **spondilartritelor axiale nonradiografice.**

III. ARTRITA PSORIAZICĂ

Artrita psoriazică este o artropatie seronegativă inflamatorie care apare la aproximativ 7% dintre pacienții diagnosticați cu psoriazis cutanat. Este o afecțiune heterogenă care poate îmbrăca tabloul clinic al spondilartritelor, al artritei reumatoide sau ale ambelor patologii. Similar spondilitei anchilozante etiologia artritei psoriazice este incomplet

elucidată, fiind incriminați factori genetici, de mediu și imunologici.

A. CARACTERISTICI CLINICE

- **Manifestări articulare:** sunt acceptate 5 tipuri de artropatie psoriazică:
 - **Oligoartrita asimetrică:** afectarea articulațiilor interfalangiene proximale și distale ale mâinilor și picioarelor care duce la apariția *dactilitei*.

- **Poliartrita psoriazică:** cea mai frecventă manifestare de debut, care datorită simetriei și predilecției pentru articulațiile mici trebuie diferențiată de artrita reumatoidă
- **Artrita interfalangiană distală**
- **Artrita mutilantă:** asociată cu osteoliza extensivă a falangelor
- **Spondilartropatia:** asociază sacroiliită și afectarea coloanei vertebrale
- **Manifestări extraarticulare**
 - *Leziunile cutanate și unghiale psoriazice*
 - *Conjunctivita și irita*
 - *Insuficiență aortică*
 - *Fibroza pulmonară*
 - *Afectarea renală*

B. EXPLORĂRI PARACLINICE

1. Investigațiile de laborator: sunt nespecifice

- *VSH accelerat*
- *Amiloid seric A crescut:* este considerat drept **cel mai sensibil** reactant de fază acută
- *Gama-globuline serice crescute*
- *IgA serice crescute*
- *Complexe imune circulante crescute*
- *Acid uric seric crescut:* prin turnover accelerat al celulelor tegumentare cu exacerbarea catabolismului nucleoproteinelor
- **Absența factorului reumatoid și a anticorpilor antinucleari**
- *Examenul lichidului sinovial:* relevă celularitate bogată, prevalent polimorfonucleară neutrofile și nivel crescut al complementului

2. Investigații imagistice

a) Examenul radiologic: oferă informații importante care servesc la diagnosticul diferențial al artritei psoriazice față de alte afecțiuni, respectiv:

- afectarea articulațiilor interfalangiene distale
- distribuția asimetrică
- eroziuni osoase marginale extinse și neoformare osoasă
- aspectul telescopat al degetelor
- tendința la anchiloză
- etalare “în cupă” a extremităților proximale falangiene, realizând aspectul tipic de “toc de călimară”
- osteoliza metatarsienelor

b) Tomografia computerizată: metodă fiabilă, utilă pentru evidențierea precoce atât a sacro-ileitei incipiente cât și a leziunilor osteolitice, osteofitice și a celor de la nivelul articulației manubriosternale, sternoclaviculare și temporomandibulare.

c) Ecografia: oferă informații despre modificările țesutului sinovial și articulația ca ansamblu. Poate identifica hipervascularizația ca semn indirect al inflamației, tenosinovita, entesita. De menționat că în special în cazul entesitei tendonului lui Ahile examenul ecografic este net superior examenului clinic în ceea ce privește acuratețea diagnostică.

d) Rezonanța magnetică nucleară: similar spondilitei anchilozante, această investigație are utilitate mai mare în diagnosticul precoce al artritei psoriazice față de metoda radiologică, putând vizualiza chiar și edemul osos.

Artrita psoriazică asociază afectarea articulară cu cea tegumentară. Astfel, pentru monitorizarea leziunilor cutanate a fost introdus **scorul PASI** (**P**soriasis **A**ssesment **S**everity **I**ndex) ce cuantifică pe o scară de la 0 la 4 principalele caracteristici ale *leziunilor cutanate*: *eritem, infiltrație, scuame*. Un scor *PASI* > 10 se asociază de regulă cu leziuni cutanate extinse și artrită deformantă.

VERIFICATI-VĂ CUNOȘTINTELE!

***1. Care dintre următoarele reprezintă o caracteristică principală comună a spondilartritelor seronegative:**

- A. Sacroileita
- B. Afectare articulară întotdeauna simetrică
- C. Absența inflamației
- D. Prezența factorului reumatoid în ser
- E. Prezența anticorpilor anti-CCP în ser

***2. Care dintre următoarele afecțiuni face parte din categoria spondilartritelor seronegative cu afectare predominant axială:**

- A. Artrita psoriazică
- B. Artrita asociată bolilor inflamatorii intestinale
- C. Spondilita anchilozantă
- D. Spondilartrita juvenilă
- E. Artrita reumatoidă

***3. Cea mai utilă metodă de diagnostic precoce a sacro-ileitei este:**

- A. Puncția articulară
- B. Examenul radiologic
- C. Tomografia computerizată axială
- D. Rezonanța magnetică nucleară
- E. Ecografia articulară

***4. În cazul artritei psoriazice, cel mai sensibil reactant de fază acută este considerat a fi:**

- A. Fibrinogenul
- B. VSH-ul
- C. Amiloidul seric A
- D. Proteina C reactivă
- E. Albumina serică

5. Care dintre următoarele reprezintă criteriile ASAS de clasificare a spondilartritelor predominant axiale:

- A. Durere lombară joasă cu durată de ≥ 3 luni
- B. Vârsta de debut ≥ 50 ani
- C. Exacerbare a simptomelor în urma tratamentului cu AINS
- D. Entesită
- E. Dactilită

6. Entesita din cadrul spondilitei anchilozante se manifestă prin:

- A. Rectitudinea coloanei vertebrale
- B. Aspectul de „coloană de bambus”

- C. Semnul lui Romanus
- D. Spiculi osoși la nivelul calcaneului
- E. Spiculi osoși la nivelul crestei iliace

7. Manifestările extra-articulare din cadrul artritei psoriazice cuprind:

- A. Leziuni musculare
- B. Leziuni cutanate
- C. Leziuni hepatice
- D. Fibroza pulmonară
- E. Afectarea renală

8. Care dintre următoarele explorări paraclinice se regăsesc în cazul pacienților diagnosticați cu artrită psoriazică:

- A. Prezența factorului reumatoid
- B. Acid uric crescut
- C. Prezența anticorpilor antinucleari
- D. VSH accelerat
- E. IgG serice scăzute

9. Care dintre următoarele sunt adevărate în ceea ce privește diagnosticul artritei psoriazice?

- A. Rezonanța magnetică nucleară are utilitate mai mare în diagnosticul precoce al artritei psoriazice față de metoda radiologică
- B. Tomografia computerizată este o metodă fiabilă, utilă pentru evidențierea precoce atât a sacro-ileitei incipiente cât și a leziunilor osteolitice
- C. Rezonanța magnetică nucleară nu are utilitate în diagnosticul artritei psoriazice
- D. Examenul radiologic oferă informații importante care servesc la diagnosticul diferențial al artritei psoriazice față de alte afecțiuni
- E. Un scor PASI < 10 se asociază de regulă cu leziuni cutanate extinse și artrită deformantă.

10. Care dintre următoarele sunt caracteristici ale spondilitei anchilozante?

- A. Afectarea articulațiilor centurilor și genunchilor
- B. Entesită
- C. Durerea toracică accentuată de tuse
- D. Oligoartrita asimetrică
- E. Artrita interfalangiană distală

STUDIU DE CAZ

1. Un pacient în vârstă de 35 ani se internează pentru durere lombară joasă cu debut insidios în urmă cu aproximativ 4 luni înaintea internării, însoțită de redoare matinală cu durată de peste 60 minute, cu apariție nocturnă (câte ora 3-4 spre dimineață), trezind bolnavul din somn. Durerea se ameliorează cu câteva exerciții ușoare dar reappare după o perioadă de repaus prelungit. De aproximativ 2 luni pacientul consumă AINS, cu ameliorare temporară a simptomatologiei. Pacientul neagă prezența antecedentelor personale și heredo-colaterale semnificative.

Biologic pacientul prezintă

- anemie ușoară
- VSH 43mm/h
- CRP 25mg/L
- Fibrinogen 715mg/L
- FR negativ

Radiografie coloană lombară: rectitudine de profil, fără alte modificări

Radiografie articulații sacroiliace: aspect radiologic normal

Ultrasonografie articulații sacroiliace: prezența semnalului Doppler

Rezonanță magnetică nucleară: sacroiliită bilaterală

Alte investigații:

- HLA-B27 pozitiv
- Consult oftalmologic: fără modificări patologice
- Consult dermatologic: fără modificări patologice

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

.....

.....

.....

2. O pacientă în vârstă de 55 ani, cunoscută cu psoriazis cutanat de aproximativ 12 ani dezvoltă de aproximativ 14 săptămâni artrită la nivelul articulațiilor interfalangiene însoțită de redoare matinală prelungită și dactilită (deget 2 picior drept) pentru care pacienta urmează tratament cu AINS. Antecedentele heredo-colaterale sunt negative iar din antecedentele personale reținem doar psoriazisul cutanat sub tratament topic.

Biologic pacienta prezintă:

- anemie ușoară
- VSH 71 mm/h
- Proteină C reactivă 37 mg/L
- Fibrinogen 833 mg/dL
- Factor reumatoid negativ
- Anticorpi antinucleari negativi
- Acid uric 7,8 mg/dL

Radiografie mâini: eroziuni la nivel articulațiilor interfalangiene (IFD) distale, producție de os juxtaarticular IFD

Ultrasonografie deget 2 picior drept: Dactilită

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Care are putea fi cauza?

.....

.....

.....

NOTE

15. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI ERITROCITARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite investigațiile uzuale necesare formulării diagnosticului de anemie.
2. Interpreteze modificările de laborator caracteristice principalelor tipuri de anemii întâlnite în practică.
3. Enumere modificările de morfologie eritocitară prezente pe frotiul de sânge periferic în principalele tipuri de anemii întâlnite în practică.
4. Precizeze indicațiile efectuării frotiului medular și să enumere principalele modificări patologice prezente la nivelul acestuia în cele mai frecvente forme de anemii.

Afecțiunile seriei eritrocitare cuprind anemiile și policitemiile. În practica clinică, cel mai frecvent sunt întâlnite anemiile.

ANEMIILE

- **Definiție:** anemiile reprezintă condiții patologice definite prin scăderea concentrației de hemoglobină (Hb), a hematocritului (Ht) și/sau a numărului de eritrocite sub valorile de referință.
- **Diagnosticul pozitiv:** se bazează în principal pe examenul de laborator
- **Etapele diagnosticului:**
 - Determinarea hemoleucogramei și studiul frotiului de sânge periferic pentru clasificarea morfologică
 - Determinarea reticulocitozei pentru clasificarea funcțională
 - Studiul frotiului de sânge medular și investigații speciale pentru clasificarea etiopatogenică (descrișă la curs).

I. HEMOLEUCOGRAMA

Hemoleucograma este un test screening de bază, fiind primul pas în stabilirea statusului hematologic.

Determinarea se face din sângele venos (recoltat *à jeun* pe anticoagulant) cu ajutorul unor analizoare automate.

Hemoleucograma completă cuprinde următorii parametri:

- Hemoglobina (Hb)
- Numărul de eritrocite (Nr. E)
- Hematocritul (Ht)
- Indicii eritrocitari: volumul eritocitar mediu (VEM), hemoglobina eritocitară medie (HEM), concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare (CHEM)
- Indicele de distribuție eritocitară (Red Cell Distribution Width, RDW)
- Numărul de leucocite și formula leucocitară
- Numărul de trombocite și indicii trombocitari: volumul trombocitar mediu (VTM) și indicele de distribuție trombocitară (Platelet Distribution Width, PDW)

(Caracterizarea ultimilor 2 parametri nu constituie obiectivul acestei lucrări).

A. Determinarea hemoglobinei (Hb)

Hb este **principalul parametru utilizat în stabilirea diagnosticului de anemie și a gradului de severitate al acesteia**, iar împreună cu indicii eritrocitari și morfologia hematiilor pe frotiul de sânge periferic permite **clasificarea morfologică a anemiilor**.

Valori normale:

- $15,5 \pm 2$ g/dL la bărbați
- 14 ± 2 g/dL la femei

În funcție de valoarea Hb, se definesc următoarele grade de severitate ale unei anemii:

- **ușoară:** Hb = 10 – 12 g/dL la F, respectiv 10-13,5 g/dL la B
- **moderat:** Hb = 8 – 10 g/dL
- **severă:** Hb < 8 g/dL

B. Determinarea numărului de eritrocite

Numărătoarea eritocitară reprezintă testul de bază pentru evaluarea eritropoiezei la nivelul măduvei osoase hematogene (MOH). Evaluarea

corectă a masei de eritrocite a organismului poate fi obținută doar în corelație cu hematocritul.

Numărul de eritrocite este influențat de modificările volumului plasmatic, retenția hidrosalină conducând la hemodiluție, iar deshidratările la hemoconcentrație.

Valori normale:

- 4,2 – 5,9 milioane/mm³ la bărbați
- 3,7 – 5,5 milioane/mm³ la femei

C. Determinarea hematocritului (Ht)

Ht sau **raportul eritro-plasmatic** măsoară raportul dintre volumul ocupat de eritrocite și volumul sanguin total. Hematocritul depinde de masa eritrocitară, volumul eritocitar mediu și volumul plasmatic. De obicei, atunci când hematitiile sunt de mărime normală, modificările hematocritului sunt concordante cu cele ale numărului de eritrocite.

Valori normale:

- 47 ± 5 % la bărbați
- 42 ± 5 % la femei

Observație!

Estimarea rapidă a Ht urmează „regula lui 3”: (Hb (g/dL) x 3 = Ht (%). Ex., dacă Hb = 10 g/dL x 3, atunci Ht = 30%.

De reținut!

În anemiile *acute* posthemoragice, numărul de eritrocite și concentrația de hemoglobină rămân nemodificate în primele ore datorită pierderii concomitente de plasmă; ele încep să scadă pe măsură ce se produce corecția deficitului volemic. În anemiile *cronice* volumul sanguin este aproape normal prin creșterea compensatorie a volumului plasmatic, iar numărul de eritrocite și hematocritul sunt de obicei scăzute.

Anemia relativă este o condiție caracterizată prin masă normală de eritrocite dar cu volum sanguin crescut prin creșterea volumului plasmatic, care poate fi: i) fiziologică (ex., în sarcină - când concentrația de Hb scade cu 2–3 g/dL și se poate asocia o hipoproteinemie relativă pe fond de hemodiluție) sau ii) patologică (ex., după perfuzii intempestiv, insuficiență cardiacă, ciroză).

D. Indicii eritrocitari

Sunt utilizați pentru a aprecia dimensiunea și încărcarea cu hemoglobină a eritrocitelor, ceea ce permite clasificarea morfologică a anemiilor. În practică se determină următorii indici eritrocitari:

1. Volumul eritocitar mediu (VEM) - reprezintă volumul ocupat de un singur eritrocit. Se exprimă în micrometri cubi (μm³) sau femtolitri (fl).

$$\text{VEM} = \text{Ht} (\%) \times 10 / \text{Nr. eritrocite (mil./mm}^3)$$

Valori normale: 80 – 100 μm³ (fl)

Modificări patologice:

- **Scăderea VEM** (< 80 μm³) definește **anemia microcitară**: ex., anemia feriprivă, anemia sideroblastică, anemia din afecțiunile cronice, talasemiile
- **Creșterea VEM** (> 100 μm³) definește **anemia macrocitară**: ex., anemia prin carență de folat sau vitamină B12, hepatopatii cronice, alcoolism, hipotiroidism, sdr. mielodisplazice.

Observație!

VEM normal (80 – 100 μm³) definește **anemia normocitară**: ex., anemia posthemoragică, din inflamațiile cronice, din sindroamele mielodisplazice.

2. Hemoglobina eritocitară medie (HEM)

- este o măsură a conținutului mediu de hemoglobină la nivelul unui eritrocit. Se exprimă în picograme (pg).

$$\text{HEM} = \text{Hb (g/dL)} \times 10 / \text{Nr. eritrocite (mil./mm}^3)$$

Valori normale: 27 – 33 pg/E

3. Concentrația medie a hemoglobinei eritocitare (CHEM)

- măsoară concentrația medie de Hb dintr-un volum dat de eritrocite. Se calculează ca raportul dintre cantitatea de Hb și volumul de eritrocite.

$$\text{CHEM} = \text{Hb (g/dL)} \times 100 / \text{Ht} (\%)$$

Valori normale: 32 – 36 g/dL

Modificări patologice:

- **Scăderea HEM** (< 27 pg/E) și a **CHEM** (< 32 g/dL) definesc **anemia hipocromă** și au drept etiologie cauzele enumerate la anemia microcitară fiind determinate de scăderea sintezei de Hb.

Observație!

Creșterea CHEM se întâlnește atunci când eritrocitele devin sferocite, ex. în microsferocitoza ereditară (sferocitele nu prezintă zona palidă centrală).

4. Indicele de distribuție eritrocitară (Red Cell Distribution Width, RDW) - este un indice eritrocitar ce cuantifică variația mărimii (volumului) eritrocitelor, adică gradul de **anizocitoză**. Se calculează sub forma unui coeficient de variație cu ajutorul VEM și se exprimă procentual.

Valori normale: 11 – 15%

Modificări patologice:

- **Creșterea RDW** indică variații majore ale dimensiunilor eritrocitelor și se interpretează împreună cu valorile VEM:
 - creșterea RDW asociată cu *scăderea VEM (microcitoză)* sugerează: anemie feriprivă, talasemie, anemie hemolitică (datorită prezenței schizocitelor)

- creșterea RDW asociată cu *creșterea VEM (macrocitoză)* sugerează: deficit de folat sau de vitamina B12, afectare hepatică, anemie hemolitică sau posthemoragică (datorită creșterii reticulocitelor care au talie mare)
- creșterea RDW asociată cu *VEM normal* sugerează: deficit de fier, deficit de folat sau de vitamina B12 - în fazele incipiente.

Observații!

Creșterea RDW poate apare precoce în deficitul de fier. Scăderea RDW sub 10,2% indică o variație *minimă* a dimensiunii eritrocitelor și se poate întâlni atât în anemia feriprivă (majoritatea eritrocitelor sunt mici) cât și în anemiile macrocitare (majoritatea eritrocitelor sunt mari).

II. FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

În condițiile unor valori ale Hb sub **8 g/dL**, se recomandă efectuarea frotiului de sânge periferic colorat May-Grünwald-Giemsa ce permite

evidențierea modificărilor de mărime, formă și culoare ale eritrocitelor, precum și prezența incluziunilor eritrocitare (Tab.15.1).

Tabelul 15.1. Modificările patologice ale hematiilor pe frotiul de sânge periferic.

Modificarea eritrocitului	Descriere	Cauze
Modificări de MĂRIME sau ANIZOCITOZA		
<i>Microcitoză</i>	Eritrocite mature cu dimensiuni sub valorile normale (VEM < 80 fl). Microcitoza fiziologică nu depășește 20% din totalul eritrocitelor.	Anemia feriprivă Anemia sideroblastică Talasemii
<i>Macrocitoză</i>	Eritrocite mature de talie mare (VEM > 100 fl). Macrocitoza fiziologică nu depășește 20% din totalul eritrocitelor.	Anemii macrocitare/megalocitare Anemii hemolitice Hepatopatii cronice (mai ales din alcoolism)
<i>Megalocitoză</i>	Eritrocite mature de talie foarte mare (VEM >120 fl)	Anemii megaloblastică prin carență de B12 (anemia pernicioasă Addison-Biermer)
Modificări de FORMĂ sau POIKILOCITOZA (din Gr., poikilos = diferit)		
<i>Sferocite</i>	Eritrocite sferice	Microsferocitoza ereditară
<i>Drepanocitel/hematii falciforme</i>	Eritrocite în formă de „seceră”	Drepanocitoza (siclemia, anemia falciformă)
<i>Acantocite („spur cells”)</i>	Eritrocite ce au pe suprafața lor 1-2 spiculi mari	Hepatopatii cronice (hepatite, ciroză) Sindrom hepato-renal Abetalipoproteinemie
<i>Echinocite („burr cells”)</i>	Eritrocite ce au pe suprafața lor numeroși spiculi mici (numeroase excrescențe mici regulate)	Boala cronică de rinichi/uremie Hepatopatii cronice (ciroză) Anemii hemolitice

Modificarea eritrocitului	Descriere	Cauze
<i>Eritrocite „în semn de tras la țintă”/codocite</i>	Eritrocite cu repartiție particulară a Hb în centru și la periferie între care se afla o zonă clară	Talasemiile severe
<i>Schizocite/schistocite</i>	Fragmente de eritrocite (cu forme neregulate, de triunghi, coif)	Anemii hemolitice, CID
Modificări de CULOARE		
<i>Hipocromia</i>	Prezența pe frotiu a eritrocitelor palide, slab încărcate cu Hb	Anemia feriprivă Anemia sideroblastică Talasemii
<i>Anizocromia</i>	Prezența pe același frotiu a eritrocitelor hipocrome și normocrome	
<i>Policromatofilia/policromazia</i>	Prezența pe frotiu a eritrocitelor tinere, imature (reticulocite) ce apar ca macrocite colorate albastru-gri (deoarece conțin material nuclear rezidual).	Prezența lor în număr mare se întâlnește în: - anemiile hemolitice (! unde reticulocitoza este regula) - fibroza sau infiltrarea tumorală a MOH (nr. normal de reticulocite)
INCLUZIUNILE eritrocitare		
<i>Corpii Jolly</i>	Granulații rotunde, dense, albastru închis/violet ce reprezintă condensări de cromatină nucleară rămasă în mod patologic în eritrocit	Anemii megaloblastice Talasemii
<i>Granulațiile bazofile/ Punctațiile bazofile</i>	Granule mici, albastre sau violacei, răspândite pe toată suprafața eritrocitului constituite din agregate ribozomale	Intoxicația cu plumb (saturnism) Talasemii
<i>Inelele Cabot</i>	Formațiuni filiforme de culoare roșie purpurie ce reprezintă resturi ale fusului mitotic neresorbit	Anemii megaloblastice Anemii hemolitice severe
<i>Corpii Heinz</i>	Agregate intraeritrocitare de Hb denaturată oxidativ	Hemoglobinopatii Anemia prin deficit de glucoză 6-fosfat-dehidrogenază

MOH = măduva osoasă hematogenă, CID = coagularea intravasculară diseminată

Clasificarea MORFOLOGICĂ a anemiilor

În funcție de valorile indicilor eritrocitari și de aspectul morfologic al eritrocitelor pe frotiul periferic, se descriu 3 tipuri de anemii (Tab. 15.2).

Tabelul 15.2. Clasificarea morfologică a anemiilor.

Morfologie	Tipul anemiei	Mecanismul de producere
Anemie microcitară și hipocromă – VEM, HEM și CHEM scăzute – hematii mici și palide pe frotiu	Anemia feriprivă Anemia sideroblastică Talasemii	Carența de fier în organism Sinteză deficitară a hemului Sinteză deficitară a lanțurilor globinice
Anemie macrocitară și normocromă – VEM are valori crescute – HEM și CHEM au valori normale – hematii mari și fără zonă palidă centrală (distribuție uniformă a Hb)	Anemia prin carență de vit. B ₁₂ și acid folic Anemiile hemolitice Însoțite de reticulocitoză Anemiile din hepatopatiile cronice (alcoolism)	Deficit de vitamina B ₁₂ și acid folic

Anemie normocitară și normocromă <ul style="list-style-type: none"> – VEM, HEM și CHEM au valori normale – hematii normale pe frotiu, cu zona palidă centrală clasică (distribuția Hb la periferie) 	Anemia posthemoragică Anemia din inflamațiile cronice Anemia din boala cronică de rinichi Anemiile hemolitice Anemia aplastică/hipoplastică	Hemoragii acute Sechestrarea fierului în macrofage Scăderea sintezei de eritropoietină Distrugea precoce a eritrocitelor Deficit al eritropoiezei medulare
--	---	--

III. DETERMINAREA NUMĂRULUI DE RETICULOCITE

- Reticulocitele (Rt) sunt precursori eritrocitari eliberați în circulație și a căror determinare oferă informații despre capacitatea medulară de a produce eritrocite ca răspuns la anemie. Determinarea numărului de reticulocite permite:
 - **Clasificarea funcțională** a anemiilor în: *regenerative și hipo-/aregenerative*.
 - **Monitorizarea răspunsului la tratamentul** de substituție cu fier, acid folic sau vitamina B12.
 - **Evaluarea eritropoiezei după transplantul medular** sau în tratamentul cu **eritropoietină (EPO)**.
 - **Valori normale:** 0,5 – 1,5% (din Nr. Eritrocite)
- De reținut!**
În prezența **anemiei**, % de Rt trebuie corectat la numărul scăzut de eritrocite al pacientului:

% Rt corectat (Rt_c) = %Rt x Ht pacientului / 45
(unde 45 = Ht normal)

Interpretare:

 - %Rt_c ≥ 3% = anemie **regenerativă** (eritropoieză eficientă)
 - %Rt_c < 3% = anemie **hipo-/aregenerativă** (eritropoieză ineficientă)
- **Clasificarea FUNCȚIONALĂ** a anemiilor: În funcție de **numărul reticulocitelor** care reprezintă *indicatorul cel mai fidel al producției de hematii în măduva osoasă hematogenă (MOH)*, anemiile pot fi:
 - **Regenerative**, însoțite de **reticulocitoză** (creșterea numărului de reticulocite):
 - anemiile hemolitice
 - anemia posthemoragică acută (la 7 zile de la episodul hemoragic acut)
 - anemia feriprivă (la 7 - 10 zile de la instituirea tratamentului cu fier)
 - anemia Biermer (la 7 - 14 zile de la instituirea tratamentului cu vitamina B12)
 - boala cronică de rinichi după instituirea tratamentului cu EPO
 - **Hipo-/aregenerative**, însoțite de **reticulocitopenie** (scăderea numărului de reticulocite):
 - anemiile hipo-/aplastice
 - anemiile din bolile inflamatorii cronice (ex., artrită reumatoidă, boala Crohn) și din boala cronică de rinichi anterior instituirii tratamentului cu EPO recombinantă
 - anemiile carentiale (deficit de fier, vit. B12, acid folic) anterior instituirii tratamentului de substituție

IV. STUDIUL FROTIULUI MEDULAR

Frotiul medular se obține prin puncție sternală sau la nivelul crestei iliace posterioare cu aspirația conținutului medular.

A. INDICAȚIILE STUDIULUI FROTIULUI MEDULAR

- Evaluarea statusului celularității medulare:
 - hipoplazie celulară globală: anemii hipo/aplastice
 - hiperplazia precursorilor seriei eritrocitare: anemii hemolitice și posthemoragice
- Stabilirea raportului granulocito-eritroblastic:
 - *normal*: raportul dintre precursorii granulocitari și precursorii eritrocitari = 3/1
 - *egalizarea sau inversarea raportului*: hiperplazie eritrocitară (anemii hemolitice și posthemoragice)
 - *creșterea raportului*: hipoplazie eritrocitară (anemie aplastică) sau hiperplazie granulocitară (leucemii mieloid, reacții leucemoide)
- Examinarea depozitelor medulare de fier din sideroblaști și macrofage prin colorația Perls (cu albastru de Prusia):
 - normal: 20-60% sideroblaști
 - depozite scăzute: anemia feriprivă
 - depozite crescute: anemia sideroblastică
- Evidențierea unei infiltrări medulare cu celule neoplazice (leucemii și metastaze medulare) sau cu plasmocite (mielom multiplu).

B. MODIFICĂRI PATOLOGICE

- **Hipocelularitatea medulară**: se întâlnește în anemiile hipo-/aplastice fiind cauzată de disfuncția, supresia sau distrucția celulelor stem, având drept consecință scăderea producției uneia sau a tuturor liniilor celulare (pancitopenie). Etiologia hipocelularității medulare este în 2/3 din cazuri idiopatică, în restul cazurilor fiind incriminați ca factori etiologici: medicamentele (cloramfenicol, citostatice etc.), radiațiile, intoxicațiile cu agenții chimici (benzen, insecticide), bolile autoimune.
- **Hiperplazitatea medulară**: semnifică o creștere a celularității medulare datorată hiperplaziei sau neoplaziei:
 - **Hiperplazia medulară** poate fi :
 - hiperplazie eritrocitară în condițiile stimulării eritropoiezei (ex, pe fond de hipoxie cronică) sau distrucției periferice crescute (în anemiile hemolitice)
 - hiperplazie granulocitară în infecțiile severe, persistente
 - hiperplazie megakariocitară în distrucția periferică de trombocite
 - **Neoplazia medulară** survine în caz de leucemii și metastaze osoase ale altor cancere.

V. INVESTIGAȚII SPECIALE ÎN PRINCIPALELE TIPURI DE ANEMII

A. METABOLISMUL FIERULUI

1. Sideremia: concentrația de fier în plasmă

- **Valori normale**:
 - 60 – 160 µg/dL la bărbați
 - 50 – 150 µg/dL la femei
- **Valori scăzute**: anemia feriprivă
- **Valori crescute**: anemia sideroblastică

2. Capacitatea totală de legare a fierului (CTLF): cantitatea de transferină circulantă

- **Valori normale**: 250 - 450 µg/dL

- **Valori scăzute**: anemia sideroblastică
- **Valori crescute**: anemia feriprivă

3. Saturația transferinei: raportul sideremie x 100 / CTLF.

- **Valori normale**: 15 - 45%
- **Valori scăzute**: anemia feriprivă
- **Valori crescute**: anemia sideroblastică

Observație!

O saturație a transferinei **sub 10% asociată cu CTLF crescută** confirmă prezența **deficitului de fier** la o persoană sănătoasă.

4. Feritina serică: reprezintă forma ușor mobilizabilă de stocare a fierului în organism și care se corelează cu **depozitele de fier** ale organismului. Feritina este **principalul indicator** utilizat în evaluarea acestora, *în absența unei afecțiuni hepatice parenchimotoase* (ex., ciroză, carcinom hepatocelular, metastaze hepatice) care sunt însoțite constant de un nivel crescut al feritinei serice (corelat cu severitatea afectării).

- **Valori normale:**
 - 30 – 400 ng/mL la bărbați
 - 15 – 150 ng/mL la femei

- **Valori scăzute:** anemia feriprivă
- **Valori crescute:** anemia sideroblastică

De reținut!

Scăderea feritinei **sub 12 ng/mL** indică prezența **deficitului de fier** al organismului.

Diagnosticul diferențial al anemiilor microcitare este prezentat în Tab.15.3.

Tabelul 15.3. Diagnosticul diferențial al anemiilor microcitare.

INVESTIGAȚIE	Anemia feriprivă	Anemia sideroblastică	Talasemii
Sideremie	Scăzută	Crescută	Normală sau crescută
CTLF	Crescută	Scăzută	Normală
Saturația transferinei	Scăzută	Crescută	Normală
Feritină	Scăzută	Crescută	Normală
Hemoglobina	Normală	Normală	Anormală

B. VITAMINA B₁₂ ȘI ACIDUL FOLIC

- Dozarea vitaminei B₁₂**
 - **Valori normale:** 200 – 600 pg/mL
- Dozarea acidului folic**
 - **Valori normale:** 3 – 16 ng/mL
- Dozarea metaboliților: homocisteină (HCY) și acid metil-malonic**
 În **carența de vitamină B₁₂ ambii metaboliți cresc** proporțional cu severitatea deficitului vitaminic.
 În **carența de acid folic doar** nivelul seric al **homocisteinei** este crescut.
- Anticorpul anti-factor intrinsec**
 Sunt prezenți în ser la cca. 60% din pacienții cu anemie pernicioasă (Addison-Biermer) determinată de deficitul factorului intrinsec (FI).

Interpretare:

- normal, se excretă peste 8-10% din doza radioactivă administrată
- în caz de anemie prin carență de vitamină B₁₂ eliminarea urinară scade sub 8%

Partea a II-a:

- Se repeta partea I după administrarea orală de FI.

Interpretare:

- dacă excreția se normalizează, se pune diagnosticul de anemie pernicioasă
- dacă excreția urinară a vitaminei B₁₂ marcate rămâne în continuare anormală, cel mai probabil este vorba de afectarea ileonului terminal sau de proliferare bacteriană crescută.

Observație!

Testul Schilling a fost utilizat în trecut pentru evidențierea indirectă a deficitului de FI prin cuantificarea *scăderii absorbției* vitaminei B₁₂. Testul consta în 2 părți:

Partea I:

- se administra oral pacientului à jeun 1 μg vitamina B₁₂ marcată radioactiv cu Co⁵⁸
- se injecta i.m. 1.000 μg vitamina B₁₂ nemarcată pentru a satura proteinele transportoare ale vitaminei B₁₂ și a favoriza eliminarea sa urinară
- se determina eliminarea urinară a vitaminei B₁₂ marcate din urina/24 de ore

C. EVIDENȚIEREA HEMOLIZEI PATOLOGICE

Anemiile hemolitice se caracterizează prin **creșterea distrucției eritrocitare** (scăderea duratei de viață a eritrocitelor) responsabilă de **hiperplazie medulară compensatorie** pe seria eritrocitară și **reticulocitoză** (Tab. 15.4).

- **Hemoliza extravasculară** este *frecventă*, se desfășoară la nivelul **macrofagelor tisulare din splină, ficat** (denumire veche, sistemul reticulo-endotelial, SRE), **măduvă** (MOH) și prezintă următoarele caracteristici:

- creșterea nivelului seric al **bilirubinei neconjugate (indirecte)** care nu apare în urină (icter acolic)
 - creșterea ușoară a nivelului seric al lactat-dehidrogenazei (LDH)
- **Hemoliza intravasculară** este rară și se caracterizează prin:
- scăderea nivelului seric al **haptoglobinei** cu rol de legare a Hb libere (secundar fagocitării complexului haptoglobină-Hb de către macrofagele SRE)
 - creșterea *importantă* a nivelului seric al **lactat-dehidrogenazei (LDH)** datorită lizei eritrocitare în torentul sanguin
 - prezența de **Hb liberă** în plasmă = **hemoglobinemie**
- creșterea **hemopexinei** serice (proteina care fixează hemul)
 - **methemalbuminemie** (formată prin legarea hemului oxidat de albumină)
 - prezența de Hb liberă în urină = **hemoglobinurie**
 - prezența de hemosiderină în urină = **hemosiderinurie**

D. ELECTROFOREZA hemoglobinei

Este folosită în diagnosticul hemoglobinopatiilor pentru identificarea hemoglobinelor cu structură/funcție anormală sau prezente în cantitate crescută:

- HbS prezentă în siclemie
- HbF și HbA2 crescute în beta-talasemie

Tabelul 15.4. Diagnosticul de laborator al hemolizei.

	Extravasculară	Intravasculară
HEMATOLOGIC		
Frotiul de sânge periferic	Policromatofilie	Policromatofilie
Numărul de reticulocite	Crescut	Crescut
Frotiul medular	Hiperplazie eritocitară	Hiperplazie eritocitară
PLASMĂ/SER		
Bilirubină neconjugată (indirectă)	Mult crescută	Crescută
Haptoglobină	Normală / Scăzută	Foarte scăzută / Absentă
Hemoglobină	Normală / ușor crescută	Foarte crescută
Lactat-dehidrogenază (LDH)	Ușor crescută	Foarte crescută
URINĂ		
Urobilinogen	Crescut	Crescut
Bilirubină	Absentă	Absentă
Hemosiderină	Absentă	Prezentă
Hemoglobină	Absentă	Prezentă (în cazuri severe)

E. TESTUL COOMBS

Se utilizează în diagnosticul **anemiilor imuno-hemolitice** în care are loc hemoliză precoce determinată de **anticorpii anti-eritrocitari**. Acest test are la bază proprietatea serului antiglobulinic (care conține anticorpi preparați pe iepure prin injectare de globulină umană) de a aglutina eritrocitele pe suprafața cărora sunt prezenți anticorpii anti-eritrocitari.

Există 2 variante:

- **Testul Coombs direct:** identifică anticorpii anti-eritrocitari **fixați pe eritrocite**. Se bazează pe proprietatea unui ser polivalent (anti-IgG, anti-IgM) de a aglutina eritrocitele pacientului, dacă acestea sunt acoperite de anticorpi.
- **Testul Coombs indirect:** identifică anticorpii anti-eritrocitari **liberi din ser**, care reacționează împotriva eritrocitelor.

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

1. Care dintre următoarele anemii sunt microcitare hipocrome?

- A. Anemia feriprivă
- B. Anemia sideroblastică
- C. Anemia aplastică
- D. Talasemia
- E. Anemia pernicioasă

***2. Termenul ce definește modificările de mărime ale eritrocitelor este:**

- A. Anizocitoza
- B. Hipocromia
- C. Anizocromia
- D. Policromatofilia
- E. Poikilocitoza

3. În ce tipuri de anemie se modifică ELFO Hb?

- A. Anemie pernicioasă
- B. Talasemie
- C. Anemie aplastică
- D. Microsferocitoză
- E. Siclemie

4. În care dintre următoarele apare reticulocitoza?

- A. Tratamentul cu Fe în anemia feriprivă
- B. Tratamentul cu vit. B12 în anemia pernicioasă
- C. Anemia aplastică
- D. Anemia din inflamațiile cronice
- E. Anemia din boala cronică de rinichi

***5. În ce tip de anemie anticorpul anti-factor intrinsec sunt pozitivi?**

- A. Anemia prin deficit de acid folic
- B. Anemia aplastică
- C. Anemia feriprivă
- D. Anemia pernicioasă
- E. Talasemia

6. Care din următoarele anemii sunt normocitare normocrome?

- A. Anemia aplastică
- B. Anemia prin deficit de acid folic
- C. Anemia posthemoragică
- D. Anemia hemolitică
- E. Anemia sideroblastică

***7. Testul Coombs se utilizează în diagnosticul:**

- A. Anemiei feriprive
- B. Anemiei pernicioase

- C. Anemiei aplastice
- D. Anemiei drepanocitare
- E. Anemiilor imunohemolitice

***8. Termenul care definește modificările de formă ale eritrocitelor este:**

- A. Anizocitoza
- B. Anizocromia
- C. Poikilocitoza
- D. Microcitoza
- E. Policromatofilia

***9. Monitorizarea răspunsului unei anemii la tratamentul de substituție cu fier, acid folic sau vitamină B12 se face cu ajutorul:**

- A. Hematocritului
- B. Feritinei serice
- C. Metaboliților (homocisteină, acid metil-malonic)
- D. Numărului de reticulocite
- E. Frotiului medular

***10. Ce caracteristică prezintă frotiul medular în anemiile hemolitice?**

- A. Hiperplazie pe seria granulocitară
- B. Hiperplazie pe seria eritocitară
- C. Hiperplazie megakariocitară
- D. Hipocelularitatea seriei eritrocitare
- E. Pancitopenie

STUDIU DE CAZ

1. O femeie în vârstă de 28 de ani se prezintă la controlul medical, acuzând dispnee, palpitații și astenie progresivă, accentuate în ultimele 3 săptămâni. Din antecedentele personale, reținem că a prezentat menoragii relativ abundente în ultimele 4 luni.

Hemoleucograma:

Nr. Leucocite = 6.500 /mm³ (V.N = 4.500-10.000/mm³)
Nr. Eritrocite = 3 mil./mm³
Hb = 9 g/dL
Ht = 30%
VEM = 68 fL
HEM = 25 pg
CHEM = 30 g/dL
Nr.Trombocite = 160.000/mm³ (V.N. = 150.000-450.000/mm³)

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

2. O femeie în vârstă de 59 de ani se prezintă la medic pentru astenie progresivă, iritabilitate, scăderea apetitului și dificultăți la mers. Frotiul de sânge periferic relevă: macrocitoză și neutrofile hipersegmentate.

Hemoleucograma:

Nr. Leucocite = 3.500 /mm³
Nr. Eritrocite = 2,12 mil. /mm³
Hb = 7,5 g/dL
Ht = 22%
VEM = 120 fL
HEM = 33 pg
CHEM = 35 g/dL
Nr.Trombocite = 105.000 /mm³

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

NOTE

16. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Cunoască și interpreteze tulburările cantitative ale seriei leucocitare
2. Solicite investigațiile necesare formulării diagnosticului leucemiilor acute și cronice
3. Discute diagnosticul diferențial al leucemiilor acute și cronice
4. Solicite investigațiile necesare formulării diagnosticului limfoamelor și al neoplasmelor limfo-plasmocitare

Modificările cantitative (ale numărului) și calitative (ale funcției) elementelor seriei leucocitare se întâlnesc într-o varietate de afecțiuni hematologice (în principal hemopatii maligne), dar și în infecții, stări inflamatorii (acute și cronice) și boli metabolice. Datorită faptului că leucocitele pot fi afectate de un număr semnificativ de maladii, investigația de rutină a tuturor pacienților include *numărătoarea leucocitelor* urmată - atunci când există indicații - de *studiul frotiului de sânge periferic*.

I. NUMĂRĂTOAREA LEUCOCITELOR

Numărătoarea leucocitelor se face în cadrul hemoleucogramei cu ajutorul unor analizoare automate prin metoda citometriei în flux (dependent de volumul celular, gradul de segmentare al nucleului și densitatea granulațiilor citoplasmice). Valorile normale se regăsesc în Tab.16.1.

Tabelul 16.1. Leucograma normală.

	Procent (%)
Nr total de leucocite = 4 500 – 10 000/mm³	
Neutrofile (N)	
Nesegmentate (NN)	1 – 3
Segmentate (NS)	50 – 70
Eozinofile (Eo)	1 – 4
Bazofile (Ba)	0 – 1
Limfocite (Ly)	25 – 40
Monocite (Mo)	2 – 8

II. FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

Examenul frotiului de sânge periferic oferă informații cu privire la morfologia leucocitelor. În funcție de morfologia lor, pe frotiul de sânge periferic pot fi identificate cinci tipuri de leucocite circulante mature:

- *granulocite neutrofile (polimorfonucleare)*
- *granulocite eozinofile*
- *granulocite bazofile*

- *limfocite*
- *monocite*

Prezența pe frotiul de sânge periferic a celulelor imature (prezente normal strict la nivel medular) este considerată patologică (Tab. 16.2).

Tabelul 16.2. Modificările leucocitelor pe frotiul de sânge periferic.

Anomalie	Descriere	Cauze
Neutrofile hipersegmentate	Nucleul are mai mult de 5 lobi	Anemii megaloblastice, infecții cronice
Blaști (mieloblaști, limfoblaști, monoblaști, promielocite atipice)	Aspect variabil <i>! Prezența lor în sângele periferic este întotdeauna patologică</i>	Leucemia mieloidă acută Leucemia limfoidă acută
Corpui Auer	Incluziuni sub forma unor bastonașe azurofile în citoplasma mieloblaștilor & promielocitelor (rezultate prin fuziunea granulațiilor primare azurofile) și a căror prezență denotă <i>prognostic prost</i>	Leucemia mieloidă acută (promielocitară) <i>! Sunt absenți în leucemia limfoidă acută</i>
Umbrele nucleare Gumprecht	Limfocite lezate la întinderea frotiului pe lamă ce apar în număr mare în leucemii (semn de fragilitate celulară)	Leucemia limfoidă cronică
Plasmocite	Celule cu citoplasmă intens bazofilă, vacuolară și nucleu excentric cu cromatina cu aspect în „spîțe de roată”	<i>Mielom multiplu (plasmocitom)</i> Infecții bacteriene și virale cronice (ex, pulmonare) Alergii, hipersensibilizări, imunizări (condiții cu gamaglobuline serice crescute) Mononucleoză infecțioasă Colagenoze
Limfocite atipice (limfocite T reactive, celule Downey)	Celule mari (asemănătoare monocitelor sau celulelor imature), cu nucleu oval și citoplasmă abundentă cu multiple granulații azurofile - patologic, peste 10% din totalul limfocitelor. <i>! Pot fi prezente în proporție de până la 10% la persoanele sănătoase</i>	<i>Mononucleoza infecțioasă</i> Infecții virale (hepatită A, rubeolă, rujeolă, varicelă, SIDA) sau uneori, postvaccinare După transfuzii multiple Reacții alergice, boli autoimune Infecții cronice cu germeni intracelular (tuberculoză, sifilis, toxoplasmoză)
Celule păroase (“hairy cells”)	Celule mononucleare, gri/albastru-deschis, cu margini neregulate (dantelate, zdrențuite), nucleu mare cu cromatină fină (sunt limfocite B maligne)	Leucemia cu celule “păroase” (“hairy cell leukemia”) - un subtip de leucemie limfatică cronică
Devierea la stînga a formulei leucocitare	Prezența excesivă a leucocitelor imature (neutrofile nesegmentate, NN) și/sau a precursorilor granulocitelor (mai ales formele intermediare: mielocite și metamielocite) în sângele periferic	Reacția leucemoidă Leucemia mieloidă cronică

III. CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE

- Afecțiuni non-maligne

- Modificări cantitative: alterarea nr de celule
 - Leucocitoze
 - Leucopenii
- Modificări calitative: alterarea funcției celulare (în principal, a chemotaxiei și fagocitozei)

- Afecțiuni maligne

- Afecțiuni mieloproliferative
- Afecțiuni limfoproliferative

IV. AFECȚIUNILE LEUCOCITARE NON-MALIGNNE

A. LEUCOCITOZELE

Definiție: creșterea numărului de leucocite peste 10 000/mm³.

1. Neutrofilia

- **Fiziologică** – prin **mobilizarea neutrofilelor din compartimentul vascular periferic** cu trecerea în cel circulant
 - Sarcină (trim. III)
 - Temperaturi extreme
 - Eliberarea crescută de catecolamine (stress acut, efort fizic intens, după intervenții chirurgicale)
- **Patologică:**
 - Prin **creșterea eliberării celulelor din rezervele medulare** cu creșterea numărului de NN > 10% și **devierea la stânga a formulei leucocitare** în:
 - Hemoragii acute
 - Inflecții **acute:** apendicită acută, infarct miocardic acut, AVC ischemic, arsuri
 - Inflecții **bacteriene acute:** pneumonie francă lobară
 - Hemoragii acute
 - Intoxicații medicamentoase (cortico-steroidi, digitală), plumb, monoxid de carbon
 - Prin **hiperplazie medulară pe seria granulocitară** în:
 - Inflecții **cronice** în puseu de acutizare: colagenoze, artrite
 - Inflecții **bacteriene cronice**
 - Boli **endocrine** sau **metabolice decompensate:** hipertiroidism, ceto-acidoză, gută, uremie, ciroză
 - **Afecțiuni mieloproliferative:** leucemia mieloidă cronică (LMC), policitemia vera
 - Postsplenectomie

Reacția LEUCEMOIDĂ

- **Definiție:** creșterea marcată și persistentă a numărului de leucocite între 30.000 - 50.000/mm³ (valori sugestive pentru leucemie) dar **reversibilă** după tratarea condiției de bază
- **Cauze:** este o **leucocitoză reactivă benignă (reacție de apărare)** datorată:
 - **infecțiilor bacteriene severe** (meningită, tuberculoză, pneumonie)

- *necrozelor de organ* (ficat, colon)
- *efectelor secundare medicamentoase* (corticoizi, factori de creștere, etc.)

• **Caracteristici:**

- creșterea se realizează pe seama **neutrofilelor mature** & apariției în sângele periferic a **elementelor intermediare** (*mielocite, metamielocite*) și **tinere** (*promielocite, rar mieloblaști*) ale seriei granulocitare (normal, prezente doar în măduvă)
- **fosfataza alcalină leucocitară (FAL)** este **crescută** (prezentă normal în neutrofilele mature)
- **nivelul seric al vit. B₁₂** este **normal/ușor crescut**
- **absența** cromozomului Philadelphia (Ph¹, cromozomul 22 scurt)

Aceste criterii sunt utilizate pentru a diferenția reacția leucemoidă de **leucemia mieloidă cronică** unde:

- există o proliferare **malignă** a precursorilor seriei liniei mieloidă (granulocitare) la nivel medular
- FAL este foarte **scăzută** sau **absentă**
- nivelul seric al vit. B₁₂ este **mult crescut**
- **prezența** cromozomului Philadelphia în 95% din cazuri

Observație !

Determinarea activității FAL (calcularea unui indice/score FAL) este utilizată și pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al altor hemopatii maligne.

Valori scăzute: sindroamele mielodisplazice, policitemiile secundare

Valori crescute: policitemia vera, mielofibroza, leucemia cu celule păroase („hairy”), precum și în fazele de *remisiune* ale LMC (unde FAL poate fi normal sau crescut)

2. Eozinofilia

• **Cauze:**

- Afecțiuni **alergice:**
 - Rinită și astm bronșic alergic, urticarie
 - Reacțiile alergice medicamentoase = *principala cauză la pacienții spitalizați!*
- Afecțiuni **parazitare:** trichinoza, giardioza (lambliaza), infestații cu helminți
- Afecțiuni **maligne:** LMC, limfom Hodgkin, tumori metastazate/necrozate
- Afecțiuni **endocrine:** boala Addison cu hipocorticism (prin eliberarea eozinofilelor de

la nivelul ggl. limfatici pe fondul scăderii cortizolului)

- Sindroamele **hipereozinofile**: sindrom Loeffler

3. Bazofilia

• Cauze:

- Afecțiuni **alergice**: astm bronșic extrinsec, urticarie, șoc anafilactic
- Afecțiuni **maligne**: LMC, policitemia vera, mielofibroza (NU și în reacțiile leucemoide)
- Inflamații **cronice**: colită ulcerativă, poliartrită reumatoidă

4. Limfocitoza

• Cauze:

- Infecții **virale acute**: mononucleoză infecțioasă, hepatitele virale, tuse convulsivă, parotidită epidemică
- Infecții **bacteriene cronice**: TBC, sifilis
- Afecțiuni **endocrine**: insuficiență cortico-suprarenală, tireotoxicoză
- Afecțiuni **maligne**: leucemie limfoidă cronică (LLC), limfoame cu descărcare periferică.

5. Monocitoza

• Cauze:

- **Infecții**:
 - *Virale*: mononucleoza infecțioasă
 - *Bacteriene*: endocardita bacteriană subacută, bruceloză, TBC
- **Inflamații cronice granulomatoase**: sarcoidoza, boala Crohn
- Afecțiuni **maligne**: leucemiile acute monocitare și mielomonocitare, LMC, neoplasme de sân, ovar, rinichi, digestive

MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

- **Definiție**: afecțiune limfoproliferativă *benignă* produsă de infecția cu *virusul Epstein-Barr (VEB)*, cu transmitere pe cale orală prin saliva infectată ("boala sărutului") și care afectează *adolescenții și adulții tineri*.
- **Consecințele infecției virale**:
 - *Infectarea limfocitelor B* (la nivelul țesutului oro-faringian) cu *2 consecințe*:
 - distrugerea limfocitelor B infectate
 - încorporarea virusului la nivelul genomului celular (persistența infecției), proliferarea limfocitelor B & producția de **anticorpi heterofili** cu rol diagnostic
 - *Activarea limfocitelor T citotoxice și a celulelor NK* de către antigen (la nivelul ggl.

limfatici și a splinei) cu apariția de **limfocite atipice** (limfocite reactive de dimensiuni mari cu citoplasmă abundentă bazofilă - „ballerina skirt”) în sângele periferic - peste **10% din totalul limfocitelor** este sugestiv pentru diagnostic.

- **Manifestări clinice**: febră, faringită, *adenopatii*, hepato-/splenomegalie
- **Diagnostic paraclinic**:
 - *limfo-monocitoză* în hemoleucogramă
 - prezența *limfocitelor atipice (celule Downey pe frotiul de sânge periferic)*
 - pozitivarea *testelor de evidențiere a anticorpilor heterofili* (Ac anti-VEB capabili să aglutineze eritrocitele altei specii), titrul maxim atingându-se la 2-5 săptămâni de la debutul simptomatologiei (testul Paul-Bunell, testul Monospot)
 - *prezența în ser de anticorpi orientați față de antigenii virali: VCA-IgG, VCA-IgM (VCA-Viral Capsid Antigen) și EBNA-IgG (EBNA-Ebstein-Barr Nuclear Antigen)* - se determină când Ac heterofili sunt absenți
 - posibil, *hepatocitoliză* cu creșterea *transaminazelor (ASAT, ALAT)*

B. LEUCOPENIILE

Definiție: scăderea numărului de leucocite sub $4\ 000/\text{mm}^3$

1. Neutropenia

- **Definiție**: scăderea neutrofilelor $< 1.500/\text{mm}^3$ și care este întotdeauna *patologică*. **Agranulocitoza este scăderea granulocitelor $< 500/\text{mm}^3$ în sângele periferic** și se asociază cu risc crescut de deces prin **infecții bacteriene și fungice severe**.
- **Cauze**:
 - **Scăderea producției medulare**:
 - Afecțiuni **ereditare**: neutropenia familială sau ciclică (rare)
 - Afecțiuni **dobândite**: hipo-/aplazia medulară, infiltrarea măduvei hematogene (leucemii, tumori metastazate, boli granulomatoase), postradioterapie
 - **Indusă medicamentos**: chimioterapia anticanceroasă cu agenți alkilanți și antimetaboliți ce induc supresie medulară → neutropenia este asociată cu anemie și trombocitopenie

- **Hematopoieză inefectivă:** anemiile megaloblastice în care precursorii patologici ai tuturor seriilor sunt distruși la nivel medular
- **Creșterea distrucției și/sau utilizării periferice:**
 - Mediată imun prin formare de autoAc: *bolile autoimune* (ex., lupus eritematos)
 - Afecțiuni asociate cu splenomegalie (*sechestrarea splenică* & distrucția neutrofilelor): sarcoidoză, sindrom Felty (caracterizat prin triada: artrită reumatoidă + splenomegalie + neutropenie)
 - Consum exagerat în: infecții *bacteriene* (septicemii, febră tifoidă, TBC miliară) sau *fungice* severe

- **Manifestări clinice:** determinate de scăderea fagocitozei (infecții, ulceratii ale mucoaselor, risc de septicemie)

2. Limfopenia

- **Cauze:**
 - a) **Acută:** infarct miocardic acut, septicemii, pneumonii, stress
 - b) **Cronică:**
 - *Scăderea producției:*

- Imunodeficiențe B, T și mixte
- Post-radioterapie sau indusă medicamentos (citostatice)
- Boli maligne: aplazii medulare
- *Creșterea distrucției:* SIDA, boli autoimune (LES)
- *Sechestrarea la nivelul ggl. limfatici:* excesul de hormoni corticosteroidi

3. Eozinopenia

- **Cauze:**
 - Excesul de h. corticosteroidi (administrare terapeutică sau sindrom Cushing - prin sechestrarea eozinofilelor la nivelul ggl. limfatici)
 - Stări de stres: intervenții chirurgicale, șoc, arsuri, traumatisme

4. Monocitopenia

- **Cauze:**
 - Excesul de h. corticosteroidi (administrare terapeutică sau sindrom Cushing)
 - Anemii aplastice
 - Leucemii acute

V. AFECȚIUNILE LEUCOCITARE MALIGNE

A. AFECȚIUNILE MIELOPROLIFERATIVE

- **Definiție:** afecțiuni clonale dobândite ale *celulei stem pluripotente* caracterizate prin modificări cantitative și calitative variabile ale tuturor elementelor figurate aparținând *seriilor leucocitară, eritrocitară și trombocitară.*
- **Clasificare:**
 - **Leucemia mieloidă acută (LMA)**
 - **Sindroamele mielodisplazice**
 - **Neoplasmale mieloproliferative:**
 - Leucemia mieloidă cronică (LMC)
 - Policitemia vera
 - Trombocitemia/trombocitoza esențială
 - Mielofibroza primară

Diagnosticul de laborator al neoplasmelor mieloproliferative este prezentat în Tab. 16.3.

Tabelul 16.3. Diagnosticul diferențial al neoplasmelor mieloproliferative.

	Nr. L	Nr. E/Ht	Nr. Tr.
LMC	↑↑	N	N sau ↑
Policitemia vera	N sau ↑	↑↑	N sau ↑
Trombocitemia esențială	N sau ↑	N	↑↑
Mielofibroza primară	N, ↓, ↑	↓	↓, N, ↑

LMC - leucemia mieloidă cronică

Observație!

Atât sindroamele mielodisplazice cât și neoplasmale mieloproliferative pot evolua spre leucemie mieloidă acută (LMA).

B. AFECȚIUNILE LIMFOPROLIFERATIVE

1. Leucemiile
2. Limfoamele
3. Neoplasmale limfo-plasmocitare

În continuare vor fi prezentate distinct, cele mai frecvente hemopatii maligne, leucemiile și limfoamele, cu toate că separarea acestora este uneori dificilă în practica clinică (ceea ce a condus la noua clasificare OMS cumulativă pentru ambele patologii) iar la final neoplasmele limfo-plasmocitare.

1. LEUCEMIILE

- **Definiție:** proliferarea anarhică a *precursorilor seriei leucocitare* (granulocite și limfocite) la nivelul măduvei hematogene cu descărcarea lor în circulația periferică și invadarea variabilă a țesuturilor/organelor.
- **Clasificare:**
 - După *debut și evoluția clinică*:
 - Leucemii **acute** (LA)
 - Leucemii **cronice** (LC)
 - După *tipul celular* care proliferază:
 - Leucemii **granulocitare (mieloide)**
 - Leucemii **limfocitare (limfoide)**
 - După *numărul de celule descărcate în sângele periferic*:
 - Forme **hiperleucemice**: leucocitoză > 50.000/mm³ și prezența celulelor blastice (atipice) în periferie
 - Forme **leucemice**: leucocitoză > 20.000/mm³ și prezența celulelor blastice (atipice) în periferie
 - Forme **subleucemice**: leucocitoză între 7.000 – 20.000/mm³ și prezența celulelor blastice (atipice) în periferie
 - Forme **aleucemice**: număr normal de leucocite și absența blastilor în periferie.
- **Diagnosticul paraclinic:**
 - *Hemoleucograma*: leucocitoză (cu excepția formelor aleucemice)
 - *Frotiul de sânge periferic*: număr crescut de celule *imature* în leucemiile *acute* sau de leucocite *mature* în leucemiile *cronice*
 - *Citometria în flux (flow-cytometry)*: permite imunofenotiparea celulelor maligne, respectiv evidențierea cu ajutorul anticorpilor monoclonali a expresiei antigenelor de suprafață („cluster of differentiation”, CD) caracteristice leucocitelor maligne. Actual, este **obligatorie** în vederea stabilirii **diagnosticului molecular al tipului de leucemie și a regimului terapeutic**.
 - *Testele citogenetice*: relevă anomalii ale cariotipului (deleții, translocății, inversiuni), fiind și ele **obligatorii** atât pentru rolul **diagnostic** cât și cel **prognostic**.

- *Examenul frotiului medular*: permite **diagnosticul morfologic**, evidențiind hiper celularitatea medulară și caracteristicile morfologice al celulelor maligne.

a) Leucemiile ACUTE

- **Caracteristici:**

- Debut *brusc*, evoluție **rapidă**
- Proliferare crescută a **formelor celulare imature, blastice** - precursorii seriilor mieloidă sau limfoidă la nivel medular cu **blocarea diferențierii și a maturării celulare**.
- Infiltrarea **rapidă** a măduvei cu suprimarea hematopoiezei și apariția insuficienței medulare manifestată la nivelul sângelui periferic prin **pancitopenie** cu **triada clasică** a leucemiilor acute:
 - *anemie* rapid instalată și cu evoluție progresivă, responsabilă de *astenia severă*
 - *granulocitopenie* responsabilă de *sindromul infecțios* (infecții recurente, mai ales cu bacterii Gram (-), ulcerații ale mucoaselor, febră)
 - *trombocitopenie* responsabilă de *sindromul hemoragipar* (purpură cutanată, gingivoragii, epistaxis).

- **Clasificare:**

Clasificarea **actuală OMS** a leucemiilor acute ia în considerare, în principal, **anomaliile citogenetice** și a înlocuit în practica clinică clasificarea inițială **French-American-British (FAB)** bazată pe **caracteristicile morfologice** ale celulelor leucemice. Cu toate acestea, în literatura de specialitate se face în continuare referință la subtipurile descrise de clasificarea FAB pentru leucemiile acute, motiv pentru care vor fi prezentate succint în continuare.

i) Leucemia mieloidă acută (LMA)

- **Definiție:** formă de leucemie acută caracterizată prin proliferarea malignă a *precursorilor seriei mieloide* (granulocitare) în măduva osoasă.
- **Clasificarea OMS** - identifică o singură clasă: **Leucemia mieloidă acută cu anomalii genetice** ce au rol decisiv în prognosticul LMA:
 - translocăția t(8;21) are prognostic favorabil
 - translocăția t(15;17) este caracteristică **leucemiei acute promielocitare** care are 2 caracteristici principale:
 - se complică frecvent cu CID

- răspunde favorabil la terapia non-citostatică cu doze mari de vitamină A (acid retinoic)
- **Clasificarea FAB** identifică 8 subtipuri de LMA:
 - **M0** - leucemia acută mieloblastică cu diferențiere minimă
 - **M1** - leucemia acută mieloblastică fără maturație
 - **M2** - leucemia acută mieloblastică cu maturație
 - **M3** - leucemia acută promielocitară
 - **M4** - leucemia acută mielo-monocitară
 - **M5** - leucemia acută monocitară
 - **M6** - eritroleucemia
 - **M7** - leucemia acută megakariocitară
- **Diagnostic de laborator:**
 - *Frotiul de sânge periferic* evidențiază **hiatusul leucemic** – prezența excesivă în sângele periferic a blastilor alături de un număr progresiv redus de elemente mature, fără elementele intermediare (mielocite și metamielocite) care sunt prezente constant în periferie în leucemia mieloidă cronică
 - *Frotiul medular* evidențiază un **număr crescut >20% de mieloblaști** și un **număr scăzut de celule mature**

ii) **Leucemia limfoidă acută (LLA)**

- **Definiție:** formă de leucemie acută caracterizată prin proliferarea malignă a *precursorilor seriei limfocitare* în măduva osoasă și țesuturile limfoide.
- **Clasificarea OMS:**
 - **Leucemia limfoblastică cu celule B** (80 % din cazuri sunt cu celule pre-pre-B și au cel mai bun prognostic, vindecare fiind estimată la 2/3 din cazuri)
 - **Leucemia limfoblastică cu celule T**
- **Clasificarea FAB** identifică 3 subtipuri de LLA:
 - **L1:** limfoblaști mici fără markeri de suprafață pentru liniile B sau T (celule nule); frecvență la copii și are prognosticul cel mai bun
 - **L2:** limfoblaști mari cu markerii de suprafață ai limfocitelor T; frecvență la adulți și are prognostic rezervat
 - **L3:** limfoblaști cu markerii de suprafață ai limfocitelor B; rară, este forma leucemică a limfomului Burkitt, cu prognosticul cel mai sever.

- **Diagnostic de laborator:**
 - *Frotiul medular* evidențiază un **număr crescut >20% de limfoblaști**.

b) **Leucemiile CRONICE**

- **Caracteristici:**
 - Debut **insidios** cu transpirații și febră, scădere în greutate (ca urmare a creșterii ratei metabolice) și splenomegalie manifestată prin disconfort abdominal (sațietate precoce prin compresiunea stomacului)
 - Evoluție **mai lentă** datorită unei infiltrări progresive a măduvei osoase cu celule maligne; prognosticul depinde de tipul celular
 - Proliferare crescută a **formelor mature, bine diferențiate** (tipul celular poate fi identificat).

i) **Leucemia limfoidă cronică (LLC)**

- **Definiție:** creșterea proliferării limfocitelor mature.
- **Diagnostic de laborator:**
 - *Hemoleucograma:* leucocitoză între 15 000 - 200 000/mm³ cu **limfocitoză și neutropenie**
 - *Frotiul de sânge periferic* evidențiază **limfocite bine diferențiate** cu caracteristicile morfologice ale **limfocitelor B** mature - care proliferază în **95% din cazuri** (doar în 5% din cazuri proliferază limfocitele T) și **umbre nucleare Gumprecht** (leucocite fragile ce se rup la întinderea frotiului)
 - Pe *frotiul medular*, măduva apare infiltrată cu **limfocite mici** (metaplazie monomorfă), **limfoblaștii fiind < 20%**.

ii) **Leucemia mieloidă cronică (LMC)**

- **Definiție:** creșterea proliferării leucocitelor mature, bine diferențiate.
- **Diagnosticul de laborator** - depinde de faza evolutivă:
 - a) **Faza cronică (de proliferare a elementelor mature):**
 - *Hemoleucograma:*
 - leucocitoză între 15 000-500 000/mm³ cu bazofilie (și eozinofilie)
 - numărul de trombocite poate fi normal sau crescut (trombocitoză)
 - *Frotiul de sânge periferic* evidențiază creșterea marcată a granulocitelor cu prezența tuturor elementelor seriei mieloide în periferie, în principal a

- formelor intermediare (mielocite și metamielocite)
- Frotiul medular relevă:
 - hiper celularitate marcată cu proliferarea precursorilor seriei granulocitare și a megakariocitelor (afecțiune mieloproliferativă)
 - prezența cromozomului Philadelphia la peste 95% din cazuri
 - mieloblaști < 10%
- Scăderea/absența FAL leucocitare (la nivelul granulocitelor maligne)
- Creșterea nivelului seric al vitaminei B12
- b) Faza accelerată:**
 - apariția de noi anomalii citogenetice
 - leucocitoză și bazofilie agravate
 - anemie și trombocitopenie progresivă
 - hiperuricemie cu risc de gută și calculoză renală
 - la nivel medular, mieloblaști între 10% - 19%
- c) Faza acută (de proliferare a elementelor imature):**
 - creșterea numărului de blaști în măduva osoasă și în sângele periferic >20% („criza blastică”)

2. LIMFOAMELE

- **Definiție:** limfoamele sunt *tumori solide ale țesutului limforeticular* (proliferări neoplazice ale celulelor rezidente în țesuturile limfatic), de regulă fără prezența celulelor maligne în sângele periferic la debutul bolii.
- **Clasificare inițială** au fost recunoscute două tipuri majore de limfoame:
 - limfomul Hodgkin (LH)
 - limfomul non-Hodgkin (LNH)
 Actualmente, distincția dintre leucemii-limfoame a devenit mai puțin evidentă deoarece numeroase limfoame se asociază cu descărcare în periferice (faza leucemică), ceea ce a condus la denumirea lor colectivă cu termenul **neoplasme limfoide**.
- **Clasificarea actuală OMS** a neoplasmelor limfoide pe baza elementelor de diagnostic morfologic, imunofenotipic, citogenetic și clinic, cuprinde 5 mari grupuri:
 - **Neoplasme cu celule B imature**
 - **Neoplasme cu celule B mature**

- **Neoplasme cu celule T imature**
- **Neoplasme cu celule T mature și celule natural killer (NK)**
- **Limfomul Hodgkin.**

Primele 4 entități corespund clasificării anterioare de *limfoame non-Hodgkin*. Această clasificare urmărește gruparea limfoamelor în funcție de tipul celulei de origine a neoplaziei și cuprinde pentru fiecare grup mai multe subtipuri în funcție de caracteristicile fenotipice, morfologice și citogenetice.

- **Investigațiile diagnostice în LIMFOAME**
 - **Examenul sângelui periferic**
 - **Scop: diagnostic pozitiv și diferențial** (excluderea unei proliferări reactive și a altor afecțiuni).
 - **Include:** hemoleucograma completă, teste funcționale hepatice și renale, acidul uric, calcemia și fosfatemia, VSH, LDH.
 - **Biopsia ganglionară**
 - **Scop:** permite **diagnosticul de certitudine**.
 - Biopsia presupune recoltarea unui fragment dintr-un ganglion limfatic modificat (biopsie incizională) sau recoltarea întregului ganglion (biopsie excizională). Examenul histopatologic evidențiază *tipul morfologic* (în funcție de gradul alterării arhitecturii ganglionare) și *tipul citologic* (în funcție de celulele maligne care proliferază). Testele imunohistochimice la nivelul biopsiei sunt utile pentru precizarea tipului de limfom.
 - **Citometria în flux:** permite *imunofenotiparea* leucocitelor din fragmentul de biopsie recoltată, fiind obligatorie pentru *stabilirea subtipului de limfom* și respectiv, alegerea conduitei terapeutice.
 - **Testele citogenetice** completează diagnosticul molecular cu evidențierea anomaliilor cromozomiale.
 - **Puncția-biopsie medulară**
 - **Scop:** este efectuată în vederea diagnosticului și ulterior, pentru a monitoriza progresiunea bolii. Examenul frotiului medular permite diferențierea între o leucemie acută sau un limfom. Dacă în măduvă sunt **peste 20% blaști**, diagnosticul cel mai probabil este acela de **leucemie acută**. Particularitățile morfologice permit diagnosticul tipului de leucemie.
 - **Investigații imagistice:**

- **Radiografia de torace:** permite vizualizarea *adenopatiilor mediastinale* în LH și pentru LNH cu debut mediastinal.
- **Computer tomografia:** este **investigația imagistică de elecție** ce permite diagnosticul și stadializarea bolii Hodgkin.
- **Alte investigații:** tomografia cu emisie de pozitroni (PET), rezonanța magnetică nucleară (RMN), limfangiografia.

3. NEOPLASMELE LIMFO-PLASMOCITARE

- **Definiție:** afecțiuni caracterizate prin apariția în ser a unor proteine patologice – *paraproteine* (de unde și numele lor de paraproteinemii), absente în serul normal și produse de o *clonă de limfocite patologice* determinând apariția pe ELFO a unei benzi unice denumite *bandă M* (monoclonală) - de unde și numele lor de gamapati monoclonale. Cele mai frecvente sunt reprezentate de:
 - **Mielomul multiplu (plasmocitom):** paraproteinele sunt din clasele IgG sau IgA.
 - **Macroglobulinemia Waldenstrom:** paraproteinele aparțin clasei IgM.
- Diagnosticul paraclinic al **mielomului multiplu** presupune:
 - *Hemoleucograma* pentru a determina anemia, trombocitopenia sau leucopenia
 - *Teste metabolice:* proteinele totale, albumina și globulinele, imunoglobuline
 - *Electroforeza (ELFO) proteinelor serice și imunofixarea* decelează cantități crescute de Ig anormale și este utilă pentru a determina subtipul de proteină
 - *Electroforeza proteinelor urinare și prezența paraproteinuriei Bence-Jones* constă în eliminarea urinară de *lanțuri ușoare ale imunoglobulinelor* (kappa sau lambda). Această proteină este termolabilă: formează un precipitat când urina este încălzită la 50 – 60°C care dispare total sau parțial când temperatura se apropie de punctul de fierbere și reapare la răcire
 - *Biopsia medulară* este obligatorie pentru diagnostic; permite evidențierea *plasmocitelor mielomatoase* precum și calculul procentului de plasmocite din aspirat

- (normal sub 10%) - în mielom, de regulă, peste 30% din celularitatea medulară
- și calculul procentului de plasmocite din aspiratul medular (normal sub 10%) - în mielom de regulă, peste 30%
- *Examenul histologic* evidențiază *plasmocite mielomatoase* de 2-3 ori mai mari decât limfocitele tipice, cu nucleu excentric rotund și cromatina în grămezi și halou perinuclear și citoplasma bazofilă
- *Analiza citogenetică* a măduvei osoase – oferă informații utile pentru stabilirea prognosticului bolii
- *Beta-2 microglobulina serică* este utilizată în stadializarea bolii, fiind totodată considerată *cel mai important factor prognostic* și respectiv, *de monitorizare a răspunsului terapeutic*; valorile crescute constituie un marker predictiv al riscului de deces precoce
- *VSH* mult crescut și *PCR* crescută sunt utile pentru urmărirea evoluției bolii
- *Clearance-ul creatininei* este util pentru a defini severitatea afectării renale
- *Hipercalcemie*
- *Creșterea FAL*
- *Hiperuricemie*
- *Examenul radiologic sau RMN* evidențiază prezența zonelor de osteoliză (determinate de infiltrarea cu celule mielomatoase, tipic a calotei craniene).

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

1. Care dintre următoarele pot fi cauze de limfocitoză?

- A. Infecția bacteriană acută
- B. Infecția bacteriană cronică
- C. Infecția virală acută
- D. LLA
- E. LLC

2. Care dintre următoarele sunt modificări ale formulei leucocitare în reacțiile alergice?

- A. Neutrofilie
- B. Neutropenie
- C. Limfocitoza
- D. Eozinofilie
- E. Bazofilie

***3. În care dintre următoarele este prezent cromozomul Philadelphia în peste 90% din cazuri?**

- A. LMC
- B. LLC
- C. LMA
- D. LLA
- E. Limfomul Burkitt

***4. Pentru ce tip de leucemie este tipică apariția hiatusului leucemic?**

- A. LMA
- B. LLA
- C. LMC
- D. LLC
- E. Niciuna din variante

***5. Care investigație este necesară pentru diagnosticul de certitudine în limfoame?**

- A. Frotiul de sânge periferic
- B. Frotiul medular
- C. Testele citogenetice
- D. Tomografia computerizată
- E. Biopsia ganglionară

6. Care este triada clasică din leucemiile acute?

- A. Scăderea în greutate
- B. Sindromul anemic
- C. Transpirațiile profuze
- D. Sindromul infecțios
- E. Sindromul hemoragipar

7. Care dintre următoarele sunt caracteristici ale leucemiilor cronice?

- A. Debutul insidios
- B. Prognosticul dependent de tipul celular
- C. Creșterea proliferării formelor imature, blastice
- D. Infiltrarea rapidă a măduvei hematogene
- E. Numărul crescut de blaști (> 20%) pe frotiul de sânge periferic

8. Ce poate decela ELFO serică cu imunofixare în plasmocitom?

- A. Paraproteine din clasa IgM
- B. Paraproteine din clasa IgG
- C. Paraproteine din clasa IgA
- D. Prezența lanțurilor grele κ și λ
- E. Prezența proteinei Bence Jones

9. Care dintre următoarele sunt caracteristici ale reacției leucemoide?

- A. FAL foarte scăzută
- B. Leucocitoză reactivă (30.000-50.000/mm³)
- C. Proliferare malignă a precursorilor granulocitari
- D. Absența cromozomului Philadelphia
- E. Nivel seric al vitaminei B₁₂ mult crescut

10. Care dintre următoarele modificări ale formulei leucocitare apar în infecțiile bacteriene cronice?

- A. Limfocitoza
- B. Limfopenia
- C. Neutrofilia
- D. Eozinofilia
- E. Bazofilia

STUDIU DE CAZ

1. Un bărbat în vârstă de 63 de ani prezintă oboseală, transpirații nocturne și pierdere în greutate.

Hemoleucograma:

Nr.Eritrocite = 4,1 mil /mm³

Nr.Leucocite = 60.000 /mm³

Nr.Trombocite = 450.000 /mm³

Frotiul periferic: precursori granulocitari (promielocite, metamielocite)

Ce diagnostic(e) intră în discuție? Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

2. O femeie în vârstă de 60 de ani se prezintă pentru dureri lombare. Radiografia de coloană vertebrală arată o fractură prin compresiune la nivelul vertebrelor lombare L2-L3.

Hemoleucograma:

Nr. Leucocite = 7.600 /mm³

Nr. Eritrocite = 3,2 mil/mm³

Hb = 9,1 g/dL

Ht = 28,7%

VEM = 87 fL

HEM = 28,3 pg

CHEM = 33,5 g/dL

Nr. Trombocite = 323.000 /mm³

Calciu seric = 11,8 mg/dL (VN = 8,5-10,5 mg/dL)

ELFO proteine (V.N.: Alb. = 50-60%, α 1 = 3-6%, α 2 = 7-10%, β = 11-14%, γ = 15-23%):

albumine= 36%

α 1-globuline = 6%

α 2-globuline = 10%

β -globuline = 13%

γ -globuline = 35%

Ce diagnostic(e) intră în discuție? Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

17. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEMOSTAZEI

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite analizele de laborator utilizate în explorarea hemostazei primare și interpreteze modificările acestora
2. Solicite analizele de laborator utilizate în explorarea hemostazei secundare (procesul de coagulare) și interpreteze modificările acestora în principalele coagulopatii
3. Solicite analizele de laborator utilizate în explorarea fibrinolizei și interpreteze modificările acestora
4. Solicite investigațiile utilizate în monitorizarea terapiei anticoagulante și interpreteze modificările acestora

I. HEMOSTAZA – SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

Hemostaza reprezintă **oprirea spontană a unei hemoragii** care se desfășoară în **2 etape: primară și secundară**, cu participarea a **3 grupe de factori: vasculari, trombocitari (plachetari) și plasmatici**.

A. Hemostaza PRIMARĂ (timpul VASCULO-PLACHETAR)

- **Definiție:** formarea trombului alb trombocitar cu participarea *factorilor vasculari și trombocitari*.
- **Etape:**
 - **Vasoconstricția (timpul vascular)** – inițiată de *leziunea endotelială* și determină *scăderea fluxului sanguin prin vasul lezat*. Procesul din urmă este favorizat de creșterea presiunii tisulare (extravasculare) care este mecanismul ce explică hemostaza ce rezultă ca urmare a compresiunii zonei lezate, respectiv aplicării garoului.
 - **Formarea trombului alb trombocitar (timpul plachetar)** cuprinde: i) **aderarea** trombocitelor la structurile subendoteliale (membrana bazală și fibrele de colagen) evidențiate de leziune, proces realizat cu ajutorul *factorului von Willebrand (f.vW)*; ii) **activarea** trombocitelor cu **eliberarea** conținutului granulelor secretorii dense și cele alfa (degranularea trombocitară) și iii) **agregarea** plachetară (stimulată de ADP și tromboxan TxA₂) ce conduce la **formarea trombului alb trombocitar** și definitivarea **hemostazei primare**.

De reținut!

Hemostaza primară determină oprirea hemoragiilor la nivelul vaselor mici.

Alterarea hemostazei primare determină sindroame hemoragice VASCULARE și TROMBOCITARE caracterizate prin:

- hemoragii cu debut *imediat* după leziune
- hemoragii *cutanate* sub formă de *purpură* (purpuri vasculare sau trombocitare) și *ale mucoaselor*.

B. Hemostaza SECUNDARĂ (COAGULAREA propriu-zisă)

- **Definiție:** formarea **trombului roșu de fibrină** cu participarea *factorilor plasmatici* ai coagulării (Fig. 17.1).
- **Etape:**
 - **Calea intrinsecă** – inițiată de contactul factorilor prezenți la nivel **intravascular** cu suprafețe încărcate negativ (*in vitro*, sticla, *in vivo*, heparan-sulfatul de la nivel subendotelial, suprafața trombocitelor activate) și care include factorii F. XII Hageman (care inițiază *in vitro* coagularea pe cale intrinsecă), XI, IX, VIII, prekalicreina și kininogenul macromolecular.
 - **Calea extrinsecă** – inițiată de contactul sângelui cu factori prezenți la nivel **extravascular** - factorul tisular (denumire veche: F. III, tromboplastină tisulară) exprimat de către celulele subendoteliale (care inițiază *in vivo* coagularea pe cale extrinsecă, cea mai importantă pentru coagularea *in situ*, atât în condiții fiziologice cât și patologice).

- Ambele căi de activare converg spre **calea finală comună** ce debutează cu **activarea factorului X**. **Factorul Xa împreună cu F.Va, ionii de Ca^{2+} și fosfolipidul plachetar (FP3)** formează complexul numit **protrombinază** responsabil de conversia enzimatică a **protrombinei (F.II)** în **trombină (F.IIa)**. Trombina este *proteaza centrală a cascadei coagulării* responsabilă de scindarea **fibrinogenului (F.I)** în **fibrină monomer** care devine ulterior **fibrină polimer, solubilă**, iar în final, cu generarea unei **rețele de fibrină insolubilă, stabilă**, sub acțiunea **factorului XIIIa**.

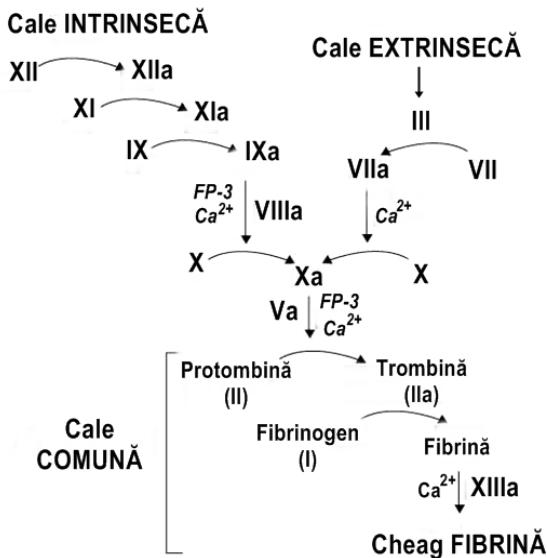


Figura 17.1. Cascada COAGULĂRII (rapel fiziologic).

Observație!

Prezentarea clasică a hemostazei secundare, cu căile intrinsecă și extrinsecă, ce converg spre calea finală comună corespunde descrierii coagulării *in vitro* și este utilizată actual doar în scopul didactic în vederea descrierii testelor de hemostază.

Coagularea *in vivo* este descrisă de cel mai bine de către *modelul celular* care cuprinde 3 faze: *inițiere*, *amplificare* și *propagare* ce conduc la formarea trombului de fibrină.

Termenul de **tromb** este utilizat pentru a defini cheagul de fibrină format la nivel *intravascular* la o persoană în viață.

Termenul de **cheag** este utilizat pentru a defini cheagul de fibrină format: i) la nivel *extravascular* (la locul unei leziuni) la o persoană în viață, ii) *in vitro* și iii) la persoanele decedate.

De reținut!

Hemostaza primară determină oprirea hemoragiilor la nivelul vaselor medii și mari.

Alterarea hemostazei secundare (coagulării) determină sindroame hemoragice PLASMATICE sau COAGULOPATII caracterizate prin:

- hemoragii cu debut *tardiv* după leziune
- hemoragii sub formă de *echimoze*, *hematoame* și *hemartroze*.

II. EXPLORAREA HEMOSTAZEI PRIMARE

A. Numărătoarea TROMBOCITELOR

Numărătoarea trombocitelor, componentă a **hemoleucogramei**, reprezintă un **test screening** în evaluarea **timpului plachetar** al hemostazei primare.

• Indicații:

- evidențierea numărului **scăzut** de trombocite - **trombocitopenie** care poate fi cauză de **hemoragii**:
 - **cutanate**: purpură, peteșii
 - **mucoase**: epistaxis, hematurie, meno-/metroragie, hm. digestive
 - **gingivale excesive** (ex., după o extracție dentară)

- evidențierea numărului crescut de trombocite - **trombocitoză (trombocitemie)** care poate determina **tromboze**.

- **Valori normale:** 150 000 – 450 000/mm³

• Modificări patologice:

- **Trombocitopenia** (< 150 000/mm³) poate avea drept cauze:
 - **Scăderea producției** în:
 - anemii aplastice, infiltrarea neoplazică a MOH
 - carența de vit. B12/acid folic
 - radio-/chimioterapie
 - **Creșterea distrucției/consum** excesiv în:

- coagulare intravasculară diseminată (CID)
- trombocitopenii imune și cele induse medicamentos (heparină)
- Tulburări de distribuție:
 - splenomegalie cu hipersplenism
- **Trombocitoza** ($> 450\ 000/\text{mm}^3$) poate fi:
 - *primară*: în afecțiunile mieloproliferative: mai ales trombocitemia esențială
 - *secundară (reactivă)*: în infecții/inflamații, cancer, post-splenectomie

Observație!

În prezența unui număr redus de trombocite din **sângele venos** se recomandă repetarea probei din **sângele capilar**, în vederea excluderii unei *pseudotrombocitopenii* (determinată de agregarea plachetelor în analizoarele automate în cazul sângelui recoltat pe EDTA).

B. Indicii TROMBOCITARI**1. Volumul plachetar mediu - VPM (Mean Platelet Volume, MPV)**

- **Valori normale: 8 - 13 μm^3 (fL)**
- **Modificări patologice**
 - Creșterea VPM este prezentă în:
 - trombocitopeniile imune și cele din anemiile megaloblastice (carența de vitamină B12 sau acid folic)
 - trombocitozele primare din afecțiunile mieloproliferative (**nu** și în cele secundare/ reactive)
 - trombocitopatii (alterarea *funcției* trombocitelor, dar cu nr. normal al acestora: ex, prin defect de aderare din sindromul Bernard-Soulier)
 - hipertiroidism
 - diabet zaharat
 - sepsis
 - CID
 - Scăderea VPM este prezentă în:
 - anemie aplastică
 - după chimioterapie

2. Indicele de distribuție plachetară (Platelet Distribution Width, PDW) - este un indice eritocitar ce cuantifică variația mărimii

(volumului) trombocitar. Se calculează sub forma unui coeficient de variație cu ajutorul MPV și se exprimă procentual.

- **Valori normale: 8 - 16%**

C. Teste plachetare SPECIALE

Sunt efectuate pentru diagnosticul defectelor de aderare și agregare plachetară și constau în:

1. Determinarea factorului von Willebrand

- **Factorul von Willebrand (FvW)** este o glicoproteină multimerică cu dublu rol:
 - în hemostaza *primară* - rol în aderarea (și agregarea) plachetară
 - în hemostaza *secundară* - rol de transportor pentru factorul F.VIII al coagulării (previne degradarea acestuia și favorizează activitatea sa procoagulantă).
- FvW circulă în sânge sub 2 forme: *liber* (90%, sintetizat de către celulele endoteliale) și *în trombocite* (10%, sintetizat de către megacariocite și stocat la nivelul granulelor α).
- În practică se determină:
 - **antigenul vW** (FvW:Ag) - test *cantitativ*
 - **activitatea plasmatică a FvW** (de cofactor al ristocetinei, FvW:RCo) - test *calitativ*, ce măsoară *funcția* FvW
- **Modificări patologice:**
 - activitatea plasmatică *scade* în:
 - deficiența *congenitală* (calitativă sau cantitativă) numită **boala von Willebrand** - este cea *mai frecventă coagulopatie ereditară* ce asociază defectul de aderare plachetară cu scăderea activității F.VIII)
 - deficiența *dobândită* numită **sindromul von Willebrand** se poate întâni în: gamapatii monoclonale, boli limfoproliferative, boli autoimune
 - activitatea plasmatică *crește* în: sarcină, terapia cu estrogeni (inclusiv contraceptive orale), inflamații, infarct miocardic acut (FvW este considerat reactant de fază acută), unele trombocitopenii (purpură trombocitopenică idiopatică, sdr. hemolitic uremic).

2. Agregometria

- Este utilizată doar în unități speciale în diagnosticul trombocitopatiilor congenitale sau dobândite (defectele de aderare, agregare și ale reacției de eliberare plachetară), nefiind efectuată de rutină.

D. Timpul de SÂNGERARE (TS)

- **Definiție:** timpul necesar pentru oprirea spontană a unei sângerări cauzate de o incizie cutanată standardizată. Este un **test screening** pentru **evaluarea globală a hemostazei primare (timpul vasculo-plachetar)**.
- **Tehnica Ivy** (se comprimă manșeta tensiometrului până la o presiune constantă de cca. 40 mmHg care se menține pe toată perioada testului). Se efectuează o incizie standard cu ajutorul unui dispozitiv care se aplică la nivelul antebrațului și se declanșează concomitent cronometrul. Din 30 în 30 de secunde se absoarbe pe hârtie de filtru picătura de sânge care apare spontan. Când incizia nu mai sângerează se oprește cronometrul și se notează timpul scurs.
- **Valori normale: 2 - 8 min**
- **Modificări patologice:**
 - **Alungirea TS** se întâlnește în:
 - Sindroame hemoragice vasculare:
 - ereditare
 - dobândite: purpura senilă, scorbut (carența de vit. C), boala Cushing
 - Sindroame hemoragice trombocitare:
 - TrombocitoPENII
 - TrombocitoPATII:
 - Prin defect de **aderare**:
 - Sindrom Bernard-Soulier
 - Boala von Willebrand
 - Prin defect de **agregare**:
 - Trombastenia Glanzmann
 - Consumul de aspirină/ AINS

De reținut!

TS este indicat de rutină în secțiile de chirurgie anterior unei intervenții chirurgicale și în pediatrie în condițiile în care aparținătorii semnalează sângerări prelungite la copii.

TS este contraindicat în condițiile terapiei cu aspirină sau anti-inflamatoare non-steroidiene (AINS). În acest caz acesta se va efectua la 7 zile de la întreruperea tratamentului.
TS este normal în coagulopatii.

Observație!

În condițiile persistenței trombocitopeniei se solicită în continuare efectuarea frotiului de sânge capilar care va confirma/infirma prezența acesteia.

E. Frotiul de SÂNGE PERIFERIC

- **Indicații:**
 - a) **Confirmarea anomaliilor cantitative ale trombocitelor identificate prin numărătoarea trombocitelor:**
 - în *trombocitopenie*, trombocitele sunt rare și izolate
 - în *trombocitoză*, plachetele au tendința de a forma grămezi
 - în cazul *alterării funcției plachetare*, apar anomalii de formă și de mărime (anizocitoză, trombocite gigante în sindromul Bernard – Soulier)
 - b) **Studiul morfologiei eritrocitelor și leucocitelor** – poate evidenția:
 - prezența macrocitelor și a neutrofilelor hipersegmentate în asociere cu trombocitopenia în anemia megaloblastică
 - prezența blaștilor leucocitari în asociere cu trombocitopenia din leucemii

F. Frotiul de SÂNGE MEDULAR

- **Indicație:** aprecierea producției de trombocite la nivelul măduvei hematogene pentru determinarea mecanismului trombocitopeniei:
 - **creșterea numărului de megacariocite** este sugestivă pentru trombocitopeniile prin **creșterea distrucției periferice**
 - **scăderea numărului de megacariocite** este sugestivă pentru trombocitopeniile prin **scăderea producției medulare**.

III. EXPLORAREA HEMOSTAZEI SECUNDARE (COAGULAREA)

- **Indicații:**

- Identificarea riscului de sângerare anterior efectuării de proceduri chirurgicale, obstetricale, stomatologice sau de investigații imagistice invazive
- Identificarea cauzelor de sângerare anormală (ex., hemoragii profunde, hematoame, hemartroze, hemoragii intracraniene)
- Monitorizarea tratamentului anticoagulant
- Identificarea deficitelor congenitale ale factorilor coagulării

A. Timpul de tromboplastină parțială activat (Activated Partial Thromboplastin Time, aPTT)

- **Definiție:** timpul de coagulare a plasmei deplachetizate recoltate pe anticoagulant în prezența "tromboplastinei parțiale", a calciului și a unui activator de contact. Termenul de tromboplastina parțială denotă faptul că în vederea declanșării coagulării (activarea protrombină - trombină) se utilizează fracțiunea fosfolipidică a unui extract tisular (factorul tisular fiind absent *in vitro*). Fosfolipidul cel mai utilizat este *cefalina* (fosfatidil-etanolamina) iar rolul ei este să "mimeze" efectul FP3 (plasma folosită fiind deplachetizată). Activatorul de contact cel mai frecvent folosit este *caolinul* în vederea activării F.XII Hageman (respectiv, a coagulării pe cale intrinsecă).
- **Semnificație clinică - indicații:**
 - Test screening de evaluare a factorilor plasmatici din:
 - **calea intrinsecă:** factorii XII, XI, IX, VIII
 - **calea comună:** factorii X, V, II, I.
 - Alungirea aPTT semnifică **deficitul** sau **inhibarea** acestor factori ai coagulării.
 - Test de **monitorizare a tratamentului** cu **HEPARINĂ standard**. Ținta tratamentului este alungirea aPTT de **1,5-2,5 ori**.
 - Test de identificare a prezenței în plasmă a **inhibitorilor căii intrinseci și ai celei comune**.
- **Valori normale: 25 - 35 sec.**

- **Modificări patologice:**

- **aPTT este alungit în:**
 - **deficitul congenital sau dobândit** de factori ai coagulării din **calea intrinsecă sau comună**, cele mai frecvente fiind:
 - hemofilia **A** = deficitul factorului **VIII**
 - hemofilia **B** = deficitul factorului **IX**
 - tratamentul cu heparina **standard (sau nefracționată)**
 - coagularea intravasculară diseminată (CID)
- **aPTT este scurtat** în stările de hipercoagulabilitate.

De reținut!

Testul **nu** este modificat de terapia cu **heparina fracționată**, termen folosit pentru a defini **heparinele cu greutate moleculară mică**, ex. fraxiparin, enoxaparin, dalteparin, etc. Testul este **normal** în deficitul factorului **VII** din calea extrinsecă.

B. Timpul de PROTROMBINĂ (Prothrombin Time, PT) sau timpul Quick

- **Definiție:** timpul de coagulare a plasmei deplachetizate recoltate pe anticoagulant în prezența tromboplastinei tisulare (factorul tisular & fosfolipide) și a calciului.
- **Semnificație clinică - indicații:**
 - Test screening de evaluare a factorilor coagulării din:
 - **calea extrinsecă:** factorul VII și
 - **calea comună:** factorii X, V, II, I
 - Test screening de evaluare a factorilor **vitamino-K dependenți:** factorii II, VII, IX, X. Alungirea PT semnifică **deficitul** sau **inhibarea** acestor factori ai coagulării.
 - Test de monitorizare a **tratamentului** cu **ANTICOAGULANTE ORALE indirecte:**
 - **warfarina** și
 - **acenocumarol**
 - care sunt denumite **antivitamine K (AVK)**.
- **Valori normale: 11 - 14 sec.**
(fiecare laborator stabilește intervalul său de VN)

- **Modificări patologice:**

- **PT este alungit** dacă nivelul plasmatic al f. II, VII, IX și X este **< 40%** din normal în:
 - Hepatopatii cronice (sdr. hepatopriv)
 - Carența de vitamină K
 - CID
- **PT este scurtat** în stările de hipercoagulabilitate.

Testul Koller permite diagnosticul diferențial al cauzei deficitului de factori dependenți de vitamina K. În condițiile unui PT alungit, se determină PT înainte și după administrarea intramusculară de vitamină K (10 mg/zi timp de 3 zile):

- ✓ dacă PT se normalizează, deficitul factorilor coagulării este determinat de **carența de vitamină K**
- ✓ dacă PT nu se normalizează, deficitul factorilor coagulării este determinat de o **hepatopatie cronică**.

Observații!

În România nu există warfarină, fiind autorizate doar preparatele pe bază de acenocumarol (Trombostop, Sintrom).

În condițiile anticoagularii fie cu heparină fie cu AVK atât aPTT cât și PT sunt alungite deoarece ambele medicamente inhibă factori din calea finală comună (IIa, X). Decizia de a utiliza aPTT pentru monitorizarea terapiei cu heparină și respectiv, PT pentru cea cu AVK a fost rezultatul observațiilor empirice cu privire la acuratețea acestor teste în practica curentă.

În monitorizarea terapiei cu AVK utilizează preferențial INR (nu PT).

International Normalized Ratio (INR)

- **Definiție:** exprimarea standardizată a PT potrivit unei formule care ține cont de *sensibilitatea* diferitelor preparate comerciale de tromboplastină folosite în laboratoare.
- **Semnificație clinică:** permite **stabilirea dozei optime de anticoagulant oral**, independent de reactivul utilizat (tromboplastinele comerciale au sensibilități diferite și influențează valoarea PT).
- **Valori normale: INR = 0,8 - 1,2** (în absența tratamentului cu AVK)
Valori optime: INR = 2,0 - 4,0 la pacienții tratați cu anticoagulante de tip AVK

De reținut!

În cazul pacienților tratați cu anticoagulante orale de tip AVK, controlul complianței la tratament trebuie făcut prin **determinarea INR minimum 1 dată pe lună** (ideal o dată la 3 săptămâni).

Dacă **INR scade sub 1,5** există risc de **tromboză** și trebuie *crescută* doza de anticoagulant sau eliminate din alimentație sursele de vitamină K (ex., varza).

Dacă **INR crește peste 5** există risc de sângerare și trebuie *redușă* doza de anticoagulant.

C. Timpul de trombină (Thrombin Time, TT)

- **Definiție:** timpul de coagulare a **plasmei** recoltate pe anticoagulant în prezența unei cantități cunoscute de **trombină** și a calciului. Testul șuntează căile intrinsecă și intrinsecă ale coagulării, **măsurând direct capacitatea trombinei de a transforma fibrinogenul în fibrină**.
- **Semnificație clinică - indicații:**
 - Evaluarea factorilor plasmatici care aparțin **căii comune: X, II, V, I**.
 - Test de identificare a prezenței în plasmă a **inhibitorilor formării și polimerizării fibrinei:**
 - produșii de degradare ai fibrinei (PDF)
 - paraproteinele
- **Valori normale: 14 - 21 sec.**
- **Modificări patologice:**
 - **TT este alungit** în:
 - deficitul *primar* de **fibrinogen:** fibrinoliza primară, hipo- și afibrinogenemii congenitale
 - deficitul *secundar* de **fibrinogen:** CID
 - prezența în plasmă a PDF
 - prezența în plasmă a **inhibitorilor trombinei:**
 - **heparina standard** (efect indirect via antitrombina III)
 - **inhibitorii direcți ai trombinei cu administrare injectabilă:** ex, argatroban

De reținut!

TT **nu** este recomandat pentru monitorizarea terapiei cu **noile anticoagulante orale directe** care sunt **inhibitorii direcți** ai factorilor **Ila** (dabigatran) și **Xa** (rivaroxaban, apixaban).
Testul **nu diferențiază** fibrinoliza primară de CID (fibrinoliză secundară).

D. Dozarea fibrinogenului

- **Definiție:** Fibrinogenul este factorul I al coagulării (F.I), fiind prezent *în cea mai mare cantitate în plasmă* și care intervine în hemostaza:
 - **primară**, prin favorizarea agregării plachetare
 - **secundară**, unde reprezintă substratul acțiunii trombinei (care transformă fibrinogenul în fibrină)
- **Semnificație clinică - indicații:**
 - Diagnosticul CID (coagulopatie de consum unde se înregistrează o *scădere a concentrației de fibrinogen*)
 - Monitorizarea hemostazei în afecțiuni caracterizate prin:
 - *concentrații scăzute de fibrinogen* care predispun la *hemoragii* în: afecțiuni hepatice cronice
 - *concentrații crescute de fibrinogen* care predispun pacientul la *tromboză*

excesivă în: IMA, neoplasme, inflamații cronice, sarcină, contraceptive orale

- Evaluarea hipofibrinogenemiilor primare sau congenitale (rare)

- **Valori normale: 200–400 mg/dL**

- **Modificări patologice:**

- **Valorile scăzute favorizează HEMORAGIA** și se întâlnesc în: hepatopatii cronice severe și CID (frecvent), hipofibrinogenemii primare
- **Valorile crescute favorizează TROMBOZA** și se întâlnesc în: inflamații cronice, neoplasme, consumul de contraceptive orale, infarct miocardic acut (fibrinogenul este și un important *reactant de fază acută*).

E. Determinarea activității individuale a factorilor coagulării

- **Indicații:**
 - în scop diagnostic, în condițiile unui aPTT sau PT prelungit
 - monitorizarea terapiei pacienților diagnosticați cu deficitul unor anumiți factori.

IV. EXPLORAREA FIBRINOLIZEI

Fibrinoliza este procesul prin care are loc degradarea/remanierarea trombului de fibrină sub acțiunea **plasminei**.

Aceasta scindează **fibrina** și **fibrinogenul** cu eliberarea în plasmă a:

- produșilor de degradare ai fibrinei (PDF)
- D-dimerilor

1. Producții de degradare a fibrinei (PDF, Fibrin Degradation Products, FDP)

- **Definiție:** produși de degradare *cu greutate moleculară mare* ai **fibrinogenului** & **fibrinei** **solubile**.
- **Valori normale:** < 10 mg/L
- **Modificări patologice:**
Valori crescute (peste 40 mg/L) se întâlnesc în:

- tromboza venoasă profundă
- trombo-embolismul pulmonar
- CID
- infarct miocardic
- terapia trombolitică

2. D-dimerii (DD)

- **Definiție:** produșii de degradare cu *greutate moleculară mică* ai **fibrinei** **insolubile** (legată covalent în rețea stabilă), considerați actual cu o specificitate diagnostică superioară PDF.
- **Semnificație clinică - indicații:**
 - Test screening pentru **tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare și trombo-embolismul pulmonar** unde are **valoare predictivă negativă** – adică, obținerea unui rezultat negativ la pacienții

suspecți de aceste afecțiuni exclude prezența lor într-un procent de >90% din cazuri

- Test screening pentru **CID (fibrinoliză secundară)** unde creșterea D-dimerilor reprezintă **markerul activării fibrinolizei**
- Test util în **monitorizarea gradului de liză a cheagului în cursul terapiei trombolitice** (ex., în boala coronariană)
- Test util pentru diagnosticul **trombofiliei subclinice** la pacientele cu infertilitate primară sau secundară.

- **Valori normale: < 500 µg/L**

- **Modificări patologice:**

Valori crescute se întâlnesc în:

- sarcină, tratamentul cu estrogeni
- postoperator
- afecțiuni cardiovasculare: fibrilație atrială cronică, insuficiență cardiacă, disecție de aortă
- cancere (ex., neoplasm mamar)

- infecții, inflamații
- arsuri
- persoane vârstnice

Observație!

Trombofiliile (sdr. de hipercoagulabilitate) reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin **risc crescut de tromboze recurente** ca urmare a existenței factorilor de risc ereditari sau dobândiți. Diagnosticul lor presupune efectuarea de teste speciale, după cum urmează:

- dozarea factorilor anticoagulanți solubili: proteina S, C și antitrombina III
- teste genetice pentru evidențierea mutațiilor genei F.V (factorul V Leiden) și II
- evidențierea prezenței anticorpilor antifosfolipidici (anticardioplină și anticoagulanți lupici)

De reținut!

Testul D-dimerilor **nu** detectează PDF (absența legăturilor covalente) și este negativ când doar aceștia sunt prezenți în circulație, ex. în fibrinoliza primară.

V. MODIFICĂRILE TESTELOR SCREENING ÎN ALTERĂRILE HEMOSTAZEI

Testele screening utilizate curent în diagnosticul de laborator al alterărilor hemostazei sunt prezentate în Tab. 17.1, urmate de cele mai frecvente modificări ale acestora.

Tabelul 17.1. Testele screening de hemostază.

Test	Explorează
<ul style="list-style-type: none"> • Nr. de trombocite • TS 	<ul style="list-style-type: none"> • Timpul plachetar • Timpul vasculo-plachetar
<ul style="list-style-type: none"> • aPTT • PT/INR • TT 	<ul style="list-style-type: none"> • Calea intrinsecă • Calea extrinsecă • Calea comună

După efectuarea testelor screening, pot apărea următoarele situații:

- **aPTT ↑ și PT normal**

Deficit: factori VIII, IX, XI, XII

Cauze: hemofilie A sau B, boală von Willebrand (+ TS ↑), inhibitori nespecifici ai acestor factori (ex., anticorpii antifosfolipidici în LES), tratament cu heparină standard.

- **PT ↑ și aPTT normal**

Deficit: factori VII, X, II

Cauze: hepatopatie cronică, deficit de vitamina K, tratament cu AVK.

- **PT normal și aPTT normal în prezența sângerării**

Deficit: factor XIII

Cauze: alterarea hemostazei primare, deficit izolat de factor XIII, tratament cu heparine cu GM mică.

- **CID:** nr. trombocite ↓, TS ↑, fibrinogen ↓, aPTT ↑, PT ↑, TT ↑, PDF ↑, D-dimeri ↑.

- **Fibrinoliza primară:** nr. trombocite N, TS ↑ (PDF împiedică agregarea plachetară), fibrinogen ↓, aPTT ↑, PT ↑, TT ↑, PDF ↑, D-dimeri N (absența trombilor de fibrină)

Observație!

În prezența unor doze mari de AVK se va alungi și aPTT (FIX este vitamino-K dependent), dar deoarece F.VII are cea mai scurtă durată de viață, va scădea primul și va modifica PT.

VI. MONITORIZAREA TERAPIEI ANTICOAGULANTE

A. Heparina standard (nefracționată)

- **Indicații:**
 - Profilaxia și tratamentul tromboembolismului pulmonar:
 - Profilaxia trombozei venoase profunde post-operatorii la pacienții cu intervenții chirurgicale majore sau care prezintă alți factori de risc pentru dezvoltarea bolii tromboembolice
 - Profilaxia și tratamentul emboliei pulmonare
 - Fibrilație atrială cu risc de embolizare.
- **Mecanism de acțiune:** creșterea **efectului inhibitor al antitrombinei III (ATIII)** asupra **trombinei (F.IIa)** și **F.Xa** (precum și **F.IXa, XIa și XIIa**).
- **Monitorizare:**
 - **aPTT**
 - Ținta terapeutică: alungirea aPTT de 1,5-2,5 ori
 - **Numărătoarea trombocitelor**
 - Zilnic, pentru detectarea trombocitopeniei induse de heparină (TIH)
 - În caz de scădere a numărului de trombocite cu 30-50% se suspectează diagnosticul de TIH, se oprește heparinoterapia (antidotul este sulfatul de protamină) și se va utiliza pentru anticoagulare în continuare un inhibitor direct al trombinei (injectabil sau oral).
 - **Evitarea consumului concomitent de aspirină sau alte AINS.** Aspirina inhibă ireversibil funcția plachetară. Studii recente demonstrează că aspirina crește riscul de sângerare la pacienți care urmează terapie cu heparină.

B. Heparinele fracționate sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM):

enoxaparina (*Clexane*), nadroparina (*Fraxiparina*), dalteparina, reviparina, tinzaparina și un compus înrudit structural, fondaparina (*Arixtra*)

- **Indicații:** profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos (administrare subcutanată)

- **Mecanism de acțiune:** HGMM determină creșterea **efectului inhibitor al antitrombinei III** asupra **F.Xa - inhibiția factorului Xa**
- **Monitorizare:** determinarea activității **F.Xa (aPTT nu se alungește)**
 - nu este necesară la pacienții fără complicații
 - este necesară la copii, obezi, subnutriți, în caz de nefropatie, tratament îndelungat, sarcină, în caz de sângerare sau tromboză.

C. Inhibitorii direcți INJECTABILI ai trombinei: argatroban și lepirudina

- **Indicații:** înlocuitori ai heparinei în caz de TIH suspectată sau confirmată
- **Monitorizare:** aPTT țintă: alungirea de 1,5 - 3 ori.

D. Antivitaminele K: warfarină, acenocumarol

- **Indicații:**
 - Tratamentul trombozei arteriale sau venoase pentru prevenirea emboliei
 - Profilaxia bolii tromboembolice în fibrilație atrială, valve cardiace mecanice, trombofilie și intervenții chirurgicale cu risc tromboembolic crescut.
- **Mecanism de acțiune:**
 - Inhibarea activării (dependente de vitamina K) a factorilor **II, VII, IX, și X**
 - Necesită 2-7 zile până la atingerea nivelului terapeutic.
- **Monitorizare: INR țintă:**
 - 2,0–3,0 pentru pacienții cu: fibrilație atrială, embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă
 - 2,5–3,5 pentru pacienții cu: proteze valvulare sau embolie sistemică recurentă.

E. Noile anticoagulante ORALE directe:

(NOAC - Novel Oral Anticoagulants sau DOAC - Direct Oral Anticoagulants) sunt:

- **inhibitori direcți ORALI ai trombinei (F.IIa)** - dabigatran (*Pradaxa*) și
- **inhibitori direcți ORALI ai F.Xa ('xabani')**- rivaroxaban (*Xarelto*), apixaban (*Eliquis*), edoxaban (*Savaysa*).

- **Indicații:** NOAC sunt considerate actual superioare (și utilizate prioritar) față de anticoagulantele orale indirecte (tip AVK) în:
 - Profilaxia și tratamentul tromboemboliei venoase în chirurgia ortopedică
 - Profilaxia și tratamentul AVC și al emboliei sistemice în fibrilația atrială non-valvulară.

- **Monitorizare:** indisponibilă deocamdată de rutină (dezavantaj!).

Observație!

Recent a fost aprobată medicația antidot (indisponibilă anterior pentru NOAC - un alt dezavantaj major al terapiei dat fiind riscul hemoragiilor spontane!) pentru dabigatran - Idarucizumab (*Praxbind*) și pentru 'xabani' - Andexanet alfa (*Andexxa*).

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care este testul utilizat pentru monitorizarea tratamentului cu anticoagulante orale de tip antivitamine K?**

- A. INR
- B. aPTT
- C. TS
- D. TT
- E. Numărătoarea de trombocite

***2. Care este testul utilizat pentru monitorizarea tratamentului cu heparină standard?**

- A. Timpul de sângerare
- B. Timpul de protrombină
- C. Timpul de trombină
- D. Timpul de tromboplastină parțială activat
- E. Numărul de trombocite

***3. Care este testul screening pentru evaluarea globală a hemostazei primare?**

- A. Timpul de sângerare
- B. Timpul de protrombină
- C. aPTT
- D. Timpul de trombină
- E. Dozarea fibrinogenului

***4. Care test explorează calea intrinsecă a coagulării?**

- A. Timpul de sângerare
- B. Timpul de trombină
- C. INR
- D. aPTT
- E. Toate cele mai de sus

***5. Testul D-dimerilor este folosit în diagnosticul de excludere al:**

- A. Trombozei venoase profunde
- B. Fibrilației atriale
- C. Terapiei cu estrogeni
- D. Prezenței substanțelor anticoagulante în lupus
- E. Carenței de vitamină K

***6. Numărătoarea trombocitelor la pacienții tratați cu heparină standard poate identifica:**

- A. Tromboembolismul pulmonar
- B. Trombocitopenia indusă medicamentos
- C. Tromboza venoasă profundă a membrilor inferioare
- D. CID
- E. Niciuna dintre acestea

7. Care din următoarele pot fi cauza unui aPTT alungit și a unui timp de protrombină normal?

- A. Tratamentul cu heparină standard
- B. Tratamentul cu heparină fracționată
- C. Avitainoza K
- D. Tratamentul cu anticoagulante orale
- E. Hemofilia

8. Care dintre următoarele afirmații despre INR sunt adevărate?

- A. Dacă scade sub 1,5 există risc de hemoragie
- B. Dacă crește peste 5 există risc de tromboză
- C. Reprezintă exprimarea standardizată a timpului de protrombină
- D. Permite stabilirea dozei optime de heparină standard
- E. Pentru o monitorizare corectă a tratamentului se determină minimum odată pe lună

9. Care dintre următoarele teste explorează hemostaza primară?

- A. Numărul de trombocite
- B. Timpul de sângerare
- C. Timpul de coagulare
- D. aPTT
- E. Timpul de trombină

10. Care dintre următoarele definesc boala von Willebrand?

- A. Alungirea timpului de protrombină
- B. Creșterea D-dimerilor
- C. Scăderea numărului de trombocite
- D. Alungirea timpului de sângerare
- E. Alungirea aPTT

STUDIU DE CAZ

1. Un băiețel în vârstă de 3 ani este adus la spital datorită unei tumefacții prezente la nivelul cotului stâng apărută în urmă cu o zi după ce s-a lovit de un perete în timp ce alerga. Mobilitatea cotului s-a redus progresiv până la prevenirea extensiei complete a brațului. Copilul nu prezintă alte leziuni.

Testele de hemostază:

Nr. Trombocite = 350.000 /mm³
TS = 5 min.
PT = 13 sec.
aPTT = 75 sec.

Ce diagnostic suspionați?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

2. O pacientă în vârstă de 70 de ani este transferată de urgență în secția de terapie intensivă pentru stare generală alterată, febră (40°C), frison, epistaxis și hematurie. Pacienta prezintă o sondă vezicală, fiind imobilizată la pat în urma unei fracturi de bazin. Examenul obiectiv evidențiază prezența peteșilor și a purperei la nivelul toracelui și a membrilor. Se recoltează sânge pentru teste de hemostază. La locul venopuncției sângerarea este prelungită.

Teste de hemostază:

Nr. Trombocite = 84.000 /mm³
TS = 13 min.
PT = 17 sec.
aPTT = 50 sec.

Ce diagnostic suspionați?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

18. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ESOFAGULUI, STOMACULUI, INTESTINULUI ȘI ALE PANCREASULUI EXOCRIN

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze investigațiile paraclinice în afecțiunile esofagiene, gastrice și intestinale
2. Solicite și interpreteze testele de identificare și monitorizare a tratamentului infecției cu *Helicobacter pylori*
3. Solicite și interpreteze testele de explorare a sindroamelor de malabsorbție
4. Solicite investigațiile recomandate pentru depistarea precoce a cancerului colo-rectal
5. Solicite și interpreteze testele enzimaticice și secretorii pancreatice ce identifică insuficiența pancreatică exocrină

I. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ESOFAGULUI

Indicații:

Se efectuează la pacienții care prezintă:

- **pirozis** (senzația de arsură retrosternală) sau durere retrosternală
- **regurgitații acide**
- **disfagie** (degluțiție dificilă)
- **odinofagie** (degluțiție dureroasă)

Explorarea afecțiunilor esofagului cuprinde:

- Esofagoscopia
- Examenul radiologic baritat
- Teste speciale: pH-metria și manometria esofagiană

- Disfagie
- Odinofagie
- Scădere în greutate
- Anemie
- Hemoragie digestivă superioară
- Istoric familial de cancer de tract digestiv superior

Observație!

La pacienții tineri și fără semne de alarmă, nu se începe cu explorarea endoscopică, ci *de primă intenție rămâne proba terapeutică* cu inhibitorii de pompă de protoni (IPP).

A. Esofagoscopia

• Valoare clinică:

- permite **vizualizarea directă** a leziunilor esofagiene din:
 - *esofagita de reflux*: mucoasă friabilă, prezența unor eroziuni sau ulceratii și stadializarea acesteia în 4 grade severitate progresivă (de la A → D, potrivit clasificării Los Angeles)
 - *stenozele esofagiene benigne* (cicatriceale) sau *maligne* (carcinom)
 - *varicele esofagiene*
 - *acalazie*
- permite prelevarea de **biopsii**, obligatorii pentru diagnosticul **esofagului Barrett** și a **cancerului esofagian!**

• Indicații:

Semnele de alarmă în caz de reflux gastro-esofagian care impun examinare

endoscopică (pentru excluderea unui posibil cancer esofagian!) sunt:

B. Examenul RADIOLOGIC BARITAT

• Valoare clinică:

- oferă date despre *conturul esofagului și raporturile cu mediastinul*
- permite aprecieri în legătură cu *rapiditatea și calitatea tranzitului esofagian* în:
 - *acalazie*
 - *spasme esofagiene*
 - *stenoze esofagiene*
- este util în diagnosticul **herniei hiatale** dacă examenul se efectuează în *poziție Trendelenburg* (decubit dorsal și capul în poziție declivă)

Observație!

Examenul radiologic baritat al tuturor segmentelor tubului digestiv a fost practic înlocuit actual cu **endoscopia digestivă superioară (eso-gastro-duodenoscopia)**. Cu toate acestea, el rămâne principala modalitate de explorare a aparatului digestiv în spitalele care nu dețin echipamentul necesar endoscopiei.

C. Teste SPECIALE

Investigațiile speciale sunt actual rar folosite și doar în serviciile de specialitate pentru cazuri selecționate.

1. pH-metria ESOFAGIANĂ

- **Principiu:** se monitorizează pH-ul esofagian (la 5 cm deasupra sfîcterului esofagian inferior) timp pe 24 ore cu ajutorul unui monitor portabil
- **Valoare clinică:**
 - a fost considerat *standardul de aur* în diagnosticul **refluxului gastro-esofagian**:
 - scăderea pH-ului < 4 este un indicator de **reflux acid**
 - creșterea pH-ului > 8 este un indicator de **reflux biliar**
- **Indicații:**

Deși pH-metria este **testul cel mai sensibil** pentru depistarea **refluxului gastro-esofagian (RGE)**, ea este indicată anumitor cazuri:

 - pacienți cu **simptome tipice de RGE care nu au răspuns la tratamentul** cu IPP
 - pacienți cu **simptome atipice de RGE** (tuse cronică, astm bronșic)
 - pacienții **postchirurgie anti-reflux**

2. Manometria ESOFAGIANĂ

- **Principiu:** se măsoară direct, cu ajutorul unui manometru, presiunea esofagiană în repaus și în timpul deglutiției

- **Valori normale:**
 - *presiunea de repaus:* între +2 și -2 cmH₂O
 - *presiunea în timpul deglutiției:* între +40 și +80 cmH₂O
- **Valoare clinică:**
 - permite identificarea *tulburărilor motorii esofagiene* responsabile de unele dintre simptomele sindromului dispeptic
 - a fost considerată *standardul de aur* în diagnosticul **acalaziei**, maladie care se caracterizează prin:
 - hipertonia sfîcterului esofagian inferior în repaus
 - absența undelor peristaltice la nivelul esofagului inferior
 - relaxare incompletă a sfîcterului esofagian inferior în timpul deglutiției
- **Indicații:**
 - pacienți cu suspiciunea de tulburare motorie esofagiană (acalazie, spasm difuz)
 - indicațiile de intervenție chirurgicală anti-reflux

De reținut!

În boala de RGE manometria **nu se recomandă de rutină**, ci este rezervată cazurilor care **nu răspund la terapia empirică** cu IPP și au aspect normal la endoscopia digestivă superioară.

II. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR STOMACULUI ȘI DUODENULUI

- **Indicații:** Se efectuează la pacienții care prezintă:
 - dispepsie organică sau funcțională (**dureri epigastrice/pirozis, grețuri, vărsături, plenitudine postprandială, balonare sau disconfort**)
 - hemoragie digestivă superioară
 - scădere ponderală
- **Explorarea afecțiunilor stomacului și duodenului cuprinde:**
 - **Gastroscopia**
 - **Examenul radiologic baritat**
 - **Identificarea infecției cu Helicobacter pylori**
 - **Determinarea hemoragiilor oculte în scaun** – în cazul suspiciunii de hemoragie digestivă superioară
 - **Determinarea gastrinemiei** – în suspiciunea de sindrom Zollinger-Ellison (gastrinom pancreatic)

A. GASTROSCOPIA

- **Valoare clinică:**
 - este **principala investigație** utilizată actual în **diagnosticul și evaluarea afecțiunilor stomacului și duodenului**

- permite simultan **biopsia de mucoasă gastrică**

- **Indicații:**

- gastritele acute și cronice
- ulcerale gastro-duodenale
- hemoragia digestivă superioară
- sindromul de stomac operat (la 10 ani după operație)
- sindromul anemic de etiologie neprecizată
- anemia Biermer (periodic la 6-12 luni)

- **Prelevarea unei biopsii de mucoasă gastrică este obligatorie** pentru:

- **excluderea caracterului malign al leziunilor în ulcerul gastric unde diagnosticul anatomo-patologic este obligatoriu** spre deosebire de ulcerul duodenal unde biopsia și histodiagnosticul nu se impun de rutină !
- detectarea **leziunilor displazice**
- evidențierea **infecției cu H. pylori**

- **Caracteristicile ulcerului gastric la endoscopie:**

- defect de substanță la nivelul mucoasei cu diametrul **> 5 mm**, acoperit cu fibrină
- leziunile cu diametrul **< 5 mm** sunt definite ca și **eroziuni dar pot fi încadrate ca ulcerații în condițiile confirmării interesării musculare mucoasei la examenul histo-patologic**
- ulcerul este de regulă solitar

Observație!

Ulcerale identificate la nivelul **duodenului distal** ridică suspiciunea:

- **originii ischemice a acestora**
- **bolii Crohn**
- **sdr. Zollinger- Ellison**

B. EXAMENUL RADIOLOGIC BARITAT

- **Indicații:**

Deși utilizat tot mai rar în prezent, examenul baritat poate fi utilizat ca alternativă diagnostică viabilă, atunci când endoscopia nu este disponibilă, la pacienții cu suspiciune de:

- **gastrită cu pliuri gigante** (gastrita Ménétrier)
- **ulcer gastro-duodenal**: semne directe (nișa ulceroasă) sau indirecte (ancoșe, convergența pliurilor, evacuarea accelerată din bulbul duodenal, etc.)
- **cancer gastric**: nișa malignă neomogenă, ce apare ca o leziune infiltrativă rigidă, prezența de vegetații maligne

- **stenoză pilorică**: hipotonie cu dilatare și lichid gastric abundent, evacuare gastrică încetinită

C. IDENTIFICAREA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (HP) este agentul cauzal al majorității ulcerelor gastro-duodenale, iar identificarea sa prin teste invazive sau neinvazive este un element diagnostic obligatoriu al oricărei patologii peptice.

1. Teste INVAZIVE – necesită **endoscopie** și presupune prelevarea unor **biopsii gastrice** din care infecția cu HP poate fi determinată prin:

- **testul rapid al ureazei** din proba bioptică - modificarea culorii unui indicator de pH în prezența HP care produce o cantitate mare de urează
- **examenul histopatologic** (colorații speciale)
- **realizarea de culturi** (pe medii speciale)

2. Teste NEINVAZIVE – cuprind:

a) Testele serologice pentru identificarea anticorpilor anti-HP din ser

- NU prezintă **acuratețe diagnostică** deoarece:
 - un rezultat pozitiv indică fie o infecție curentă, fie o infecție în antecedente
 - pacienții cu infecție acută în stadiu precoce pot avea nivele nedetectabile de IgG anti-HP
 - NU există nicio corelație între titrul anticorpilor IgG anti-HP și severitatea infecției cu HP
- testul NU poate fi folosit pentru **controlul eficienței tratamentului**, deoarece IgG anti-HP pot persista până la 3 ani după infecție

b) Dozarea antigenului HP fecal

- are o acuratețe de peste 90% pentru **diagnosticul pozitiv al infecției** și pentru **monitorizarea tratamentului** (confirmă eradicarea infecției sau persistența acesteia după tratament)
- absența antigenului HP fecal NU exclude însă infecția cu HP

c) Testul respirator cu UREE

- utilizează izotopul radioactiv C^{14} cu ajutorul căruia se marchează o mostră de uree care va fi înghițită de pacient

- HP secretă urează cu generarea de $^{14}CO_2$ care se absoarbe și poate fi dozat în aerul expirat
- este considerat **standardul de aur** pentru identificarea infecției cu HP

III. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR INTESTINULUI SUBȚIRE

- **Indicații:** Se efectuează la pacienții care prezintă:
 - **sindrom coprologic:** diaree de fermentație sau de putrefacție, acută sau cronică
 - **sindrom de malabsorbție:** sindrom dispeptic gazos (balonări, eructații, flatulență), crampe abdominale, diaree cronică ± steatoree, modificări ale foamei și apetitului, scădere ponderală
 - **sindrom carențial:** deficit de fier, vitamine (B_{12} și acid folic, vitamine liposolubile A, D, K), deficit hidric și mineral (calciu, magneziu, potasiu), scădere ponderală (moderată până la emaciere)

Cauzele **sindromului de malabsorbție** sunt:

- **Afecțiuni DIGESTIVE** însoțite de malabsorbție:
 - Prin alterarea *digestiei intraluminale*:
 - insuficiență pancreatică
 - deficit de săruri biliare în intestin
 - Prin alterarea *absorbției intestinale*:
 - afecțiuni *primare* ale mucoasei intestinale (ex., intoleranța ereditară la lactoză, enteropatia glutenică, etc.)
 - afectarea *secundară* a mucoasei intestinale în bolile intestinale inflamatorii cronice (ex., boala Crohn sau ileita regională)
- **Afecțiuni ENDOCRINE și METABOLICE** însoțite de malabsorbție:
 - diabet zaharat
 - hipertiroidism
 - insuficiența corticosuprarenaliană

Explorarea afecțiunilor intestinului subțire și al sindromului de malabsorbție cuprinde:

A. Teste statice:

- contribuie la **diagnosticul etiologic** al sindromului de malabsorbție:
 - **Examenul coprologic**
 - Prezența sindromului inflamator (VSH, leucocitoză, PCR, etc.) – în *bolile intestinale inflamatorii*

- Determinarea Ac *anti-gliadină* și *anti-transglutaminază* – în enteropatia glutenică
- apreciază **consecințele metabolice și nutriționale** ale sindromului de malabsorbție *cronic* prin:
 - **Teste sanguine**
 - Radiografii osoase (osteoporoză, osteomalacie)

B. Teste dinamice (funcționale) – sunt teste specifice destinate diagnosticării *tipului de malabsorbție*, cel mai frecvent pentru *glucide* (testul de toleranță la lactoză, testul cu D-xiloză) și respectiv, *lipide* (testul respirației cu trioleină sau acid oleic marcate radioactiv) și se efectuează doar în clinicile de specialitate.

C. Tranzitul baritat intestinal – explorează motilitatea intestinală

D. Teste care explorează proliferarea bacteriană intestinală

E. Biopsia de mucoasă intestinală:

- se obține prin endoscopia tubului digestiv superior (duodenoscopia, enteroscopia)
- este **obligatorie** pentru **diagnosticul de certitudine** al etiologiei sindromului de malabsorbție !

F. Endoscopia virtuală computerizată (enterocapsula) – test util dar costisitor (de aceea, rar utilizat în practică) pentru:

- *diagnosticul* hemoragiilor gastro-intestinale de cauză neelucidată !

A. TESTELE STATICE**1. Examenul COPROLOGIC**

a) Examenul MACROSCOPIC – identifică:

- modificările de aspect, culoare, miros
- prezența elementelor patologice: mucus, puroi, sânge, resturi alimentare nedigerate (lienterie), paraziți intestinali

b) Examenul MICROSCOPIC – evidențiază:

- **Fibre musculare (creatoree):**
 - prezența în cantitate mare a **fibrelor musculare nedigerate** se numește **creatoree** și semnifică:
 - insuficiența pancreatică sau
 - tranzit intestinal accelerat
- **Grăsimi (steatoree):**
 - sunt prezente în cantități reduse sau sunt absente în scaunul normal (2-6 g/zi la un aport lipidic de 100 g)
 - apar în scaun sub formă de *grăsimi neutre* (colorate roșu-portocaliu cu reactivul Sudan III) sau sub formă de *acizi grași* (colorate albastru închis cu albastru de Nil)
 - **creșterea cantității de grăsimi în scaun > 7 g/zi** se numește **steatoree** și care apare în:
 - *afecțiuni hepatice* (scăderea sintezei sărurilor biliare)
 - *icter mecanic* (absența sărurilor biliare în intestin)
 - *afecțiuni pancreatice* (scăderea secreției lipazei pancreatice)
 - *afecțiuni intestinale* (scăderea absorbției lipidelor secundar: proliferării bacteriene crescute, rezecțiilor intestinale, lezării mucoasei intestinale, etc.)
- **Amidon:**
 - se evidențiază cu soluția Lugol (amidonul nedigerat apare colorat în albastru, iar cel parțial digerat în violet negricios)
 - există în cantități foarte mici în scaunul normal
 - cantități crescute de amidon nedigerat indică insuficiența pancreatică
- **Celuloză:**
 - se întâlnește în scaun sub formă *digestibilă* (complet digerat în colon) și *nedigestibilă* (care scapă acțiunii florei microbiene)
 - prezența celulozei digestibile în scaun semnifică un deficit de masticatie sau tranzit intestinal accelerat
- **Elemente celulare:**
 - *hematii*: digerate (în caz de hemoragie digestivă superioară) sau nedigerate (în caz de hematochezie)
 - *leucocite*: semnifică procese inflamatorii intestinale și reprezintă indicație pentru efectuarea coproculturii

- *ouă de paraziți*: reprezintă indicație pentru efectuarea examenului parazitologic (corect, sunt obligatorii 3 probe recoltate la interval de 2-3 zile)

c) Examenul CHIMIC – cuprinde:

- **Determinarea pH-ului:**
 - se efectuează cu hârtie de turnesol și este în mod normal *neutru* sau *ușor alcalin*
 - reacția acidă este dată de predominanța proceselor de *fermentație*
 - iar reacția alcalină caracterizează scaunele de *putrefacție*
- **Determinarea HEMORAGIILOR OCULTE**
 - **Testul Hemocult** (metoda colorimetrică)
 - este **testul screening de depistare a subiecților cu indicație de colonoscopie**; se recomandă **efectuarea sa anuală la persoanele peste 45-50 ani**
 - are la bază o reacție de culoare determinată de proprietatea hemoglobinei de a descompune apa oxigenată
 - necesită o pregătire prealabilă a pacientului cu 2-3 zile înainte de determinare:
 - pacientul este supus unui „*regim alb*”, fără carne roșie (conține mioglobină) și vegetale (conțin clorofilă)
 - pacientul trebuie să evite consumul de aspirină/AINS, suplimente cu fier sau vitamina C (rezultate fals pozitive)
 - testul NU se efectuează în perioada menstruală și la pacienții cu sângerări active cauzate de hemoroizi
 - **Testul Hemocult IMUNO** (metoda imunocromatografică):
 - are la bază identificarea hemoglobinei (Hb) prin utilizarea de *Ac anti-Hb*
 - pacientul NU trebuie supus unui „*regim alb*”

2. Testele SANGUINE

- **Hemoleucograma** – evidențiază **anemia** care poate fi **microcitară** sau **macrocitară**

- dacă anemia este microcitară se determină *feritina serică*, *sideremia*, *transferinemia* și *saturația transferinei* pentru diagnosticul **anemiei feriprive**
- dacă anemia este macrocitară se determină *nivelul seric al vitaminei B₁₂* și *al acidului folic* pentru diagnosticul **anemiei megaloblastice**
- **Ionograma plasmatică** – indică o scădere a electroliților sanguini în afecțiunile intestinale asociate cu *boală diareică cronică*, cum ar fi:
 - *hipocalcemia*: asociată cu creșterea FAL sugerează prezența osteomalaciei pe fondul carenței de vitamină D
 - *hipomagnezemia*
 - *hipopotasemia*
- **Determinarea proteinelor plasmatiche** – constituie un indicator al stării de nutriție:
 - *hipoproteinemia* și *hipoalbuminemia* apar în stadiile avansate ale oricărui sindrom de malabsorbție
- **Testele de coagulare** – *alungirea timpului de protrombină* (PT) indică carența de vitamină K din malabsorbția de lipide
- **Profilul lipidic** – evidențiază *hipolipidemia* și *hipocolesterolemia* din malabsorbția de lipide

B. TESTELE DINAMICE (FUNCȚIONALE)

Dintre testele dinamice, unul dintre cele mai utilizate în diagnosticul malabsorbției de glucide este:

1. Testul de toleranță la LACTOZĂ

- **Principiu:**
 - se determină glicemia "a jeun" și apoi se administrează *per os* 50 g lactoză în 400 ml apă și un pachet de sulfat de bariu
 - se determină glicemia la 60 și 120 min
 - se efectuează o radiografie abdominală la 60 de minute
- **Testul este pozitiv pentru intoleranța la lactoză dacă apar 3 tipuri de manifestări:**
 - **clinice:** diaree (scaune hiperacide), colici abdominale, flatulență, borborisme (la câteva zeci de minute după administrare)
 - **biologice:** absența creșterii glicemiei cu mai mult de 25% din valoarea "a jeun" (curbă glicemică plată)
 - **radiologice:** diluția masei baritate (prin hipersecreție), aeroenterie cu distensia

anselor intestinale și un tranzit intestinal foarte accelerat (bariul ajunge în colon la 60 de minute de la administrare)

C. TRANZITUL INTESTINAL BARITAT

- **Valoare clinică:**
 - evaluează **indirect motilitatea intestinului subțire** prin urmărirea parcursului substanței de contrast
 - permite decelarea unei eventuale **leziuni a peretelui** jejunului sau ileonului, respectiv a unei **obstrucții** prin *proces inflamator* sau *proliferativ*

D. TESTE CARE EXPLOREAZĂ PROLIFERAREA BACTERIANĂ INTESTINALĂ

1. Testul respirației hidrogenului

- **Principiu:**
 - se administrează *per os* 50 g de **lactuloză** care va fi degradată de bacterii, cu eliberare de hidrogen
 - **creșterea precoce a hidrogenului în aerul expirat** indică:
 - degradarea rapidă a lactulozei de către bacterii în intestinul subțire *sau*
 - tranzit intestinal accelerat la nivelul colonului

2. Testul respirației cu AC. GLICOCOLIC marcat radioactiv cu C¹⁴

- **Principiu:**
 - se administrează *per os* săruri biliare marcate radioactiv
 - bacteriile acționează asupra **sărurilor biliare** și eliberează glicină radioactivă
 - glicina radioactivă va fi metabolizată, generând ¹⁴CO₂ care va fi eliminat prin respirație
 - creșterea precoce a radioactivității respirației indică:
 - proliferare bacteriană crescută la nivelul intestinului subțire *sau*
 - tranzit accelerat la nivelul colonului

Observații!

În ultimul deceniu, o atenție deosebită a fost acordată studiilor microbiomului uman (totalitatea microorganismelor ce populează sistemul digestiv: bacterii intestinale saprofite și patogene, fungi, virusuri) care sub aspect numeric sunt de 10 ori mai abundente față de celulele organismului uman iar sub aspect funcțional, dețin un rol central în modularea proceselor metabolice, nutriționale, inflamatorii și imune (iar mai recent și a celor psihice).

Colonizarea tractului gastro-intestinal (steril la naștere) al n.n. depinde de: modul nașterii (natural sau cezariană), tipul alimentației (la sân sau preparate de lapte), vârsta gestațională, condiții de mediu precum și factori genetici. Microbiomul intestinal este considerat actual ca fiind specific fiecărui individ (similar amprentelor), stabil pe durata vieții și cu o mare capacitate de autoregenerare (a acelorași populații microbiene) după episoade de agresiune (ex., antibioterapie intempestiv).

Evaluarea *in vitro* a modificărilor cantitative și calitative ale microbiomului este posibilă astăzi prin studii de genetică moleculară (costisitoare și utilizate deocamdată doar în scop de cercetare) și a condus la identificarea de asocieri între aceste modificări și numeroase patologii cronice. Astfel, în bolile intestinale inflamatorii cronice - boala Crohn și colita

ulcerativă, este raportată o reducere a numărului și diversității bacteriilor intestinale comensale. Mai mult, activarea excesivă a limfocitelor Th2, responsabilă de prevalența crescută a terenului atopic și a alergiilor la copil, este favorizată de disbioza intestinală. În ultimii ani, dismicrobismul intestinal este studiat în legătură cu predispoziția față de alte maladii ale secolului, obezitatea, boala Alzheimer și nu în ultimul rând, depresia.

Transplantul de materii fecale sau bacterioterapie este procesul prin care bacteriile fecale sunt transplantate de la un individ sănătos la un alt individ în vederea refacerii microflorei din colon (introducerea de flora bacteriană saprofită 'sănătoasă' prin instilare de materii fecale prin clismă sau mai frecvent, prin administrarea de capsule pe cale orală). Transplantul de materii fecale este folosit actual cu rezultate bune în tratamentul colitei cu *Clostridium difficile*. În ultimii ani, intervenția a fost testată și în alte afecțiuni digestive (enterocolita, constipația, sindromul de colon iritabil) dar și extradigestive (boala Parkinson și scleroza multiplă).

IV. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR INTESTINULUI GROS

Indicații: Se efectuează la pacienții care prezintă:

- dureri abdominale
- tulburări de tranzit (constipație, diaree)
- hemoragii oculte
- hematochezie (prezența sângelui proaspăt, roșu în materiile fecale)

Explorarea afecțiunilor intestinului gros cuprinde:

1. Radiografia abdominală simplă
2. Colonoscopia
3. Irigoscopia

1. Radiografia abdominală simplă

• **Evidențiază:**

- *aerocolia*: prezența excesivă a aerului în colon
- *nivelele hidroaerice*: ocluzia intestinală
- *corpi străini radioopaci*: obiecte înghițite (în pediatrie) sau introduse intrarectal
- *interpoziția colonului între ficat și diafragm* (sindromul *Chilaiditi*)

2. Colonoscopia

- Poate fi:
 - *completă*: până la valva ileo-cecală, vizualizează întregul colon cu ajutorul colonoscopului

- *rectosigmoidoscopie*: limitată la vizualizarea rectului și sigmoidului cu ajutorul sigmoidoscopului flexibil

• **Valoare clinică:**

- are deopotrivă un scop **diagnostic**, dar și **terapeutic** deoarece permite efectuarea: biopsiilor, polipectomiei, hemostazei leziunilor sângerânde, dilatației stenozelor, inserției de stenturi în obstrucțiile critice cu ocluzie intestinală, etc.
- este **standardul de aur** în **diagnosticul precoce a cancerul de colon** la subiecții cu **hemoragii oculte depistate prin testul Hemocult**.

3. Irigoscopia (clisma baritată)

• **Principiu:**

- se execută prin opacifierea colonului cu pastă baritată care se introduce prin rect, cu prudență
- se urmărește sub un ecran radiologic progresia substanței radioopace și se obțin multiple imagini în diverse incidente

• **Valoare clinică:**

- poate evidenția leziuni tumorale (polipii benigni sau cancere), leziuni ulcerative și stenoze

- este o metodă mai puțin sensibilă decât colonoscopia, mai ales pentru detectarea leziunilor de dimensiuni mai mici (aproximativ un sfert dintre formațiunile tumorale cu un diametru mai mic de 1 cm nu sunt vizualizate de irigografie)
- *irigografia în dublu contrast* (insuflare cu aer după evacuarea bariului) este utilă pentru aprecierea reliefului mucoasei colonice

De reținut!

Atât colonoscopia, cât și irigosopia necesită o **pregătire prealabilă a pacientului** (regim alimentar, purgative, clisme evacuatorii) de care depinde reușita procedurii.

V. EXPLORAREA FUNCȚIEI EXOCRINE A PANCREASULUI

- Se efectuează la pacienții cu **afecțiuni pancreatice acute și cronice** și cuprinde:
 - **Determinări ale enzimelor pancreatice în sânge și urină:**
 - sunt utile pentru diagnosticul **pancreatitei acute**
 - sunt **neconcludente** în **pancreatita cronică** în afara perioadelor de acutizare
 - trebuie **asociate** cu tehnici imagistice (ecografia, tomografia computerizată, rezonanță magnetică) care evidențiază direct, neinvaziv și rapid gradul distrucției organului
 - **Teste secretorii** – evaluează rezerva funcțională a pancreasului la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină
 - **Examenul coprologic** – investigație utilă pentru identificarea insuficienței pancreatice la pacienții cu pancreatită cronică

A. DETERMINĂRI ENZIMATICE ÎN AFECȚIUNILE PANCREATICE

1. Amilazemia

- **Valori normale** = 30 – 220 U/L
- **Creșterea valorilor** – apare în:
 - **Boli pancreatice:** pancreatite acute sau pusee de acutizare ale celor cronice:
 - creșterile sunt *importante* (de 5 – 12 ori VN), *precoce* (în primele 24 ore), dar *tranzitorii*, revenind la normal după 3 zile
 - nivelul amilazemiei NU este paralel cu severitatea pancreatitei, dar persistența creșterii ei denotă un proces activ

- **Boli extrapancreatice:**

- afecțiunile glandelor salivare (parotidite, calculi salivari)
- afecțiunile tubului digestiv (ulcer perforat cu peritonită, ocluzia intestinală, infarctul mezenteric, toate afecțiunile biliare)

- **Scăderea valorilor** – apare în:

- insuficiența pancreatică
- afecțiuni hepatice grave

2. Amilazuria

- **Valori normale** (24 h) = 6,5 – 48 U/h
- **Valori crescute:**
 - în pancreatita acută creșterile sunt *tardive* (după ce amilazemia revine la normal), *persistente* (7 – 10 zile) și se datorează unui defect renal tranzitor care împiedică reabsorbția tubulară a amilazei

3. Lipaza serică

- **Valori normale** = 10 - 160 U/l (diferă în funcție de metoda de determinare)
- **Valorile crescute:**
 - se instalează *mai lent* decât cele ale amilazei, dar *persistența lor* este mai mare (între zilele 3 – 8 de boală)
 - au specificitate *mai mare* pentru pancreas comparativ cu amilaza serică
- **Valoare clinică:**
 - **pozitivarea concomitentă a lipazei și amilazei serice crește acuratețea diagnostică în pancreatita acută și exclude originea salivară a amilazei**

B. TESTE SECRETORII PANCREATICE

1. Testul elastazei fecale

- **Principiu:**
 - elastaza-1 (E1) este o enzimă pancreatică stabilă care străbate intestinul subțire fără a fi degradată, concentrându-se de 5-6 ori în materiile fecale
- **Valori normale:** > 200 μg/g materii fecale
- **Valori scăzute:**
 - secreția de elastază este redusă în insuficiența pancreatică, rezultând o scădere a concentrației sale în materiile fecale:
 - 100-200 μg/g materii fecale în formele ușoare-moderate
 - < 100 μg/g mat. fecale în f. severe
- **Valoare clinică:**
 - depistarea **precoce** a **insuficienței pancreatice exocrine** mai ales la copiii cu **fibroza chistică** (confirmarea dg.)

C. EXAMENUL COPROLOGIC

1. Examenul macroscopic – evidențiază:

- scaune abundente (peste 300 g), moi, lutoase, de culoare galben-deschis, lucioase, cu aspect unsuros și miros rânced (steatoree)
- prezența resturilor alimentare nedigerate = *lienterie*

2. Examenul microscopic – evidențiază:

- picături de grăsimi neutre (colorație Sudan III)
- fibre musculare nedigerate (createe)
- reacția alcalină a scaunului

3. Proba de digestie pentru grăsimi

- se administrează timp de 3 zile un regim cu 100-130 g lipide /zi
- se determină conținutul în grăsimi al materiilor fecale, normal sub 2-6 g/zi
- când cantitatea de grăsimi fecale depășește **7 g/zi** apare steatoreea
- determinarea steatoreei NU cuantifică extinderea leziunilor pancreatice deoarece există pancreatite cronice fără steatoree

4. Dozarea azotului fecal

- malabsorbția proteică induce o creștere a azotului fecal denumită *azotoree*
- ca și steatoreea și createe, azotoreea apare doar în stadiile avansate ale insuficienței pancreatice (peste 70% din parenchim afectat)

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

1. Care dintre următoarele este adevărată despre prelevarea biopsiei de mucoasă gastrică ?

- A. Este obligatorie în ulcerul duodenal
- B. Permite detectarea leziunilor displazice
- C. Este necesară pentru confirmarea caracterului benign al ulcerului gastric
- D. Evidențiază infecția cu *Helicobacter pylori*
- E. Este indicată doar atunci când manometria esofagiană este normală

***2. Care dintre următoarele teste este utilizat pentru monitorizarea tratamentului infecției cu *Helicobacter pylori* (HP)?**

- A. Identificarea HP în biopsiile gastrice prelevate prin endoscopie
- B. Determinarea anticorpilor anti-HP din ser
- C. Determinarea antigenului HP fecal
- D. Testul respirator cu uree
- E. Testul ureazei

***3. Care dintre următoarele investigații este obligatorie pentru diagnosticul de certitudine al etiologiei sindromului de malabsorbție?**

- A. Examenul coprologic
- B. Teste care explorează proliferarea bacteriană
- C. Endoscopia virtuală computerizată
- D. Biopsia de mucoasă intestinală
- E. Determinarea hemoragiilor oculte

4. Care dintre următoarele sunt afirmații corecte despre testul Hemocult?

- A. Este pozitiv în hemoragia digestivă superioară
- B. Este un test screening de depistare a subiecților cu indicație de colonoscopie
- C. Nu necesită pregătirea prealabilă a pacientului
- D. Este indicată efectuarea o dată pe an la subiecții cu vârsta peste 45-50 de ani
- E. Este *standardul de aur* în depistarea precoce a cancerului de colon

5. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate despre amilazemie în pancreatita acută?

- A. Creșterile sunt importante și survin precoce dar tranzitor
- B. Creșterile sunt tardive, dar persistente
- C. Nivelul amilazemiei se corelează cu severitatea pancreatitei
- D. Persistența creșterii denotă un proces activ

E. Este consecința unui defect renal tranzitor ce stimulează reabsorbția tubulară a amilazei

6. Care dintre următoarele reprezintă teste care contribuie la diagnosticul etiologic al sindromului de malabsorbție?

- A. Sindromul inflamator biologic
- B. Proteinemia
- C. Hemoleucograma
- D. Examenul coprologic
- E. Determinarea anticorpilor anti-gliadină și anti-transglutaminază

7. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate despre creșterea enzimelor pancreatice serice în pancreatita acută?

- A. Are specificitate mare în cazul amilazei
- B. Pozitivarea concomitentă a amilazei și lipazei crește acuratețea diagnostică
- C. Este precoce, importantă, dar tranzitorie în cazul amilazei
- D. Este mai lentă, dar persistentă în cazul lipazei
- E. Este paralelă cu severitatea pancreatitei în cazul amilazei

8. Care dintre următoarele despre examenul radiologic baritat al esofagului sunt adevărate?

- A. Este utilă în diagnosticul herniei hiatale dacă se efectuează în poziție Trendelenburg
- B. Este standardul de aur în diagnosticul refluxului gastro-esofagian
- C. Permite vizualizarea directă a leziunilor esofagiene din esofagita de reflux
- D. Permite aprecieri în legătură cu rapiditatea tranzitului esofagian
- E. Este standardul de aur în diagnosticul acalaziei

9. Care dintre următoarele afirmații despre determinarea anticorpilor anti-*Helicobacter pylori* (anti-HP) în ser sunt adevărate?

- A. Este standardul de aur pentru identificarea infecției
- B. Un rezultat pozitiv indică fie o infecție curentă, fie în antecedente
- C. Are o acuratețe de 90% pentru diagnosticul infecției
- D. Este testul care confirmă eradicarea infecției după tratament
- E. Nu există nicio corelație între titrul anticorpilor și severitatea infecției

STUDIU DE CAZ

1. Un pacient în vârstă de 55 de ani, potator cronic, se prezintă de urgență cu dureri epigastrice intense care iradiază "în bară", greață, vărsături, stare generală profund alterată.

Exame de laborator:

Nr. Eritrocite = 4.500.000/mm³

Hb = 13 g/dL

Ht = 43%

Nr. Leucocite = 16.000/mm³

Glicemie = 200 mg/dL

Calcemie = 8 mg/dL

Amilazemie = 520 UI/L

Uree serică = 41 mg/dL

Creatinină serică = 1,2 mg/dL

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

2. Pacient în vârstă de 55 de ani se prezintă la medic pentru dureri epigastrice debutate în urmă cu 4 săptămâni și agravate progresiv. Durerea avea la început caracter de arsură și se ameliorează după ingestia de alimente, dar acum este continuă, sub formă de jenă epigastrică, și se asociază cu astenie persistentă. Pacientul este fumător de la vârsta de 25 de ani.

Exame de laborator:

Nr. Eritrocite = 3.200.000/mm³

Hb = 10,7 g/dL

Ht = 31%

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

19. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEPATO-BILIARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice studenții trebuie să:

1. Solicite testele care definesc cele 4 sindroame biomorale caracteristice afecțiunilor hepatice
2. Cunoască și interpreteze testele care definesc sindromul de hepatocitoliză și cel de coleastă în contextul afecțiunilor hepatice acute și cronice
3. Cunoască și interpreteze testele care evidențiază efectele consumului cronic de alcool asupra funcțiilor ficatului
4. Cunoască investigațiile care evaluează fibroza, steatoza și inflamația din afecțiunile hepatice cronice
5. Identifice tipurile de icter cu ajutorul testelor de laborator care definesc sindromul excreto-biliar și să interpreteze modificările acestora în contextul etiopatogenic

I. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A FICATULUI

- Explorarea funcțională a ficatului are următoarele **indicații**:
 - diagnosticul și urmărirea evoluției afecțiunilor hepatice cronice
 - prezența sindromului icteric
 - prezența tulburărilor de coagulare
 - medicație cu efect hepatocitotoxic
 - controlul anual la pacienții diabetici
 - orice boală cronică nediagnosticată
- Testele de explorare funcțională hepatică sunt teste biochimice care pot fi grupate în **4 sindroame biomorale** ce descriu afectarea hepatică din afecțiunile hepato-biliare:
 - Sindromul de hepatocitoliză
 - Sindromul excreto-biliar
 - Sindromul hepatopriv
 - Sindromul inflamator-imunologic
- **Alături de testele incluse în sindroamele biomorale hepatice se mai pot efectua teste suplimentare care cuprind:**
 - Hemoleucograma
 - Teste imunologice
 - Explorări imagistice

A. SINDROAMELE BIOUMORALE DIN AFECȚIUNILE HEPATICE

1. Sindromul de hepatocitoliză

- Explorează *lezarea/distrucția hepatocitelor (hepatocitoliza)* care este urmată de eliberarea în circulație a constituenților celulari, în principal **enzimele de hepatocitoliză** și **substanțele de depozit** (oligoelemente, vitamine).

a) Enzimele de HEPATOCITOLIZĂ

- Cresc în **toate** afecțiunile hepatobiliare acute și cronice. Valorile lor serice **NU** se corelează întotdeauna cu severitatea hepatocitolizei, fiind mai utilă urmărirea lor **în dinamică**. Principalele enzime de hepatocitoliză sunt transaminazele și LDH.

i) Transaminazele

- sunt enzime prezente atât în ficat cât și în alte țesuturi, creșterea nivelului seric având semnificația generală de *leziune celulară*. Pentru evaluarea leziunii hepatice se determină: ASAT (GOT), ALAT (GPT) și raportul ASAT/ALAT (*coeficientul de Ritis*)
- **Aspartat aminotransferaza (ASAT) sau glutamic-oxalacetic transaminaza (GOT)**
 - este localizată atât în *citoplasmă* cât și la nivelul *mitocondriilor*
 - este prezentă în cantități importante în *ficat, miocard* și în cantități mai mici în mușchiul scheletic, rinichi, splină, plămâni, creier
 - este un indicator *mai puțin specific al hepatocitolizei*

Valori normale < 38 UI/L (bărbați)
Valori normale < 32 UI/L (femei)
- **Alanin aminotransferaza (ALAT) sau glutamic-piruvic transaminaza (GPT)**
 - este localizată exclusiv în *citoplasmă*
 - este prezentă în cantități mari la nivel *hepatic*, creșterea sa fiind **specifică pentru hepatocitoliză**
 - în leziunile hepatice nivelul seric crește *mai rapid și mai mult* comparativ cu ASAT

Valori normale < 41 UI/L (bărbați)

Valori normale < 31 UI/L (femei)

Raportul ASAT/ALAT (coeficientul de Ritis) are o valoare medie de 1,3 (0,7 – 1,6).

• Valoare clinică:

- În afecțiunile hepatice: ASAT și ALAT cresc față de valorile normale după cum urmează:
 - de > 10 ori în *hepatocitoliza acută* (ex., hepatita acută virală, hepatita acută toxică, obstrucția acută a căilor biliare extrahepatice)
 - de 5-10 ori în *hepatita cronică activă* și *ciroza hepatică decompensată*
 - de 2-5 ori în *hepatita cronică persistentă*
 - creșterea ALAT este **mai mare** decât creșterea ASAT → coeficientul de Ritis < 1
- În **hepatita cronică etanolică**: creșterea ASAT este **mai mare** decât creșterea ALAT (coeficientul de Ritis > 2) exprimând *leziunea mitocondrială indusă de consumul de alcool*
- În **leziunile hepatice severe** (ex., hepatita acută toxică fulminantă): scăderea bruscă a ALAT și ASAT semnifică *severitatea extremă a hepatocitolizei* (reducerea severă a parenchimului hepatic funcțional)
- În **leziunile extrahepatice** (ex. infarct miocardic, șoc, pancreatită acută, rabdomioliză): creșterea ASAT este **mai mare** decât creșterea ALAT → coeficientul de Ritis > 2

ii) **Lactat-dehidrogenaza (LDH)**

- este o enzimă intracelulară larg distribuită în organism, fiind întâlnită cu precădere în *miocard, eritrocite, rinichi, plămâni, ficat și mușchi scheletic*. LDH prezintă 5 izoenzime, dintre care izoenzima LDH₅ este *specifică pentru ficat*.

Valori normale = 135 – 225 U/L (bărbați)

Valori normale = 135 – 215 U/L (femei)

• Valoare clinică:

- Creșteri *moderate* ale LDH se întâlnesc în hepatita virală acută, hepatita alcoolică, ciroza hepatică, afecțiuni ale căilor biliare.

b) Substanțele DE DEPOZIT

Cresc mai ales în formele **acute** de afectare hepatică, proporțional cu severitatea leziunii hepatice:

- **Creșterea sideremiei**: reflectă o hepatocitoliză intensă și apare în *hepatita acută virală sau toxică*.

Valori normale = 59-158 μg/dL la bărbați

– Valori normale = 37-145 μg/dL la femei

- **Creșterea nivelului de vitamină B₁₂ în ser**: apare în *hepatitele acute*, dar și în *ciroza hepatică decompensată și colestazele induse medicamentos*.

– Valori normale = 200-600 pg/mL

2. Sindromul excreto-biliar

Explorează alterarea *funcției de secreție și excreție a bilei* în căile biliare intra- și extrahepatice prin:

- determinarea **pigmenților biliari** în sânge/urină
- determinarea **enzimelor de colestază**

a) Determinarea pigmentilor biliari în sânge și urină

• **Bilirubina totală (BT)**

Valori normale = 0,8-1 mg/dL

- Creșterea BT între 1 și 2 mg/dL definește **subicterul**
- Creșterea BT > 2 – 2,5 mg/dL definește **icterul**

• **Bilirubina neconjugată (BN)/indirectă (BI)**

Valori normale = 0,2 -0,7 mg/dL

- Crește în condiții asociate cu:
 - hemoliză = **icter hemolitic**
 - hepatocitoliză = **icter hepatocelular**

• **Bilirubina conjugată (BC)/directă (BD)**

Valori normale = 0,1- 0,3 mg/dL

(sau < 20% din BT)

- Crește în:
 - obstrucții extrahepatice = **icter mecanic**
 - obstrucții intrahepatice asociate cu hepatocitoliză = **icter hepatocelular**

• **Identificarea pigmentilor biliari în urină**

- Se efectuează prin metode *semicantitative* cu ocazia examenului sumar de urină.
- **Urobilinogenul (Ubg)**:

- crește (urobilinogenurie) în icterul hemolitic și icterul hepatocelular
- este absent în icterul mecanic
- **Bilirubina:**
 - este absentă în icterul hemolitic
 - crește (bilirubinurie) în icterul hepatocelular și icterul mecanic

b) Enzimele de COLESTAZĂ

- Sunt enzime secretate în bilă de către hepatocite (GGT, FAL, 5'-nucleotidaza) și respectiv, de către celulele epiteliale ale căilor biliare (GGT). Creșterea nivelului seric semnifică **staza în căile biliare** care poate fi **intrahepatică** (colestaza intrahepatică) și/sau **extrahepatică** (colestaza extrahepatică). Semnificația **diagnostică crește** dacă enzimele de colestază sunt determinate **simultan** cu cele de hepatocitoliză.

i) Gama-glutamil transpeptidaza/transferaza (GGT)

- Este **indicatorul specific al colestazei**, fiind secretată de ficat și căile biliare. Secreția de GGT crește semnificativ în **consumul cronic de alcool** și este corelată cu **durata consumului și cantitatea de alcool consumată** (GGT poate fi utilizată pentru monitorizarea abstenenței de la alcool).

Valori normale < 60 UI/L (bărbați)

Valori normale < 36 UI/L (femei)

De reținut !

Pentru interpretarea **valorilor crescute ale GGT** trebuie să se ia în considerare:

- Nivelul creșterii GGT în ser
- Comportamentul creșterii GGT în raport cu fosfataza alcalină
- Comportamentul creșterii GGT în raport cu transaminazele. Raportul GGT/ASAT este util pentru compararea **nivelului colestazei cu cel al hepatocitolizei** la subiecții cu sindrom icteric unde unul sau altul dintre aceste procese predomină:
 - un raport GGT/ASAT < 1 definește **sindromul de hepatocitoliză**
 - un raport GGT/ASAT > 1 definește **sindromul de colestază**

ii) Fosfataza alcalină (FAL)

- este **indicatorul nespecific al colestazei**, fiind prezentă, sub mai multe izoforme, la nivel osos, intestinal, hepatic și placentar. În absența unei afecțiuni osoase sau a sarcinii, nivelul seric crescut al FAL reflectă, de regulă, **colestaza**. Pentru confirmarea originii hepatice a creșterii FAL se pot determina **FAL osoasă și 5'-nucleotidaza**:
 - creșterea FAL are origine osoasă dacă și FAL osoasă este crescută !
 - creșterea FAL are origine **hepatică** dacă și 5'-nucleotidaza este crescută !
- **VALORI NORMALE < 120 UI/L**

Valoare clinică:

- **Creșterile paralele ale GGT și FAL** – pot fi:
 - **ușoare** (de 2 x valoarea normală) în:
 - hepatita acută virală
 - **moderate** (de 2-10 x valoarea normală) în:
 - hepatita cronică activă (virală sau autoimună)
 - ciroza hepatică postinfecțioasă
 - **marcate** (de > 10 x valoarea normală) în:
 - obstrucția mecanică a căilor biliare extrahepatice (ex., cancerul de cap de pancreas, litiaza coledociană)
 - ciroza biliară primitivă - creșterile GGT și FAL **preced instalarea icterului!**
 - tumori hepatice primitive și metastaze hepatice
- **Creșterile marcate ale GGT comparativ cu cele ale FAL** – apar în:
 - hepatita acută alcoolică
 - ciroza alcoolică
 - colestaza indusă medicamentos (ex., anticoncepționale orale, antitiroidiene, hormoni anabolizanti)
- **Creșteri izolate ale GGT fără creșterea FAL** – apar în:
 - steatoza hepatică **alcoolică**

3. Sindromul hepatopriv

- Explorează **scăderea (în grade variabile) a funcțiilor hepatice** fiind constant întâlnit în **hepatopatiile cronice** și care se manifestă prin:
 - **Scăderea funcției hepatice de sinteză**
 - În funcție de severitatea bolii se reflectă asupra unuia sau tuturor celor trei

metabolisme intermediare (a se vedea în continuare).

- **Scăderea funcției hepatice de conjugare**
 - Se manifestă prin scăderea *colesterolului seric esterificat* sub valorile normale (< 70% din colesterolul total)
VN: raport col.esterificat/col.total = **0,7-0,8**
- **Scăderea funcției hepatice de detoxifiere**
 - **Creșterea NH_3 seric** apare în:
 - hepatitele acute fulminante
 - ciroza hepatică complicată cu hemoragie gastro-intestinală
 - prezența șunturilor porto-cave
 - Valori normale = 15-45 μ mol/L**
 - **Scăderea ureei serice** – apare în stadiile avansate ale cirozei hepatice cu insuficiență hepatică.
Valori normale = 15-45 mg/dL

De reținut!

Creșterea *amoniemiei* este principalul factor responsabil de instalarea encefalopatiei hepatice la pacienții cu ciroză decompensată.

a) Alterarea metabolismului PROTEIC

i) Colinesteraza serică (pseudocolinesteraza)

- Este o enzimă sintetizată de ficat, pancreas, inimă și substanța albă cerebrală. Se mai numește *pseudocolinesterază* și nu trebuie confundată cu *acetilcolinesteraza* (colinesteraza "adevărată"). Deși rolul biologic al colinesterazei nu este cunoscut, **valorile ei scad precoce înaintea scăderii albuminelor plasmatice în toate afectările funcției hepatice de sinteză** ex., **hepatite cronice**, metastaze hepatice, ficatul de stază din insuficiența cardiacă.

Valori normale = 4,9 - 11,9 UI/ml

ii) Proteinele plasmatic

- Cu excepția imunoglobulinelor (γ -globulinelor), toate proteinele plasmatic sunt sintetizate de ficat. Deoarece albuminele reprezintă principala fracțiune proteică, **gradul hipoalbuminemiei este un indicator al severității alterării funcției de sinteză a ficatului**. În afecțiunile hepatice cronice, scăderea

albuminelor serice se asociază cu o **creșterea a globulinelor** pe seama creșterii γ -globulinelor, cu **scăderea raportului albumine/globuline < 1**.

Valori normale:

Proteine totale = 6,7 – 8,4 g/dL

Albumine = 3,5 – 5,5 g/dL

Globuline = 2– 3,5 g/dL

Rap. albumine/globuline = 1,2 – 1,5

iii) Electroforeza (ELFO)

- Modificările ELFO definesc *disproteinemie* caracteristică *afecțiunilor hepatice cronice* și evidențiază:
 - **Alterarea funcției hepatice de sinteză:** scăderea albuminelor
 - **Prezența colestazei:**
 - creșterea α_2 -globulinelor în hepatita cronică și ciroza alcoolică
 - creșterea β -globulinelor în ciroza biliară primitivă
- **Prezența sindromului inflamator-imunologic:** creșterea γ -globulinelor în hepatita cronică și ciroza hepatică de tip *policlonal* ca răspuns la alterarea capacității de epurare a toxinelor intestinale (cu risc de endotoxinemie).

Valori normale ELFO:

Albumine = 50 – 60%

α_1 – globuline = 3 – 6%

α_2 – globuline = 7 – 10%

β – globuline = 11 – 14%

γ – globuline = 15 – 23%

iv) Timpul de protrombină (PT, t. Quick)

- Explorează funcția ficatului de sinteză a factorilor vitamino-K dependenți **II, VII, IX și X**. În acest sens, se preferă utilizarea **indicelui de protrombină (IP)** exprimat ca procent din activitatea protrombinică normală:
 - în hepatitele acute și cronice IP scade la 70-80%
 - în cirozele hepatice IP scade sub 60%.

Valori normale:

PT = 11 – 14 secunde

IP = 80-100%

v) Fibrinogenul

- **Scade în stadiile avansate ale cirozei hepatice cu insuficiență hepatică.**

Valori normale = 200 – 400 mg/dL

b) Alterarea metabolismului LIPIDIC

Ficatul deține rolul central în metabolismul lipidelor privind sinteza, excreția biliară/plasmatică și degradarea lipidelor. În acest sens, se determină nivelul seric al lipidelor (lipemia), trigliceridelor (TG) și colesterolului total (CT):

- *Lipemia, CT și TG scad în stadiile avansate ale cirozei hepatice (insuficiența hepatică)*
- *Lipemia și CT cresc în ciroza biliară primitivă și în icterul obstructiv*

Valori normale:

Lipide = 400-800 mg/dL

Colesterol total = 140-200 mg/dL

Trigliceride = 50-150 mg/dL

c) Alterarea metabolismului GLUCIDIC

Ficatul este *principalul organ responsabil de reglarea glicemiei și totodată sediul major al depozitării glicogenului (glicogenogenezei) și al sintezei de novo a glucozei (gluconeogenezei).*

- *Glicemia: este normală sau ușor crescută în hepatopatiile cronice și ciroza hepatică. În cazul hepatitelor acute fulminante cu necroză hepatocitară extinsă și în insuficiența hepatică avasată apare hipoglicemie severă.*

Valori normale: 70 – 110 mg/dL

4. Sindromul inflamator- imunologic

• **Determinarea VSH**

- *VSH crește peste 30 mm/h în hepatitele acute virale, hepatitele cronice active, ciroza hepatică decompensată.*

Valori normale: 0 – 20 mm/h

• **Electroforeza**

- *Scăderea sintezei albuminelor (markerul insuficienței hepatocelulare!) se asociază, de regulă, cu o creștere a producției γ -globulinelor (markerul hiperactivității țesutului reticulo-endotelial hepatic!). Creșterile γ - globulinelor sunt în general semnificative:*
 - până la **25-30%** în hepatitele cronice

- peste **30%** în ciroza hepatică.

• **Imunoelectroforeza**

- **Creșteri ale IgM** apar în:
 - hepatitele acute virale
 - ciroza biliară primitivă
- **Creșterile ale IgG** apar în:
 - hepatite cronice autoimune
- **Creșteri ale IgA** apar în hepatita și ciroza etanolică

Valori normale:

IgM = 50 – 250 mg/dL

IgG = 800 – 1500 mg/dL

IgA = 100 – 500 mg/dL

B. Teste SUPLIMENTARE de explorare a afecțiunilor hepatice

1. Hemoleucograma – evidențiază:

- **Anemie** (Hb < 11 g/dL) care poate fi:
 - *microcitară hipocromă* – prin hm. repetate
 - *macrocitară cu sferocite* – la pacienții cu etilism cronic
 - *megaloblastică macrocitară* – în deficitul de vit. B₁₂
 - *normocitară cu schizocite* – în hemoliza prin hipersplenism
- **Leucopenie** (Nr. L < 4.000/mm³) – la pacienții cu splenomegalie și hipersplenism
- **Trombocitopenie** (Nr. T < 150.000/mm³) – la pacienții cu splenomegalie și hipersplenism

2. Teste IMUNOLOGICE

a) Markeri imunologici ai infecțiilor virale

- **Antigene virale:** Ag HBs, Ag HBe și ADN-HBV în hepatita B
- **Anticorpi anti-virali:**
 - anti HAV-IgM și anti HAV-IgG în *hepatita acută A*
 - anti HBs-IgM, anti HBe-IgG și anti HBc-IgG în *hepatita B*

b) Autoanticorpi

- antinucleari (ANA) în *hepatitele autoimune*
- antimitocondriali (AMA) în *ciroza biliară primitivă, etc.*

c) Alfa-fetoproteina (AFP)

- Este o glicoproteină sintetizată în cursul perioadei fetale la nivelul tractului gastrointestinal, ficatului și sacului vitelin. După naștere, nivelul de AFP scade progresiv, atingând valori similare cu cele ale adultului, în primul an de viață. La adult nivelul AFP crește (tranzitor sau persistent) în:
 - afecțiuni hepatice **benigne** (ex., hepatita cronică, ciroza hepatică)
 - afecțiuni hepatice **maligne** (ex., carcinomul hepatic)

Valori normale: 10-20 ng/mL

Valoare clinică:

- AFP este **markerul tumoral de monitorizare a pacienților cu ciroză hepatică și risc de carcinom hepatic**. Pentru această categorie de pacienți se recomandă efectuarea *combinată a examenului ecografic*, considerat test screening pentru depistarea precoce a carcinomului hepatic și a *dozării* AFP o dată la 6 luni:
 - creșterea **AFP > 200 ng/mL** în condițiile apariției unor modificări ecografice este *sugestivă* pentru **carcinomul hepatic**
 - diagnosticul de certitudine necesită însă **biopsie hepatică!**

3. Explorările IMAGISTICE

- Examenul endoscopic (**esofagoscopia**) sau examenul radiologic baritat – **evidențiază varicele esofagiene**
- Ecografia abdominală – cea mai utilizată metodă neinvazivă de diagnostic care permite:
 - descrierea dimensiunilor și structurii ficatului
 - identificarea modificărilor de dimensiune ale căilor biliare și prezența litiazei biliare
 - prezența semnelor de hipertensiune portală

4. PUNCȚIA-BIOPSIE hepatică percutană

- efectuată sub control ecografic, laparoscopic sau tomografic) este **standardul de aur** al

diagnosticului unei afecțiuni hepatice, indicațiile principale fiind:

- diagnosticul hepatopatiilor cronice difuze (hepatita cronică și ciroza hepatică)
- precizarea stadiului de activitate al bolii în vederea atitudinii terapeutice
- diagnosticul hepatomegaliilor de cauză neelucidată și/sau identificarea etiologiei unor imagini ecografice neconcludente/probe de laborator persistent alterate.

5. TESTE NON-INVAZIVE pentru evaluarea FIBROZEI HEPATICE

a) Elastografia hepatică

- Efectuată cu ajutorul echipamentului FibroScan este o tehnică modernă ce permite cuantificarea *elasticității ficatului (invers proporțională cu gradul fibrozei hepatice)*, pe baza analizei propagării în țesutul hepatic a unei unde elastice de șoc. Valorile obținute permit stadializarea severității fibrozei hepatice (F0-F4) – stadiul F4 fiind caracteristic cirozei hepatice.

b) FibroTest

- Este un test *non-invaziv* care permite cuantificarea fibrozei hepatice și a inflamației care constă în determinarea combinată într-un algoritm a 5 biomarkeri standard: GGT, bilirubină totală, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteina A și haptoglobina.

c) FibroMax

- Este un test *non-invaziv* acceptat la ora actuală drept marker-ul universal de fibroză în evaluarea afecțiunilor hepatice cronice. Acesta cuprinde 5 seturi de teste și a fost conceput pentru a putea înlocui, în cazuri selectate, puncția-biopsie hepatică. Actual face parte din criteriile de includere în tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită virală cronică B sau C.

II. EXPLORAREA SINDROMULUI ICTERIC

- **Definiție:** icterul este o pigmentare galbenă a tegumentelor și sclerelor produsă prin acumularea bilirubinei în țesuturi. Colorația icterică devine evidentă când bilirubina serică totală (BT) depășește **2 - 2,5 mg/dL**.
- **Clasificare:**
 - *Ictere prin creșterea predominantă a bilirubinei neconjugate/indirecte (BN, BI)*
Ex. clasic: icterul hemolitic (hemoliză exagerată extra- sau intravasculară)
 - *Ictere prin creșterea predominantă a bilirubinei conjugate/directe (BC, BD)*
Ex. clasice:
 - **Icterul hepatocelular** din:
 - hepatita acută virală sau toxică
 - hepatita cronică activă
 - ciroza hepatică
 - **Icterul mecanic** din:
 - litiaza biliară/coledociană
 - carcinomul de cap de pancreas
- **icter coluric** (prezența bilirubinuriei, urina capătă o culoare galben-brun)
- **materiile fecale normal colorate** (colestază redusă) **sau decolorate** (colestază intensă)
- **urobilinogenurie**
- **enzimele de hepatocitoliză și cele de colestază cresc**, dar **hepatocitoliza este mai importantă** decât colestaza

- **Probe biologice:**
 - **Ser:**
 - BT = < 10 mg/dL
 - BD = 20-50% din BT
 - Raport GGT/ASAT < 1 în hepatitele acute
 - Raport GGT/ASAT = 1-3 în hepatitele cr. active, ciroză hepatică (colestază intrahepatică)
 - **Urină:**
 - Ubg (++)
 - Bilirubinurie (++)

A. ICTERUL HEMOLITIC (PREHEPATIC)

- **Caracteristici:**
 - **hiperbilirubinemie predominant neconjugată (indirectă)** cu icter gălbui, **flavin**
 - **icter acoloric** (fără bilirubinurie)
 - **hipercromia materiilor fecale** (prin producție crescută de stercobilină)
 - **urobilinogenurie** (cu producție crescută de urobilină)
 - **enzimele de hepatocitoliză și de colestază au valori normale**, dar există posibilitatea creșterii izolate a **ASAT** având ca sursă hematiile lizate.
- **Probe biologice:**
 - **Ser:**
 - BT = 2-5 mg/dL
 - BD < 20% din BT
 - **Urină:**
 - Ubg (++)
 - Bilirubinurie: absentă

B. ICTERUL HEPATO-CELULAR (PARENCHIMATOS)

- **Caracteristici**
 - **hiperbilirubinemie mixtă, predominant conjugată (directă)** cu icter **rubin**

C. ICTERUL MECANIC (POSTHEPATIC, OBSTRUCTIV)

- **Caracteristici:**
 - **hiperbilirubinemie predominant conjugată (directă)** cu icter **verdin**, pruriginos
 - **icter coluric** (prezența bilirubinuriei, urina capătă o culoare brun-închis)
 - **hipocromia materiilor fecale**
 - **absența urobilinogenuriei**
 - **enzimele de hepatocitoliză și de colestază cresc**, dar **colestaza este mai importantă** decât hepatocitoliza
- **Probe biologice:**
 - **Ser:**
 - BT > 10 mg/dL
 - BD > 50% din BT
 - Raportul GGT/ASAT > 3 (colestază intrahepatică și extrahepatică)
 - **Urină:**
 - Ubg: absent
 - Bilirubinurie (++)

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!**1. Care dintre următoarele modificări apar în hepatitele acute virale?**

- A. Creșterea ALAT și ASAT de 2-5 ori față de valorile normale
- B. Creșterea ALAT mai mare decât creșterea ASAT
- C. Coeficient de Ritis > 2
- D. Raport GGT/ASAT < 1
- E. Creșterea bilirubinei directe la valori de peste 50% din bilirubina totală

2. Care dintre următoarele modificări sugerează o afecțiune hepatică determinată de consumul cronic de alcool?

- A. Creșterea ALAT și ASAT de peste 10 ori față de valorile normale
- B. Creșterea ASAT mai mare decât creșterea ALAT
- C. Coeficient de Ritis < 1
- D. Creșterea GGT
- E. Creșterea IgA

***3. Care dintre următoarele caracteristici definesc icterul hemolitic?**

- A. Creșterea bilirubinei totale > 10 mg/dL
- B. Hiperbilirubinemie indirectă
- C. Hiperbilirubinemie predominant conjugată
- D. Creșterea izolată a ALAT
- E. Bilirubinurie

4. Care dintre următoarele caracteristici definesc icterul hepatocelular?

- A. BD = 20-50% din bilirubina totală
- B. Hiperbilirubinemie predominant indirectă
- C. Urobilinogenurie
- D. Bilirubinurie
- E. Icter acoloric

***5. Care dintre următoarele scade precoce în hepatita cronică?**

- A. Albumina plasmatică
- B. Sinteza factorilor II, VII, IX și X
- C. Colesterolul esterificat
- D. Colinesteraza serică
- E. Glicemia

6. Care dintre următorii parametri scad în insuficiența hepatică?

- A. GGT

- B. Fibrinogenul
- C. Ureea serică
- D. Amoniacul seric
- E. Glicemia

7. Care dintre următoarele definesc sindromul de hepatocitoliză acută?

- A. Creșterea ALAT (GPT) mai mare decât creșterea ASAT (GOT)
- B. Hiperbilirubinemia neconjugată
- C. Creșterea de 10 ori a transaminazelor
- D. Creșterea paralelă a GGT și a FAL
- E. Scăderea sideremiei

8. Care dintre următoarele afirmații referitoare la enzimele de colestază sunt adevărate?

- A. Creșterea FAL are origine osoasă dacă și 5'-nucleotidaza este crescută
- B. Creșterile paralele a GGT și FAL apar în hepatita acută virală
- C. ALAT și ASAT sunt indicatori specifici ai colestazei
- D. Creșterea marcată a GGT în raport cu FAL apare în hepatita cronică etanolică
- E. Creșterea izolată a GGT fără creșterea FAL apare în ciroza biliară primitivă

9. Care dintre următoarele sunt modificări ce pot apărea icterul obstructiv?

- A. Creșterea predominantă a bilirubinei indirecte
- B. Prezența bilirubinei în urină
- C. Prezența urobilinogenului în urină
- D. Creșterea predominantă a enzimelor de hepatocitoliză
- E. Creșterea colesterolului

10. Care dintre următoarele sunt modificări ce pot apărea în icterul hepatocelular din hepatita virală acută?

- A. Creșterea predominantă a enzimelor de hepatocitoliză
- B. Pleiocromia materiilor fecale
- C. Creșterea predominantă a enzimelor de colestază
- D. Prezența bilirubinei în urină
- E. Prezența urobilinogenului în urină

STUDIU DE CAZ

1. Un pacient în vârstă de 50 de ani, potator cronic, este adus de urgență cu hematemeză. Examenul clinic relevă: icter, splenomegalie, ficat cu marginea inferioară ascuțită și suprafață nodulară.

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Pacientă în vârstă de 45 de ani se prezintă la camera de gardă pentru sare generală alterată, febră (38,8°C), greață, dureri abdominale. Examenul clinic general evidențiază un icter moderat, abdomen dureros la palpare în hipocondrul drept, hepatomegalie, TA = 90/60 mmHg, FC = 120 b/min.

Investigații de laborator:

Examenul sângelui:

ASAT = 205 UI/L

ALAT = 310 UI/L

GGT = 876 UI/L

FAL = 880 UI/L

BT = 6,54 mg/dL

BD = 4,82 mg/dL

Examen sumar de urină:

Ubg (-)

Bilirubină (+++)

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

20. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR HIDRO-ELECTROLITICE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze testele de laborator care evaluează dezechilibrele hidro-electrolitice
2. Recunoască dezechilibrele hidrice pe baza semnelor clinice sugestive și a datelor de laborator pentru evaluarea hemodiluției și hemoconcentrației
3. Recunoască și interpreteze modificările de osmolaritate a plasmei
4. Recunoască și interpreteze tulburările metabolismului sodiului
5. Recunoască și interpreteze tulburările metabolismului potasiului

I. ECHILIBRUL HIDRIC – Scurt rapel fiziologic

Apa totală (AT) – reprezintă în medie **60%** din greutatea corporală, cu variații în funcție de vârstă și sex și este distribuită în **2 sectoare majore**:

- compartimentul intracelular (CI)
- compartimentul extracelular (CE)

A. COMPARTIMENTUL INTRACELULAR

- Este cel mai mare compartiment lichidian și reprezintă **40%** din greutatea corporală (2/3 din AT).

B. COMPARTIMENTUL EXTRACELULAR

- Reprezintă restul de **20%** (1/3 din AT) și cuprinde:
 - Lichidul intravascular
 - Lichidul interstițial
 - Lichidul transcelular

1. Lichidul intravascular (volumul plasmatic, VP)

- Reprezintă **25% din CE** (și **5%** din greutatea totală a corpului).

2. Lichidul interstițial

- Reprezintă **75% din CE** (și **15%** din greutatea corporală).
- Cuprinde și *limfa* (care reprezintă 2 - 3% din greutatea corporală).

$$CE (20\%) + CI (40\%) = AT (60\%)$$

$$! \text{ Regula: } 20 + 40 = 60$$

3. Lichidul transcelular

- Reprezintă **1,5-2%** din greutatea corporală (aproximativ 1 L). Acest compartiment include: secrețiile digestive (1/2 din lichidul transcelular), bila, sudoarea, lichidul cefalorahidian, pleural, peritoneal, pericardic, sinovial și intraocular. Atunci când acest compartiment crește în mod patologic (ex., colecții pleurale, pericardice, ascită), el este denumit **cel de-al treilea spațiu**, deoarece nu participă la schimburi cu alte compartimente lichidiene.

Exemplu:

Un adult cântărind 70 kg, conține 42 litri (0,6 x 70) de apă totală (AT) în organism, repartizată după cum urmează:

- compartimentul intracelular = 28 l
- compartimentul extracelular = 14 l ce cuprinde:
 - lichidul intravascular (plasmatic) = 3,5 l
 - lichidul interstițial = 10,5 l

Observație!

La persoanele sănătoase, compoziția și volumul compartimentelor lichidiene extra- și intracelular rămân constante prin echilibrul dintre aport și pierderi.

II. MĂSURAREA COMPARTIMENTELOR HIDRICE

Principiul diluției

- Volumul (V) al unui compartiment hidric în care o substanță este injectată, se poate determina cunoscând concentrația inițială a substanței (Q) și concentrația acesteia după ce aceasta s-a distribuit uniform în compartimentul studiat (C). Volumul compartimentului hidric studiat se determină cu ajutorul formulei:

$$V = Q/C$$

- Substanțele utilizate pentru măsurarea compartimentelor hidrice ale organismului sunt prezentate în Tab.20.1.
- Substanța poate părăsi compartimentul prin unul din următoarele mecanisme:
 - Excreția în urină sau transferul într-un alt compartiment în cazul în care există într-o concentrație diferită
 - Metabolizarea substanței
 - Evaporarea prin piele și tractul respirator
- Indiferent de compartimentul care urmează să fie măsurat, substanțele trebuie să îndeplinească 4 condiții:
 - Să fie dozabile
 - Să rămână în compartimentul măsurat
 - Să fie non-toxice
 - Să fie inerte metabolic

Tabelul 20.1. Substanțele folosite pentru evaluarea compartimentelor lichidiene ale organismului.

Compartiment	Indicatori
Apa totală	$^3\text{H}_2\text{O}$, $^2\text{H}_2\text{O}$, antipirină
Lichidul extracelular	^{22}Na , tiosulfat, inulină
Lichidul intracelular	Calculat ca diferența: Apa totală – Lichidul extracelular
Volumul plasmatic	^{125}I -albumină, albastru Evans (T-1824)
Lichidul interstițial	Calculat ca diferența: Lichidul extracelular – Volumul plasmatic

A. ESTIMAREA VOLUMULUI APEI TOTALE (AT)

- O cantitate cunoscută de substanță, de obicei, apă radioactivă (tritiu), apă grea (deuteriu) sau antipirină care se distribuie uniform în toate lichidele organismului, este administrată subiectului, fie pe cale orală sau injectabilă

(intravenos). Câteva ore mai târziu, suficiente pentru ca substanța să difuzeze în toate țesuturile organismului, este recoltată o probă de sânge din care se determină concentrația plasmatică a substanței. Apa totală din organism poate fi apoi calculată respectând principiul diluției.

B. ESTIMAREA COMPARTIMENTULUI EXTRACELULAR (CE)

- Volumul de lichid extracelular poate fi estimat folosind substanțe care difuzează în *plasmă* și *lichidul interstițial*, dar NU traversează membrana celulară. Astfel de substanțe sunt:
 - tiocianatul de sodiu,
 - tiosulfonatul de sodiu,
 - inulina
 - sodiul radioactiv.
- Tiocianatul de sodiu este cel mai frecvent utilizat, valoarea normală a CE determinat cu tiocianat fiind de 26% (mai mare decât valoarea normală de 20%) din cauza penetrării parțiale în mucoasa gastrică și unele organe parenchimotoase.

1. Volumul plasmatic

- Se poate măsura utilizând substanțe care nu părăsesc sistemul vascular și nu pătrund în eritrocite, cum ar fi:
 - albastru Evans (T-1284)
 - albumina serică marcată cu iod radioactiv (^{125}I -albumină)

2. Volumul lichidului interstițial

- Nu poate fi măsurat direct, deoarece nici o substanță nu este distribuită exclusiv în acest compartiment. De aceea, lichidul interstițial se determină ca diferență dintre volumul lichidului extracelular și volumul plasmatic.

C. Estimarea COMPARTIMENTULUI INTRACELULAR (CI)

- CI nu poate fi măsurat direct prin tehnica diluției deoarece nicio substanță i.v. nu se distribuie exclusiv în acest compartiment.
- Volumul CI este obținut prin scăderea volumului lichidului extracelular din AT.

III. DEZECHILIBRELE HIDRICE

A. PRINCIPII GENERALE - Scurt rapel fiziologic

1. Volum - tulburările de volum sunt hipovolemia/ deshidratarea și respectiv, hipervolemia/ hiperhidratarea, ambele condiții fiind asociate cu modificările volumului lichidului extracelular.

2. Tonicitate - tonicitatea unei soluții este legată de efectul său asupra volumului unei celule, de exemplu, eritrocitele:

- soluțiile izotone nu modifică volumul celulei
- soluțiile hipotone determină umflarea celulei
- soluțiile hipertone determină deshidratarea celulei

B. HIPOVOLEMIA

- **Definiție:** reprezintă **scăderea volumului lichidului extracelular** cauzată de **pierderea combinată de apă și Na⁺** (*spre deosebire de deshidratare care se referă stricto sensu la deficitul de apă*)
- **Cauze:** cele mai frecvente cauze de hipovolemie în practică includ:
 - vărsăturile
 - diareea
 - arsurile severe
 - utilizarea intempestivă a diureticilor
 - boala cronică de rinichi (BCR)
- **Manifestări clinice:**
 - reducerea turgorului cutanat
 - tegumente și mucoase uscate
 - tahicardie
 - hipotensiune arterială ortostatică

C. HIPERVOLEMIA

- **Definiție:** reprezintă **creșterea volumului lichidului extracelular**, cauzată aproape întotdeauna de creșterea conținutului de Na⁺ al organismului (*spre deosebire de hiperhidratare care se referă doar la creșterea conținutului de apă*)
- **Cauze:** cele mai frecvente cauze responsabile de apariția hipervolemiei în practică includ:
 - insuficiența cardiacă
 - sindromul nefrotic

- ciroza

- **Manifestări clinice:**

- edeme
- creștere în greutate
- ortopnee

D. SEMNE/SIMPTOME ÎN MODIFICĂRILE DE VOLUM

- În ambele dezechilibre hidrice, diagnosticul este în primul rând clinic, simptomele și semnele principale fiind prezentate în Tab.20.2.

Tabelul 20.2. Principalele semne/simptome în modificările de volum

Caracteristică	Deshidratare	Hiperhidratare
Istoric	Vărsături, diaree, Reducerea aportului de lichide	Aport excesiv de Na, afecțiuni renale, insuficiență cardiacă, exces de corticosteroizi, administrarea intravenoasă excesivă de lichide
Puls	Slab, rapid	Bine bătut
Tensiunea arterială în clino- și ortostatism	↓	N/↑
Tegumente	Turgor redus	Edeme
Globi oculari	Hipotoni, ochi înfundați în orbite	N
Mucoase	Uscate	N
Sete	↑	-
Greutate	Scădere ponderală acută	Creștere ponderală acută
Diureză	Oligurie, urini concentrate	Variabilă
Starea de conștiență	↓	↓
Umplerea venoasă	↓	Distensie venoasă, edem pulmonar
Timpul de umplere capilară	↑	N
Ht, uree	Hemo-concentrație	Hemodiluție

1. Greutatea corporală

- Greutatea trebuie să fie măsurată zilnic, în aceleași condiții. O pierdere în greutate sau creștere de 2% este considerată ușoară, între 5% și 8% moderată și mai mare de 8% severă.

2. Turgorul cutanat

- Lichidele conferă o elasticitate pielii și țesuturilor subiacente, denumită turgor cutanat. Acesta se evaluează prin pensarea unui pliu de piele între police și indice. Pielea ar trebui să revină imediat la configurația sa inițială după încetarea presiunii.
- pierdere de apă de 3-5% (în special la copii) determină o pierdere a elasticității pielii, țesutul rămânând deformat timp de câteva secunde. Semnul își pierde valoarea cu vârsta, datorită reducerii elasticității pielii.

3. Depresia fontanelei anterioare la sugari

- Este un semn de deshidratare și apare datorită scăderii presiunii lichidului cefalorahidian sau pierderii de lichide. Fontanela anterioară se află la intersecția suturilor sagitale, coronale și frontală, și, de obicei, se închide între 9-20 luni și ar trebui, în mod normal, să fie palpată, ea fiind fermă, plată, bine delimitată față de

oasele craniului din jur. O fontanelă bombată, accentuată, tensionată, cu pulsații marcate, este un semn de creștere a presiunii intracraniene sau a retenției de lichide.

4. Timpul de umplere capilară

- Se determină aplicând o presiune timp de 5 secunde într-o zonă roz a pielii la nivelul extremităților. După eliberarea presiunii, se măsoară timpul necesar ca zona palidă să se recoloreze.
- În condițiile unui flux sanguin adecvat, colorația roz ar trebui să revină în < 2 secunde de la îndepărtarea presiunii. Persistența palorii > 2 secunde poate indica: deshidratare, șoc, hipotermie.

5. Testul unghial de reumplere capilară

- Presiunea aplicată la nivelul patului unghial timp de 5 secunde va determina decolorarea indicând faptul că sângele a fost forțat să părăsească țesutul. Timpul necesar sângelui pentru a reveni în țesutul comprimat este indicat de revenirea culorii roz la nivelul unghiei. În condițiile unui flux sanguin adecvat la nivelul patului unghial, colorația roz ar trebui să revină în < 2 secunde după eliminarea presiunii. Persistența palorii > 2 secunde poate indica: deshidratare, șoc, hipotermie.

IV. INVESTIGAREA ELECTROLIȚILOR PLASMATICI

- **Definiție:** electroliții sunt ioni pozitivi și negativi, prezenți în lichidele organismului:
 - **sodiul** este principalul **cation extracelular**
 - **potasiul** este principalul **cation intracelular**
 - **proteinele și fosfatul** sunt **anionii intracelulari**
 - **clorura și bicarbonatul** sunt principalii **anioni extracelulari**
- **Osmolalitate / Osmolaritate**
 - Numărul de particule dizolvate în unitatea de volum poate fi exprimat fie ca osmolalitate sau osmolaritate.
 - **Osmolalitatea** se referă la *numărul de osmoli per kilogram de apă* (deci, volumul total va fi de 1 litru de apă la care se adaugă

un volum relativ mic ocupat de substanța dizolvată).

- **Osmolaritatea** se referă la *numărul de osmoli pe litru de soluție* (astfel, volumul de apă este mai mic de 1 litru). Datorită concentrației foarte scăzute de substanțe dizolvate în lichidele organismului, diferența dintre osmolalitate și osmolaritate este neglijabilă. Osmolaritatea plasmatică poate fi aproximată prin următoarea ecuație:

$$\text{Osmolaritatea serică (mOsmol/L)} \\ = 2 \times \text{Na}^+ \text{ seric (mmol/L)}$$

Această formulă simplă poate fi utilizată doar în cazul în care concentrațiile serice ale ureei și glucozei sunt în limite normale.

În cazul în care una sau ambele prezintă creșteri patologice, concentrația ambelor trebuie să fie luată în calculul osmolarității totale. Astfel, ecuația osmolarității devine:

Osmolaritatea serică totală (mOsm/L)
 $= 2 \times [Na^+ + K^+] + [Uree]/6 + [Glucoză]/18$
(Na⁺ și K⁺ sunt exprimați în mEq/L, iar ureea și glucoza în mg/dL)

- Valori normale: 275-295 mOsm/L

Valorile normale pentru electroliții plasmatici sunt prezentate în Tab.20.3.

Tabelul 20.3. Electroliții plasmatici.

Cationi	Plasma (mEq/L)
Sodiul (Na ⁺)	135 - 145
Potasiul (K ⁺)	3,5 - 5
Calciu (Ca ²⁺)	1,25 - 2,75
Magneziu (Mg ²⁺)	0,8 - 1,2
Anioni	
Clorura (Cl ⁻)	98 - 106
Bicarbonat (HCO ₃ ⁻)	22 - 26
Fosfat (HPO ₄ ²⁻)	1,3 - 2,1
Sulfat (SO ₄ ²⁻)	0,1 - 0,65

A. TULBURĂRILE METABOLISMULUI SODIULUI

1. Hipernatremia

- **Definiție:** creșterea concentrației plasmatice a Na⁺ > 145 mEq/L.
- **Manifestări clinice:** setea (simptom major) și manifestări neurologice determinate de modificarea volumului intracelular (tulburări neuromusculare, confuzie, convulsii și comă).
- **Cauze:** pierderea de apă (de regulă, este dovada unui deficit absolut al apei totale) sau creșterea aportului/retenția excesivă de sodiu. Cauzele majore ale hipernatremiei sunt prezentate în Tab.20.4.

Tabelul 20.4. Cauzele principale de hipernatremie.

1. Pierderi de apă:

- **Extrarenale**
 - Respiratorii: tahipnee
 - Cutanate: sudorație excesivă la bolnavi febrili, arsuri

- Gastrointestinale: vărsături, diaree (pierdere de apă > sodiu)

• Renale

- Diabet insipid hipofizar
- Diabet insipid nefrogen
- Diureză osmotică (glucoză, uree, manitol)
- Diuretice intempestiv

2. Administrarea de lichide hipertone (sol. de NaCl hipertone, NaHCO₃, nutriție parenterală totală)

3. Excesul de mineralocorticoizi

- HiperALDO primar
- Sdr. Cushing

4. Alte cauze:

- Lipsa accesului la apă (pacienți imobilizați)

- **Diagnostic:** Na⁺ seric, osmolaritate serică, Ht, uree (Tab. 20.6)

2. Hiponatremia

- **Definiție:** reducerea concentrației plasmatice a Na⁺ < 135 Eq/L.
- **Manifestări clinice:** manifestări neurologice în special în hiponatremia acută (cefalee, confuzie, stupor, convulsii și comă).
- **Cauze:** excesul de apă (hiponatremie diluțională) sau scăderea aportului/pierderea excesivă de sodiu. Cauzele majore ale hiponatremiei sunt prezentate în Tab. 20.5.

Tabelul 20.5. Cauzele principale de hiponatremie.

1. Hiponatremia diluțională:

• Retenția hidrosalină din:

- ciroza decompensată
- insuficiența cardiacă congestivă
- leziunea renală acută (faza oligurică)
- insuficiența renală

• Stările care cresc eliberarea de ADH:

- opioide
- postoperator, stress emoțional
- sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH) - sdr. paraneoplazic (ex., în tumori pulmonare)

2. Scăderea aportului de sodiu:

- dietă hiposodată (asociat cu pierderea crescută la pacienți tratați cu diuretice)

3. Pierderile excesive de sodiu:

- **Extrarenale:**

<ul style="list-style-type: none"> - gastro-intestinale: vărsături, diaree (pierdere de sodiu > apă) - formarea celui de-al treilea spațiu: pancreatită, peritonită, ocluzia intestinală <ul style="list-style-type: none"> ● Renale: <ul style="list-style-type: none"> - deficit de mineralocorticoizi (hipoALDO) - deficitul de glucocorticoizi (b. Addison) - diuretice - diureza osmotică (glucoză, uree, manitol) - nefropatiile cu pierdere de sare

- **Diagnostic:** Na⁺ seric, osmolaritate serică, Ht, uree (Tab. 20.6).

- Se verifică osmolaritatea serică:
 - normală → pseudohiponatremie
 - crescută → se verifică hiperglicemia
 - scăzută → se verifică deshidratarea
- În caz de hipovolemie se verifică sodiul urinar:
 - Na⁺ urinar < 20 mEq/L → pierderi gastro-intestinale, diuretice (tardiv)
 - Na⁺ urinar > 20 mEq/L → pierderi renale, diuretice (precoce)
- În caz de hipervolemie → se verifică sodiul urinar:
 - Na⁺ urinar < 20 mEq/L: afecțiuni hepatice, insuficiență cardiacă
 - Na⁺ urinar > 20 mEq/L → afecțiune renală

- **Calculul deficitului de sodiu**

- Deficitul de Na⁺ la femei:
 $(140 - \text{Na}^+ \text{ actual}) \times G \times 0,5$
- Deficitul de Na⁺ la bărbați:
 $(140 - \text{Na}^+ \text{ actual}) \times G \times 0,6$

Observații!

Corecția deficitului se face cu:

- Sol. NaCl 0,9% => 500 ml sol NaCl 0,9% conțin aprox. 75 mmol de sodiu.
- Sol. NaCl 5,85% => 1 ml sol NaCl 5,85% conține 1 mmol de sodiu.

Hiponatremia poate fi și consecința unor erori de determinare în laborator în condiții de:

- hiperlipidemie (seruri lipemice)
- hiperproteinemie (hiperglobulinemia din mielomul multiplu, macroglobulinemie)

situații în care osmolaritatea plasmatică este normală.

Tabelul 20.6. Manifestările hipo- și hipernatremiei.

	Hiponatremia	Hipernatremia
Rezultate de laborator: Sodiul seric Osmolaritate serică	<135 mEq/L Redusă Hemodiluție: ↓ Ht ↓ ureei	>145 mEq/L Crescută Hemoconcentrație: ↑ Ht ↑ ureei
Manifestări CLINICE	Pătrunderea apei în celule Mușchi: crampe și slăbiciune musculară, deprimarea reflexelor tendinoase Sistem nervos: cefalee, dezorientare, convulsii și comă (edem cerebral datorită intoxicației cu apă) Sistem digestiv: anorexie, grețuri, vărsături, crampe, diaree	Leșirea apei din celule Sistem nervos: cefalee, dezorientare și agitație, deprimarea reflexelor, convulsii și comă Mecanisme compensatorii: - sete - creșterea ADH cu oligurie

B. TULBURĂRILE METABOLISMULUI POTASIULUI

K⁺ este cel mai abundent cation intracelular și un factor determinant major al osmolarității intracelulare.

1. Hipopotasemia

- **Definiție:** scăderea concentrației plasmatice a K⁺ < 3,5 mEq/L.
- **Manifestări clinice:** slăbiciune musculară și poliurie; hiperexcitabilitatea cardiacă poate să apară datorită hipokaliemiei severe (Tab.20.7) Diagnosticul se face prin măsurarea potasiului seric.
- **Cauze:** Hipopotasemia poate fi cauzată de un deficit de K⁺ sau de migrarea anormală a K⁺ în celule. Cele mai frecvente cauze sunt pierderile renale sau gastro-intestinale excesive:

- **Pierderile renale excesive:**
 - Excesul de mineralocorticoizi
 - Diureza: diuretice și osmotică
 - Alcaloza metabolică
 - Induse medicamentos
- **Pierderi gastrointestinale**
 - Diaree
 - Vărsături
- **Migrarea între spațiul intracelular și extracelular**
 - Alcaloza acută
 - Terapia cu insulină
 - Glucoza
- **Scăderea excreției renale**
 - Reducerea ratei filtrării glomerulare: insuficiența renală
 - Reducerea secreției tubulare: hipoaldosteronism, diuretice ce economisesc K⁺
- **Migrarea din spațiul intracelular în cel extracelular**
 - Acidoză
 - Leziuni celulare: hemoliză, traumatisme, arsuri, necroza celulelor tumorale, supradozajul digitalic, deficitul de insulină

- **Calcularea deficitului de potasiu**

- Deficitul de K⁺ se calculează cu formula:
(4 – K⁺ actual) x G x 0,4

Observație!

Corecția deficitului se face cu sol. KCl 7,45% => 1 ml sol. KCl 7,45% conține 1 mmol de potasiu (se administrează max. 150 mmol K⁺ pe zi).

2. Hiperpotasemia

- **Definiție:** creșterea concentrației plasmatice a K⁺ > 5,3 mEq/L.
- **Manifestări clinice** (Tab. 20.7): în general, neuromusculare, rezultând în slăbiciune musculară și toxicitate cardiacă, care, dacă este severă, poate degenera în fibrilație ventriculară sau asistolie.
- **Cauze:** Cauza principală este insuficiența renală, dar poate să apară, de asemenea, în acidoza metabolică și în diabetul zaharat necontrolat.
 - **Aport excesiv:**
 - Suplimente ce conțin K⁺
 - Sânge conservat

Tabel 20.7. Manifestările hipo- și hiperpotasemiei.

	Hipokaliemie	Hiperkaliemie
Rezultate de laborator: Potasiul seric Echilibrul acido-bazic	< 3,5 mEq/L Alcaloză metabolică	> 5,5 mEq/L Acidoză metabolică
Gastrointestinale	anorexie, grețuri, vărsături, distensie abdominală, ileus paralic	grețuri, vărsături, crampe intestinale, diaree
Neuromusculare	slăbiciune musculară, astenie, crampe musculare, parestezii, paralizie confuzie, depresie	slăbiciune, amețeală, crampe musculare, parestezii, paralizie
Sistemul nervos central Cardiovasculare	hipotensiune posturală, predispoziție spre toxicitate digitalică, modificări ECG, aritmii cardiace	modificări ECG, risc de stop cardiac în hiperpotasemia severă

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Un pacient de 56 de ani se prezintă la spital cu nicturie, slăbiciune și hipotonie musculară.**

Examenul de laborator arată:

TA = 160/100 mmHg

Na⁺ = 150 mmol/L

K⁺ = 2,8 mmol/L

Uree serică = 26 mg/dL

Creatinină serică = 0,8 mg/dL

Glicemie = 100 mg/dL

Care este cel mai probabil diagnostic:

- A. Diabet zaharat
- B. Insuficiența renală
- C. Hiperaldosteronism primar
- D. Hipoaldosteronism
- E. Boală Addison

***2. O pacientă, de 58 de ani, diagnosticată cu cancer pulmonar, prezintă de aproximativ o săptămână poliurie cu polidipsie, grețuri, vărsături, cefalee. Na⁺ seric este de 108 mEq/L.**

Care ar putea fi cauzele acestei valori?

- A. Sindromul secreției inadecvate de ADH
- B. Utilizarea diureticelor tiazidice și de ansă
- C. Hipoaldosteronismul
- D. Hiperaldosteronismul
- E. Hiperfuncția corticosuprarenală

***3. Un pacient prezintă Na⁺ seric = 105 mmol/L și K⁺ seric = 6,0 mmol/L.**

Care este cea mai probabilă cauză a acestor valori?

- A. Deficitul de insulină
- B. Deficitul de ADH
- C. Excesul de parathormon
- D. Excesul de renină
- E. Deficitul de aldosteron

***4. O pacientă cu DZ tip I prezintă imediat după injectarea dozei de insulină transpirații, slăbiciune și hipotonie musculară.**

Care credeți că ar putea cauza?

- A. Deshidratarea izotonă
- B. Hipokaliemia datorită administrării insulinei
- C. Hiperkaliemia datorită administrării insulinei
- D. Hiperhidratarea izotonă
- E. Acidoza metabolică

5. Care dintre următorii parametri intervin în calculul osmolarității serice?

- A. Ureea
- B. Creatinina
- C. Glicemia
- D. Fibrinogenul
- E. Proteinemia

6. O pacientă de 42 de ani se prezintă cu slăbiciune și crampe musculare, vărsături și diaree. TA = 75/50 mmHg, FC = 120 b/min. Analizele de laborator arată: Na⁺ = 123 mmol/L, K⁺ = 6,8 mmol/L, Ht = 54%, Uree serică = 62 mg/dL, Creatinină serică = 0,7 mg/dL, Glicemie = 40 mg/dL.

Care dintre următoarele afirmații sunt corecte?

- A. Semnele clinice evidențiază o deshidratare extracelulară
- B. Semnele clinice pot fi determinate de hiponatremie
- C. Semnele clinice pot fi determinate de hipokaliemie
- D. Valorile Ht și ale ureei serice sunt sugestive pentru hemodiluție
- E. O cauză probabilă a dezechilibrului hidroelectrolitic este boala Addison

7. Ce manifestări credeți că ar putea prezenta un pacient care are scaune diareice de trei zile?

- A. Hipertensiune arterială
- B. Hipotensiune arterială
- C. Mucoase uscate
- D. Globi oculari hipotoni
- E. Puls scăzut

8. Un bărbat de 55 de ani a fost prins timp de 8 ore într-un accident rutier, prezentând strivirea brațelor și fracturi multiple. La internare, pacientul era conștient, respira spontan, FC = 50 b/min, iar TA = 80/40 mmHg.

Ce parametri ai ionogramei serice se pot modifica?

- A. Calciul
- B. Magneziul
- C. Potasiul
- D. Sodiul
- E. Fosfatul

STUDIU DE CAZ

1. O femeie în vârstă de 64 de ani a fost internată cu dispnee importantă. Este hipertensivă și prezentă edeme. Următoarele rezultate de laborator s-au obținut la scurt timp după internare:

Na^+ = 123 mmol/L

K^+ = 5,9 mmol/L

Cl^- = 106 mmol/L

Uree serică = 68 mg/dL

Creatinina serică = 2,9 mg/dL

Ce diagnostic(e) suspicionați?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. O femeie în vârstă de 47 de ani, diagnosticată cu tumoră cerebrală, se prezintă la spital acuzând cefalee severă, sete intensă, oboseală și poliurie.

Analizele de laborator arată:

Na^+ = 150 mmol/L

K^+ = 4,2 mmol/L

Diureză = 3.600 ml/24h

Ce diagnostic(e) suspicionați?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

21. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Cunoască parametrii serici necesari evaluării echilibrului acido-bazic
2. Recunoască modificarea primară și cea secundară (compensatorie) din cadrul unui dezechilibru acido-bazic
3. Stabilească gradul de compensare a unui dezechilibru acido-bazic primar (necompensat, parțial/total compensat)
4. Recunoască un dezechilibru acido-bazic mixt
5. Enumere principalele cauze ale dezechilibrelor acido-bazice metabolice și respiratorii

I. PARAMETRII ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC - SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

- Echilibrul acido-bazic se definește prin menținerea în limite normale a pH-ului lichidului extracelular, respectiv **7,35-7,45**.
- pH-ul este logaritmul negativ al concentrației ionilor de hidrogen (adică pH-ul este invers proporțional cu aciditatea):

$$\text{pH-ul} = -\log[\text{H}^+] = \log \frac{1}{[\text{H}^+]}$$

- Păstrarea pH-ului în limite normale este posibilă datorită intervenției următoarelor sisteme:
 - sistemele tampon (prima linie de apărare)
 - plămânul (a doua linie de apărare)
 - rinichiul (a treia linie de apărare)

A. SISTEMELE TAMPON

- Reprezintă perechi formate dintr-un un acid slab și baza sa conjugată sau dintr-o bază slabă și acidul său conjugat.
- Rolul unui sistem tampon este de a interveni rapid pentru a preveni variațiile mari ale pH-ului.
- Sistemele tampon extracelulare (ex., bicarbonatul plasmatic) acționează instantaneu, cele interstițiale în decurs de minute și cele intracelulare, în decurs de ore.
- Principalul sistem tampon extracelular este **sistemul bicarbonat/acid carbonic - $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$** care prezintă următoarele caracteristici:
 - Este produs prin disocierea H_2CO_3 în celulele care prezintă *anhidrază carbonică* (ex., eritrocite, celulele epitelului tubular renal) și care au *capacitatea de a fixa* (ex, eritrocitele pe sisteme tampon

intracelulare) sau de a elimina (ex, celulele tubulare prin pompa de H^+ sau pompa K^+/H^+) protonii (H^+) rezultați din disocierea H_2CO_3 ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$).

- Are o concentrație **creșcută** în lichidele extracelulare (~ 24 mmol/L în plasmă).
- Are o constantă de disociere ($\text{pKa} = 6,1$) **apropiată** de cea a pH-ului extracelular.
- Componentele sale sunt *reglabile*:
 - HCO_3^- prin intervenția **rinichiului** → HCO_3^- este componenta **metabolică** a sistemului tampon
 - H_2CO_3 prin intervenția **plămânului** → H_2CO_3 este componenta **respiratorie** a sistemului tampon
- Acționează **rapid** în prezența unei cantități mari de acid pentru a o tampona:
 - $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$
 - $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

B. ECUAȚIA HENDERSON-HASSELBALCH

- Descrie relația dintre parametrii sistemului tampon care definesc starea echilibrului acido-bazic:
 - **pH** = pH-ul soluției în care se găsește sistemul tampon $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$
Valori normale: pH = ~ 7,4
 - **pKa** (constanta de disociere) = pH-ul soluției la care 50% din H_2CO_3 este disociat în $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
Valori normale: pKa = 6,1
 - **Concentrația de bicarbonat $[\text{HCO}_3^-]$:**
Valori normale: $[\text{HCO}_3^-] = \sim 24$ mmol/L

- **Concentrația de acid carbonic ($[H_2CO_3]$)** dependentă de $PaCO_2$ conform relației:

$$[H_2CO_3] = 0,03 \times PaCO_2 \text{ unde:}$$

- 0,03 = constanta de solubilitate a CO_2 în H_2O
- $PaCO_2$ = presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial

Valori normale: $PaCO_2 = \sim 40$ mmHg

$$[H_2CO_3] = \sim 1,2 \text{ mmol/L}$$

- Raportul $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ sau $[HCO_3^-]/[0,03 \times PaCO_2]$ = raportul de care depinde valoarea pH-ului

Valori normale: ~ 20

- Conform **ecuației Henderson-Hasselbalch:**

$$pH = pKa + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

$$pH = pKa + \log \frac{[HCO_3^-]}{[0,03 \times PaCO_2]}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{1,2} = 6,1 + \log 20 = 6,1 + 1,30 = 7,4$$

C. COMPENSAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE (DAB)

Mecanismele de compensare acido-bazică **readuc raportul $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ la o valoare normală (~ 20)**, indiferent de valorile absolute ale parametrilor săi.

i) Dezechilibrele AB METABOLICE

- se caracterizează prin **modificarea PRIMARĂ a bicarbonatului - HCO_3^-** care va induce **modificarea SECUNDARĂ, compensatorie a acidului carbonic - H_2CO_3** . **DAB metabolice** sunt **compensate respirator** prin modificarea **ventilației alveolare**. Compensarea intră în acțiune **rapid (minute)**, prin intermediul chemoreceptorilor din sinusul carotidian și crosa aortică, sensibili la modificările de pH:
 - **un pH acid** ($[HCO_3^-] \downarrow$ și raport $[HCO_3^-]/[H_2CO_3] < 20$) va induce **hiperventilație** responsabilă de:
 - scăderea compensatorie a $PaCO_2$ și a $[H_2CO_3]$

- revenirea raportului $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ la valoarea normală de ~ 20

- **un pH alcalin** ($[HCO_3^-] \uparrow$ și raport $[HCO_3^-]/[H_2CO_3] > 22$) va induce **hipoventilație** responsabilă de:

- creșterea compensatorie a $PaCO_2$ și a $[H_2CO_3]$
- revenirea raportului $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ la valoarea normală de ~ 20

ii) Dezechilibrele AB RESPIRATORII

- se caracterizează prin **modificarea PRIMARĂ a $PaCO_2$** și implicit, a **acidului carbonic - H_2CO_3** care va induce **modificarea SECUNDARĂ a bicarbonatului - HCO_3^-** . **DAB respiratorii** sunt **compensate metabolic** prin intervenția **rinichilor**. Această compensare intră în acțiune **mai lent (12-24 ore)** și are un efect maxim **după 3-5 zile**. Mecanismele compensatorii renale au la bază capacitatea rinichiului de a-și modifica **reabsorbția/generarea HCO_3^-** și **excreția de H^+** sub formă de aciditate titrabilă (NaH_2PO_4) și respectiv clorură de amoniu (NH_4Cl):
 - **un pH acid** ($PaCO_2 \uparrow$ și $[H_2CO_3] \uparrow$ și raport $[HCO_3^-]/[H_2CO_3] < 20$), va determina:
 - creșterea compensatorie a reabsorbției/ producției de HCO_3^- și a excreției de H^+ = eliminarea de urini acide
 - revenirea raportului $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ la valoarea normală de ~ 20
 - **un pH alcalin** ($PaCO_2 \uparrow$ și $[H_2CO_3] \downarrow$ și raport $[HCO_3^-]/[H_2CO_3] > 22$) va determina:
 - scăderea compensatorie a reabsorbției /producției de HCO_3^- și a excreției de H^+ = eliminarea de urini alcaline
 - revenirea raportului $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ la valoarea normală de ~ 20

II. TESTELE EXPLOREAZĂ EAB

A. ANALIZA GAZELOR ARTERIALE

- **Principiu:** determinarea pH-ului, PaCO₂ și PaO₂ în sângele arterial și calcularea automată a parametrilor care definesc starea echilibrului acido-bazic (Tab.21.1)

Tabelul 21.1. Parametrii determinați prin analiza gazelor arteriale.

Parametru	Semnificație	VALORI NORMALE
pH	Concentrația H ⁺ din sângele arterial	7,35-7,45
PaCO ₂	Cantitatea de CO ₂ dizolvată fizic în plasmă	35-45 mmHg
CO ₂ total	Concentrația totală de CO ₂ din plasmă, care se regăsește sub formă de [HCO ₃ ⁻] și [H ₂ CO ₃]	23-28 mmol/L
[HCO ₃ ⁻]	Concentrația de HCO ₃ ⁻ din plasmă determinată indirect: CO ₂ total – (0,03 x PaCO ₂)	22-26 mmol/L
Baze exces (BE)	Excesul/deficitul de baze din sânge, determinat automat în funcție de pH, PaCO ₂ și Ht	0±3 mmol/L
PaO ₂	Cantitatea de O ₂ dizolvată în plasmă	> 80 mmHg
SatO ₂ (%)	Proporția de Hb saturată cu O ₂	> 95%

De reținut!

BE definesc **DAB metabolice** după cum urmează:

- valori pozitive definesc *excesul de baze* și *deficitul de acizi nevolatili*
- valorile negative definesc *deficitul de baze* și *excesul de acizi nevolatili* și sunt utilizate pentru aprecierea necesarului de HCO₃⁻ în **acidozele metabolice**:

$$\text{Necesar HCO}_3^- \text{ (mmol/L)} = 0,3 \times G \text{ (kg)} \times \text{BE}$$

B. Anionii NEDETERMINAȚI (AN)

- **Anionii nedeterminați (AN)** sau **gaura anionică („anionic gap”, AG)** reprezintă concentrația anionilor plasmatici care participă la menținerea electroneutralității acesteia, dar NU sunt determinați în cursul analizelor curente de laborator. Ei includ:
 - *anioni organici: cetoacizi, lactat*
 - *anioni anorganici: fosfat, sulfat*

$$\text{AN (mmol/L)} = [\text{Na}^+] - [(\text{Cl}^-) + (\text{HCO}_3^-)]$$

Valori normale: 12 ± 4 mmol/L

- **Valoare clinică: clasificarea acidozelor metabolice în:**
 - *Acidoze metabolice cu anioni nedeterminați crescuți*, în care scăderea [HCO₃⁻] este consecința utilizării acestuia pentru tamponarea H⁺ rezultați prin disocierea acizilor prezenți în cantitate crescută în plasmă:

$$\text{AN crescuți} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- \downarrow]$$

- *Acidoze metabolice cu anioni nedeterminați normali*, în care scăderea [HCO₃⁻] este consecința pierderilor digestive sau renale de HCO₃⁻ și în aceste situații electroneutralitatea plasmă este asigurată de creșterea compensatorie a reabsorbției renale de Cl⁻:

$$\text{AN normali} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- \uparrow + \text{HCO}_3^- \downarrow]$$

III. IDENTIFICAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE

A. REGULI DE IDENTIFICARE

- Un pH modificat este sugestiv pentru tipul de dezechilibru acido-bazic:
 - **Acidoză** dacă pH-ul este $< 7,35$
 - **Alcaloză** dacă pH-ul este $> 7,45$
- Dacă sensul de modificare al $[\text{HCO}_3^-]$ este **ACELAȘI** cu cel al pH-ului:
 - **Modificarea primară este METABOLICĂ și poate fi:**
 - **Acidoză metabolică** – prin scăderea primară a $[\text{HCO}_3^-] < 22$ mmol/L
 - **Alcaloză metabolică** – prin creșterea primară a $[\text{HCO}_3^-] > 26$ mmol/L
 - **Modificarea secundară/compensatorie este RESPIRATORIE**, iar în funcție de gradul compensării, dezechilibrul metabolic primar poate fi:
 - **Necompensat/decompensat** – PaCO_2 este în limite normale, iar pH-ul este modificat
 - **Parțial compensat** – PaCO_2 se modifică în același sens cu HCO_3^- , dar pH rămâne modificat
 - **Total compensat** – PaCO_2 se modifică în același sens cu HCO_3^- , iar pH-ul este readus în limite normale
- Dacă sensul de modificare al $[\text{HCO}_3^-]$ este **OPUS** cu cel al pH-ului:
 - **Modificarea primară este RESPIRATORIE și poate fi:**
 - **Acidoză respiratorie** – creșterea primară a $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg
 - **Alcaloză respiratorie** – scăderea primară a $\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg
 - **Modificarea secundară/compensatorie este METABOLICĂ**, iar în funcție de gradul compensării, dezechilibrul respirator primar poate fi:
 - **Necompensat** – $[\text{HCO}_3^-]$ este în limite normale, iar pH-ul este modificat
 - **Parțial compensat** – $[\text{HCO}_3^-]$ se modifică în același sens cu PaCO_2 , dar pH rămâne modificat
 - **Total compensat** – $[\text{HCO}_3^-]$ se modifică în același sens cu PaCO_2 , iar pH-ul este readus în limite normale
- Dacă PaCO_2 și $[\text{HCO}_3^-]$ sunt modificați în sens opus, iar pH-ul are deviații extreme – **DAB este MIXT** deoarece asociază 2 **DAB primare** care modifică pH-ul în același sens:
 - **Acidoza metabolică ($[\text{HCO}_3^-] \downarrow$) plus Acidoza respiratorie ($\text{PaCO}_2 \uparrow$) determină un pH foarte acid \Rightarrow Acidoză MIXTĂ**
 - **Alcaloza metabolică ($[\text{HCO}_3^-] \uparrow$) plus Alcaloza respiratorie ($\text{PaCO}_2 \downarrow$) determină un pH foarte alcalin \Rightarrow Alcaloză MIXTĂ**
- Dacă PaCO_2 și $[\text{HCO}_3^-]$ sunt modificați în același sens, iar pH-ul este normal – **DAB poate fi:**
 - Un DAB primar total compensat POST-TERAPEUTIC
sau
 - Un DAB mixt rezultat prin prezența a două **DAB primare** care modifică pH-ul în sensuri opuse:
 - **Acidoză metabolică ($[\text{HCO}_3^-] \downarrow$) plus Alcaloză respiratorie ($\text{PaCO}_2 \downarrow$)**
 - **Alcaloză metabolică ($[\text{HCO}_3^-] \uparrow$) plus Acidoză respiratorie ($\text{PaCO}_2 \uparrow$)**

De reținut !

- Un DAB total compensat (pH adus la normal) înainte de intervenția terapeutică este întotdeauna un DAB mixt. Cu alte cuvinte, compensarea **totală** a unui DAB primar NU este niciodată expresia eficienței mecanismelor compensatorii pulmonare sau renale, ci **este consecința unei intervenții terapeutice adecvate.**

B. ETAPELE DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR AL DAB

1. Identificați tipul DAB în funcție de valoarea pH-ului (acidoză/alcaloză).
2. Identificați modificarea primară în cazul DAB simple (metabolică/respiratorie).
3. Identificați modificarea secundară (compensatorie) în cazul DAB simple (respiratorie/metabolică).
4. Stabiliți gradul compensării (absent, parțial, total).

5. Identificați un DAB mixt (cu pH normal sau anormal).
6. Calculați anionii nedeterminați (AN), în caz de acidoză metabolică.
7. Stabiliți răspunsul la tratamentul cu NaCl 0,9% (sensibilitatea la clorură), în caz de alcaloză metabolică.

1. ACIDOZA METABOLICĂ

- **Definiție:**
 - pH < 7,35
 - ↓ primară a $[\text{HCO}_3^-]$ < 22 mmol/L
- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea PaCO₂ (Tab.21.2)

Tabelul 21.2. Gradul compensării unei acidoze metabolice (exemple).

pH	[HCO ₃ ⁻] (mmol/L)	PaCO ₂ (mmHg)	Interpretare
7,23	15	37	Acidoză metabolică <i>necompensată</i>
7,32	15	30	Acidoză metabolică <i>parțial compensată</i>
7,41	15	24	Acidoză metabolică <i>total compensată</i>

- **Clasificare și cauze principale**
Acidozele metabolice se clasifică în funcție de valoarea anionilor nedeterminați (AN):

a) Acidoze metabolice cu AN crescuți - exemple:

- *Cetoacidoza*: diabetică, alcoolică, din inanție
- *Acidoza lactică*: stări de șoc, alcoolism, insuficiență hepatică
- *Acidoze metabolice toxice*: intoxicații cu: salicilați în *std.avansat*, metanol, etilenglicol
- *Boala cronică de rinichi* mai ales în stadiul de *insuficiență renală* (creșterea anionilor fosfat și sulfat pe fondul scăderii funcției renale de excreție)

b) Acidoze metabolice cu AN normali - exemple:

- *Pierderi digestive de HCO₃⁻*: diaree cronică
- *Pierderi renale de HCO₃⁻*: hipoadosteronism

2. ALCALOZA METABOLICĂ

- **Definiție:**
 - pH > 7,45
 - ↑ primară a $[\text{HCO}_3^-]$ > 26 mmol/L
- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea PaCO₂ (Tab.21.3)

Tabelul 21.3. Gradul compensării unei alcaloze metabolice (exemple).

pH	[HCO ₃ ⁻] (mmol/L)	PaCO ₂ (mmHg)	Interpretare
7,57	34	38	Alcaloză metabolică <i>necompensată</i>
7,49	34	47	Alcaloză metabolică <i>parțial compensată</i>
7,43	34	52	Alcaloză metabolică <i>total compensată</i>

- **Clasificare și cauze principale**
Alcalozele metabolice se clasifică în funcție de răspunsul la administrarea de NaCl 0,9%, respectiv, *sensibilitatea la clorură*:

a) Alcaloze metabolice sensibile la CLORURĂ

(administrarea de NaCl 0,9% corectează alcaloza metabolică). În condițiile depleției de apă, Na⁺ și Cl⁻, rinichiul reabsoarbe compensator HCO₃⁻ pentru menținerea electroneutralității plasmei, iar administrarea de NaCl 0,9% determină rinichiul să elimine excesul de HCO₃⁻ (corecția depleției de volum determină corecția dezechilibrului acido-bazic). Aceste alcaloze pot apărea în:

- *Pierderile digestive de apă, Na⁺ și Cl⁻* din vărsăturile severe
- *Pierderile renale de apă, Na⁺ și Cl⁻* din abuzul de diuretice de ansă și tiazidice

b) Alcaloze metabolice insensibile la CLORURĂ

(administrarea de NaCl 0,9% nu corectează alcaloza metabolică) – în:

- *Aportul exogen excesiv de HCO₃⁻* (medicație antiacidă) sau de *precursori echivalenți ai HCO₃⁻* (lactat în soluție Ringer, citrat în sânge transfuzat)
- *Creșterea reabsorbției renale de HCO₃⁻*: hiperaldosteronism

3. ACIDOZA RESPIRATORIE

- **Definiție:**
 - pH < 7,35
 - ↑ primară a PaCO₂ > 45 mmHg
- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea [HCO₃⁻] (Tab. 21.4).

Tabelul 21.4. Gradul compensării unei acidoze respiratorii CRONICE (exemple).

pH	PaCO ₂ (mmHg)	[HCO ₃ ⁻] (mmol/L)	Interpretare
7,22	60	24	Acidoză respiratorie <i>necompensată</i>
7,34	60	32	Acidoză respiratorie <i>parțial compensată</i>
7,42	60	38	Acidoză respiratorie <i>total compensată</i>

- **Clasificare și cauze principale**

a) Acidoza respiratorie acută – se instalează prin *hipoventilație acută*, în minute sau ore și, în marea majoritate a cazurilor, rămâne necompensată (nu este suficient timp pentru activarea mecanismelor de compensare renală). Cele mai frecvente cauze sunt:

- *Deprimarea acută centrilor respiratori* din intoxicația medicamentoasă (ex, barbiturice)
- *Leziunile cutiei toracice* din traumatismele toracice
- *Paralizia mușchilor respiratori* din miastenia gravis
- *Obstrucția acută a căilor respiratorii* din criza severă de astm bronșic, corpi străini aspirați
- *Edemul pulmonar acut*

b) Acidoza respiratorie cronică – se instalează prin *hipoventilație cronică* și este însoțită de compensare renală maximă. Cele mai frecvente cauze sunt:

- *BPOC*
- *Obezitatea extremă*

4. ALCALOZA RESPIRATORIE

- **Definiție:**
 - pH > 7,45
 - ↓ primară a PaCO₂ < 35 mmHg
- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea [HCO₃⁻] (Tab. 21.5).

Tabelul 21.5. Gradul compensării unei alcaloze respiratorii (exemple).

pH	PaCO ₂ (mmHg)	[HCO ₃ ⁻] (mmol/L)	Interpretare
7,62	25	24	Alcaloză respiratorie <i>necompensată</i>
7,56	25	21	Alcaloză respiratorie <i>parțial compensată</i>
7,42	25	16	Alcaloză respiratorie <i>total compensată</i>

- **Clasificare și cauze principale**

a) Alcaloza respiratorie acută este consecința *hiperventilației acute*, fără posibilitatea de compensare renală. Cele mai frecvente cauze sunt:

- *Hiperventilația prin creșterea stimulării centrilor respiratori* din:
 - criza de anxietate (atacul de panică)
 - hiperpirexie
 - intoxicația cu salicilați *în stadiul inițial*
 - durerea intensă
- *Hiperventilația indusă de hipoxie* din:
 - embolia pulmonară (la debut)
 - criza *moderată* de astm bronșic

b) Alcaloza respiratorie cronică este consecința *hiperventilației cronice*, compensată prin creșterea eliminării renale de bicarbonat. Cea mai frecventă cauză este sarcina (trim. III).

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE !

*1. Care afirmație despre DAB este adevărată?

- A. Determină întotdeauna variații ale pH-ului peste limitele normale
- B. Pot fi total compensate fără intervenție terapeutică
- C. Sunt total compensate dacă raportul $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ este egal cu 20
- D. Presupun mecanisme compensatorii pulmonare în dezechilibrele respiratorii primare
- E. Presupun mecanisme compensatorii metabolice în dezechilibrele metabolice primare

*2. Care DAB corespunde următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale: pH = 7,55, PaCO₂ = 19 mmHg, HCO₃⁻ = 24 mmol/L?

- A. Alcaloză metabolică necompensată
- B. Alcaloză metabolică parțial compensată
- C. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- D. Alcaloză respiratorie necompensată
- E. Alcaloză mixtă

*3. Care DAB corespunde următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale: pH = 7,55, PaCO₂ = 66 mmHg, HCO₃⁻ = 56 mmol/L?

- A. Alcaloză metabolică necompensată
- B. Alcaloză metabolică parțial compensată
- C. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- D. Alcaloză respiratorie necompensată
- E. Alcaloză mixtă

*4. Care DAB corespunde cel mai probabil următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale la un pacient în vârstă de 15 ani care prezintă pH = 7,51, PaCO₂ = 49 mmHg, HCO₃⁻ = 38 mmol/L?

- A. Alcaloză metabolică parțial compensată
- B. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- C. Alcaloză respiratorie necompensată
- D. Alcaloză mixtă
- E. Acidoză mixtă

*5. Care DAB corespunde cel mai probabil următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale la un pacient cu BPOC și vărsături, care prezintă: pH = 7,40, PaCO₂ = 50 mmHg, HCO₃⁻ = 30 mmol/L?

- A. Acidoză metabolică total compensată
- B. Alcaloză respiratorie total compensată
- C. Acidoză respiratorie parțial compensată
- D. Alcaloză metabolică parțial compensată
- E. DAB mixt

6. Care dintre următoarele afirmații privind DAB sunt corecte?

- A. Cetoacidoza determină acidoză metabolică cu anioni nedeterminați normali
- B. Insuficiența renală determină alcaloză metabolică
- C. BPOC determină acidoză respiratorie cronică
- D. Diareea cronică determină acidoză metabolică cu anioni nedeterminați crescuți
- E. Durerea intensă determină alcaloză respiratorie acută

7. O valoare a pH –ului egală cu 7,40:

- A. Corespunde unui raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] = 20$
- B. Corespunde unui raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] < 18$
- C. Corespunde unui raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] > 22$
- D. Exprimă o acidoză metabolică total compensată, dacă PaCO₂ și HCO₃⁻ sunt scăzute
- E. Exprimă o acidoză respiratorie total compensată, dacă PaCO₂ și HCO₃⁻ sunt crescute

8. În acidoza respiratorie necompensată cronică sunt posibile următoarele modificări:

- A. pH = 7,4
- B. pH = 7,28
- C. PaCO₂ = 65 mmHg
- D. HCO₃⁻ = 30 mEq/L
- E. Raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] > 22$

*9. Dacă pH = 7,10, PaCO₂ = 52 mmHg, HCO₃⁻ = 13 mmol/L, cel mai probabil, este vorba despre:

- A. Acidoză metabolică primară necompensată
- B. Acidoză respiratorie primară necompensată
- C. Acidoză mixtă
- D. Acidoză metabolică primară parțial compensată
- E. Acidoză respiratorie primară parțial compensată

10. Care DAB corespunde cel mai probabil următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale la un pacient în vârstă de 45 de ani care ajunge în secția de urgență în criză severă de astm bronșic, care prezintă: pH = 7,29, PaCO₂ = 62 mmHg, HCO₃⁻ = 24 mmol/L?

- A. Acidoză respiratorie parțial compensată
- B. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- C. Alcaloză respiratorie necompensată
- D. Alcaloză mixtă
- E. Acidoză mixtă

STUDIU DE CAZ

1. Un pacient de 50 de ani cunoscut cu ulcer gastric se prezintă la spital pentru vărsături severe și scădere ponderală.

Analiza gazelor arteriale arată:

pH = 7,53

PaCO₂ = 47 mmHg

HCO₃⁻ = 35 mmol/L

Identificați dezechilibrul acido-bazic.

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Un tânăr cunoscut cu DZ tip 1 se prezintă la urgență pentru stare generală alterată și febră (40°C) pe fondul unei infecții respiratorii.

Analizele de laborator arată:

Na⁺ = 132 mmol/L, Cl⁻ = 80 mmol/L

Glicemie = 240 mg/dL

Analiza gazelor arteriale arată:

pH = 7,42

PaCO₂ = 23 mmHg

HCO₃⁻ = 12 mmol/L

Identificați dezechilibrul acido-bazic.

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

22. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (I)

Testele SANGUINE. Explorarea DISFUNȚIEI GLOMERULARE ȘI TUBULARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări, studenții trebuie să:

1. Solicite testele sanguine indicatoare ale retenției azotate și interpreteze creșterile acestora în leziunea renală acută vs. boala cronică de rinichi
2. Solicite testele sanguine care evaluează alterarea funcției de excreție a rinichiului și să interpreteze modificările acestora în leziunea renală acută vs. boala cronică de rinichi
3. Solicite și interpreteze testele sanguine care evaluează alterarea funcției endocrine în boala cronică de rinichi
4. Solicite și interpreteze principalele investigații imunologice utilizate în diagnosticul glomerulonefritelor
5. Utilizeze o platformă on-line de estimare a ratei filtrării glomerulare (RFG) pe baza creatininei serice sau a cistatinei C serice și să interpreteze valoarea obținută în contextul stadializării bolii cronice de rinichi
6. Solicite și interpreteze testele care evidențiază disfuncția tubulară acută și cronică

Explorarea funcției renale are **2 indicații principale:**

- **Diagnosticul afecțiunilor renale** – la pacienții cu: durere reno-urinară, tulburări de micțiune, modificări ale examenului de urină
- **Monitorizarea pacienților cu risc de a dezvolta boala cronică de rinichi** (diabetici, hipertensivi, aterosclerotici, cei cu antecedente familiale și personale de boală renală, consumatorii cronici de medicație cu potențial nefrototoxic). Această monitorizare urmărește în principal:

- depistarea precoce a disfuncției glomerulare sau tubulare
- ajustarea dozei de medicamente în funcție de capacitatea de excreție a rinichiului

Investigația paraclinică a rinichiului cuprinde:

- Teste sanguine
- Teste care explorează disfuncția glomerulară
- Teste care explorează disfuncția tubulară
- Examenul urinei

I. TESTELE SANGUINE

Testele sanguine explorează alterarea funcțiilor renale, furnizând indicații asupra mecanismelor etiopatogenice subiacente.

A. TESTE CARE EXPLOREAZĂ ALTERAREA FUNCȚIILOR RENALE

Funcțiile renale care pot fi explorate prin teste biochimice ale sângelui sunt:

- Funcția de excreție a toxinelor uremice
- Funcția de reglare a homeostaziei sanguine
- Funcția endocrină

1. Teste de explorare a funcției de EXCREȚIE. Determinarea indicatorilor retenției azotate

- Retenția azotată sau azotemia reprezintă creșterea concentrației cataboliților serici (uree, creatinină, acid uric) considerați indicatori ai scăderii ratei filtrării glomerulare (RFG). Funcția de excreție este afectată atât în cazul leziunii renale acute (denumirea veche - insuficiența renală acută), cât și în cazul bolii cronice de rinichi (denumirea veche - insuficiența renală cronică):

- **Leziunea renală acută (LRA)** – reprezintă scăderea *bruscă* dar *potențial reversibilă* a RFG care apare, cel mai frecvent, pe **rinichi indemni**
- **Boala cronică de rinichi (BCR)** – reprezintă scăderea *lentă, progresivă și ireversibilă* a RFG < **60 ml/min/1,73 m²**, pe durata a cel puțin 3 luni, pe **rinichi cu afecțiuni preexistente**

a) Ureea serică

- **Sursă:** produs final al catabolismului azotat, sintetizat de ficat din amoniac prin procesul de *ureogeneză*. Concentrația serică depinde de:
 - aportul de proteine alimentare
 - intensitatea catabolismului proteic tisular
 - *funcția renală* (ureea se filtrează glomerular, se reabsoarbe și se secretă tubular)
 - funcția hepatică de detoxifiere a amoniacului
 - excreția extrarenală (piele și tract digestiv în creșterile marcate ale concentrației serice)
 - volemie
- **Valori normale: 15 - 45 mg/dL**
- **Valori crescute (uremie) – pot fi de cauză:**
 - **Renală:**
 - **În LRA:** ureea crește *rapid* cu 10-20 mg/dL în 48 ore și poate atinge valori de 200 - 400 mg/dL în mai puțin de 1 săptămână
 - **În BCR:** ureea plasmatică crește *lent*, atingând valori de > 300 mg/dL în faza terminală a bolii (de uremie cronică)

De reținut!

Ureea serică este un **bun indicator al azotemiei**, dar **NU se corelează cu severitatea scăderii RFG**.

- **Extrarenală :**
 - creșterea catabolismului proteic (ex., hemoragii digestive, distrugerii tisulare masive, boli neoplazice)
 - ingestie masivă de proteine
 - hipovolemie
- **Valori scăzute** – apar în:
 - stadiile terminale ale cirozei hepatice (insuficiența hepatică)
 - malnutriție proteică
 - hipervolemie

b) Azotul ureic sanguin (Blood Urea Nitrogen, **BUN**)

- În țările anglo-saxone, se determină în locul ureei, **azotul ureic sanguin (BUN, Blood Urea Nitrogen)**. Acest parametru este utilizat pentru calculul raportului BUN:creatinină în vederea precizării **etiologiei retenției azotate (azotemiei) în LRA** (a se vedea în continuare):

$$\text{BUN (mg/dL)} = \text{ureea (mg/dL)} / 2,2$$

- **Valori normale: 7-18 mg/dL**

c) Creatinina serică

- **Sursă:** produs final al metabolismului creatinei musculare, metabolizată spontan (neenzimatic) în creatinină. Concentrația serică depinde de:
 - masa musculară (sex, vârstă)
 - *funcția renală* (creatinina se filtrează glomerular în proporție de 90% și se secretă la nivelul TCP în proporție de 10%)
- **Valori normale: 0,8 - 1,3 mg/dL (bărbați) 0,6 - 1 mg/dL (femei)**
- **Valori crescute (hipercreatininemie) – pot fi de cauză:**
 - **Renală:**
 - **În LRA** creatinina crește cu $\geq 0,3$ mg/dL în 48 ore și poate atinge valori ≥ 4 mg/dL în mai puțin de 1 săptămână
 - **În BCR** are loc o creștere cu 0,5-1 mg/dL la 1-2 ani, atingând valori > 10 mg/dL în faza terminală a bolii

De reținut!

Creatinina serică este un **indicator de valoare redusă pentru depistarea debutului scăderii RFG** deoarece nivelul seric crește doar când masa de nefroni funcționali scade la 50-75%. **Dublarea creatininei serice semnifică însă reducerea cu 50% a masei de nefroni funcționali.**

- **Extrarenală:**
 - necroze tisulare: rabdomioliză, arsuri de gradul III
 - hipovolemie
- **Valorile scăzute** – apar în:
 - afecțiuni hepatice severe
 - malnutriție proteică
 - reducerea masei musculare (distrofii musculare, miastenia gravis)
 - hipervolemie

d) Raportul BUN:creatinină

- **Valori normale:**
raport BUN:creatinină = 10 - 20
- **Valoare clinică:**
Raportul BUN:creatinină este utilizat pentru **diagnosticul diferențial al azotemiei din leziunea renală acută (LRA)** care poate fi de cauză:
 - *prerenală* (funcțională)
 - *renală* (intrinsecă)
 - *postrenală* (obstructivă)
- **În azotemia PRERENALĂ** – scăderea RFG este secundară **hipoperfuziei renale** determinată de **hipovolemie** (hemoragii severe, pierderi lichidiene masive gastro-intestinale, arsuri, IC congestivă, pancreatită acută severă):
 - *la nivel glomerular:* scăderea RFG determină scăderea cantității de uree și creatinină filtrată
 - *la nivel tubular:* o mare parte din uree se reabsoarbe în TCP, în timp ce întreaga cantitate de creatinină filtrată se elimină urinar
 - *raportul BUN:creatinină crește > 20*
- **În azotemia RENALĂ** – cea mai frecventă cauză de LRA este **necroza tubulară acută (ischemică sau toxică)** care determină retrodifuziunea urinii primare la nivelul TCP și scăderea RFG secundar alterării fluxului sanguin, astfel:
 - *la nivel glomerular:* scăderea RFG determină scăderea cantității de uree și creatinină filtrate
 - *la nivel tubular:* ureea și creatinina filtrate se reabsorb în plasmă, dar excesul de uree din plasmă poate fi eliminat pe căi *extrarenale* (piele, tub digestiv), în timp ce excesul de creatinină rămâne în plasmă
 - *raportul BUN:creatinină scade < 10*
- **În azotemia POSTRENALĂ** – scăderea RFG este secundară **obstrucției tractului urinar** determinată de o *uropatie obstructivă bilaterală* sau pe *rinichi unic anatomic/funcțional*:
 - *la nivel glomerular:* scăderea RFG determină scăderea în egală măsură a cantității de uree și creatinină filtrate
 - *la nivel tubular:* ureea și creatinina filtrate nu pot fi eliminate corespunzător datorită blocajului și ambele refluează în sânge
 - *raportul BUN:creatinină este normal= 10-20*

e) Acidul uric

- **Sursă:** produs final al catabolismului nucleotidelor purinice (din structura acizilor nucleici) la nivel hepatic. Concentrația serică depinde de:
 - catabolismul nucleoproteinelor
 - *funcția renală* (acidul uric se filtrează glomerular, se reabsoarbe și secretă în TCP)
- **Valori normale: 2 – 7 mg/dL (bărbați)
2 – 5,7 mg/dL (femei)**
- **Valori crescute (hiperuricemie)** – pot fi de cauză:
 - **Renală** – acidul uric este un **bun indicator al stadiului terminal al BCR** (de insuficiență renală) când nivelul plasmatic poate ajunge la valori > 10 mg/dL
 - **Extrarenală:**
 - gută
 - creșterea catabolismului nucleoproteinelor din leucemii, chimioterapie, radioterapie
- **Valori scăzute:** apar în insuficiența hepatică

2. Teste de explorare a funcției de menținere a HOMEOSTAZIEI SANGUINE

a) IONOGRAMA sanguină (Tab. 22.1)

- **Apreciază funcția de economisire și eliminare a electroliților plasmatici** și este utilă pentru aprecierea dezechilibrelor electrolitice induse de:
 - LRA: faza de *stare* (oligo-anurică) și apoi faza de *reluare a diurezei* (poliurică)
 - BCR: faza inițială de *compensare* și apoi cea *terminală*, de *insuficiență renală*
 - alterarea secreției de aldosteron
 - terapia cu diuretice

Tabelul 22.1. Modificările ionogramei în LRA și BCR.

	LRA faza inițială BCR faza terminală (oligo-anurie)	LRA faza de reluare a diurezei BCR faza inițială (poliurie)
Na ⁺	↑/↓	↓
K ⁺	↑	↓

Ca ²⁺	↓	↓
Mg ²⁺	↑	↓
Cl ⁻	↑	↓
HPO ₄ ⁻	↑	N
SO ₄ ²⁻	↑	N
HCO ₃ ⁻	↓	↓

b) Parametrii ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC (Tab.22.2)

- Evidențiază **acidoza metabolică** rezultată prin alterarea funcției de menținere a echilibrului acido-bazic (EAB) în LRA și stadiul final al BCR (reabsorbția & generarea de HCO₃⁻ simultan cu excreția H⁺).

Tabelul 22.2. Valori normale și variații patologice ale parametrilor EAB în afectarea renală severă.

Parametri	VALORI NORMALE	LRA/BCR
pH	7,35-7,45	↓
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	22-26	↓
PaCO ₂ (mmHg)	35-45	↓

c) Proteinemia și ELFO (Tab.22.3)

- Evidențiază **hipoproteinemia** și **disproteinemia** generată prin pierderea de proteine la nivelul membranei filtrante glomerulare, în **sindromul nefrotic**.

Tabelul 22.3. Valori normale și variații patologice ale proteinemiei și ELFO în sindromul nefrotic.

Parametri	VALORI NORMALE	Sindrom nefrotic
Proteinemie (g/dL)	6,7 – 8,4	↓
ELFO (%)		
Albumine	50-60	↓
α ₁ – globuline	3-6	N
α ₂ – globuline	7-10	↑
β – globuline	11-14	↑
γ – globuline	15-23	↓

d) Lipidograma serică

- Valori normale:**
Lipide totale = 400-800 mg/dL
Coolesterol total = 140-200 mg/dL
- Lipidele și coolesterolul seric cresc în **sindromul nefrotic**.

3. Teste de explorare a funcției ENDOCRINE

Sunt indicate în cazul **pacienților cu BCR** și cuprind:

a) Dozarea nivelului seric al eritropoietinei (EPO)

- Nivelul seric al EPO **scade** când funcția de secreție a EPO este alterată ⇒ *anemie normocromă normocitară* care răspunde la tratamentul cu EPO umană recombinantă sau agenți de stimulare ai eritropoiezei (ASE).
- Valori normale: 4,3 – 29 UI/L**

b) Dozarea nivelului seric al 1,25-dihidroxi-colecalciferolului (1,25 –(OH)₂ – D₃)

- Nivelul seric al 1,25 –(OH)₂ – D₃ **scade** datorită deficitului de sinteză la nivel renal a *formei active a vitaminei D₃* (scăderea activității 1 α-hidroxilazei responsabilă de cea de-a 2-a hidroxilare) ⇒ *hipocalcemie și osteomalacie*
- Valori normale: 20-75 pg/mL**

c) Dozarea nivelului seric al parathormonului (PTH)

- Nivelul seric al PTH **crește** datorită *hiperPTH secundar* determinat de hipocalcemie și hiperfosfatemie ⇒ *boala mineral-osoasă asociată bolii cronice de rinichi* (mineral bone disease)
- Valori normale: 10-65 pg/mL**

B. INVESTIGAȚII IMUNOLOGICE

1. Identificarea AutoAc serici

a) Identificarea anticorpilor antinucleari (ANA – Antinuclear Antibodies)

- reprezintă un grup de anticorpi orientați împotriva nucleilor celulelor proprii, prezența lor fiind specifică patologiei autoimune: anticorpi anti-ADN dublu catenar în lupusul eritematos sistemic

b) Identificarea anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (anti-GMB Ab)

- sunt anticorpi îndreptați împotriva colagenului tip IV de la nivelul membranei bazale glomerulare și alveolare
- sunt prezenți în glomerulonefrita rapid progresivă (ex. sindromul Goodpasture, asociat cu manifestări pulmonare)

c) Identificarea anticorpilor anti-citoplasmatici din polinucleare neutrofile (ANCA, Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)

- sunt anticorpi îndreptați împotriva unor antigeni din citoplasma neutrofilelor prezenți tipic la pacienți cu vasculite imune ce pot prezenta și diferite forme de glomerulonefrite

2. Dozarea complementului – fracțiunile C3, C4

- Frațiunea C3 participă la activarea pe cale *clasică* și *alternă* a complementului (C), în timp ce fracțiunea C4 participă doar la activarea pe cale *clasică* (concentrația normală când C este activat numai pe cale *alternă*):
 - fracțiunea C3 este scăzută, iar C4 este normală în GN poststreptococică
 - ambele fracțiuni ale complementului scad, prin consumul lor la nivel renal în glomerulonefritele membrano-proliferative și în nefropatia din LES

3. Dozarea Ig serice și imuno-ELFO serică

- Sunt utile pentru identificarea:
 - nefropatiei cu depozite mezangiale de IgA
 - nefropatiei din mielomul multiplu (IgG, lanțurilor ușoare κ și λ).

II. TESTE CARE EXPLOREAZĂ DISFUNȚIA GLOMERULARĂ

- **Disfuncția glomerulară** se manifestă prin **scăderea RFG < 90 ml/min/1,73 m² CU sau FĂRĂ proteinurie**.
- RFG se poate determina **direct** prin metoda clearance-ului renal sau poate fi estimată **indirect** cu ajutorul unor formule.

A. CLEARANCE-UL CREATININEI ENDOGENE

- **Clearance-ul renal** sau **coeficientul de epurare a plasmei** reprezintă **volumul de plasmă (ml) epurată complet de o substanță în unitatea de timp (minut)**.

$$Cl_x \text{ (ml/min)} = (U_x \times V) / P_x$$

unde:

U_x = concentrația urinară a substanței din urina recoltată pe 24 de ore

P_x = concentrația plasmatică a substanței

V = debitul urinar (ml/min)

- Pentru determinarea RFG trebuie utilizate substanțe care se *elimină prin filtrare*

glomerulară și respectiv, NU se reabsorb și nici NU se secretă tubular. Aceste condiții sunt îndeplinite de substanțe exogene (inulina, EDTA marcat radioactiv care nu sunt utilizate în practică) și doar parțial de creatinina endogenă care se elimină în proporție de 90% prin filtrare glomerulară și se secretă în proporție de 10% la nivelul TCP. Ca urmare, RFG este supraestimată cu 10-20 ml/min/1,73m², dar această supraestimare este apreciată ca fiind în *limite rezonabile*. Cu toate acestea, în stadiul de insuficiență renală fracțiunea secretată crește, iar determinarea Cl creatininei își pierde valoarea clinică.

- **Valori normale:**

Cl creatininei = 125 ± 25 ml/min la sexul M

110 ± 15 ml/min la sexul F

De reținut!

Cl creatininei endogene **NU poate identifica** scăderile **moderate** ale RFG cuprinse între **40 și 70 ml/min/1,73 m²** (zona „oarbă de diagnostic” a clearance-ului de creatinină).

B. ESTIMAREA RFG (RFGe)

- Deoarece colectarea precisă a diurezei este dificilă, mai ales în cazul pacienților cu complianță redusă, se preferă utilizarea unor *formule de estimare a RFG printr-o singură determinare a concentrației serice de creatinină și/sau mai recent, de cistatină C.*
- **Cistatina C** este o proteină cu greutate moleculară mică care face parte din familia inhibitorilor de enzime lizozomale (în principal, inhibă cistein-proteinazele) prevenind catabolismul extracelular al peptidelor și proteinelor. Substanța este produsă de toate celulele nucleate, rata sa de sinteză fiind constantă pe tot parcursul vieții. **Producția de cistatină C NU este influențată de masa musculară (sex, vârstă), alimentație sau medicație.** Datorită greutății moleculare mici și a sarcinii electrice pozitive, cistatina C este filtrată liber la nivel glomerular și apoi este reabsorbită complet în TCP unde este și metabolizată. Astfel, în absența unei leziuni tubulare, cistatina C NU apare în urină (se determină doar în sânge).
- **Formulele de estimare a RFG (Tab.22.4):**
 - **Formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)** - cea mai precisă formulă de estimare a RFG, mai ales dacă **RFG > 60 ml/min/1,73 m²** (conform Ghidului KDIGO 2013).

- Formula **MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)**, mai puțin precisă decât formula CKD-EPI, mai ales la **RFG > 60 ml/min/1,73 m²** (conform Ghidului KDIGO 2013).
- Aceste formule pot fi accesate *on line* (*mdrd.com*) și permit stadializarea BCR (Tab.4) pe baza concentrației plasmatice a creatininei și/sau a cistatinei C.

Tabelul 22.4. Stadializarea BCR după rata scăderii RFG și severitatea afectării renale.

Stadiu	RFG (ml/min/1,73 m ²)	Severitatea afectării renale
G1	≥ 90	Afectare renală cronică cu RFG normală
G2	60 – 89	Afectare renală cronică cu RFG ușor scăzută
G3a	45 – 59	BCR cu RFG ușor spre moderat scăzută
G3b	30 – 44	BCR cu RFG moderat spre sever scăzută
G4	15 – 29	BCR cu RFG sever scăzută
G5	15	Insuficiență renală

III. TESTE CARE EXPLOREAZĂ DISFUNCTIA TUBULARĂ

- **Disfuncția tubulară** reprezintă *scăderea capacității de concentrare și de diluție a urinei*, instalată:
 - *acut-rapid* în **necroza tubulară acută (NTA)**
 - *lent-progresiv* în **boala cronică de rinichi (BCR)**:
- **în NTA (disfuncție tubulară acută):**
 - retrodifuziunea urinei primare la nivelul TCP și scăderea acută a RFG determină *oligurie*
 - reducerea acută a capacității de **concentrare** și **diluție** determină eliminarea unor urini cu *densitatea urinei primare (izostenurie)*
 - scăderea capacității de reabsorbție tubulară determină *creșterea excreției fracționate a Na⁺*
- **în BCR (disfuncție tubulară cronică):**
 - scăderea lent-progresivă a RFG este compensată prin hiperfiltrarea glomerulară de la nivelul nefronilor restanți care determină *poliurie*
 - reducerea lent-progresivă a **capacității de concentrare** și de **diluție** a urinei determină eliminarea unor urini cu *densitatea urinei primare (izostenurie)* și care nu se modifică indiferent de volumul diurezei (izostenurie fixă).

A. TESTE DE EVALUARE A DISFUNȚIEI TUBULARE ACUTE

1. Indicii urinari

- Explorează scăderea capacității de concentrare în NTA și cuprind:
 - **Osmolaritatea urinară** (UOsm, *mOsm/l*)
 - determinată în urina/24 ore
 - **Na⁺ urinar** (UNa⁺, *mmol/L*) – determinată într-o probă de urină spontană
 - **Excreția fracționată a sodiului** (*Fractional Excretion of sodium*, FENa⁺) – determinată după formula:

$$\text{FENa}^+ = \frac{[(\text{Na}^+ \text{ urinar} / \text{Na}^+ \text{ plasmatic}) \times 100]}{(\text{Cr. urinară} / \text{Cr. plasmatică})}$$

- **Valoare clinică:** indicii urinari sunt utili pentru diagnosticul diferențial al *oliguriei „funcționale”* din azotemia prerenală (prin hipoperfuzie renală și cu funcție tubulară *normală*) și al *oliguriei „organice”* din azotemia renală (prin NTA și cu funcție tubulară *scăzută*) (Tab.22.5)

Tabelul 22.5. Diagnosticul diferențial al oliguriei.

Tip azotemie	UOsmol (mOsmol/l)	UNa ⁺ (mmol/L)	FENa ⁺ (%)
Prerenală	> 500	< 20	< 1%
Renală-NTA	< 350	> 20	> 2%

2. Markeri precoce de NTA

- **NGAL** (lipocalina asociată gelatinazei neutrofilelor, **Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin**, NGAL) sau lipocalina-2) – este o proteină de legare a gelatinazei, membră a familiei lipocalinelor, identificată inițial în granulele neutrofilelor umane. NGAL are o expresie crescută la nivelul celulelor epiteliale tubulare lezate (NGAL are rol de conservare a funcțiilor tubulare prin inhibiția apoptozei și răspunsului proliferativ). Creșterea nivelului seric și urinar al NGAL are următoarele semnificații:
 - **biomarker de tip „troponin-like”** care:
 - decelează NTA într-un stadiu **precoce** (LRA „subclinică”), **anterior** creșterii creatininei/cistatinei C (după 24-48 ore)
 - determinarea sa în urgență la nivel urinar a permis diferențierea între azotemia *prerenală* (nivel NGAL normal) și *azotemia renală* (nivel NGAL crescut) fiind totodată un factor de prognostic evolutiv nefavorabil în acest din urmă caz.
 - **factor de predicție** al evoluției unei nefropatii spre BCR, inclusiv la pacienții cu creatinină serică normală și fără albuminurie. Valorile sale sunt normale în BCR stabilă și cresc la pacienții cu BCR progresivă.

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următorii factori influențează concentrația serică a cistatinei C?**

- A. Aportul de proteine alimentare
- B. Funcția hepatică de detoxifiere
- C. Sex și vârstă
- D. Masa musculară
- E. Niciunul dintre acestea

2. Care dintre următoarele aspecte caracterizează azotemia prerenală?

- A. Scădere lentă și progresivă a RFG
- B. Scăderea raportului BUN: creatinină < 10
- C. Creșterea raportului BUN: creatinină > 20
- D. Este determinată de necroza tubulară acută
- E. Este determinată de hipovolemie

3. Care dintre următoarele modificări ale ionogramei plasmatice sunt prezente în stadiul oligo-anuric al leziunii tubulare acute?

- A. Hiponatremie
- B. Hipokaliemie
- C. Hipercalcemie
- D. Hipermagnezemie
- E. Hiperfosfatemie

4. Care din următoarele modificări definesc disproteinemia din sindromul nefrotic?

- A. Scăderea albuminelor
- B. Creșterea α_1 – globulinelor
- C. Scăderea α_2 – globulinelor
- D. Creșterea β -globulinelor
- E. Creșterea γ -globulinelor

5. Care dintre următoarele aspecte caracterizează azotemia postrenală?

- A. La nivel glomerular scăderea RFG determină scăderea în egală măsură a cantității de uree și creatinină filtrate
- B. La nivel tubular ureea și creatinina filtrate nu pot fi eliminate corespunzător datorită blocajului și ambele refluează în sânge
- C. Este determinată de necroza tubulară acută
- D. Este determinată de hipovolemie
- E. Implică activarea anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (anti-GMB Ab)

***6. Care dintre următoarele modificări este o consecință a alterării funcției endocrine în boala cronică de rinichi?**

- A. Creșterea secreției de eritropoietină
- B. Anemia normocitară normocromă
- C. Hiperfostatemia
- D. Hipercalcemia
- E. Hipoparatiroidismul secundar

***7. Care este severitatea afectării renale dacă RFG estimată prin formula MDRD este de 50 ml/min/1,73 m²?**

- A. Leziune renală cronică cu RFG ușor scăzută
- B. BCR cu RFG ușor spre moderat scăzută
- C. BCR cu RFG moderat spre sever scăzută
- D. BCR cu RFG sever scăzută
- E. Insuficiență renală

8. Care dintre următoarele explorează disfuncția tubulară din necroza tubulară acută?

- A. Osmolaritatea plasmei
- B. Na⁺ urinar dintr-o probă de urină spontană
- C. Excreția fracționată a Na⁺
- D. Clearance-ul creatininei
- E. Complementul seric

9. În necroza tubulară acută:

- A. Scăderea acută a RFG determină oligurie
- B. Apare izostenuria
- C. Crește excreția fracționată a Na⁺
- D. Scăderea lent-progresivă a RFG este compensată prin hiperfiltrarea glomerulară
- E. Se dezvoltă sindromul nefrotic

10. Anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (anti-GMB Ab)

- A. Sunt anticorpi îndreptați împotriva colagenului tip IV de la nivelul membranei bazale glomerulare și alveolare
- B. Sunt prezenți în glomerulonefrita rapid progresivă
- C. Sunt anticorpi îndreptați împotriva unor antigeni din citoplasma neutrofilelor prezenți tipic la pacienți cu vasculite imune ce pot prezenta și diferite forme de glomerulonefrite
- D. Sunt anticorpi anti-ADN dublu catenar prezenți în lupusul eritematos sistemic
- E. Sunt prezenți în sindromul Goodpasture, asociat cu manifestări pulmonare

STUDIU DE CAZ

1. O pacientă în vârstă de 71 de ani, diabetică și hipertensivă, se prezintă pentru stare generală alterată. Asociat, pacienta prezintă crampe musculare, oligurie, paloare.

Analizele de laborator:

Hb = 9,6 g/dL, VEM = 91 fL, HEM = 30 pg/E, CHEM = 33 g/dL

Ionograma: Na⁺ = 131 mmol/L, K⁺ = 5,9 mmol/L, Ca²⁺ = 1 mmol/L, Glicemie = 201 mg/dL

RFG = 23 ml/min/1,73 m²

Creatinină serică = 2,1 mg/dL, Uree serică = 140 mg/dL, Acid uric seric = 9 mg/dL

Albuminurie: 100 mg/zi

Examen sumar de urină: Glucoză (+)

Care sunt diagnosticele ce intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Un pacient în vârstă de 60 de ani, diabetic și hipertensiv, este supus unei angiografii coronariene. La 48 de ore de la investigație, starea generală a pacientului se alterează rapid, apar grețuri și vărsături. Pacientul afirmă ca nu a urinat în ultimele 24 de ore deși urmează tratament diuretic pentru HTA.

TA = 220-115 mmHg

Glicemia = 240 mg/dL

Ureea serică = 130 mg/dL

Creatinina serică = 2,8 mg/dL

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

23. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (II)

Examenul URINII

OBIECTIVE EDUCATIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze examenul sumar de urină
2. Recunoască modificările specifice ale examenului de urină din nefropatia glomerulară vs. nefropatia tubulo-interstițială
3. Recunoască modificările specifice ale examenului de urină în infecția tractului urinar superior vs. infecția tractului urinar inferior
4. Solicite și să interpreteze testele care evaluează severitatea bolii cronice de rinichi

Examenul urinii are 5 componente:

- Examenul macroscopic
- Examenul fizic
- Examenul biochimic
- Examenul microscopic
- Examenul bacteriologic

I. EXAMENUL MACROSCOPIC AL URINII

A. VOLUM URINAR (DIUREZA)

- **Normal:** 1.200 –1.500 ml (limite normale 600-2.000 ml)
- **Modificările de volum urinar:**
 - **Oliguria** = diureză < 400 ml/zi
 - **Anuria** = diureză < 50 ml/zi
 - Cauze prerenale:
 - hipovolemii severe (vărsături, diaree, arsuri întinse, abuz de diuretice)
 - stările de șoc cu hipotensiune arterială (șoc cardiogen, distributiv)
 - sechestrare de lichide în spațiul III (pancreatite, peritonite, hipoalbuminemii)
 - Cauze renale:
 - leziunea renală acută (LRA) în faza de stare
 - boala cronică de rinichi (BCR) în stadiul final de insuficiență renală
 - Cauze postrenale: hipertrofia de prostată, stricturi uretrale
 - **Poliuria** = diureză > 2500 ml/zi
 - Cauze:
 - LRA în faza de reluare a diurezei
 - BCR în faza compensatorie
 - prezența în urină a substanțelor osmotice active în: sindrom nefrotic (proteinurie), DZ decompensat (glicozurie)

- diabet insipid
- administrarea intempestivă de diuretice

- **Nicturia** = micțiuni nocturne
 - Cauze: cel mai frecvent, afecțiunile prostatei (adenom, carcinom)
- **Polakiuria** = micțiuni frecvente cu volum urinar redus
 - Cauze: infecții urinare joase și înalte

B. ASPECTUL URINII

- **Normal:** imediat după emisie, urina este **clară și transparentă**. Lăsată în repaus, se constată un nor fin (nubeculă) format din celule epiteliale descuamate și mucus, fără semnificație patologică
- **Modificări ale aspectului:** urina este **opalescentă/turbure** în prezența leucocitelor, bacteriilor, hematiilor, sărurilor în exces, lipidelor (ex. în sindromul nefrotic) sau a limfei (chilurie).

C. CULOAREA URINII

- **Normal:** culoarea urinii este variabilă de la **galben citrin la galben roșiatic**, fiind dată de prezența unor compuși metabolici normali numiți **urocromi**

- **Modificări de culoare:**
 - **aproape incoloră:** adm. diureticelor intempestiv
 - **galben pal:** diabet zaharat/insipid, pH alcalin
 - **galben-portocaliu:** urină concentrată, febră, transpirație intensă, pH acid
 - **galben închis:** prezența de pigmenti biliari în exces (bilirubină)
 - **roz-roșie transparentă:** hematurie
 - **roșie:** hemoglobinurie (prin hemoliză intravasculară) sau mioglobinurie (prin distrucții musculare traumatice)
 - **brună:** hematurie de origine glomerulară datorită formării de methemoglobină în condițiile unui pH acid
 - **verde:** infecție urinară cu *Pseudomonas*

D. MIROSUL URINII

- **Normal:** imediat după emisie mirosul urinei este **fad, ușor aromatic**
- **Modificările mirosului:**
 - **intens amoniacal** (descompunerea ureei urinare în NH_3) în infecțiile urinare cu floră aerobă care produce **urează** (ex. tipic, *Proteus*)
 - **acetonă** (“mere acre”) în cetonuria din cetoacidoza diabetică sau după vărsături incoercibile
 - **putrid** în infecțiile cu floră anaerobă, tumori vezicale suprainfectat

II. EXAMENUL FIZIC AL URINII

Este o componentă a examenului sumar de urină efectuat prin *metoda dipstick (bandelete reactive)*, **test screening semicantitativ** ce trebuie efectuat anual, chiar și în aparentă stare de sănătate.

A. DENSITATEA URINARĂ

- **Normal:** densitatea spontană a urinei emise dimineața este de **1015-1025**
- **Modificările de densitate:**
 - **Hiperstenuria** = densitate urinară **> 1025** (**exclude disfuncția tubulară!**)
Cauze:
 - azotemie prerenală
 - prezența de substanțe osmotice active în urină: sindrom nefrotic (proteinurie), DZ decompensat (glicozurie)
 - **Hipostenuria** = densitate urinară **< 1015**
Cauze: hiperhidratare (hipostenurie fiziologică), necroza tubulară acută (NTA), BCR la debut, diabet insipid
 - **Izostenuria** = densitate urinară **1008-1012** la determinări repetate
Cauze: scăderea capacității de concentrare și diluție în NTA sau BCR

B. pH-ul URINAR

- **Normal:** aproximativ **5-6** (ușor acid), cu variații extreme largi - între **4,5** și **8** - în funcție de alimentație (predominant proteică - pH acid, predominant vegetariană - pH bazic). Interpretarea pH-ului urinar este relevantă doar în absența infecției urinare deoarece diferiți germeni **acidifiază** (!*E. coli*) sau **alcalinizează** (!*Proteus*, *Pseudomonas*, unele specii de *Klebsiella* - prin producție de urează) urina
- **Modificările de pH:**
 - **pH urinar acid (< 5):** acidoză metabolică (cetoacidoza diabetică, ingestia de metanol, uremie, diaree), acidoză respiratorie (hipoventilație și retenție de CO_2)
 - **pH neutru/ușor acid (6-7):** alterarea capacității de acidifiere a urinei în NTA sau BCR
 - **pH urinar alcalin (> 7):** alcaloză respiratorie (hiperventilație), alcaloză metabolică (vărsături), acidoză tubulară renală.

III. EXAMENUL CHIMIC AL URINII

A. PROTEINURIA

- **Normal:** proteinele filtrate glomerular sunt reabsorbite aproape în totalitate la nivelul TCP, cantitatea eliminată în urina finală fiind **sub 150 mg proteine/zi și sub 30 mg albumine/zi**.
- **Patologic:** excreția > **150 mg/zi** de proteine poate fi *detectată* cu ajutorul bandelețelor reactive (dipstick), *determinată* în urina/24 ore și *analizată* prin electroforeza proteinelor urinare.

1. Metoda bandelețelor reactive (dipstick)

- Se utilizează pentru determinarea *semicantitativă* a **proteinuriei** sau **albuminuriei**. Pe baza unei reacții de culoare, se pot decela de la "urme" de proteine (1-10 mg/dL) până la cantități > 2000 mg/dL. Metoda este foarte sensibilă la prezența *albuminei*, dar mai puțin sensibilă la prezența globulinei, hemoglobinei sau a lanțurilor ușoare.

2. Determinarea proteinuriei din urina/ 24 h

- Se efectuează când metoda bandelețelor evidențiază nivele crescute de proteine/albumine urinare. Permite **cuantificarea proteinuriei** și poate orienta spre **cauza proteinuriei**.

a) În nefropatiile glomerulare:

- proteinuria apare prin creșterea cantității filtrate, capacitatea de reabsorbție tubulară fiind depășită:
 - *albuminurie moderată* = 30-300 mg/zi în *nefropatia diabetică și hipertensivă*
 - *proteinurie moderată* = 1-3 g/zi în *sindromul nefritic*
 - *proteinurie severă* > 3,5 g/zi în *sindromul nefrotic*

b) În nefropatiile tubulo-interstițiale (ex., pielonefrită acută, NTA, sdr. Fanconi, etc.):

- proteinuria apare prin scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor, iar cantitatea filtrată este normală
- *proteinuria este ușoară* = 0,3 - 2 g/zi

c) În afecțiunile extrarenale (ex., mielomul multiplu, hemoglobinurie, rabdomioliză):

- proteinuria apare prin supraîncărcare tubulară cu lanțuri ușoare ale Ig (proteinurie Bence-Jones), Hb, mioglobină
- proteinuria este variabilă între 0,2-10 g/zi

3. Electroforeza proteinelor urinare

Identifică **tipul proteinuriei**:

a) Glomerulară

- *proteinurie selectivă* – caracterizată prin pierdere **exclusivă de albumine** (100%) *fără* globuline în leziunile glomerulare minime ⇒ *sindrom nefrotic pur*
- *proteinurie neselectivă* – caracterizată prin pierdere de **albumine (>75%) și globuline** în leziunile glomerulare severe ⇒ *sindrom nefrotic impur*

b) Tubulară

- pierdere scăzută de albumine (< 30%) și *crescută* de proteine cu greutate moleculară mică (β_2 -microglobulina, α_2 -microglobulina, proteina de legare a retinolului, etc.)

De reținut!

O proteinurie tranzitorie < 2 g/zi, asociată cu febra, efortul fizic intens, ortostatismul prelungit, expunerea la frig, este considerată *fiziologică* sau *funcțională*.

4. Albuminuria și raportul albuminurie/creatininurie

- Albuminuria este un marker precoce al afecțiunilor glomerulare, fiind considerată **test screening** și **de monitorizare** a pacienților cu **diabet zaharat și hipertensiune arterială**. De asemenea, definește **prezența BCR și severitatea afectării renale** (Tab.23.1).

a) Albuminuria - se determină în urina/24 de ore:

- o valoare > 30 mg/24h, persistentă timp de 3 luni, definește prezența BCR, iar nivelul creșterii definește severitatea afectării renale

b) Raportul albuminurie/creatininurie - se determină într-o probă de urină spontană:

- o valoare > 30 mg/g creatinină, persistentă timp de 3 luni, definește prezența BCR.

Tabelul 23.1. Stadializarea BCR după gradul albuminuriei și severitatea afectării renale (Cf. Ghidului KDIGO 2013).

Stadiu	Albuminurie (mg/24 h)	Albuminurie/creatinină urinară		Gradul afectării renale
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30 (normală spre ușor crescută)	< 3	< 30	Normal spre moderată
A2	30-300 (moderat crescută)	3-30	30-300	Moderată
A3	> 300 (sever crescută)	> 30	> 300	Severă

KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes

B. GLICOZURIA

- **Normal:** urina NU conține glucoză (glucoza filtrată glomerular este complet reabsorbită în TCP)
- **Patologic: glicozuria apare când:**
 - **glicemia >160-180 mg/dL:** depășirea pragului renal de eliminare a glucozei în: diabetul zaharat, sindrom Cushing, acromegalie, pancreatită, hipertiroidism
 - **glicemia este normală**, dar există (cel mai frecvent) o scădere a pragului renal de eliminare a glucozei (ex, sarcină, glicozurie benignă) sau (mai rar) o afectare importantă a TCP (ex., sdr. Fanconi)

C. CETONURIA

- **Normal:** urina NU conține corpi cetonici (acetonă, acid acetil-acetic acid beta-hidroxibutiric).
- **Patologic:** cetonuria apare prin producție crescută de corpi cetonici atunci când glucoza nu poate fi folosită ca substrat energetic datorită:
 - deficitului absolut/relativ de insulină în diabetul zaharat
 - aportului insuficient în diaree, vărsături
 - catabolismului crescut în hiperpirexie, cașexie, tireotoxicoză severă

De reținut!

Cetonuria **precede** creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a corpurilor cetonice (cetonemia) având o **valoare clinică superioară** în evaluarea echilibrului glicemic la pacienții cu diabet zaharat.

D. PREZENȚA SÂNGELUI ÎN URINĂ

- **Normal:** urina NU conține sânge
- **Patologic:** sângele poate fi prezent în urină sub formă de **hematurie** (eritrocite) sau **hemoglobinurie** (hemoglobină rezultată în urma distrugerii eritrocitelor). **Metoda bandelețelor** NU poate diferenția **hematuria de hemoglobinurie** și poate da rezultate fals pozitive în cazul mioglobinuriei. Se recomandă în acest sens, efectuarea **examenului microscopic al sedimentului urinar simplu sau sedimentul minutat Addis-Hamburger:**
 - prezența hematiilor în sedimentul urinar exclude hemoglobinuria
 - absența hematiilor în sedimentul urinar în condițiile unei hematurii intense evidențiate prin metoda bandelețelor ridică suspiciunea hemoglobinuriei sau mioglobinuriei
- **Cauze:**
 - **hematurie:** glomerulonefrite, litiază renală, tumori renale, traumatisme renale
 - **hemoglobinurie:** hemoliză intravasculară
 - **mioglobinurie:** rabdmioliză

E. NITRIȚII URINARI

- **Normal:** urina NU conține nitriți
- **Patologic:** identificarea nitriților cu ajutorul bandelețelor semnifică prezența bacteriilor capabile să transforme *nitrații* urinari în *nitriți*, cel mai frecvent *E. coli* sau *Enterococi*
- **Valoare clinică:**
 - **determinarea nitriților urinari** reprezintă un **test rapid** pentru **bacteriurie**, dar NU înlocuiește urocultura
 - un singur rezultat negativ nu exclude absența bacteriuriei deoarece rezultate fals negative pot apărea în infecții cu *Mycobacterium tuberculosis* sau *Pseudomonas aeruginosa* care nu formează nitriți

F. LEUCOCITURIA

- **Normal:** urina NU conține leucocite detectabile cu ajutorul bandelețelor
- **Patologic:** prezența leucocituriei semnifică o **infecție urinară**, pragul leucocituriei detectabile de către bandelețe corespunzând cu cel puțin **5-15 leucocite/câmp microscopic** în sedimentul urinar
- **Valoare clinică:**
 - leucocituria trebuie **confirmată** prin:
 - creșterea numărului de leucocite în *sedimentul urinar*
 - *urocultură pozitivă*
 - creșterea *esterazei* leucocitare în cazul unei uroculturi negative pe medii obișnuite indică piurie sterilă în infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* sau *Chlamidia trachomatis*
 - leucocituria trebuie **interpretată** împreună cu prezența cilindrilor leucocitari:
 - **prezența cilindrilor leucocitari** semnifică o infecție urinară **înaltă** (pielonefrită acută, *PNac*)

- absența cilindrilor leucocitari semnifică o infecție urinară **joasă** (infecția tractului urinar, *ITU*)

G. UROBILINOGENUL (UBG)

- **Normal:** urina proaspăt emisă conține *puțin urobilinogen* (Ubg +)
- **Patologic:**
 - **crește** în icterele hemolitice și icterul hepatocelular
 - **absent** în icterul mecanic

H. BILIRUBINA

- **Normal:** bilirubina este **absentă**
- **Patologic:**
 - bilirubina apare în urină (colurie, icter coluric) în icterul hepatocelular și icterul mecanic

I. LIPIDURIA

- **Normal:** se elimină < 0,01 g lipide/24 h (grăsimi neutre, acizi grași și colesterol).
- **Patologic:** valori crescute > **0,5 g/24 h** apar în sindromul nefrotic

J. IONOGRAMA URINARĂ

- **Determinarea sodiului urinar** dintr-o probă spontană de urină este utilă ca indicator pentru diferențierea LRA de cauză *prerenală* în care capacitatea de conservare a sodiului este păstrată (Na^+ urinar < 20 mmol/L) de LRA *intrinsecă/renală* (NTA) în care scade capacitatea de conservare a sodiului care se va pierde prin urină (Na^+ urinar > 20 mmol/L)
- **Determinarea calciuriei** (100-300 mg/zi) și a *fosfaturiei* (400-800 mg/zi) este utilă ca indicator al *tulburărilor de echilibru fosfo-calcic*.

IV. Examenul MICROSCOPIC al urinii

A. SEDIMENTUL URINAR SIMPLU

- Examenul microscopic al sedimentului urinar normal (examinarea a minimum 10 câmpuri microscopice de înaltă rezoluție) se obține din

urina proaspătă, matinală prin centrifugare ușoară (5 minute la 3000 rotații/ minut), pentru a nu se distruge elementele figurate.

1. Hematii

- **Normal:** 0-2 hematii/câmp microscopic (HPF = High Power Field)
- **Patologic:** hematuria poate fi:
 - microscopică: > 3 hematii /câmp
 - macroscopică: câmp plin de hematii
- **Morfologia eritrocitară** (microscopie în contrast de fază) – precizează *originea hematuriei*:
 - *dismorfism eritrocitar prezent* (> 30% din hematii dismorfice) ⇒ origine glomerulară
 - *hematii cu morfologie normală* ⇒ origine non-glomerulară
- **Cauze:**
 - tulburări de hemostază
 - nefropatii: glomerulonefrite
 - infecția tractului urinar
 - uropatii: tumori, litiază

2. Leucocite

- **Normal:** 0-5 leucocite/câmp microscopic (HPF)
- **Patologic:** leucociturie asociată *infecției* urinare joase (cistită, uretrită) sau înalte (pielonefrită)

3. Celule epiteliale

- **Normal:** 3-4 celule epiteliale plate/câmp microscopic (HPF), provenite din descuamarea epiteliului care tapetează tractul urinar
- **Patologic:**
 - *celule epiteliale tranziționale* (uroteliale): în caz de infecții ale tractului urinar, carcinom cu celule tranziționale
 - *celule ale tubilor contorți*: în NTA ischemii acute, expunere la agenți toxici (ex. acidul

aristolochic), substanțe de contrast, medicamente nefrotoxice (ex., aminoglicozide-gentamicină, imunosupresoare-ciclosporina, chimioterapice-cisplatin)

- *celulele grăsoase*: în sindromul nefrotic

4. Bacterii, fungi, paraziți

- **Normal:** lipsesc din sedimentul urinar
- **Patologic:**
 - bacteriile sunt de regulă însoțite de leucociturie
 - *Candida albicans* este frecvent întâlnită în urina pacienților diabetici, imunodeprimați sau în urma tratamentului antibiotic
 - cel mai frecvent parazit este *Trichomonas vaginalis*

5. Cilindri urinari

- **Normal:** 0-1 cilindru hialin/câmp microscopic
- **Patologic:** reprezintă mulaje ale lumenului tubular distal sau colector (masă proteică care înglobează detritusuri celulare, elemente figurate, celule epiteliale, bacterii), prezența lor indicând afectarea *parenchimului renal*. După structură aceștia pot fi:
 - **Cilindri celulari:**
 - *cilindri eritrocitari* – în nefropatii glomerulare
 - *cilindri leucocitari* – în nefropatii tubulo-interstițiale
 - *cilindri epiteliali* – în NTA
 - **Cilindri acelulari:**
 - *cilindri hialini* (constituiți exclusiv din proteine Tamm-Horsfall) – în urina normală cu densitate crescută (absența proteinuriei) sau în nefropatii glomerulare
 - *cilindri granuloși* (rezultă prin degenerarea cilindrilor celulari sau prin precipitarea proteinelor serice într-o matrice de mucoproteine Tamm-Horsfall) – în afecțiuni renale severe
 - *cilindri ceroși* (rezultă din degenerarea cilindrilor granuloși) – în insuficiența renală

- *cilindri grăsoși* (rezultă prin fixarea celulelor grăsoase, colesterolului și lipidelor neutre pe cilindrii hialini) – în sindrom nefrotic, asociat cu lipiduria

6. Cristale urinare

- Sunt elemente anorganice reprezentate de săruri care intră în **mod normal** în componența urinei și care precipită sub formă amorfă sau cristalizată în tubii renali atunci când *scade fluxul urinar*, iar *pH-ul este propice*. Cristalele au semnificație patologică dacă sunt descrise în urina proaspăt emisă, ele fiind prezente fiziologic doar în urina care a stagnat. Semnificația patologică a decelării în cantități crescute a celor mai frecvent întâlnite cristale este următoarea:
 - *acid uric* – gută, litiază urinară, NTA din sindromul de liză tumorală;
 - *oxalat de calciu* – litiază urinară, ingestie de etilen glicol
 - *triplu fosfat (struvit)* – infecție urinară cu bacterii care au urează (Proteus)
 - *cistină* – cistinurie cu formare de calculi renali
 - *colesterol* – sindrom nefrotic

B. SEDIMENTUL URINAR MINUTAT ADDIS – HAMBURGER

- Reprezintă o metodă mai precisă deoarece ține cont de debitul urinar și exprimă rezultatul în elemente celulare pe minut.
- **Principiu:** se colectează urina timp de 3 ore, după ce dimineața bolnavul a urinat și a băut 150 ml apă. Sedimentul obținut prin centrifugarea a 10 ml urină se examinează la microscop.
- **Valori normale:**
 - hematii < 5.000/minut
 - leucocite < 2.000/minut
- **Patologic:**
 - **Hematurie:**
 - microscopică > 10.000 hematii/minut
 - macroscopică > 300.000 hematii/minut
 - **Leucociturie:** 6.000 - 10.000 leucocite/minut

V. Examenul BACTERIOLOGIC al urinei (urocultura)

- **Indicație:** confirmarea diagnosticului de infecție urinară. Se efectuează atunci când în urma examenului sedimentului urinar se ridică suspiciunea de infecție urinară. Se exprimă în număr de unități formatoare de colonii (UFC), cei mai frecvent incriminați germeni fiind: *E. coli*, apoi *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*.
- **Interpretare:**
 - urocultură sterilă ⇒ *absența germenilor*
 - sub 1000 UFC/ml ⇒ *bacteriurie fiziologică*
 - între 1000 și 10.000 ⇒ contaminare cu floră urogenitală
 - între 10.000 și 100.000 UFC/ml ⇒ *bacteriurie de graniță* cu suspiciune de infecție urinară, urocultura trebuie repetată
 - **peste 100.000 UFC/ml ⇒ infecție urinară certă**, se efectuează obligatoriu antibiograma

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. O proteinurie de 2,5 g/zi însoțită de hematurie și cilindri hematici este sugestivă pentru:**

- A. Sindromul nefritic
- B. Sindromul nefrotic
- C. Nefropatia tubulo-interstițială
- D. Pielonefrita acută
- E. Nefropatia diabetică

2. Care dintre următoarele definesc boala cronică de rinichi cu afectarea severă a funcției renale?

- A. Albuminurie > 300 mg/zi
- B. Raport albuminurie/creatininurie < 300 mg/g
- C. Proteinurie 50 mg/24h
- D. Poliurie cu izostenurie fixă
- E. Oligo-anurie cu izostenurie fixă

3. Care dintre următoarele pot fi modificări induse de infecția tractului urinar cu Proteus?

- A. Leucociturie
- B. Culoare verde a urinei
- C. Nitriți urinari prezenți
- D. pH urinar alcalin
- E. Miros amoniacal

4. Care dintre următoarele modificări pot să apară în glomerulonefrita acută?

- A. Proteinuria
- B. Hematuria
- C. Urocultura pozitivă
- D. Prezența cilindrilor hematici
- E. Prezența cilindrilor leucocitari

***5. Care dintre următoarele este o caracteristică a proteinuriei în mielomul multiplu?**

- A. Proteinurie glomerulară
- B. Proteinurie Bence-Jones
- C. Proteinurie selectivă
- D. Proteinurie neselectivă
- E. Proteinurie severă

6. Care dintre următoarele sunt specifice pentru sindromul nefrotic?

- A. Proteinurie între 1-3 g/zi

- B. Lipidurie
- C. Cilindri leucocitari
- D. Cilindri grăsoși
- E. Hemoglobinurie

***7. În infecția urinară joasă (infecția tractului urinar, ITU), examenul urinei arată:**

- A. Cilindri leucocitari
- B. Leucociturie
- C. NGAL crescut
- D. Dismorfism eritrocitar
- E. Lipidurie

8. Care dintre următoarele modificări urinare pot apărea în nefropatia diabetică?

- A. Proteinurie prerenală
- B. Proteinurie tubulară
- C. Hipostenurie
- D. Cetonurie
- E. Glicozurie

***9. Care dintre următoarele identifică nefropatia diabetică înainte de scăderea RFG?**

- A. Hiperstenuria
- B. Microalbuminuria
- C. Hematuria microscopică
- D. Scăderea pH-ului
- E. NGAL

10. Care dintre următoarele sunt adevărate referitor la sedimentul Addis-Hamburger:

- A. Ține cont de debitul urinar și exprimă rezultatul în elemente celulare pe minut
- B. Se colectează urina timp de 3 ore, după ce dimineața bolnavul a urinat și a băut 150 ml apă
- C. Se colectează urina timp de 24 ore, după ce dimineața bolnavul a urinat și a băut 1500 ml apă
- D. Valorile normale sunt: hematii < 5000/minut și leucocite < 2.000/minut
- E. Valorile normale sunt: hematii < 10000/minut și leucocite < 12000/minut

STUDIU DE CAZ

1. O pacientă în vârstă de 60 de ani, se prezintă la camera de primire urgențe cu stare generală alterată, febră, lombalgie dreaptă, disurie.

Analizele de laborator relevă:

Hb = 12 g/dL, VEM = 86 fL, HEM = 30 pg/E, CHEM = 34 g/dL
 Uree serică = 140 mg/dL, Creatinină serică = 7 mg/dL, Acid uric seric = 5 mg/dL
 K⁺ seric = 6 mEq/L
 Osmolaritate urinară = 320 mOsm/l, FeNa⁺ = 3%
 Examen sumar de urină: pH = 4,8, Nitriți (+), Esterază L (+), Proteine (+)
 Examen microscopic urină: 57 Leucocite/HPF, 23 Celule epiteliale plate/HPF,
 12 Cilindrii leucocitari /HPF

Care sunt diagnosticele ce intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

2. Un pacient, în vârstă de 25 de ani, prezintă edeme masive și oligurie instalate brusc și următoarele rezultate de laborator:

Uree serică = 220 mg/dL, Creatinină serică = 10,5 mg/dL
 Proteinemie = 4 g/dL
 Colesterol seric = 300 mg/dL
 Albumină serică = 1,8 mg/dL
 ELFO proteine serice: albumine = 40%, α 2-globuline = 19%, γ -globuline = 12%
 Examen sumar de urină: Proteinurie (++++)
 Examen microscopic urină: 2 Leucocite/HPF, 52 Eritrocite/HPF (dismorfism eritrocitar prezent)
 12 Cilindrii grăsoși/HPF, 72 Cilindrii eritrocitari/HPF

Care sunt diagnosticele ce intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt justificate?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

24. EXPLORAREA DIABETULUI ZAHARAT. EXPLORAREA HIPOGLICEMIILOR

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze investigațiile necesare diagnosticului modificărilor patologice din cadrul metabolismului glucidic (hiper- și hipoglicemia)
2. Cunoască criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat, ale celui gestațional și respectiv, ale prediabetului
3. Solicite investigațiile necesare diagnosticului complicațiilor acute și cronice ale diabetului zaharat
4. Cunoască țintele terapeutice în diabetul zaharat

I. INSULINA - SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

- Componenta endocrină a pancreasului este reprezentată de *insulele Langerhans* (1-2% din masa pancreasului) alcătuite în principal din:
 - celule A sau α (10-20%) – secretante de glucagon
 - celule B sau β (65-80%) – secretante de insulină
 - Secreția insulinei de la nivelul celulelor β pancreatice se desfășoară în 3 etape:
 - Sinteza **preproinsulinei** (109 aminoacizi) la nivelul ribozomilor
 - Scindarea preproinsulinei în **proinsulină** (86 aminoacizi) la nivelul reticulului endoplasmatic
 - Scindarea proinsulinei în **insulină** (51 AA) și **peptidul C** (33 AA) la nivelul aparatului Golgi, cu stocarea acestora în vezicule (granule secretorii), reprezentând *rezerva de insulină preformată a celulei β -pancreatice*.
 - Cel mai important stimul fiziologic al secreției de insulină este **glucoza** care pătrunde în celulele β cu ajutorul transportorului *GLUT 2*.
 - Secreția de insulină **stimulată de glucoză** are loc în două faze:
 - **faza precoce (faza I)** – cu durata de 3-7 minute, în care este eliberată *insulina preformată*
 - **fază tardivă (faza II)** – care durează pe tot parcursul hiperglicemiei (60-120 minute
- în cazul testului de toleranță la glucoză oral) și în care se eliberează *insulină sintetizată de novo*.
- Insulina secretată acționează pe receptori membranari specifici la nivelul țesuturilor „periferice”: hepatic, muscular și adipos. Insulina este principalul **hormon anabolizant** cu efecte asupra:
 - **Metabolismului glucidic:**
 - crește captarea glucozei & glicoliza
 - crește glicogenogeneza
 - scade neoglucogeneza
 - scade glicogenoliza
 - **Metabolismului lipidic:**
 - crește captarea AGL & beta-oxidarea AG
 - crește lipogeneza
 - scade lipoliza
 - **Metabolismului proteic:**
 - crește captarea AA & sinteza de proteine
 - scade proteoliza
 - Principalii hormoni de contrareglare ai insulinei (catabolizanți) sunt: *glucagonul, catecolaminele, cortizolul, hormonul de creștere (STH) și hormonii tiroidieni*.

II. DIABETUL ZAHARAT

A. DEFINIȚIE

- Diabetul zaharat (DZ) se definește ca o stare patologică heterogenă din punct de vedere etiopatogenic, clinic și terapeutic, a cărei manifestare esențială este **hiperglicemia**. Hiperglicemia este consecința unui *deficit al secreției de insulină și/sau a unui deficit al acțiunii insulinei*, condiție denumită *insulino-rezistență*.
- *Insulino-rezistența (IR)* se definește prin scăderea capacității insulinei de a facilita pătrunderea glucozei, AG și AA la nivelul celulelor țesuturilor periferice sau scăderea răspunsului țesuturilor periferice (hepatic, adipos, muscular) la acțiunea insulinei. Consecutiv deficitului de insulină apar și tulburări ale metabolismului proteic, lipidic și hidroelectrolitic.

B. CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ

- Diabetul zaharat (DZ) cuprinde potrivit criteriilor propuse de ADA (American Diabetes Association - Asociația Americană de Diabet) și acceptate de OMS (Organizația Mondială a Sănătății):
 - **DZ tip 1** (DZ insulino-dependent) - deficit **absolut** de insulină prin distrucția celulelor β
 - **DZ tip 2** (DZ insulino-independent) - deficit **relativ** de insulină și insulino-rezistență
 - **Alte tipuri specifice de DZ** (ex. endocrinopatii, pancreatită cronică)
 - **DZ gestațional**
 - **Prediabet:**
 - Alterarea glicemiei à jeun (AGJ)
 - Scăderea toleranței la glucoză (STG)
 - AGJ și STG
- Principalele caracteristici ale DZ tip 1 și tip 2 sunt prezentate în Tab.24.1.

C. DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT

1. Diagnosticul CLINIC

- *Poliurie* – determinată de diureza osmotică produsă de glicozurie (pragul renal al glicozuriei corespunde unei glicemii de ~ 160 - 180 mg/dL)
- *Polidipsie* – determinată de hipertonia plasmatică (hiperglicemie) și deshidratarea intracelulară asociată
- *Scădere ponderală* – determinată de creșterea catabolismului lipidic și proteic și, respectiv de deshidratarea indusă de diureza osmotică
- *Polfagie*
- *Astenie/fatigabilitate*
- *Semne ale complicațiilor infecțioase* – cutanate, genitale, urinare
- *Simptome și semne ale complicațiilor acute metabolice* – cetoacidoză, comă hiperosmolară, acidoză lactică
- *Simptome și semne ale complicațiilor cronice degenerative* – tulburări de vedere, claudicație intermitentă, parestezii, etc.

2. Diagnosticul PARACLINIC

Examenle de laborator conferă *certitudinea* existenței DZ și cuprind:

- Glicemia à jeun** (determinată la cel puțin 8 ore de la ultima masă)
 - **Interpretare:**
 - Glicemie: **70-110 mg/dL** = *Normal*
 - Glicemie: **110-125 mg/dL** = *Alterarea glicemiei à jeun (AGJ)*
 - Glicemie: **≥ 126 mg/dL** = *DZ*
- Glicemia recoltată în orice moment al zilei** (indiferent de intervalul de timp față de ultima masă) **≥ 200 mg/dL = DZ (în prezența simptomatologiei de DZ)**

c) Testul de toleranță la glucoză oral (TTGO)

• Indicații:

- Glicemie „a jeun” = 110-125 mg/dL
- Subiecți cu risc crescut de DZ (ereditate, obezitate, femei care au născut feți macrosomi - cu greutatea peste 4000 g)
- Diagnosticul DZ gestațional

De reținut!

TTGO **NU se efectuează** dacă glicemia „a jeun” \geq 126 mg/dL (diagnosticul de DZ este cert !)

- **Principiu:** determinarea glicemiei „a jeun” și apoi la 2 ore de la administrarea orală a 75 g de glucoză dizolvată în 300 ml apă.
- **Interpretarea glicemiei la 2 ore** (curba TTGO):
 - Glicemie: < 140 mg/dL = *Normal*
 - Glicemie: $140-199$ mg/dL = *Scăderea toleranței la glucoză (STG)*
 - Glicemie: ≥ 200 mg/dL = *DZ*

d) Determinarea hemoglobinei glicate (HbA1c)

- HbA1c este un indicator al gradului expunerii hematilor la hiperglicemia cronică din ultimele 3 luni anterior determinării (durata de viață a eritrocitelor = 120 de zile).
- **Interpretare:**
 - HbA1c: $< 5,7\%$ = *Normal*
 - HbA1c: $5,7 - 6,4\%$ = *Prediabet*
 - HbA1c: $\geq 6,5\%$ = *DZ*

e) Glicozuria

- **Normal:** glucoza este absentă în urină
- **Patologic:** glicozuria apare de regulă în condițiile unei glicemii $> 160-180$ mg/dL (pragul de eliminare renală a glucozei) și semnifică *decompensarea metabolică* a DZ.

f) Profilul glicemic

- Se realizează la pacienții **diagnosticați cu DZ** și constă în determinarea repetată a glicemiei:
 - la ora 7:00 („a jeun”)
 - la 2 ore după fiecare dintre cele 5 mese
 - la ora 24:00

- la ora 3:00 (glicemia atinge valoarea cea mai mică)

g) Determinarea insulinemiei

- Pentru determinarea nivelului insulinei serice se impune un post alimentar de cel puțin 8 ore, precum și întreruperea medicației antidiabetice sau/și administrarea insulinei cu 8 ore înainte de efectuarea testului.
- **Valori normale:** $6-26$ μ U/ml
- **Semnificație clinică:**
 - *Valori scăzute:* DZ
 - *Valori crescute:*
 - Insulinom
 - Insulinorezistența din obezitate, acromegalie, sindrom Cushing
 - Boli hepatice severe

h) Determinarea peptidului C

- **Principiu:** între concentrațiile serice ale insulinei și cele ale peptidului C există o strânsă corelație, în sensul că insulina și peptidul C sunt eliberate în concentrații echimolare. Spre deosebire de insulină, a cărei metabolizare este predominant hepatică, peptidul C este metabolizat în cea mai mare parte de către rinichi și este eliminat parțial prin urină
- **Indicație:** diagnosticul diferențial dintre *hipoglicemia adevărată* din insulinom (creșterea insulinei endogene) și *falsa hipoglicemie* determinată de administrarea insulinei (creșterea insulinei exogene).
- **Semnificație clinică:**
 - *Valori crescute:* insulinom, insuficiență renală
 - *Valori scăzute:* supradozajul insulenic

i) Alte dozări hormonale

- Se pot doza *glucagonul, hormonul somatotrop, cortizolul, hormonii tiroidieni* prin metode radioimunologice pentru diagnosticul DZ secundar endocrinopatiilor.

j) Tipizarea HLA

- Studiul imunogenetic al persoanelor cu DZ confirmat și al claselor cu risc crescut de DZ a demonstrat asocierea evidentă a DZ tip I cu *HLA B8, B15, DR3 și DR4*.

D. CRITERII DE DIAGNOSTIC AL DIABETULUI ȘI PREDIABETULUI

1. Criterii de diagnostic pentru DZ

- Glicemie à jeun ≥ 126 mg/dL
sau
- Simptome de DZ + glicemie ≥ 200 mg/dL (în orice moment al zilei)
sau
- Glicemie la 2 ore din cursul TTGO ≥ 200 mg/dL
sau
- HbA1c $\geq 6,5\%$

De reținut!

În absența simptomelor clinice evocatoare sau a unei hiperglicemii certe, testele trebuie să fie confirmate prin repetarea lor, în aceleași condiții, dar în altă zi, pentru a exclude o eventuală eroare de laborator.

2. Criterii de dg. pentru DZ GESTAȚIONAL

- Se efectuează TTGO cu 75 grame de glucoză în săptămâna 24-28 de sarcină, cu determinarea glicemiilor à jeun, la 1 oră și la 2 ore. Diagnosticul de DZ gestațional se pune pe baza următoarelor modificări ale glicemiei:
 - Glicemie à jeun ≥ 92 mg/dL
sau
 - Glicemie la 1 oră ≥ 180 mg/dL
sau
 - Glicemie la 2 ore ≥ 153 mg/dL

3. Criterii de diagnostic în PREDIABET

- Glicemie à jeun: 110-125 mg/dL = AGJ
- Glicemie la 2 ore în cursul TTGO: 140 - 199 mg/dL = STG
- Glicemie à jeun: 110-125 mg/dL și glicemie la 2 ore în cursul TTGO: 140 - 199 mg/dL = AGJ și STG
- HbA1c: 5,7 - 6,4% = AGJ și/sau STG

Tabelul 24.1. Principalele caracteristici ale DZ tip 1 și tip 2.

Caracteristica	DZ tip 1	DZ tip 2	Observații
Vârsta la debut	< 30 ani	> 40 ani	Există și copii cu DZ tip 2 și vârstnici cu DZ tip 1
Tendința la cetoză	Mare	Rară, dar posibilă	Și în DZ tip 2 poate apare cetoacidoza (în caz de infecții, sindrom coronarian acut, pancreatită, etc.)
Tablou clinic	Semne clinice evidente, intense	Variabil	
Greutate corporală	Normo- sau subponderal	Frecvent obez (80%)	Prezența obezității nu infirmă diagnosticul de DZ tip 1
Insulinemie	Deficit absolut, sever	Variabilă (hipo-, normo-, hiperinsulinemie)	Se poate doza insulinemia sau peptidul C
Asociere cu alte boli autoimune	Da (tiroidita Hashimoto, anemie Biermer, hipoparatiroidism autoimun, enteropatie glutenică, insuficiența CSR)	Nu	
Tratament cu insulină	Obligatoriu	Uneori (DZ tip 2 insulino-necesar)	

E. TESTE SPECIFICE PENTRU COMPLICAȚIILE DZ

1. Diagnosticul complicațiilor ACUTE

a) Ketoacidoza diabetică (CAD)

- Este cea mai frecventă complicație metabolică acută a **DZ de tip 1** care apare ca urmare a unui **deficit sever de insulină** caracterizat prin declanșarea unei stări hipercatabolice severe (glicogenoliză, neoglucoeneză, lipoliză, catabolism proteic).
- CAD se caracterizează prin *triada*:
 - **Hiperglicemie** (> 250 mg/dL)
 - **Cetoză** (cetonemie cu cetonurie = creșterea concentrației de corpi cetonici în sânge și în urină)
 - **Acidoză metabolică**
- CAD este împărțită în 3 *stadii de severitate* pe baza parametrilor echilibrului acido-bazic (Tab.24.2)

Tabelul 24.2. Stadiile de severitate ale CAD.

Stadiul	pH seric	Bicarbonat seric (mmol/L)	Deficitul de baze (mmol/L)
Cetoză	> 7,31	16-26	2-10
Precomă	7,21-7,30	11 -15	11-15
Comă	≤ 7,2	≤ 10	≥16

- **Investigații necesare:**
 - **Glicemie** → crescută (> 250 mg/dL)
 - **Parametrii echilibrului acido-bazic** (pH, HCO₃, pCO₂, AN) → acidoză metabolică cu AN crescuți prin prezența cetoacizilor
 - **Cetonemie** → prezentă
Valori normale: 10- 50 mg/l
 - **Cetonurie** → prezentă
 - prezența corpurilor cetonici indică stadiul de decompensare metabolică (acidoză metabolică cu cetoacidoză) - tipică în DZ tip 1
 - **Ionograma serică:**
 - **K⁺** (normal 3,5-5 mmol/L) → frecvent **hipopotasemie** (pierderi de K⁺ prin diureză osmotică)

- **Na⁺** (135-145 mmol/L) → **hiponatremie** (diluțională) sau **hipernatremie** (pierdere de apă prin diureză osmotică)

- **Osmolaritatea plasmei** → crește prin deshidratare (hipernatremie) și prin hiperglicemie

Valoare normală: 275-295 mOsm/l

Osmolaritate (mOsm/l) = 2 x (Na⁺ + K⁺) + glicemie(mg/dL)/18 + uree (mg/dL)/6

- **Uree, creatinină** → crescute prin deshidratare
- **ECG** → modificări datorate dezechilibrelor electrolitice, în special ale potasemiei.

De reținut!

Pentru fiecare 100 mg/dL de glucoză plasmatică în plus față de valoarea normală (~ 100 mg/dL), Na⁺ scade cu 1,6 mmol/L ca urmare a *diluției* sale într-un volum de lichid extracelular crescut (hiperglicemia este responsabilă de hipertonia plasmatică care atrage apa din celule). De aceea, *natremia se interpretează numai după corecția sa în funcție de valoarea glicemiei*:

Na⁺ corectat = Na⁺⁺ 1,6 x (glicemie-100)/100

Corectarea hiperglicemiei prin administrare insulină evidențiază de cele mai multe ori *hipernatremie* indusă de deshidratare.

b) Coma diabetică hiperosmolară (CDHO)

- CDHO reprezintă o complicație metabolică acută, întâlnită la pacienții cu **DZ tip 2** caracterizată prin **hiperosmolaritate plasmatică** dar **fără cetoacidoză**.
- **Investigații necesare:**
 - **Glicemie** → crescută (> 600 mg/dL)
 - Osmolaritatea plasmei → crescută > 330 mOsm/L
 - **Cetonemie** → valori normale
 - **Cetonurie** → absentă
 - **Parametrii echilibrului acido-bazic** → valori normale

2. Diagnosticul complicațiilor CRONICE

a) Microangiopatia DIABETICĂ

i) Boala renală diabetică

- Rata de excreție a albuminei (REA) > 300 mg/zi (macroalbuminurie/proteinurie clinic manifestă) indiferent de valoare RFGc
sau
- Scăderea RFGc <60 ml/min/1,73 m² indiferent de REA
sau
- Prezența unei REA între 30 și 300 mg/zi (microalbuminurie/albuminurie moderată) asociată cu **retinopatia diabetică**
- Stadializarea BCR în funcție de albuminurie este reprezentată în Tab.24.3.

De reținut!

Diagnosticul de **certitudine** al **nefropatiei diabetice** necesită demonstrarea leziunilor de glomeruloscleroză caracteristice DZ prin **puncție biopsie renală**.

Tabelul 24.3. Stadializarea BCR în funcție de albuminurie

Descriere	Normală sau ușor crescută	Moderată	Severă
Categorie	A1	A2	A3
REA (mg/24h)	<30	30-300	>300
RAC (mg/g)	<30	30-300	>300

REA= rata de excreție a albuminei

RAC= raport albumină/creatinină urinară

ii) Retinopatia diabetică (RD)

- examenul fundului de ochi (FO):
 - RD *neproliferativă* (ușoară, moderată, severă)
 - RD *proliferativă* (formă de debut și gravă)

b) Macroangiopatia DIABETICĂ

i) Boala coronariană

- Ischemia miocardică silențioasă:
 - Monitorizare Holter
 - Angiografie
- Angina pectorală stabilă:

- ECG
- Ecografie cardiacă
- Infarctul miocardic acut:
 - ECG
 - Biomarkerii necrozei miocardice

ii) Arteriopatia membrelor inferioare

- Palparea pulsului la arterele periferice (tibială posterioară, pedioasă)
- Indicele de claudicație (distanța parcursă până la apariția durerii în gambe)
- Ecografia Doppler
- Determinarea indicelui gleznă/braț (VN: 0,9-1,3)
 - **sub 0,9** semnifică boală arterială periferică cu *obstrucție* ATS variabilă
 - **peste 1,3** semnifică prezența unor artere cu pereți rigizi, calcificați, necompresibili
- Angiografie

iii) Boala cerebrovasculară

- Ecografia Doppler carotidiană cu măsurarea grosimii intimă-medie (Intima-Media Thickness, IMT):
 - Normal < 0,9 mm
 - ATS ușoară/moderată = 0,9 -1,5 mm
 - ATS severă > 1,5 mm
- AngioCT

c) Neuropatia DIABETICĂ

i) Polineuropatia diabetică predominant senzitivă simetrică distală

- Aprecierea **sensibilității tactile** cu ajutorul monofilamentului de 10 g de tip Semmes-Weinstein (neperceperea atingerii cu monofilamentul aplicat până la curbare semnifică pierderea sensibilității protective !)
- Aprecierea **sensibilității termice** – prin expunere la cald/rece
- Aprecierea **sensibilității dureroase** – cu ajutorul unui ac
- Aprecierea **sensibilității vibratorii** – cu ajutorul diapazonului de 128 Hz

ii) Neuropatia autonomă (vegetativă)

- Tahicardie de repaus
- Hipotensiune arterială ortostatică (normal < 10 mmHg, patologic >30 mmHg)
- Scăderea variabilității frecvenței cardiace în timpul respirației profunde pe ECG

F. ȚINTELE TERAPEUTICE ÎN DZ

(după ADA 2018)

- **Glicemie à jeun: 80-130 mg/dL** (la femeia cu DZ gestațional ≤ 95 mg/dL)
 - **Glicemie postprandială: < 180 mg/dL** (la femeia cu DZ gestațional ≤ 140 mg/dL la 1 oră postprandial și ≤ 120 mg/dL la 2 ore postprandial)
 - **HbA1c: < 7%** (la pacientele cu DZ care rămân însărcinate < 6%), diferită și în funcție de caz:
- **HbA1c < 6,5%** la pacienții tineri, cu evoluție de scurtă durată a bolii, fără complicații ale DZ și fără comorbidități importante, care au riscuri mici de hipoglicemie și sunt motivați să obțină un control glicemic cât mai bun
 - **HbA1c < 8%** la bolnavii vârstnici, cu evoluție de lungă durată a bolii, care prezintă complicații, comorbidități, speranță de viață scăzută, risc mare de hipoglicemii.

III. HIPOGLICEMIILE

A. DEFINIȚIE

- Scăderea glicemiei sub limitele < 70 mg/dL cu apariția de simptome și semne cauzate de *neuroglicopenie* și reacțiile fiziologice de *contrareglare*.

B. CLASIFICARE

- **Hipoglicemii exogene** – induse de insulină, unele antidiabetice orale, ingestie de alcool
- **Hipoglicemii endogene**
 - *Organice* – insulinom
 - *Funcționale* – idiopatice, rezecții gastrice/intestinale

C. REACȚIA FIZIOLOGICĂ LA HIPOGLICEMIE

- **Forme ușoare:** oboseală intensă, mers oscilant, senzație de leșin, transpirații reci, frison, tremurături, palpitații, foame cu preferință pentru dulciuri
- **Forme medii:** convulsii cu spasme localizate sau generalizate, tulburări de vorbire, tulburări psihice (agresivitate, halucinații, confuzie);
- **Forme severe:** comă, transpirație extrem de abundentă, dispnee, puls neregulat

D. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

1. **Glicemia** - determinată în orice moment la zilei
2. **Raportul insulinemie/glicemie a jeun**

$$\frac{I (\mu U / ml) \times 100}{G (mg / dl) - 30}$$

- Interpretare:
 - **Normal** = Valori < 30
 - **Hipoglicemie funcțională:** 50 - 200
 - **Hipoglicemie organică:** Valori > 200 (suspiciune de insulinom)

3. TTGO prelungit

- Se efectuează TTGO cu 75g glucoză pe o perioadă de 5 ore, cu dozarea glicemiei la interval de 20 de minute în primele 2 ore, apoi la o oră. Scăderea glicemiei < 70 mg/dL după 2 ore de la administrarea glucozei este sugestivă pentru **hipoglicemia funcțională tardivă din obezitate și sindromul metabolic**.

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Un bărbat de 57 de ani, cu obezitate abdominală gradul 1 și cu antecedente familiale de diabet zaharat, efectuează la indicația medicului un TTGO la care s-au obținut următoarele valori ale glicemiei:**

Glicemia à jeun: 107 mg/dL

Glicemia la 2 h: 180 mg/dL

Cum interpretați rezultatul TTGO?

- A. Testul este normal
- B. Pacientul prezintă alterarea glicemiei a jeun
- C. Valorile corespund scăderii toleranței la glucoză
- D. Valorile corespund diabetului zaharat
- E. Rezultatele sunt neconcludente și se indică repetarea testului

***2. Un bărbat de 65 de ani cu DZ tip 2, este adus la serviciul de urgență în urma unei stări gripale, cu conștiența deprimată și cu următoarele investigații de laborator:**

Glicemie = 700 mg/dL

Glicozurie: +++

Cetonurie: absentă

Na⁺ corectat = 140 mmol/L, K⁺ = 4 mmol/L

pH-ul sanguin = 7,37

Uree serică = 120 mg/dL

Care este cel mai probabil diagnostic?

- A. Comă cetoacidotică
- B. Comă hiperosmolară
- C. Comă diabetică cu acidoză lactică
- D. Comă hipoglicemică
- E. Cetoacidoză diabetică

3. Un bărbat în vârstă de 55 de ani diagnosticat cu DZ tip 1 de la 30 de ani se prezintă pentru controlul anual. Pacientul se simte bine, neacuzând nici un simptom.

Ce solicitați pentru evaluarea acestui pacient?

- A. Glicemia à jeun
- B. Hemoglobina glicată
- C. Rata de excreție a albuminei
- D. Examenul fundului de ochi
- E. TTGO

4. Un bărbat în vârstă de 48 ani, diagnosticat cu DZ tip 2 se prezintă la control. Investigațiile arată:

Glicemie a jeun = 120 mg/dL

HbA1c = 6,5%

Ce putem afirma?

- A. Diabetul zaharat este bine controlat

- B. Valoarea HbA1c este crescută
- C. Valoarea HbA1c este în limitele valorilor țintă
- D. Pacientul a prezentat hiperglicemii persistente de-a lungul ultimelor 3 luni
- E. Examenul de urină va releva prezența corpiilor cetonici

5. Care dintre următoarele sunt criterii de diagnostic a bolii renale diabetice:

- A. Rata de excreție a albuminei > 300 mg/zi indiferent de valoare RFGe
- B. Scăderea RFGe < 60 ml/min/1,73 m² indiferent de REA
- C. Prezența unei REA între 30 și 300 mg/zi asociată cu retinopatia diabetică
- D. Rata de excreție a albuminei > 300 mg/zi + valoarea RFGe < 60 ml/min/1,73 m²
- E. Prezența unei REA între 30 și 300 mg/zi + lipsa retinopatiei

6. Ce investigații sunt necesare pentru diagnosticul cetoacidozei diabetice?

- A. Corpicii cetonici în sânge și urină
- B. Parametrii acido-bazici
- C. Glicemie
- D. Testul de toleranță la glucoză
- E. Peptidul C

7. Diagnosticul polineuropatiei diabetice predominant senzitivă simetrică distală implică următoarele:

- A. Aprecierea sensibilității tactile cu ajutorul monofilamentului de 10 g de tip Semmes-Weinstein
- B. Aprecierea sensibilității termice prin expunere la cald/rece
- C. Aprecierea sensibilității vibratorii cu ajutorul diapazonului de 128 Hz
- D. Calcularea Indicelui de claudicație
- E. Palparea pulsului la arterele periferice (tibială posterioară, pedioasă)

8. Care dintre următoarele sunt prezente în coma diabetică hiperosmolară:

- A. Glicemie peste 600 mg/dL
- B. Osmolaritatea plasmei crescută > 330 mOsm/L
- C. Corpicii cetonici serici foarte crescuți
- D. Cetonurie prezentă
- E. Parametrii echilibrului acido-bazic în limite normale

STUDIU DE CAZ

1. O femeie de 22 de ani, cunoscută de 2 ani cu tiroidită autoimună, se prezintă în serviciul de urgență acuzând stare generală alterată, poliurie, polidipsie, infecții urinare repetate, scădere în greutate 10 kg în ultimele 3 luni.

Se efectuează următoarele analize:

Glicemie = 357 mg/dL

Ionogramă serică:

Na⁺ = 139 mmol/LK⁺ = 3 mmol/L

Creatinină serică = 1,1 mg/dL

Uree serică = 45 mg/dL

ALAT = 20 UI/L

ASAT = 16 UI/L

Analiza gazelor arteriale:

pH = 7,28

PaCO₂ = 30 mmHgHCO₃⁻ = 15 mmol/L

Cetonemie = 350 mg/L

Examen sumar de urină: glicozurie (++)

cetonurie (+++)

Care este cel mai probabil diagnostic?**Care sunt țintele terapeutice pentru această pacientă?****Argumentați răspunsul.**

.....

.....

.....

.....

2. Un bărbat de 59 ani, cunoscut de 5 ani cu HTA gradul 3 (în tratament cu beta blocant, inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei 2 și diuretic) și obezitate abdominală gradul 1 (IMC = 32 kg/m²) efectuează un **set de analize de laborator** din care am selectat următoarele:

Creatinina serică = 1,25 mg/dL (RGFe = 59 ml/min; MDRD), repetare după 2 zile: creatinina serică = 0,86 mg/dL (RGFe = 91 ml/min/1,73m²; MDRD)

Uree serică = 43 mg/dL, Acid uric seric = 6 mg/dL

Ionograma serică: Na⁺ = 140 mmol/L, K⁺ = 3,5 mmol/L

TTGO: Glicemie a jeun = 121 mg/dL, Glicemie la 2h = 235 mg/dL

HbA1c = 7,1%

Care este cel mai probabil diagnostic?**Care credeți că a fost cauza creșterii valorii creatininei serice?****Care sunt țintele terapeutice pentru acest pacient?****Argumentați răspunsul.**

.....

.....

.....

.....

NOTE

25. EXPLORAREA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI LIPIDIC

OBIECTIVE EDUCATIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Recapituleze structura și funcția principalelor clase de lipoproteine
2. Cunoască tipurile de hiperlipidemii primare și secundare
3. Cunoască explorările uzuale ale metabolismului lipidic
4. Solicite și interpreteze modificările investigațiilor utilizate în diagnosticul hiper- și dislipidemiilor
5. Cunoască "întele terapeutice" în managementul hiper-/dislipidemiilor și definițiile conceptului de risc cardiovascular

I. CLASELE DE LIPOPROTEINE - SCURT RAPEL FIZIOLOGIC ȘI BIOCHIMIC

- **Definiție:** Lipoproteinele (LP) reprezintă forma de transport plasmatic a principalelor fracțiuni lipidice (colesterol și trigliceride).
- **Structura:** LP plasmatică sunt macromolecule constituite din:
 - un **nucleu central** format din trigliceride și esteri de colesterol (EC) care prezintă proprietăți hidrofobe
 - un **înveliș extern** format din: fosfolipide, colesterol neesterificat și apoproteine cu rol de solubilizare în mediul apos plasmatic
- **Clasele de lipoproteine se pot separa prin:**
 - **Electroforeză**, rezultând spoturi notate cu α , β , pre-beta;
 - **Ultracentrifugare** (datorită diferențelor de densitate moleculară), rezultând 5 clase majore de lipoproteine: chilomicronii, VLDL, IDL, LDL, HDL (Tab.25.1).
- **Clasele de LP:**
 - **Chilomicronii (CHY)**
 - Reprezintă cea mai mare clasă de LP, sintetizată în peretele intestinului subțire și care conține în principal **TG exogene**. Ele transportă **TG și colesterolul din alimente** de la *intestin la ficat*.
 - **VLDL (Very Low Density Lipoproteins)**
 - Particulele de VLDL sunt mari, produse în ficat și transportă în principal **TG endogene**.
 - **IDL (Intermediate Density Lipoproteins)**
 - Numite și **resturi ("remnants")**, IDL sunt fracțiuni lipoproteice rezultate în urma catabolismului VLDL. Ele sunt particule mici, bogate în colesterol și cu un conținut redus de TG.
 - **LDL (Low Density Lipoproteins)**
 - Rezultă în urma hidrolizei parțiale a VLDL și reprezintă principala LP aterogenă. Particulele de LDL transportă 60-70% din colesterolul total din sânge. O parte din particulele de LDL sunt captate și eliminate din circulație de către ficat, iar o altă parte este preluată de celulele periferice, inclusiv celulele arterelor coronare și ale arterelor periferice, astfel încât apariția plăcilor de aterom este direct proporțională cu concentrația de LDL din circulație.
 - **HDL (High Density Lipoproteins)**
 - Sunt produse în ficat și intestin și conțin 20-30% din colesterolul circulant. Particulele de HDL transportă colesterolul de la periferie spre ficat, proces numit *transport retrograd* al colesterolului și care explică funcția protectoare a HDL, de inhibare a procesului de ateroscleroză.

Tabelul 25.1. Clasele de lipoproteine și ELFO.

Clasa de LP	Compoziție	Electroforeza
Chilomicroni	TG exogene	Nu migrează
VLDL	TG endogene	Pre-beta
IDL	EC, TG	Broad-pre-beta
LDL	EC	Beta
HDL	EC	Alfa

II. HIPERLIPOPROTEINEMIILE (HLP)

- **Definiții:**

- **Hiperlipoproteinemii (HLP)** = creșterea nivelului seric al fracțiunilor lipoproteice:

- **HLP primare** - determinate genetic
- **HLP secundare** - manifestări în cadrul unor afecțiuni de bază

- **Hiperlipidemie** = creșterea nivelului seric al colesterolului total > 200 mg/dL și/sau a trigliceridelor > 150 mg/dL

Hiperlipoproteinemie = hiperlipidemie

- **Dislipidemie** = modificarea combinată a nivelului lipidelor serice:

- hiperlipidemie + HDLc < 35 mg/dL sau

- scăderea izolată a HDLc < 35 mg/dL

- **Dislipidemie aterogenă** = scăderea HDLc + hiperCT de graniță (200-239 mg/dL) + hiperTG > 150 mg/dL

- **Clasificarea HPL PRIMARE:**

- **Clasificarea veche** (Fredrickson) – cuprinde 5 fenotipuri notate I, IIa, IIb, III, IV și V (Tab. 25.2)

- **Clasificarea nouă** – relevantă sub aspect clinic (Tab.25.3)

Tabelul 25.2. Hiperlipoproteinemiile primare - clasificarea CLASICĂ Fredrickson (veche).

Tip	Denumire	LP ↑	TG	CT
I	HiperCHY familială	CHY	↑↑↑↑	N,↑
IIa	HiperCT familială	LDL	N	↑↑
IIb	Hiperlipidemia familială combinată	VLDL LDL	↑↑	↑↑
III	Disbetahiperlipoproteinemia familială	IDL resturi CHY	↑↑↑	↑↑
IV	HiperTG familială	VLDL	↑↑	N,↑
V	HiperTG mixtă familială	VLDL CHY	↑↑↑↑	↑

Tabelul 25.3. Hiperlipoproteinemiile primare - Clasificarea NOUĂ.

Denumire	Defect	LP ↑	TG	CT
HiperCT familială (HLP tip IIa)	Nr.↓/Absența LDLr	LDL	N	↑↑
Deficitul familial de apo-B100	Nr. normal de LDLr	LDL	N	↑↑
HiperCT poligenică	Sinteză ↑ colesterol Nr.↓ de LDLr	LDL	↑	↑↑
HiperTG familială (HLP tip IV)	Producție ↑ VLDL Deficit de LPL Deficit de apo-CII	VLDL	↑↑	N,↑
Deficitul familial de LPL (HLP tip I)	Absența LPL	CHY	↑↑↑↑	N,↑
Deficitul familial de apo-CII (HLP tip I + HLP tip V)	Deficit de LPL	CHY VLDL	↑↑↑↑	↑
Hiperlipidemia familială combinată (HLP tip IIb)	Producție ↑ VLDL Nr.↓ LDLr	VLDL LDL	↑↑	↑↑
Disbetalipoproteinemia familială (HLP tip III)	Deficit de apo-E	IDL Rest. CHY	↑↑↑	↑↑

LPL - lipoproteinlipază, LDLr - receptorii pentru LDL

Tabelul 25.4. Clasificarea HIPERLIPOPROTEINEMIILOR și evaluarea GRADULUI DE SEVERITATE

HLP primare	HLP secundare	Grad de severitate	Col (mg/dL)	TG (mg/dL)
HIPERCOLESTEROLEMIE				
1. HiperCT familială	Hipotiroidism	- de graniță	200-239	< 200
2. Deficitul familial al apo B-100	Sindromul de colestază (ciroza hepatică, icter obstructiv, hepatită colestatică)	- moderată	240-299	< 200
3. HiperCT poligenică		- severă	≥ 300	< 200
HIPERTRIGLICERIDEMIE				
1. HiperTG familială	Diabet zaharat necontrolat	- de graniță	< 200	150-199
2. Deficitul familial de LPL	medicamentos	- moderată	< 200	200-499
3. Deficitul familial de apo-CII	Alcoolismul cronic Terapia cu estrogeni	- severă	< 200	≥ 500
HIPERLIPIDEMII MIXTE				
1. Hiperlipidemia familială combinată	Sindrom nefrotic	- moderate	200-299	200-499
2. Disbetalipoproteinemia familială	Boala cronică de rinichi Obezitate	- severe	≥ 300	≥ 500

III. EXPLORĂRI UZUALE ALE METABOLISMULUI LIPIDELOR

Determinarea **profilului lipidic plasmatic** (nivelul lipidelor serice) reprezintă o investigație de rutină, dat fiind rolul central al lipidelor în estimarea riscului cardiovascular. Pentru efectuarea determinărilor, pacienții urmează o dietă normală timp de 2 săptămâni, fiind eliminată medicația care ar putea afecta metabolismul lipidic. Valorile obținute vor fi corelate cu vârsta și sexul pacienților.

1. Evaluarea aspectului plasmei: la 4°C, după 24 h de la recoltare:

- un aspect **clar** indică valori normale sau **hiperCT**
- un aspect **opalescent** sau **lactescent** indică **hiperTG**
- un supernatant sub formă de **inel cremos** indică prezența **chilomicronilor**

2. Lipidele totale (lipemia, lipidemia)

- **Normal:** 400-800 mg/dL
- **Modificări patologice:**
Valori crescute:
 - Hiperlipoproteinemii
 - Hipotiroidism
 - Sindromul de colestază
 - Obezitatea
 - Diabet zaharat
 - Alcoolismul cronic
 - Terapia cu estrogeni
 - Sindromul nefrotic

- Boala cronică de rinichi

Valori scăzute:

- Insuficiența hepatică
- Hipertiroidism
- Sindromul de malabsorbție

3. Colesterolul total (CT)

- **Normal:** 140 – 200 mg/dL
- **Interpretare:**
 - CT = 200 – 239 mg/dL indică **HiperCT de graniță**
 - CT = 240 – 299 mg/dL indică **HiperCT moderată**
 - CT ≥ 300 mg/dL indică **HiperCT severă**

• **Modificări patologice:**

Valori crescute:

- Alimentație bogată în **colesterol și grăsimi saturate**
- HLP primare și secundare (Tab.4)

Valori scăzute:

- Insuficiența hepatică
- Hipertiroidism
- Sindromul de malabsorbție

4. Trigliceridele (TG)

- **Normal:** 50 – 150 mg/dL
- **Interpretare:**
 - TG = 150 – 199 mg/dL indică **HiperTG de graniță**

- TG = 200 – 499 mg/dL indică **HiperTG moderată**
- TG ≥ 500 mg/dL indică **HiperTG severă**

- **Modificări patologice:**

Valori crescute:

- Aport crescut de **glucide și alcool**
- HLP primare și secundare (Tab.4)

Valori scăzute:

- Insuficiența hepatică
- Hipertiroidism
- Sindromul de malabsorbție

De reținut!

Valori ale TG > 200 mg/dL se asociază cu creșterea numărului de particule mici și dense de LDLc, care au o aterogenitate crescută.

Valori ale TG > 500-600 mg/dL se însoțesc de un risc foarte mare de pancreatită acută.

5. HDL-colesterolul (HDLc)

- **Normal:**
 - Sex M > 40 mg/dL
 - Sex F > 50 mg/dL
- **Valoare clinică:** valori scăzute sub cele normale reprezintă un factor de risc coronarian pentru ambele sexe.

Observație!

Studii recente sugerează că prezența unui *HDL disfuncțional* este mai relevantă pentru progresiunea ATS comparativ cu valorile HDL.

6. LDL-colesterolul (LDLc)

- **Determinare:** se calculează din valorile colesterolului total, trigliceridelor și HDL-C (formula lui Friedewald):

$$\text{LDLc} = \text{CT} - \text{HDLc} - \text{TG}/5 \text{ (mg/dL)}$$

Această formulă poate fi utilizată atunci când valorile trigliceridelor plasmatice sunt mai mici de 400 mg/dL.

- **Normal** < 130 mg/dL
- **Valoare clinică:**
 - LDLc = 130-159 mg/dL indică **risc coronarian de grație**
 - LDLc >160 mg/dL indică **risc coronarian crescut**

7. Non-HDL colesterol (Non-HDLc)

- **Semnificație:** estimează numărul particulelor aterogene din plasmă (colesterolul din structura

VLDL, IDL și a LDL) și se corelează bine cu nivelul Apo-B.

$$\text{Non-HDLc (mg/dL)} = \text{CT} - \text{HDLc}$$

- **Valorile Non-HDLc:** cu 30 mg/dL mai mari decât valorile LDLc
- **Valoare clinică:** se utilizează ca țintă terapeutică *secundară* în terapia hipolipemiantă la subiecții cu risc cardiovascular atunci când obiectivul de reducere al LDL-C este atins.

8. Raportul colesterolul total / HDL-colesterol (CT/HDLc)

- **Indicații:** acest raport este utilizat în evaluarea riscului coronarian la indivizii care prezintă valori ale **CT între 200-250 mg/dL**
- **Valoare clinică:** valorile > 5 la bărbați și > 4,5 la femei indică un risc coronarian **crescut**

9. Determinarea apolipoproteinelor

a) Determinarea ApoB

- ApoB este o apolipoproteină majoră din structura lipoproteinelor aterogene (LDL, VLDL, IDL) și oferă o estimare bună a numărului acestor particule în plasmă, mai ales în prezența concentrațiilor ridicate de LDL-C.
- **Valoare clinică:**
 - apoB este echivalentă din punct de vedere al predicției riscului evenimentelor cardiovasculare cu LDL-C și non-HDL-C
 - se utilizează ca țintă terapeutică *secundară* atunci când obiectivul de reducere al LDL-C este atins

b) Determinarea ApoAI

- ApoAI este apoproteina majoră din HDL-C și oferă o estimare a concentrației serice de HDL-C.
- **Valoare clinică:**
 - nivelului seric scăzut sub 150 mg/dL corespunde unui nivel scăzut de HDL-C
 - nivelul crescut de Apo AI (și HDL-C) reduc riscul cardiovascular

10. Determinarea lipoproteinei(a) – Lp(a)

- Lp(a) reprezintă o lipoproteină modificată din clasa LDL ce conține o apolipoproteina

(a) cu structură similară plasminogenului. În concentrații crescute ea se depozitează în pereții arteriali, inducând: i) scăderea fibrinolizei/efect pro-trombotic și ii) creșterea acumulării de colesterol cu aterogeneză accelerată.

- **Indicații:** determinarea Lp(a) este indicată în:
 - hiperCT familială
 - istoric familial de boală cardio-vasculară
 - risc crescut de boală cardio-vasculară

Normal: < 20 mg/dL

IV. ESTIMAREA RISCULUI CARDIO- VASCULAR (CV)

- **Riscul CV** este definit ca *probabilitatea decesului de cauză cardiovasculară (BCV letală)* pe o perioadă definită de timp. BCV aterosclerotică este cel mai frecvent produsul unui număr de factori de risc, iar prevenția sa la o anumită persoană, ar trebui adaptată la riscul total CV (cu cât mai mare este riscul, cu atât mai intensă trebuie să fie acțiunea).
- Screeningul factorilor de risc, inclusiv profilul lipidic, este indicat la **bărbații peste 40 ani și la femeile peste 50 ani sau postmenopauză**.
- Estimarea riscului cardiovascular (introdusă de către Societatea Europeană de Cardiologie încă din anul 2003) este recomandată în practică **pentru adulții asimptomatici (aparent sănătoși) fără evidență de boală cardiovasculară (BCV) și se efectuează cu ajutorul diagramei SCORE** (Systemic Coronary Risk Estimation) pe baza a 5 factori de risc **majori: sex, vârstă, fumat, valorile TA, și ale colesterolului total** - Fig. 25.1 și Tab.25.5.
- Diagrama SCORE **NU se utilizează** la persoanele cu:
 - BCV manifestă documentată
 - Hipercolesterolemie familială
 - Diabet zaharat tip 1 sau 2
 - Nivele ridicate ale factorilor de risc individuali
 - Boală cronică de rinichi
 deoarece acestea sunt automat la un *nivel crescut sau foarte crescut al riscului cardiovascular total*. Pentru acești pacienți nu este nevoie de modele de estimare a riscului, ci de *managementul activ al tuturor factorilor de risc*.

- **Valoare clinică:** valorile peste **50 mg/dL** reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii coronariene.

11. Electroforeza lipoproteinelor

- **Valoare clinică:** evidențiază migrarea lipoproteinelor în gel, necesară diagnosticului HLP primare (Tab. 25.1).

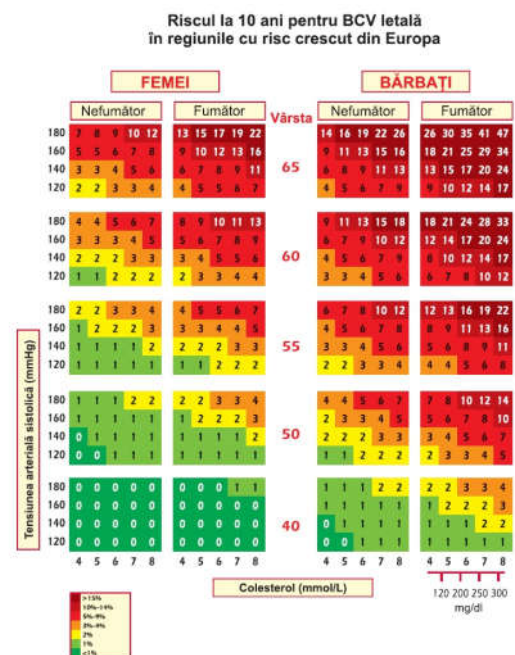


Figura 25.1. Diagrama SCORE pentru evaluarea riscului de BCV letală la 10 ani în țările europene cu risc crescut (unde este inclusă România), în funcție de **vârstă, sex, fumat, TA sistolică și CT** (după Ghidul de Management al Dislipidiei 2016, *Romanian Journal of Cardiology* 2017).

Tabelul 25.5. Categoriile de risc.

Risc foarte crescut	Subiecții cu oricare din următoarele: <ul style="list-style-type: none"> – Boala cardiovasculară (BCV) documentată (infarct miocardic, sdr. coronarian acut, revascularizare sau by-pass coronarian, AVC ischemic, boală arterială periferică) – DZ tip 2 sau DZ tip 1 cu afectare de organ țintă (ex., proteinurie) sau cu un factor de risc major ca fumatul, HTA sau dislipidemia – Boală cronică de rinichi severă (RFG < 30 ml/min/1,73m²) → risc SCORE calculat pe 10 ani ≥10% pentru BCV letală
Risc crescut	Subiecții cu: <ul style="list-style-type: none"> – Un singur factor de risc mult crescut: hipercolesterolemie severă (≥ 300 mg/dL), HTA severă (≥ 180/110 mmHg) – DZ care nu se încadrează la risc crescut – Boală cronică de rinichi moderată (RFG = 30 - 59 ml/min/1,73m²) → risc SCORE calculat pe 10 ani între 5-10% pentru BCV letală
Risc moderat	→ risc SCORE calculat pe 10 ani între 1-5% pentru BCV letală <p>Observație! Ca marker nou utilizat în evaluarea riscului CV la pacienții cu risc moderat a fost propus <i>scorul de calciu coronarian</i> determinat prin tomografie de înaltă rezoluție. Valori crescute ale acestui scor la pacienții cu acești pacienți agravează riscul CV individual și invită la terapie agresivă.</p>
Risc scăzut	→ risc SCORE calculat pe 10 ani sub 1% pentru BCV letală

Observație!

Prezența asociată a unor factori ca: obezitatea, inactivitatea fizică, afecțiuni psihice, fibrilația atrială, bolile inflamatorii, sindromul de apnee în somn agravează încadrarea într-o categorie individuală de risc CV, chiar dacă după parametrii de bază riscul era moderat sau scăzut.

V. ȚINTELE TERAPEUTICE ÎN HIPERLIPIDEMII

1. LDL colesterolul

- **LDLc este principala țintă terapeutică** în majoritatea strategiilor de management al dislipidemiei. **Valoarea țintă a LDLc depinde de riscul cardiovascular estimat conform diagramei SCORE.**
- **Recomandări:**
 - a. Risc cardiovascular foarte crescut**
 - LDLc țintă < **70 mg/dL** sau reducerea cu ≥ 50% atunci când nivelul țintă nu poate fi atins
 - b. Risc cardiovascular crescut**
 - LDLc țintă < **100 mg/dL**
 - c. Risc cardiovascular moderat**
 - LDLc țintă < **115 mg/dL**

2. Non-HDLc

- **Recomandări:**
 - a. Risc cardiovascular foarte crescut**
 - Non-HDLc < **100 mg/dL**
 - b. Risc cardiovascular crescut**
 - Non-HDLc < **130 mg/dL**

3. Trigliceride

Ținta terapeutică pentru TG este <**150 mg/dL**.

4. Apo B

- **Recomandări:** dacă determinarea ApoB este disponibilă țintele sunt:
 - ApoB < **80 mg/dL** la pacienții cu risc cardiovascular **foarte crescut**
 - ApoB < **100 mg/dL** iar la cei cu risc cardiovascular **crescut**

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTIINȚELE!

***1. Care dintre următoarele este cauză de hipercolesterolemie?**

- A. Deficitul familial de apo-CII
- B. Hipotiroidismul
- C. Diabetul zaharat
- D. Alcoolismul cronic
- E. Terapia cu estrogeni

***2. Care dintre următoarele este cauză de hipertrigliceridemie?**

- A. Deficitul familial de apo-B100
- B. Hipotiroidismul
- C. Diabetul zaharat
- D. Sindromul nefrotic
- E. Ciroza hepatică

3. Dislipidemia aterogenă este definită prin:

- A. Scăderea HDL < 35 mg/dL la ambele sexe
- B. Hipercolesterolemie < 200 mg/dL
- C. Hipertrigliceridemie > 200 mg/dL
- D. Hipercolesterolemie de graniță (200-239 mg/dL)
- E. Hipertrigliceridemie > 150 mg/dL

4. Care dintre următoarele valori reprezintă risc crescut pentru dezvoltarea bolii coronariene?

- A. Colesterol total = 180 mg/dL
- B. LDLc = 180 mg/dL
- C. HDLc = 25 mg/dL
- D. Trigliceride = 80 mg/dL
- E. Raport colesterol total/HDL colesterol = 4

5. Care dintre următoarele reprezintă țintă terapeutică în hiperlipidemii la subiecții cu risc cardiovascular foarte crescut?

- A. LDLc < 70 mg/dL
- B. LDLc < 100 mg/dL
- C. Non-HDLc < 130 mg/dL
- D. Apo-B < 80 mg/dL
- E. TG < 200 mg/dL

6. Non-HDL colesterolul:

- A. Estimează numărul particulelor aterogene din plasmă și se corelează bine cu nivelul Apo-B
- B. Se calculează după formula: CT – HDLc – TG/5 (mg/dL)
- C. Valorile sunt cu 30 mg/dL mai mari decât valorile LDLc
- D. Se utilizează ca țintă terapeutică secundară în terapia hipolipemiantă la subiecții cu risc

cardiovascular atunci când obiectivul de reducere al LDLc este atins

- E. Valori scăzute sub cele normale reprezintă un factor de risc coronarian pentru ambele sexe.

7. Care dintre următoarele sunt adevărate în ceea ce privește ApoB?

- A. Este o apolipoproteină majoră din structura lipoproteinelor aterogene (LDL, VLDL, IDL)
- B. Este echivalentă din punct de vedere al predicției riscului evenimentelor cardiovasculare cu LDLc și non-HDLc
- C. Este apoproteina majoră din HDL-C și oferă o estimare a concentrației serice de HDLc
- D. Nivelul seric scăzut sub 150 mg/dL corespunde unui nivel scăzut de HDLc
- E. Nivelul crescut reduce riscul cardiovascular

***8. O pacientă în vârstă de 58 de ani, fumătoare, cu HTA gradul 2 și cu diabet zaharat tip 2, este evaluată sub aspectul riscului cardiovascular (coronarian) în vederea stabilirii „țintei” terapeutice a dislipidemiei. Se cunosc: CT = 250 mg/dL, LDLc = 170 mg/dL, TG = 140 mg/dL. Care dintre următoarele este „ținta” terapeutică în ceea ce privește profilul lipidic la această pacientă?**

- A. LDLc < 70 mg/dL sau reducerea LDLc cu 50%
- B. LDLc între 100 și 115 mg/dL
- C. LDLc între 115 și 130 mg/dL
- D. Colesterol total < 150 mg/dL
- E. Trigliceride < 70 mg/dL

***9. Un bărbat de 43 de ani este diagnosticat cu ateroscleroză sistemică (plăci de aterom la nivel coronarian, carotidian, periferic) și diabet zaharat (HbA1c=6,8%). Fratele său de 48 de ani a decedat recent printr-un infarct miocardic acut. Se cunosc: CT = 405 mg/dL, LDLc = 210 mg/dL, HDLc = 30 mg/dL, TG = 140 mg/dL.**

Care este cel mai probabil diagnostic?

- A. Hipertrigliceridemie secundară diabetului zaharat
- B. Hipercolesterolemie secundară diabetului zaharat
- C. Hipertrigliceridemie familială
- D. Dislipidemie mixta
- E. Hipercolesterolemie familială

STUDIU DE CAZ

1. Un bărbat în vârstă de 39 de ani, asimptomatic, fără istoric de boli cardiovasculare în familie, cunoscut de 5 ani cu DZ tip 1 tratat în prezent cu insulină (HbA1 = 6,1%) prezintă **următorul profil lipidic seric:**

Colesterol total = 190 mg/dL

LDLc = 129 mg/dL

HDLc = 49 mg/dL

Trigliceride = 728 mg/dL

Plasmă lactescentă

Care este cel mai probabil diagnostic?

Ce risc dezvoltă acest pacient?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Un bărbat de 55 de ani, fumător, se prezintă la medic pentru cefalee. Determinarea TA evidențiază: TAS = 180 mmHg, TAD = 100 mmHg. Fratele său de 58 de ani a decedat recent printr-un infarct miocardic acut.

Profilul lipidic seric evidențiază:

Colesterol total = 315 mg/dL

LDLc = 251 mg/dL

HDLc = 30 mg/dL

Trigliceride = 120 mg/dL

Care este cel mai probabil diagnostic?

Ce risc dezvoltă acest pacient?

Argumentați răspunsul.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTE

26. EXPLORAREA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

1. Cunoască valorile normale ale proteinemiei și proteinuriei și să enumere cauzele modificărilor patologice ale acestora
2. Definească disproteinemia și enumere caracteristicile și cauzele principalelor tipuri de disproteinemii
3. Definească hiperuricemia și să enumere consecințele acesteia în patologie

I. PROTEINEMIA TOTALĂ

Starea de euproteinemie reprezintă rezultatul echilibrului dinamic între sinteza proteinelor plasmatică și utilizarea, eliminarea sau degradarea acestora.

• Valori normale:

- **Proteine plasmatice:** 6,7-8,4 g/dL dintre care:
 - albuminele = 3,5-5,5 g/dL (50-70%)
 - globulinele = 2,0-3,5 g/dL (40-50%)
 - Raportul albumine/globuline = 1,6-2,2.
- **Proteine urinare:**
 - în repaus < 150 mg/zi;
 - după exercițiu fizic intens < 250 mg/zi.

• Modificări patologice:

1. În ser:

a) Hiperproteinemie:

Relativă (pseudohiperproteinemie):

- hemoconcentrația din stările asociate cu deshidratare marcată: diaree severă, vărsături, diureză excesivă, sudorație;
- erori de determinare: evaporarea probei de ser în laborator (rar).

Absolută (reală):

- hiperimunoglobulinemii în gamapatiilor policlonale/monoclonale și în bolile autoimune.

b) Hipoproteinemie:

Relativă (pseudohipoproteinemie):

- hemodiluția din hipervolemie: perfuzii masive, al 3-lea trimestru de sarcină, IC congestivă;

Absolută (reală):

- pierderi de proteine: pe cale renală (sindrom nefrotic), pe cale digestivă (enteropatii cu pierdere de proteine), pe cale cutanată (arsuri), paracenteze repetate;
- sinteză scăzută: deficit proteic sever, malnutriție, malabsorbție;

- boli hepatice cronice;
- catabolism crescut: infecții severe, tumori maligne.

2. În urină:

În urina normală, testele calitative standard (cu bandelele) sunt negative pentru albumină. Detectarea precoce a albuminuriei moderate poate fi sugestivă pentru o nefropatie.

Creșterea proteinuriei poate fi:

a) Fiziologică (funcțională, benignă):

- după exercițiu fizic intens, expunere la frig, proteinurie posturală (ortostatică), sarcină.

b) Patologică:

- **proteinurie extrarenală:** insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, diabet;
- **proteinurie renală** poate fi de cauze glomerulare (glomerulonefrite, nefrită asociată cu lupus eritematos sistemic, amiloidoză) sau de cauze tubulare (pielonefrită, nefropatii tubulo-interstițiale induse medicamentos);
- **eliminarea lanțurilor ușoare ale imunoglobulinelor**
 - orice afecțiune care implică un catabolism intens (nefrotoxicitatea anumitor medicamente, sindrom nefrotic, LES) și care produce eliminarea crescută de lanțuri ușoare ale Ig în urină
 - **prezența lanțurilor ușoare monoclonale** este dovada existenței unui proces malign, frecvent mielom multiplu (sau macroglobulinemia Waldenstrom).

Proteinuria Bence-Jones se referă la eliminarea de lanțuri ușoare ale Ig și are drept principală caracteristică **termolabilitatea** (aparitia unui precipitat la încălzirea urinei la 60°C, care dispare când temperatura se apropie de punctul de fierbere și reapare la răcire).

II. ELECTROFOREZA PROTEINELOR

Electroforeza proteinelor plasmaticice (ELFO) indică următoarele valori normale pentru diversele fracțiuni proteice (Fig.26.1):

- Albumine: 50-60% (3,5-5,5 g/dL)
- Globuline: 40-50% (2,0-3,5 g/dL)
- Alfa 1-globuline: 3-6% (0,2-0,4 g/dL)
- Alfa 2-globuline: 7-10% (0,5-0,9 g/dL)
- Beta-globuline: 11-14% (0,5-1,1 g/dL)
- Gama-globuline: 15-23% (0,7-1,7 g/dL)

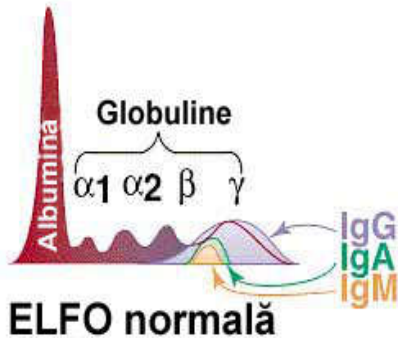


Figura 26.1. Electroforeza normală.

A. ALBUMINELE

Reprezintă fracțiunea proteică plasmatică majoră.

- **Modificări patologice:**
 - *Hiperalbuminemie:*
 - Nu există hiperalbuminemie fiziologică. Orice afecțiune care determină scăderea volumului plasmatic (de exemplu deshidratările) va avea ca și consecință o creștere a concentrației tuturor proteinelor plasmaticice, inclusiv a albuminei (pseudohiperalbuminemia).
 - *Hipoalbuminemia* apare în:
 - **inflamația acută și cronică:** boli reumatice, majoritatea infecțiilor bacteriene, necroze tisulare (mai ales în tumori maligne), infecții virale însoțite de distrucții tisulare, arsuri termice, vasculite;
 - **scăderea sintezei hepatice:** boli hepatice severe, malnutriție, tumori;
 - **pierderi crescute:** pierderi renale (proteinurie glomerulară și tubulară), leziuni traumatice, arsuri termice, fistule gastrointestinale și limfatice, enteropatii cu pierdere de proteine, evacuarea repetată a lichidelor de ascită;

- **catabolism crescut:** febră, tumori maligne, stări hipermetabolice de origine hormonală (tireotoxicoză, boala Cushing);
- **volum plasmatic crescut (pseudohipo-albuminemie datorită hipervolemiei):** sarcină, insuficiență cardiacă congestivă, administrare exogenă de estrogeni.

B. ALFA 1-GLOBULINELE

Fracțiunea α 1-globulinică conține în principal α 1-antitripsina și α 1-antichimotripsina.

- **Modificări patologice:**
 - *Valori crescute:* procesele inflamatorii acute și uneori, în cele cronice (ce urmează unei inflamații acute nevindecate).
 - *Valori scăzute:* deficitul ereditar de α 1-antitripsină.

C. ALFA 2-GLOBULINELE

Fracțiunea α 2-globulinică conține în principal α 2-macroglobulina, haptoglobina, ceruloplasmina și apolipoproteina B100 (din structura VLDL și LDL).

- **Modificări patologice:**
 - *Valori crescute:* procese inflamatorii acute (și uneori și în cele cronice), sindromul nefrotic (asociat cu hipoalbuminemia) și în hepatita cronică/ciroza etanolică.

D. BETA-GLOBULINELE

Fracțiunea β -globulinică conține transferina, hemo-pexina, componentele complementului.

- **Modificări patologice:**
 - *Valori crescute:* ciroza biliară, anemia feriprivă.

E. GAMA-GLOBULINELE

Fracțiunea γ -globulinelor conține imuno-globulinele (IgG, IgM, IgA și IgE).

IgG este Ig serică dominantă, reprezentând aproximativ 70% din totalul imunoglobulinelor. Are un rol major în apărarea antibacteriană pe termen lung și este singura Ig care traversează placenta,

având un rol important în apărarea antiinfecțioasă a nou-născutului.

- **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* boli hepatice cronice (hepatită și ciroză), infecții cronice sau recurente, boli autoimune, mielom multiplu, limfoame, LLC.
- *Valori scăzute:* imunodeficiențe umorale primare și secundare (SIDA), sindrom nefrotic, sarcină (scădere diluțională), catabolism crescut (în prezența factorului reumatoid – anticorp de tip IgM anti-IgG în artrita reumatoidă), terapia imunosupresoare.

IgM este imunoglobulina răspunsului imun primar.

- **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* creșterea izolată la adult poate indica: infecție virală (hepatită virală) sau răspuns precoce la o infecție bacteriană sau parazitară, artrită reumatoidă (factorul reumatoid este IgM anti-IgG), ciroză biliară primitivă (anticorpii antimitocondriali aparțin clasei IgM), boli autoimune și procese maligne asociate cu producția crescută de IgM, macroglobulinemie Waldenstrom. În exces, datorită greutatei moleculare crescute (pentamer) IgM poate determina creșterea vâscozității sângelui cu hipoperfuzie cerebrală/periferică.

IgA este imunoglobulina majoră din secreții. IgA secretor joacă un rol important în apărarea antiinfecțioasă a tractului respirator, genitourinar și gastrointestinal. IgA prezentă în colostru/laptele matern asigură apărarea nou-născutului împotriva infecțiilor gastrointestinale.

- **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* hepatita cronică și ciroza etanolică, infecții cronice ale tractului gastrointestinal și respirator, mielom multiplu; limfoame.
- *Valori scăzute:* deficiența izolată de IgA, sindrom nefrotic.

IgE este principala imunoglobulină implicată în stările alergice/atopice – **hipersensibilitatea de tip I**; este prezentă în mucoasa tractului respirator și gastrointestinal (IgE este adesea crescut la pacienții cu deficit de IgA).

- **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* afecțiuni alergice pe teren atopic (astm bronșic extrinsec, rinită alergică, dermatita atopică), reacții anafilactice, parazitoze.

III. DISPROTEINEMIILE

Reprezintă **modificarea raportului dintre fracțiunile proteinelor plasmatiche**, respectiv valori **anormale** ale fracțiunilor proteice cu valori **normale** sau **anormale** ale proteinemiei totale (în funcție de afecțiunea de bază).

A. DISPROTEINEMIA DIN INFLAMAȚIA ACUTĂ (REAȚIA DE FAZĂ ACUTĂ)

Se caracterizează prin (Fig. 26.2):

- scăderea concentrației plasmatiche de albumine;
- **creșterea alfa-1 și alfa-2 globulinelor („reactanții de fază acută”):** proteina C reactivă, amiloidul seric, haptoglobina, inhibitorii proteazelor (α 1-antitripsina, α 1-antichimotripsina, α 2-macroglobulina), ceruloplasmina.

Din punct de vedere clinic, cele mai importante sunt: proteina C reactivă, amiloidul seric A care împreună cu fibrinogenul (beta-globulină), sunt considerați *markerii răspunsului de fază acută*.

- **Cauze:** infecții bacteriene (pneumonii, pielonefrite, TBC), arsuri, infarct miocardic acut, leziuni multiple (inclusiv fracturi multiple) sau postoperator, puseele de acutizare ale bolilor cronice (artrita reumatoidă, boala Crohn), tumori maligne.

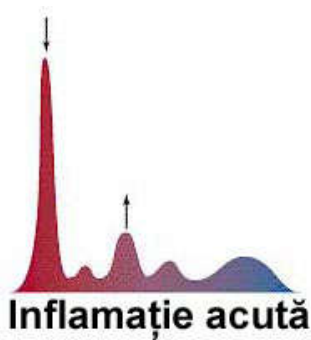


Figura 26.2. Electroforeza proteinelor plasmatice în inflamația acută.

B. DISPROTEINEMIA DIN INFLAMAȚIILE CRONICE

Se caracterizează prin (Fig. 26.3):

- scăderea concentrației plasmatice de albumine;
- creșterea α -1, α -2 și mai ales a γ -globulinelor.
- **Cauze:** infecții cronice, boli de colagen, tumori maligne, gamapatii monoclonale (mielom multiplu).

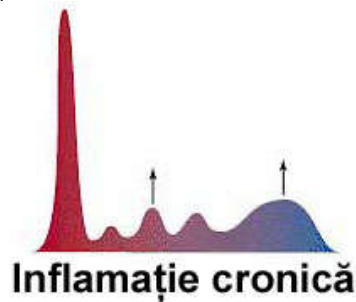


Figura 26.3. Electroforeza proteinelor plasmatice în inflamația cronică.

În *mielomul multiplu*, electroforeza proteinelor plasmatice are un aspect tipic de „dom”, un spike ascuțit în domeniul gamma (Fig. 26.4). Dacă se produc doar lanțuri ușoare ale Ig, acestea se vor excreta în urină (proteinuria Bence-Jones). Se asociază *hiperproteinemia*.

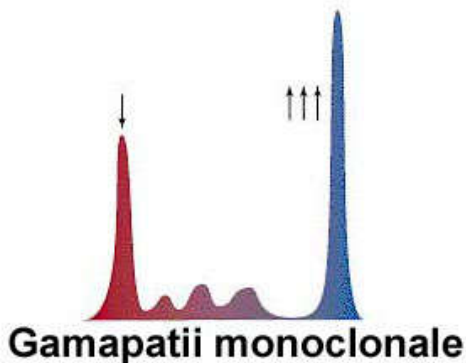


Figura 26.4. Electroforeza proteinelor plasmatice în gamapatii monoclonale.

C. DISPROTEINEMIA DIN BOLILE HEPATICE CRONICE

Se caracterizează prin (Fig. 26.5):

- scăderea concentrației plasmatice de albumine;
- creșterea β și γ -globulinelor, mai ales a imunoglobulinelor IgG, IgM și IgA iar contopirea vârfurilor β și γ pe ELFO determină apariția „domului cirotic”.
- **Cauze:** hepatită cronică activă, ciroză. Se asociază **hipoproteinemie** în formele severe/cu evoluție îndelungată.

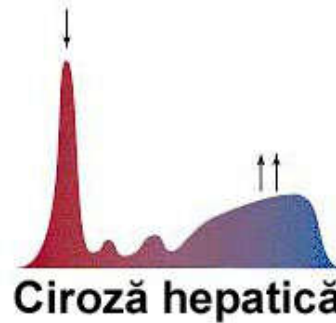


Figura 26.5. Electroforeza proteinelor plasmatice în ciroza hepatică.

D. DISPROTEINEMIA DIN SINDROMUL NEFROTIC

- Se caracterizează prin (Fig. 26.6):
- scăderea concentrației plasmatice de albumine și a γ -globulinelor;
- creșterea α -2 și β -globulinelor
- **Cauze:** proteinurie glomerulară cu creșterea compensatorie a sintezei de globuline. Se asociază **hipoproteinemie**.

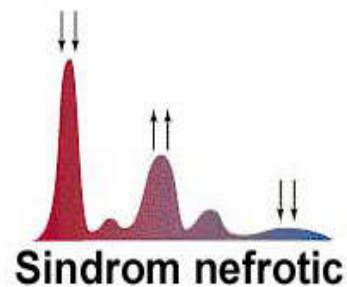


Figura 26.6. Electroforeza proteinelor plasmatice în sindromul nefrotic.

IV. ALTERĂRILE METABOLISMULUI PURINELOR

Acizii nucleici conțin baze de două tipuri, pirimidinice și purinice. Catabolismul purinelor (adenina și guanina) produce acid uric. La concentrații fiziologice ale ionului de hidrogen, acidul uric este ionizat în cea mai mare parte și este prezent în plasmă sub formă de urat sodic. Acidul uric și uratul sunt molecule relativ insolubile care precipită în soluții apoase cum ar fi urina sau lichidul sinovial.

A. HIPERURICEMIA

- **Definiție:** creșterea nivelului seric al acidului uric.
- **Valori normale:**
 - Bărbați: 2-7 mg/dL
 - Femei: 2-5,7 mg/dL
- **Etiopatogeneza:** un nivel crescut al uratului seric este determinat de:
 - creșterea producției de acid uric (degradarea excesivă a purinelor endogene sau exogene) - *hiperuricemia metabolică*
 - scăderea excreției de urat - *hiperuricemia renală*

B. GUTA

- **Definiție:** **artrită inflamatorie** indusă de hiperuricemie indiferent de cauză (metabolică sau renală)
- **Cauze:**
 - **scăderea excreției acidului uric (90%)**
 - **creșterea producției de acid uric (10%)**
- **Forme CLINICE:**
 - Artrită inflamatorie **acută mono-articulară** - artrita gutoasă (recurentă)
 - Gută **cronică tofacee** - manifestă la cca. 10 ani după primul atac de gută
- **Diagnosticul pozitiv** include:
 1. **Examenul obiectiv**
 2. **Determinarea nivelului seric al acidului uric**
 3. **Examenul lichidului sinovial (artrocenteza)** cu evidențierea cristalelor de acid uric oferă **DG. DE CERTITUDINE** în artrita gutoasă
 4. **Examenul sumar de urină**

5. Radiografia articulațiilor afectate care este IMPORTANTĂ în guta CRONICĂ

• Patogeneza ATACULUI DE GUTĂ:

- **Factori declanșatori**
 - alimentația hiperproteică (carnea roșie, viscere - ficat, rinichi)
 - deshidratarea (ex., abuzul diureticelor tiazidice și de ansă) ⇒ ↓ eliminarea renală a acidului uric (↓ RFG + ↑ reabsorbția tubulară)
 - consumul de alcool (↑ producția de acid lactic - competiție la nivelul transportorului renal)
 - aspirina ⇒ ↓ eliminarea renală a acidului uric (↓ secreția tubulară)
- **Manifestări CLINICE**
 - crizele dureroase debutează de regulă noaptea (după expunerea la un factor declanșator) și au o durată cuprinsă între 7 zile și câteva săptămâni
 - semne inflamatorii locale: durere, roșeață, tumefiere, creșterea temperaturii locale, limfangită
 - semne inflamatorii sistemice: leucocitoză, febră, creșterea VSH

C. NEFROLITIAZA URICĂ

Caracteristici:

- formă clinică de litiază renală asociată cu hiperuricemie și aport redus de lichide ce conduce în evoluție la nefropatie cronică
- urina concentrată (aport redus de lichide) + pH-ul scăzut (dieta bogate în proteine) determină precipitarea uratului la nivelul tubilor colectorii
- dimensiunile calculilor variază de la aspect de grăunte de nisip la calculi coraliformi
- conținutul calculilor: urat monosodic ± oxalat de calciu, fosfat de calciu

D. NEFROPATIA URICĂ ACUTĂ

Caracteristici:

- formă clinică de leziune tubulară acută asociată, de regulă, cu hiperuricemiile secundare din leucemii și limfoame

- obstrucția tubulară renală cu urați (agenți nefrotoci endogeni) determină creșterea presiunii tubulare cu ↓ importantă a fluxului sanguin renal și a RFG.

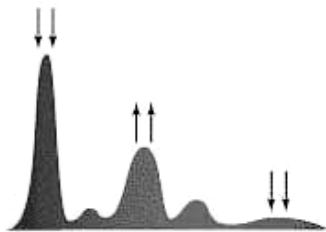
Observație!

Medicamentele administrate pacienților cu gută sunt:

- **Antiinflamatorii care reduc durata crizei de gută și pot fi utilizate și profilactic, între atacurile de gută:**
 - AINS (NU aspirină!) ⇒ scad sinteza de prostaglandine
 - colchicina ⇒ inhibă migrarea neutrofilelor și fagocitoza
 - glucocorticoizii (administrați intraarticular) ⇒ scad activarea celulelor fagocitare
- **Medicamente care reduc nivelul acidului uric:**
 - inhibitorii de xantin-oxidază (allopurinol-Milurit, febuxostat-Adenuric) ⇒ previn formarea acidului uric
 - agenții uricozurici (probenecid-Benemid) ⇒ inhibă reabsorbția tubulară a uratului

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE !

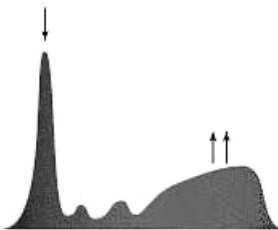
*1. Următoarea electroforeză:



Este sugestivă pentru diagnosticul de:

- A. Inflamație acută
- B. Inflamație cronică
- C. Sindrom nefrotic
- D. Ciroză hepatică
- E. Mielom multiplu

*2. Următoarea electroforeză:



Este sugestivă pentru diagnosticul de:

- A. Inflamație acută
- B. Inflamație cronică
- C. Sindrom nefrotic
- D. Ciroză hepatică
- E. Mielom multiplu

3. Un pacient de 52 de ani este internat de urgență pentru hematemeză, melenă și creștere în greutate. Diagnosticul a fost de ciroză hepatică etanolică.

Care dintre următoarele investigații ar putea aparține acestui bolnav?

- A. Proteine totale = 4,5 g/dL
- B. Beta-globuline = 19%
- C. Albumine = 65%
- D. Gama-globuline = 13 %
- E. Alfa 1-globuline = 10 %

4. Un pacient de 50 de ani se prezintă pentru durere severă la nivelul halucelui stâng, cu debut nocturn și exacerbată de contactul cu lenjeria de pat. Pacientul este febril.

Ce investigații ați solicita pentru diagnostic?

- A. Examenul lichidului articular
- B. Frotiul medular

- C. Acidul uric seric
- D. Examenul radiologic al articulației metatarsofalangiene stângi
- E. Calcemia

5. Care dintre următoarele sunt adevărate în ceea ce privește IgE?

- A. Este imunoglobulina majoră din secreții
- B. Este prezentă în colostru și în laptele matern poate avea un rol important în apărarea nou născutului împotriva infecțiilor gastrointestinale
- C. Crește în boli atopice (astm bronșic extrinsec, rinită alergică, eczemă)
- D. Crește în anumite boli alergice (infecții parazitare, febra fânului)
- E. Are valori scăzute în unele cazuri de agamaglobulinemii congenitale sex-linkate

6. Alegeți afirmațiile corecte referitoare la patogeniza atacului de gută:

- A. Poate fi declanșat de alimentația hiperproteică
- B. Poate apare în contextul unei deshidratări
- C. Implică prezența unor semne inflamatorii locale
- D. Implică doar manifestări sistemice inflamatorii
- E. Este contraindicată administrarea AINS

7. Medicamentele care pot fi administrate pacienților cu gută sunt:

- A. Antiinflamatorii care reduc durata crizei de gută și pot fi utilizate și profilactic, între atacurile de gută
- B. Medicamente care reduc nivelul acidului uric
- C. Inhibitori de xantin-oxidaza
- D. Diuretice tiazidice
- E. Diuretice de ansă

8. Selectați afirmațiile corecte referitoare la nefropatia urică acută:

- A. Este o formă clinică de leziune tubulară acută
- B. Se asociază de regulă cu hiperuricemiile secundare din leucemii și limfoame
- C. Se asociază cu hiperuricemie și aport redus de lichide
- D. Determină scăderea fluxului sanguin renal
- E. Apare doar în cadrul hiperuricemiilor metabolice

NOTE

27. STUDII DE CAZ (I)

Caz I

O pacientă în vârstă de 17 ani se prezintă la medic pentru paloare tegumentară intensă, fatigabilitate, apetit capricios, tahicardie, vertij. Afirmativ pacienta a urmat timp de 8 luni un regim strict vegetarian.

Hemograma:

Nr. Eritrocite = 3,2 milioane/mm³

Hb = 7,8 g/dL

Ht = 34%

VEM = 67 fL

HEM = 23 pg/E

CHEM = 28 g/dL

RDW = 23%

% Reticulocite corectat (Rt_c) = 2%

Sideremie = 42 µg/dL

CTLF = 454 µg/dL

Saturația transferinei = 13%

Feritina serică = 10 ng/mL

Frotiul de sânge periferic: microcitoză, eritrocite hipocrome, cu centrul palid

*1. Precizați diagnosticul pacientei:

- A. Anemie aplastică
- B. Anemie feriprivă
- C. Anemie hemolitică
- D. Anemie Biermer
- E. Talasemie

*2. Care este indicatorul cel mai fidel al producției de eritrocite la nivelul măduvei osoase hematogene?

- A. Concentrația de hemoglobină
- B. Numărul de reticulocite
- C. RDW
- D. Numărul de eritrocite
- E. CTLF

*3. Care este semnificația RDW-ului?

- A. Raport eritro-plasmatic
- B. Indice eritocitar ce cuantifică anizocitoza
- C. Indice eritocitar ce cuantifică volumul ocupat de un singur eritrocit
- D. Coeficient de variație determinat cu ajutorul HEM
- E. Creștere asociată cu creșterea VEM

*4. Reticulopenia apare în:

- A. Boala cronică de rinichi după instituirea tratamentului cu eritropoietină
- B. Anemii hemolitice
- C. Anemii aplastice
- D. Anemia posthemoragică acută
- E. Anemia feriprivă la 7 – 10 zile după instituirea tratamentului cu fier

*5. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?

- A. Anemia este regenerativă
- B. Scăderea CHEM se întâlnește atunci când eritrocitele devin sferocite
- C. Anemia este microcitară normocromă
- D. Scăderea RDW-ului este determinată de creșterea VEM
- E. Anemia este severă

Caz II

Un pacient în vârstă de 21 de ani se prezintă la medic pentru fatigabilitate, inapetență, paloare tegumentară intensă, purpură generalizată, cefalee frontală, poliadenopatie, hepatosplenomegalie importantă.

Hemoleucograma completă:

Nr. Eritrocite = 3,4 milioane/mm³

Hb = 8,8 g/dL

Ht = 38%

VEM = 87 fl

HEM = 28 pg/E

CHEM = 33 g/dL

Nr. Leucocite = 98.000/ mm³

Nr. Trombocite = 55.000/mm³

% Reticulocite corectat (Rt_c) = 1%

Frotiul de sânge periferic: blaști mieloizi, corpi Auer, hiatus leucemic

Frotiu medular: 48% promielocite atipice, număr foarte scăzut de celule mature

***1. Precizați diagnosticul pacientului:**

- A. Leucemie limfocitară cronică
- B. Leucemie acută promielocitară M3, formă hiperleucemică
- C. Leucemie mieloidă cronică
- D. Leucemie acută limfoblastică
- E. Leucemia acută promielocitară M3, formă subleucemică

***2. Care este investigația obligatorie în vederea stabilirii diagnosticului *molecular* al tipului de leucemie?**

- A. Frotiul de sânge periferic
- B. Numărul de leucocite
- C. Frotiul medular
- D. Citometria în flux (flow-cytometry)
- E. Teste citogenetice

***3. Care este semnificația *hiatusului leucemic*?**

- A. Prezența excesivă în sângele periferic a blaștilor, alături de un număr progresiv redus de elemente mature, fără elementele intermediare
- B. Prezența celulelor atipice mature în sângele periferic
- C. Prezența excesivă în sângele periferic a blaștilor, alături de un număr progresiv redus de elemente mature, împreună cu elementele intermediare
- D. Prezența mielocitelor și metamielocitelor în sângele periferic

E. Prezența redusă în sângele periferic a blaștilor, alături de un număr progresiv redus de elemente mature, împreună cu elementele intermediare

***4. Care dintre următoarele are rol decisiv în stabilirea prognosticului LMA M3?**

- A. Prezența cromozomului Philadelphia
- B. Prezența translocăției t(15;17)
- C. Leucocitoza
- D. Trombocitopenia
- E. Reticulopenia

***5. Care dintre următoarele afirmații este *adevărată* în cazul dat?**

- A. Anemia este regenerativă
- B. Frotiul medular permite diagnosticul molecular al tipului de leucemie
- C. LMA promielocitară se complică frecvent cu CID
- D. În cazul LMA cu anomalii genetice, translocăția (8;21) are prognostic nefavorabil
- E. LMA promielocitară nu răspunde la terapia cu doze mari de vitamina A (acid retinoic)

Caz III

O pacientă în vârstă de 22 ani se prezintă la medic pentru multiple echimoze la nivelul membrelor inferioare, bilateral, survenite la traumatisme minore, epistaxis recurent, menoragii abundente.

Hemoleucograma:

Nr. Eritrocite = 3,8 milioane/mm³

Hb = 14,2 g/dL

Ht = 42%

Nr. Leucocite = 7.800/mm³

Nr. Trombocite = 255.000/mm³

Teste de hemostază:

TS = 10 min.

PT = 13 sec.

aPTT = 46 sec.

Fibrinogen seric = 386 mg/dL

***1. Care este cel mai probabil diagnostic?**

- A. Trombocitopenie
- B. Boală von Willebrand
- C. Trombocitopatie prin deficit de agregare
- D. Deficit de vitamina K
- E. Hemofilie

***2. Următoarea afirmație referitoare la factorul von Willebrand este adevărată:**

- A. Circulă în sânge sub o singură formă (în trombocite)
- B. Are rol de transportor pentru factorul IX al coagulării
- C. Are rol în aderarea și agregarea plachetară
- D. În practică se determină antigenul FvW ca test calitativ
- E. În practică se determină activitatea plasmatică a FvW ca test cantitativ

***3. Care dintre următoarele determină scăderea activității factorului von Willebrand în plasmă?**

- A. Deficiența dobândită (Sindromul von Willebrand)
- B. Deficiența dobândită (Boala von Willebrand)
- C. Deficiența congenitală (Sindromul von Willebrand)

- D. Sarcina
- E. Terapia cu estrogeni

***4. Care dintre următoarele afecțiuni este cea mai frecventă coagulopatie ereditară:**

- A. Sindromul Bernard-Soulier
- B. Trombastenia Glanzmann
- C. Hemofilia A
- D. Boala von Willebrand
- E. Hemofilia B

***5. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?**

- A. Nivelul fibrinogenului seric favorizează tromboza
- B. Nivelul fibrinogenului seric favorizează hemoragia
- C. Valoarea aPTT semnifică afectarea căii intrinseci a coagulării sângelui
- D. Valoarea PT semnifică afectarea căii extrinseci a coagulării sângelui
- E. Valoarea TS nu are semnificație diagnostică

Caz IV

Pacient în vârstă de 45 de ani având în antecedente (în urmă cu un an) o infecție cu *Helicobacter pylori* pentru care a urmat tratament antiinfecțios, prezintă de aproximativ o lună dispepsie, durere epigastrică care este acompaniată de pirozis. Durerea se accentuează pe parcursul nopții și la 2-3 ore postprandial, dar se calmează la ingestia de alimente sau antiacide.

***1. Care dintre următoarele teste neinvazive a putut depista infecția cu *Helicobacter Pylori* la acest pacient:**

- A. Determinarea anticorpilor anti-HP din ser
- B. Endoscopia digestivă superioară
- C. Testul ureazei
- D. Determinarea antigenului HP fecal
- E. Examenul histopatologic

***2. Standardul de aur în depistarea infecției cu HP a fost reprezentat de:**

- A. Testul respirator cu uree
- B. Determinarea anticorpilor anti-HP din ser
- C. Testul ureazei
- D. Determinarea antigenului HP fecal
- E. Examenul radiologic baritat

***3. Diagnosticul de certitudine la acest pacient se poate stabili doar cu ajutorul:**

- A. Testului Hemocult Imuno
- B. Gastroscopiei
- C. Colonoscopiei
- D. Manometriei esofagiene
- E. Examenului coprologic

***4. Care este cel mai probabil diagnostic al acestui pacient?**

- A. Gastrită acută
- B. Acalazie
- C. Ulcer duodenal
- D. Cancer gastric
- E. Boală de reflux gastro-esofagian

***5. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?**

- A. Endoscopia digestivă superioară nu permite prelevarea de biopsii
- B. Principala investigație este reprezentată de tranzitul baritat
- C. La descoperirea unui ulcer duodenal biopsia de mucoasă este obligatorie
- D. Infecția cu *Helicobacter Pylori* este principala cauză a ulcerului duodenal
- E. Cea mai frecventă complicație a ulcerului duodenal este malignizarea

Caz V

Pacient cunoscut cu ciroză hepatică virală Ag Hbs +, se prezintă pentru controlul de rutină. Pacientul acuză astenie. La examenul clinic se decelează icter sclero-tegumentar, echimoze, steluțe vasculare, eritem palmar, ascită, edeme declive și splenomegalie.

Se efectuează următoarele teste de laborator:

ASAT = 98 UI/L

ALAT = 152 UI/L

GGT = 58 UI/L

FAL = 112 UI/L

Bilirubina totală = 2,4 mg/dL

Bilirubina directă = 1 mg/dL

Proteinemie = 7,2 g/dL

Albuminemie = 2,9 g/dL

Indicele de protrombină = 50%

AFP (alfafetoproteina) = 250 ng/mL (V.N. 10-20 ng/mL)

***1. Ce tip de icter prezintă pacientul?**

- A. Icter obstructiv
- B. Icter hemolitic
- C. Icter hepatocelular
- D. Icter acoloric
- E. Pacientul nu prezintă icter

***2. Care dintre următoarele investigații sugerează existența unui sindrom hemoragipar?**

- A. Creșterea transaminazelor
- B. Scăderea albuminемiei
- C. Creșterea enzimelor de colestază
- D. Scăderea indicelui de protrombină
- E. Creșterea alfafetoproteinei

***3. Care dintre următoarele afirmații legate de AFP sunt adevărate?**

- A. Creșterea AFP >200 ng/mL exclude diagnosticul de carcinom hepatic
- B. Creșterea AFP >200 ng/mL este sugestivă pentru carcinomul hepatic, doar în condițiile apariției unor modificări ecografice

- C. Este utilă în diagnosticul sindromului hepatopriv
- D. Este utilă în diagnosticul hipertensiunii portale
- E. În condițiile creșterii AFP la valoarea dată nu se mai impune biopsia hepatică

***4. Ce investigație este utilă pentru diagnosticul varicelor esofagiene?**

- A. Endoscopia digestivă superioară
- B. Ecografia abdominală
- C. Elastografia hepatică
- D. Colonoscopia
- E. Puncția-biopsia hepatică

***5. Care dintre următoarele investigații paraclinice este un indicator al severității cirozei hepatice?**

- A. Creșterea transaminazelor
- B. Creșterea enzimelor de colestază
- C. Creșterea AFP
- D. Scăderea albuminемiei
- E. Creșterea bilirubinei

Caz VI

Un tânăr cunoscut cu diabet zaharat tip 1 se prezintă în urgență pentru stare generală alterată, febră (40°C), dispnee și tuse productivă. Pacientul prezintă o infecție respiratorie care a debutat în urmă cu 3 zile și s-a agravat progresiv.

Analiza gazelor arteriale:

pH = 7,42
 PaCO_2 = 23 mmHg
 HCO_3^- = 12 mmol/l

Ionograma serică:

Na^+ = 123 mmol/l
 K^+ = 5,9 mmol/L
 Cl^- = 80 mmol/l

Uree serică = 54 mg/dl

Glicemia = 252 mg/dL

Examen sumar urină:

Glicozurie (+++)
 Cetonurie (++)

Spirometria forțată:

CVF = 92%
 VEMS = 80%
 IPB = 78%
 $\text{FEF}_{25-75\%}$ = 48%

***1. Care este cea mai probabilă cauză a modificării pH-ului?**

- A. Acidoza metabolică primară parțial compensată
- B. Alcaloză respiratorie primară parțial compensată
- C. Alcaloză metabolică primară decompensată
- D. Dezechilibru acido-bazic primar mixt
- E. Acidoză metabolică cu anioni normali

***2. Care este cea mai probabilă cauză a modificării concentrației de HCO_3^- ?**

- A. Scăderea compensatorie a reabsorbției renale de bicarbonat
- B. Intrarea bicarbonatului în celulă la schimb cu sodiul
- C. Consumul bicarbonatului pentru tamponarea corpiilor cetonici
- D. Scăderea producției renale de bicarbonat datorită scăderii PaCO_2
- E. Creșterea eliminării renale de bicarbonat datorită scăderii PaCO_2

***3. Care este cea mai probabilă cauză a modificării PaCO_2 ?**

- A. Hiperventilația determinată de febră
- B. Hipoventilația determinată de febră
- C. Hipoventilația compensatorie indusă de scăderea bicarbonatului
- D. Consumul de CO_2 prin creșterea activității anhidrazei carbonice la nivel renal
- E. Hiperventilația determinată de o criză ușoară de astm bronșic

***4. Care este cea mai probabilă cauză a modificării K^+ seric?**

- A. Pierderea de K^+ prin poliurie osmotică, secundară hiperglicemiei
- B. Leșirea K^+ din celule la schimb cu H^+ , datorită cetoacidozei metabolice
- C. Leșirea K^+ din celule la schimb cu H^+ , datorită alcalozei respiratorii
- D. Leșirea H^+ din celule la schimb cu K^+ , datorită alcalozei respiratorii
- E. Creșterea activității pompei Na^+/K^+ , datorită deficitului de insulină

***5. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?**

- A. Toți parametrii ventilometrici sunt în limite normale
- B. Pacientul prezintă o disfuncție ventilatorie mixtă
- C. Nivelul Na^+ și Cl^- seric este determinat cel mai probabil de poliuria osmotică indusă de hiperglicemie
- D. Nivelul Na^+ și Cl^- seric este determinat cel mai probabil de deshidratarea indusă de febră
- E. Concentrația osmotică totală a plasmei este crescută datorită hiperglicemiei

CAZ VII

Un pacient în vârstă de 28 de ani, fumător, fără antecedente personale patologice semnificative, se prezintă la spital pentru hemoptizie. Anamneza relevă că de aproximativ o săptămână pacientul a prezentat fatigabilitate și dispnee cu agravare progresivă, asociate cu o colorație roșiatică a urinei și diureză în scădere până la valoarea actuală de aproximativ 200-300 ml/zi. La examenul obiectiv se constată edeme palpebrale și gambiere moderate bilateral, tahipnee, TA = 160/92mmHg, FC = 112 b/min.

Hemograma:

Hb = 6 g/dL
 VEM = 88 fL
 HEM = 29 pg/E
 CHEM = 34 g/dL
 %Reticulocite corectat = 5%
 Nr.Trombocite = 450.000/mm³

Markeri de inflamație:

VSH = 127 mm/h
 PCR = 82 mg/L

Teste de hemostază:

TS = 7 min.
 aPTT = 30 sec.
 PT = 13 sec.

Creatinina serică = 7 mg/dL

Uree serică = 152 mg/dL

Examenul urinei:

Densitate = 1017
 Proteinurie = 2,1 g/zi
 Sediment urinar:
 102 Eritrocite/HPF cu dismorfism eritrocitar prezent, 78 Cilindrii eritrocitari/HPF

***1. Tabloul clinico-biologic al pacientului pledează pentru:**

- A. Sindrom nefrotic
- B. Sindrom nefritic
- C. Necroză tubulară acută
- D. Infecție urinară joasă
- E. Pielonefrită acută

***2. Hemograma relevă:**

- A. Anemie normocromă normocitară datorită unei boli cronice de rinichi
- B. Anemie normocromă normocitară datorită unei tulburări de hemostază
- C. Anemie normocromă normocitară datorită hematuriei și hemoptiziei
- D. Anemie hipocromă microcitară datorită unui deficit de fier
- E. Anemie hipocromă microcitară datorită unui deficit de vitamină B12

***3. Diagnosticul cel mai probabil al pacientului este de:**

- A. Sindrom Goodpasture
- B. Glomerulonefrită acută poststreptococică
- C. Nefropatie tubulo-interstițială
- D. Glomerulonefrită cronică
- E. TBC pulmonar

***4. Care dintre următoarele investigații imunologice va fi modificată în cazul diagnosticului pacientului?**

- A. Anticorpii anti-CCP
- B. Anticorpii anti ADN dublu catenar
- C. Anticorpii anti membrană bazală glomerulară
- D. IgA
- E. IgG

***5. Care dintre următoarele afirmații este adevărată referitor la tabloul biologic al pacientului?**

- A. Valoarea densității urinare sugerează afectare tubulară importantă
- B. Valorile creatininei și ureei serice pledează pentru LRA prerenală
- C. Valorile creatininei și ureei serice pledează pentru LRA postrenală
- D. Sedimentul urinar reflectă originea glomerulară a hematuriei
- E. Sedimentul urinar reflectă originea tubulară a hematuriei

CAZ VIII

Un pacient în vârstă de 66 ani care locuiește singur, cunoscut cu adenom de prostată, este adus de către familie la spital pentru febră (38.8°C), durere lombară dreaptă, dificultate la urinat asociată cu oligurie, simptome debutate în urmă cu 3 zile. Pacientul acuză totodată și palpitații iar traseul ECG relevă creșterea amplitudinii undei T în derivațiile precordiale și complexe QRS ușor lărgite. Examenul ecografic abdominal efectuat imediat după o micțiune forțată pentru a obține o probă urinară relevă hidronefroză bilaterală împreună cu o vezică urinară cu pereți îngroșați, mărită de volum. După montarea unei sonde urinare se evacuează o urină tulbure de culoare verde.

Creatinina serică = 5,1mg/dL

Uree serică = 135mg/dL

Acid uric seric = 7,6 mg/dL

Ionograma serică:

Na⁺ = 146 mEq/L

K⁺ = 7 mEq/L

Examenul urinii:

pH = 7,5

Densitate = 1024

Proteinurie = 1 g/zi

Nitriți = negativ

Esteraza leucocitară = pozitiv

Sediment urinar:

2 Hematii/HPF, 81 Leucocite/HPF,

15 Celule Epiteliale Tranzitionale/HPF,

33 Cilindrii Leucocitari/HPF.

***1. Tabloul clinico-biologic al pacientului pledează pentru:**

- A. Boală cronică de rinichi
- B. Azotemie prerenală
- C. Azotemie renală
- D. Azotemie postrenală
- E. Sindrom nefrotic

***2. Care dintre următoarele reprezintă cea mai probabilă cauză a modificărilor clinico-biologice ale pacientului?**

- A. Infecție urinară joasă cu E. Coli
- B. Infecție urinară joasă cu Pseudomonas aeruginosa
- C. Pielonefrită acută cu E. Coli
- D. Pielonefrită acută cu Pseudomonas aeruginosa
- E. Pielonefrită cronică

***3. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul acestui pacient?**

- A. Cilindrii leucocitari relevă prezența infecției urinare joase

- B. Pacientul prezintă un pH urinar acid
- C. Hematuria pacientului are o cauză glomerulară
- D. Hematuria pacientului are o cauză tubulară
- E. Proteinuria pacientului are o cauză tubulară

***4. Care dintre următoarele investigații este necesară pentru diagnosticul de certitudine al patologiei pacientului?**

- A. Urocultura
- B. Albuminuria/24h
- C. Raportul albumină/creatinină urinară
- D. Glicozuria
- E. Excreția fracționată a sodiului urinar

***5. Care este cauza modificărilor ECG pe care le prezintă pacientul?**

- A. Hiperuricemia
- B. Hiponatremia
- C. Hipernatremia
- D. Hiperpotasemia
- E. Retenția azotată

Caz IX

O pacientă în vârstă de 40 de ani se prezintă la medicul de familie cu analize de laborator de la ultima internare de zi în clinica de medicină internă. Menționăm că pacienta afirmă că nu consumă alcool.

Amilaza serică = 210 UI/L

Lipaza serică = 100 UI/L

ASAT = 28 UI/L

ALAT = 30 UI/L

BT = 1 mg/dL

GGT = 30 UI/L

Glicemie a jeun = 101 mg/dL

Colesterol total = 180 mg/dL

LDLc = 90 mg/dL

HDLc = 55 mg/dL

Trigliceride = 2450 mg/dL

Hemoleucograma:

Hb = 14 g/dl

Ht = 30%

Nr.Leucocite = 5.000/mm³

Ecografie abdominala: Colecist cu pereți subțiri, nelocuit, venă portă și cale biliară principală cu calibru normal, rinichi drept/stâng fără stază sau calculi mai mari de 4 mm, vezică urinară în semidepleție, splină de dimensiuni normale.

***1. Care este cea mai probabilă cauză a modificărilor profilului lipidic?**

- A. Hipercolesterolemia familială
- B. Hipertrigliceridemia familială
- C. Hipercolesterolemia poligenică
- D. Deficitul familial de apo-B100
- E. Hiperlipemia familială combinată

***2. Care este cea mai probabilă complicație acută ce poate surveni la această pacientă?**

- A. Leziunea renală acută
- B. Infarctul miocardic acut
- C. Accidentul vascular cerebral
- D. Pancreatita acută
- E. Ischemia acută a membrelor inferioare

***3. Care dintre următoarele este diagnosticul pacientei?**

- A. Hipertrigliceridemie moderată
- B. Hipertrigliceridemie severă
- C. Hipertrigliceridemie de graniță
- D. Hipercolesterolemie moderată
- E. Hipercolesterolemie severă

***4. Ce modificare a următoarelor clase de lipoproteine este prezentă la această pacientă?**

- A. VLDL scăzut
- B. LDL scăzut
- C. HDL crescut

- D. LDL crescut
- E. VLDL crescut

***5. Dacă se calculează riscul coronarian prin raportul colesterol total/HDLc, care ar fi acesta în cazul pacientei?**

- A. Risc coronarian de graniță
- B. Risc coronarian scăzut
- C. Risc coronarian moderat
- D. Risc coronarian crescut
- E. Riscul coronarian nu se poate evalua prin acest raport la această pacientă

Caz X

Un pacient în vârstă de 56 de ani aflat în tratament cronic cu allopurinol se prezintă în serviciul de urgență acuzând durere la nivelul halucelui drept, cu imposibilitatea de a călca pe membrul inferior drept. Pacientul este febril (38,2°C) și prezintă semne celsiene la nivelul halucelui drept. Afirmativ, pacientul a participat în ziua precedentă la o nuntă.

Amilaza serică = 120 UI/L
Lipaza serică = 80 UI/L
ASAT = 24 UI/L
ALAT = 28 UI/L
BT = 1 mg/dL
GGT = 220 UI/L
Glicemie = 101 mg/dL
Colesterol total = 180 mg/dL
LDLc = 90 mg/dL
HDLc = 55 mg/dL
Trigliceride = 245 mg/dL
Acid uric seric = 8,5 mg/dL

VSH = 80 mm/h
Hemoleucograma:
 Hb = 14 g/dL
 Ht = 30%
 Nr. Leucocite = 11.000/mm³
 Ne = 78%

ELFO proteinelor serice:
 Albumine = 40%
 Alfa 1-globuline = 12%
 Alfa 2-globuline = 16%
 Beta-globuline = 12%
 Gama-globuline = 20%

***1. Tabloul clinico-biologic al pacientului pledează pentru:**

- A. Inflamație cronică
- B. Sindrom nefrotic
- C. Ciroză hepatică
- D. Inflamație acută
- E. Boală hepatică cronică

***2. Care este cea mai probabilă cauză a sindromului inflamator la acest pacient?**

- A. Atacul de gută
- B. Guta cronică tofacee
- C. Nefrolitiază urică
- D. Nefropatia urică acută
- E. Pancreatita acută

***3. Care este cel mai probabil motiv al creșterii GGT și a trigliceridelor la acest pacient?**

- A. Consumul cronic de carne albă
- B. Consumul cronic de carne roșie
- C. Consumul cronic de alcool
- D. Alimentația cu conținut crescut de purine
- E. Alimentația hiperproteică

***4. Care din următoarele medicamente NU ar trebui administrate acestui pacient?**

- A. Aspirină
- B. Antiinflamatoare nesteroidiene
- C. Glucocorticoizi (intra-articular)
- D. Colchicina
- E. Probenecid

***5. Care dintre următoarele situații pot declanșa un atac de gută?**

- A. Consumul de alcool
- B. Deshidratarea
- C. Consumul excesiv de carne roșie
- D. Consumul de aspirina
- E. Toate cele menționate mai sus

28. STUDII DE CAZ (II)

Caz I

Un pacient în vârstă de 44 de ani, se prezintă la medic pentru fatigabilitate extremă, paloare tegumentară, icter scleral, inapetență, scădere ponderală neintenționată (6 kg în ultima lună).

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemograma:

Nr. Eritrocite = 2,9 mil./mm³

Hb = 8,4 g/dL

Ht = 34%

VEM = 140 fL

HEM = 32 pg/E

CHEM = 34 g/dL

RDW = 26%

% Reticulocite corectat (Rt_c) = 1%

Nivel seric vitamina B₁₂ = 143 pg/mL

Ac serici anti-Factor intrinsec Castle: prezenți

Frotiu de sânge periferic: megalocite, corpi Jolly, inele Cabot

Întrebarea 1

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru diagnosticul de *anemie pernicioasă*?

.....

.....

Întrebarea 2

Care metaboliți ai vitaminei B₁₂ pot fi determinați în ser? Precizați modificările acestora în deficitul de vitamină B₁₂.

.....

.....

Întrebarea 3

Precizați ce investigație suplimentară se poate efectua pentru a confirma diagnosticul de *anemie pernicioasă*.

.....

.....

Întrebarea 4

Precizați o altă metodă indirectă de a evidenția deficitul de factor intrinsec Castle.

.....

.....

Întrebarea 5

După inițierea tratamentului de substituție, ce analiză se poate efectua pentru monitorizarea răspunsului la tratament și de ce?

.....

.....

Caz II

Un pacient în vârstă de 68 de ani, se prezintă la medic pentru fatigabilitate, paloare tegumentară, inapetență, scădere ponderală neintenționată (16 kg în ultimele 2 luni), dureri intense lombare și la nivelul membrelor inferioare, bilateral.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemoleucograma:

Nr. Eritrocite = 2,7 milioane/mm³

Hb = 8,9 g/dL

Ht = 31%

VEM = 82 fL

HEM = 32 pg/E

CHEM = 35 g/dL

Nr. Leucocite = 3.800/mm³

Nr. Trombocite = 73.000/mm³

% Reticulocite corectat (Rt_c) = 1%

Frotiu de sânge periferic: plasmocite frecvente

ELFO proteine serice și imunofixarea:

Albumine = 40%; α1-globuline = 5%; α2-globuline =

8%; β-globuline = 11%; γ-globuline = 36%.

Imunoglobuline anormale (paraproteine ce aparțin clasei IgG).

VSH = 55 mm/h

Proteina C reactivă = 24 mg/L

Calciu seric = 13,1 mg/dL

Acid uric seric = 9,1 mg/dL

Clearance creatinină = 70 ml/min/1,73 m²

FAL = 780 UI/L

ELFO proteine urinare: paraproteinurie Bence-Jones

Radiografie coloană vertebrală și membre inferioare: multiple leziuni osteolitice la nivelul coloanei vertebrale L1-L4. Multiple leziuni osteolitice la nivel tibial și peronier, bilateral.

Întrebarea 1

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru diagnosticul de mielom multiplu?

.....

.....

Întrebarea 2

Care investigație este obligatorie pentru confirmarea diagnosticului?

.....

.....

Întrebarea 3

Precizați semnificația nivelului *beta-2 microglobulinei serice* și importanța acesteia pentru cazul dat.

.....

.....

Întrebarea 4

Precizați utilitatea determinării clearance-ului creatininei și a fosfatazei alcaline osoase pentru cazul dat.

.....

.....

Întrebarea 5

Precizați semnificația paraproteinuriei Bence-Jones.

.....

.....

Caz III

Un pacient în vârstă de 78 de ani, internat pe secția de Pneumologie cu diagnosticul de BPOC, prezintă febra $t^{\circ}C=40^{\circ}C$, transpirații profuze, dispnee, tuse productivă cu spută purulentă. Se observă agravarea bruscă a stării generale și alterarea stării de conștiență, tegumente palide, reci cu purpură generalizată.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemograma:

Nr. Eritrocite = 5,7 milioane/mm³

Hb = 16,9 g/dL

Ht = 51%

Nr. Leucocite = 38.000/ mm³

Nr. Trombocite = 45.000/mm³

VSH = 55 mm/h

Proteina C reactivă = 224 mg/L

Analiza gazelor arteriale:

pH = 7,24

PaCO₂ = 66 mmHg

HCO₃⁻ = 24 mmol/L

Spirometrie (anterior agravării stării pacientului)

CVF = 92%

IPB = 63%

VEMS = 33%

Teste de hemostază:

TS = 12 min

aPTT = 44 sec

PT = 18 sec

TT = 30 sec

Fibrinogen = 120 mg/dL

PDF = 25 mg/L

D-dimeri = 460 μg/L

Întrebarea 1

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru diagnosticul de coagulare intravasculară diseminată?

.....

.....

Întrebarea 2

Cum interpretați valorile obținute la analiza gazelor arteriale?

.....

.....

Întrebarea 3

Cum interpretați parametrii obținuți la *spirometrie*? Conform stadializării GOLD a BPOC, în ce grad de severitate se încadrează acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 4

Precizați utilitatea determinării D-dimerilor în cazul dat.

.....

.....

Întrebarea 5

Precizați semnificația clinică a TT în cazul dat.

.....

.....

Caz IV

Un pacient în vârstă de 65 de ani acuză astenie, vertij, disconfort abdominal, alternanță constipație diaree, scădere ponderală (9 kg în ultimele 2 luni). La examenul clinic se decelează paloare tegumentară.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemogramă:

Nr.E = 3,9 milioane/mm³

Hb = 9 g/dL

Ht = 38%

VEM = 69 fL

HEM = 22 pg/E

CHEM = 29 g/dL

RDW = 18%

VSH = 35 mm/h

Testul Hemocult Imuno: pozitiv.

Întrebarea 1

Ce este testul Hemocult Imuno?

.....

.....

Întrebarea 2

Ce altă investigație considerați că ar fi necesară pentru stabilirea diagnosticului pozitiv?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este utilitatea unei colonoscopii în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 4

Ce tip de anemie are acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 5

Care este posibila cauză a anemiei?

.....

.....

Caz V

Pacientă în vârstă de 50 de ani, cunoscută cu litiază biliară, se prezintă de urgență acuzând grețuri, vărsături, durere la nivelul hipocondrului drept, icter sclero-tegmentar. Simptomatologia a debutat în urmă cu 3 ore.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

BT = 10,2 mg/dL

BD = 8,2 mg/dL

BI = 2 mg/dL

ASAT = 295 UI/L

ALAT = 356 UI/L

GGT = 390 UI/L

FAL = 879 UI/L

Examen sumar de urină:

Ubg: (-)

BD: (+++)

Întrebarea 1

Ce tip de icter prezintă această pacientă?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este posibilă cauză a acestui icter?

.....

.....

Întrebarea 3

Ce investigație este necesară pentru confirmarea diagnosticului?

.....

.....

Întrebarea 4

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru sindromul de hepatocitoliză?

.....

.....

Întrebarea 5

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru sindromul de colestază?

.....

.....

Caz VI

Un pacient în vârstă de 40 de ani, fără antecedente personale patologice, este internat de urgență cu suspiciunea de pancreatită acută, după consumul de ciuperci la grătar. Pacientul varsă, este febril și prezintă dureri abdominale intense. Pe parcursul internării se instalează anuria, iar starea pacientului se agravează progresiv.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Amilaza serică = 1000 UI/L

Lipaza serică = 600 UI/L

ASAT = 120 UI/L

ALAT = 220 UI/L

Glicemie = 500 mg/dL

PCR = 110 mg/L

Hemoleucograma:

Ht = 30%

Nr. Leucocite = 15.000/mm³

Ne = 78%

Cataboliți azotați:

Uree serică = 220 mg/dL

BUN = 100 mg/dL

Creatinină serică = 3,5 mg/dL

Analiza gazelor arteriale:

pH = 7,42

PaCO₂ = 24 mmHg

HCO₃⁻ = 14 mmol/L

Ionograma serică:

Na⁺ = 122 mmol/L

K⁺ = 6,2 mmol/L

Cl⁻ = 76 mmol/L

Osmolaritate urinară = 600 mOsmL

FeNa⁺ = 0,8%

Întrebarea 1

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru diagnosticul de pancreatită acută și ce semnificație au acestea?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este cea mai probabilă cauză a retenției azotate?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este semnificația nivelului osmolarității urinare și a FeNa⁺?

.....

.....

Întrebarea 4

Cum interpretați valoarea pH-ului?

.....

.....

Întrebarea 5

Cum interpretați parametrii ionogramei serice?

.....

.....

CAZ VII

O pacientă în vârstă de 70 ani, hipertensivă, este adusă de către familie la spital datorită unui sindrom diareic sever manifestat prin 8-10 scaune apoase/zi debutat în urmă cu 3 zile, asociat cu scăderea progresivă a diurezei. În tot acest timp pacienta a continuat să își administreze medicația hipotensoare prescrisă de către medicul curant. La examenul obiectiv se constată stare de conștiență ușor deprimată, tegumente și mucoase uscate, TA = 88/55 mmHg, FC = 109 b/min. Din analizele recente efectuate de rutină de către pacientă reținem creatinina serică normală. În urma evaluării investigațiilor biochimice serice și urinare se constată că pacienta prezintă leziune renală acută, astfel că este internată.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Creatinina serică = 4,2 mg/dL

Uree serică = 195 mg/dL

Acid uric seric = 7 mg/dL

Ionograma serică:

Na⁺ = 136mEq/L

K⁺ = 3,7mEq/L

Examenul urinii

pH = 6

Densitate = 1030

Osmolaritate urinară = 603mOsm/L

Na⁺ urinar = 15mmol/L

FENa⁺ = 0,7%

NGAL = normal

Întrebarea 1

Care sunt elementele clinice și biologice care susțin diagnosticul de leziune renală acută?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este tipul leziunii renale acute (azotemiei) prezentate de către pacientă și care sunt investigațiile necesare pentru acest diagnostic?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este cauza leziunii renale acute?

.....

.....

Întrebarea 4

Cum interpretați parametrii ionogramei serice în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 5

Ce semnificație are NGAL pentru prognosticul și evoluția pacientei?

.....

.....

CAZ VIII

O pacientă în vârstă de 63 ani, cu obezitate grad I și diagnosticată în urmă cu 20 ani cu diabet zaharat tip 2, se prezintă la medicul oftalmolog acuzând scăderea marcată a acuității vizuale în ultimele luni. Pacienta este diagnosticată cu retinopatie diabetică, motiv pentru care i se recomandă efectuarea unor analize suplimentare pentru evaluarea altor complicații diabetice.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemogramă:

Hb = 9 g/dL
 VEM = 91 fL
 HEM = 31 pg/E
 CHEM = 35 g/dL
 Nr. Trombocite = 410.000/mm³

%Reticulocite corectat = 2,2%

Creatinina serică = 2,5mg/dL

RFGe = 20 ml/min/1,73 m²

Uree serică = 148 mg/dL

Acid uric seric = 8,5 mg/dL

Glicemie a jeun = 192 mg/dL

Colesterol seric = 380 mg/dL

Ionograma serică:

Na⁺ = 143 mEq/L, K⁺ = 5,9 mEq/L, Cl⁻ = 107 mEq/L, Ca²⁺ = 7mg/dL, HPO₄²⁻ = 6 mg/dL

Analiza gazelor arteriale:

pH = 7,32, PaCO₂ = 30 mmHg, HCO₃⁻ = 19 mEq/L

Examenul urinii:

Sumar urină: Densitate = 1027, Glicozurie (++);
 Lipidurie (++); Sediment urinar: 2 Hematii/HPF,
 5 Leucocite/HPF, 20 Cilindrii Grăsoși/HPF
 Proteinurie = 3,9 g/zi
 Albuminurie = 324 mg/zi

Întrebarea 1

Care este consecința diabetului zaharat decompensat asupra funcției renale?

.....

.....

Întrebarea 2

În cazul în care pacienta nu ar fi putut colecta urina/24h, ce alt marker ați fi putut utiliza pentru definirea prezenței și stabilirea severității bolii cronice de rinichi?

.....

.....

Întrebarea 3

Cum interpretați parametrii echilibrului acido-bazic?

.....

.....

Întrebarea 4

Care este semnificația hemogramei în cazul acestei paciente?

.....

.....

Întrebarea 5

Care este semnificația modificărilor ionogramei serice?

.....

.....

Caz IX

Un pacient în vârstă de 60 de ani, cunoscut cu diabet zaharat tip 2, potator cronic, este adus în serviciul de urgență în stare comatoasă.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Amilaza serică = 1000 UI/L

Lipaza serică = 600 UI/L

ASAT = 120 UI/L

ALAT = 220 UI/L

BT = 1 mg/dL

Glicemie = 1250 mg/dL

Colesterol total = 220 mg/dL

LDLc = 130 mg/dL

HDLc = 28 mg/dL

Trigliceride = 280 mg/dL

PCR = 90 mg/L

Hemoleucograma:

Ht = 30%

Nr. Leucocite = 15.000/mm³

Ne = 78%

Cataboliți azotați:

Uree serică = 360 mg/dL

BUN = 100 mg/dL

Creatinină serică = 2,5 mg/dL

Analiza gazelor arteriale:

pH = 7,42

PaCO₂ = 38 mmHg

HCO₃⁻ = 25 mmol/L

Ionograma serică:

Na⁺ = 122 mmol/L

K⁺ = 4,2 mmol/L

Sumar de urină:

Glicozurie: (++++)

Cetonurie: (-)

Întrebarea 1

Care din modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru diagnosticul de pancreatită acută?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este cea mai probabilă cauză a pancreatitei acute la acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 3

Cum interpretați parametrii ionogramei serice?

.....

.....

Întrebarea 4

Care este valoarea osmolarității plasmatice a pacientului și care este semnificația acesteia?

.....

.....

Întrebarea 5

Care este principala afecțiune cu care ar trebui să facem diagnosticul diferențial al stării comatoase la acest pacient?

.....

.....

Caz X

Un pacient în vârstă de 20 de ani se prezintă la medicul de familie cu analize recoltate cu ocazia unui control de rutină.

Ionograma serică:

Na⁺ = 140 mmol/L

K⁺ = 4 mmol/L

Uree = 20 mg/dL

Creatinina = 0,8 mg/dL

Glicemia = 100 mg/dL

Colesterol total = 450 mg/dL

HDLc = 50 mg/dL

Trigliceride = 100 mg/dL

Examen sumar urină:

Glicozurie: (-)

Cetonurie: (-)

Sediment: 2 hematii /HP, 2 Leucocite/HPF

Întrebarea 1

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru o hiperlipidemie primară și în ce grad de severitate se încadrează?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este valoarea LDLc seric la acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este riscul coronarian al acestui pacient?

.....

.....

Întrebarea 4

Care sunt afecțiunile secundare care ar putea determina aceeași hiperlipidemie?

.....

.....

Întrebarea 5

Care este riscul cardiovascular al pacientului după aplicarea diagramei SCORE?

.....

.....

RĂSPUNSURI TESTE

CAP. INTREBARI ȘI RĂSPUNSURI

1. 1.E, 2.B, 3.C, 4.D, 5.B, 6.ABC, 7.CE, 8.CE, 9.ACE, 10.CD
2. 1.B, 2.C, 3.A, 4.C, 5.D, 6.AD, 7.BC, 8.BCD, 9.ACE, 10.BC
3. 1.C, 2.D, 3.A, 4.A, 5.B, 6.AC, 7.ACE, 8.ABE, 9.CDE, 10.BD
4. 1.E, 2.A, 3.C, 4.C, 5.B, 6.ACE, 7.BCE, 8.AB, 9.CDE, 10.AE
5. 1.B, 2.C, 3.D, 4.A, 5.C, 6.ADE, 7.BCD, 8.AC, 9.BDE, 10.BD
6. 1.C, 2.D, 3.C, 4.B, 5.C, 6.BD, 7.BD, 8.CE, 9.BCE, 10.BE
7. 1.B, 2.B, 3.E, 4.D, 5.C, 6.ACD, 7.AD, 8.BDE, 9.AD, 10.BD
8. 1.C, 2.C, 3.D, 4.C, 5.E, 6.BE, 7.AE, 8.DE, 9.CDE, 10.AC
9. 1.D, 2.C, 3.D, 4.C, 5.E, 6.CE, 7.BDE, 8.CDE, 9.DE, 10.BD
10. 1.C, 2.C, 3.D, 4.D, 5.C, 6.DE, 7.BCD, 8.ABE
11. 1.D, 2.D, 3.D, 4.E, 5.C, 6.ACE, 7.AC, 8.ABC, 9.AC, 10.BCE
12. 1.A, 2.D, 3.C, 4.D, 5.E, 6.BD, 7.CD, 8.AB, 9.CD, 10.ADE
13. 1.C, 2.B, 3.A, 4.D, 5.D, 6.BC, 7.DE, 8.AB, 9.CE, 10.BDE
14. 1.A, 2.C, 3.D, 4.C, 5.ADE, 6.DE, 7.BDE, 8.BD, 9.ABD, 10.ABC
15. 1.ABD, 2.A, 3.BE, 4.AB, 5.D, 6.ACD, 7.E, 8.C, 9.D, 10.B
16. 1.BCE, 2.DE, 3.A, 4.A, 5.E, 6.BDE, 7.AB, 8.BC, 9.BD, 10.AC
17. 1.A, 2.D, 3.A, 4.D, 5.A, 6.B, 7.AE, 8.CE, 9.AB, 10.DE
18. 1.BCD, 2.C, 3.D, 4.ABD, 5.AD, 6.ADE, 7.BCD, 8.AD, 9.BE
19. 1.BD, 2.BDE, 3.B, 4.ACD, 5.D, 6.BCE, 7.AC, 8.BD, 9.BE, 10.ADE
20. 1.C, 2.A, 3.E, 4.B, 5.AC, 6.ABE, 7.BCD, 8.BCE
21. 1.C, 2.D, 3.B, 4.A, 5.E, 6.CE, 7.ADE, 8.BC, 9.C, 10.C
22. 1.E, 2.CE, 3.ADE, 4.AD, 5.AB, 6.B, 7.B, 8.BC, 9.ABC, 10.ABE
23. 1.A, 2.AE, 3.ADE, 4.ABD, 5.B, 6.BD, 7.B, 8.DE, 9.B, 10.ABD
24. 1.C, 2.B, 3.ABCD, 4.AC, 5.ABC, 6.ABC, 7.ABC, 8.ABE
25. 1.B, 2.C, 3.ADE, 4.BC, 5.AD, 6.ACD, 7.AB, 8.A, 9.E
26. 1.C, 2.D, 3.AB, 4.ACD, 5.CDE, 6.ABC, 7.ABC, 8.ABD

27. CAZ I. 1.B, 2.B, 3.B, 4.C, 5.E
 CAZ II. 1.B, 2.D, 3.A, 4.B, 5.C
 CAZ III. 1.B, 2.C, 3.A, 4.D, 5.C
 CAZ IV. 1.D, 2.A, 3.B, 4.C, 5.D
 CAZ V. 1.C, 2.D, 3.B, 4.A, 5.D
 CAZ VI. 1.D, 2.C, 3.A, 4.B, 5.C
 CAZ VII. 1.B, 2.C, 3.A, 4.C, 5.D
 CAZ VIII. 1.D, 2.D, 3.E, 4.A, 5.D
 CAZ IX. 1.B, 2.D, 3.B, 4.E, 5.E
 CAZ X. 1.D, 2.A, 3.C, 4.A, 5.E

28. CAZ I

1. Pentru diagnosticul de anemie pernicioasă sunt sugestive: anemia macrocitară normocromă identificată de hemoleucogramă și confirmată de frotiul de sânge periferic, nivelul scăzut al vitaminei B₁₂ serice și creșterea anticorpilor anti-factor intrinsec Castle. Reticulopenia evidențiază caracterul aregenerativ al anemiei, în absența tratamentului de substituție cu vitamina B₁₂.
2. Metaboliții vitaminei B₁₂ determinați în ser sunt homocisteina și acidul metil-malonic. Ambii cresc proporțional cu severitatea deficitului de vitamină B₁₂.
3. Pentru confirmarea diagnosticului de anemie pernicioasă este necesară endoscopia gastrică și efectuarea biopsiei gastrice pentru evidențierea atrofiei mucoasei gastrice.
4. Testul Schilling a fost utilizat în trecut pentru evidențierea indirectă a deficitului de factor intrinsec prin cuatificarea scăderii absorbției de vitamină B₁₂.
5. Determinarea numărului de reticulocite (Rtc%) este cel mai fidel indicator pentru cuantificarea producției de hematii în măduva osoasă hematogenă. La 7-14 zile de la inițierea tratamentului substitutiv se constată reticulocitoza.

CAZ II

1. Pentru diagnosticul de mielom multiplu sunt sugestive: pancitopenia (anemia normocromă normocitară, leucopenia, trombocitopenia), prezența plasmocitelor pe frotiul de sânge periferic și reticulopenia (consecință a infiltrării măduvei osoase hematogene cu plasmocite), nivelul crescut al γ -globulinelor serice, evidențierea în ser a paraproteinelor din clasa IgG și prezența paraproteinuriei Bence-Jones, hipercalcemia, creșterea FAL serice, hiperuricemia și leziunile osteolitice identificate pe radiografiile oase. VSH-ul crescut și proteina C reactivă crescută sugerează procesul inflamator asociat și sunt parametri utili pentru urmărirea evoluției bolii.
2. Biopsia medulară este obligatorie pentru diagnostic și permite examenul histopatologic și calculul procentului de plasmocite din aspirat.
3. Beta-2 microglobulina serică este utilizată în stadializarea bolii, fiind totodată considerată cel mai important factor prognostic și respectiv, de monitorizare a răspunsului terapeutic.
4. Determinarea clearance-ului de creatinină este utilă pentru a defini severitatea afectării renale a pacientului. Fosfataza alcalină osoasă este un marker al activității osteoblastice și crește în afecțiunile osoase cu turnover osos crescut (ex: leziuni osteolitice).
5. Paraproteinuria Bence-Jones reprezintă eliminarea urinară de lanțuri ușoare ale imunoglobulinelor (kappa sau lambda).

CAZ III

1. Coagularea intravasculară diseminată (CID) este o coagulopatie de consum, în care se activează cascada coagulării, apare trombocitopenia, prelungirea TS, aPTT, PT, TT cu scăderea nivelului seric al fibrinogenului și creșterea nivelului seric al produșilor de degradare ai fibrinei și al D-dimerilor (marker de fibrinoliză). În acest caz CID este determinată cel mai probabil de bronhopneumonia survenită ca și complicație a BPOC-ului.
2. Se observă acidoza respiratorie necompensată determinată de BPOC. (pH=7.24 ↓, HCO₃⁻ = 24 mmol/L N, PaCO₂=66 mmHg↑).

3. Disfuncție ventilatorie obstructivă. (CVF normal, IPB scăzut, VEMS scăzut). Stadiul III GOLD.
4. Test screening pentru CID (fibrinoliză secundară) unde creșterea D-dimerilor reprezintă markerul activării fibrinolizei.
5. Test de identificare a prezenței în plasmă a inhibitorilor formării și polimerizării fibrinei: PDF și D-dimeri. Este alungit în fibrinoliza secundară asociată CID.

CAZ IV

1. Este un test care permite identificarea hemoglobinei prin utilizarea Ac anti-Hb. Este utilizat în screeningul hemoragiilor oculte la pacienții peste 45-50 de ani.
2. Pacientul având un test Hemocult pozitiv, următoarea investigație necesară este o colonoscopie.
3. Colonoscopia este utilă atât pentru diagnostic (vizualizarea formațiunii tumorale și biopsia acesteia) cât și terapeutic (polipectomie, dilatația unei formațiuni stenozante).
4. Pacientul prezintă anemie hipocromă microcitară (VEM, CHEM, HEM sunt scăzuți).
5. În acest caz anemia a apărut prin hemoragie ocultă digestivă cronică, determinând apariția anemiei feriprive.

CAZ V

1. Pacienta prezintă icter obstructiv, prin alterarea procesului de excreție al bilirubinei apărând creșterea bilirubinei directe în sânge și în urină precum și absența urobilinogenului.
2. Pacienta având istoric de litiază biliară, cel mai probabil icterul se datorează migrării unui calcul pe canalul coledoc, pacienta dezvoltând litiază coledociană.
3. Pentru a confirma diagnosticul este necesară o explorare imagistică și anume ecografia abdominală care este utilă în identificarea modificărilor de dimensiune ale căilor biliare.
4. Sindromul de hepatocitoliză este obiectivat prin creșterea transaminazelor (ASAT și ALAT), se observă o creștere accentuată (de 10x) specifică afecțiunilor acute, cum ar fi în acest caz obstrucția acută a căilor biliare extrahepatice. Raportul ASAT/ALAT < 1 atestă afectarea hepatică.
5. Creșterea în paralel și marcată a GGT și a FAL este sugestivă sindromului de colestază extrahepatică. Raportul GGT/ASAT > 1 atestă predominanța sindromului de colestază.

CAZ VI

1. Sunt sugestive pentru pancreatita acută: creșterea enzimelor pancreatice, transaminazelor, glicemiei și a testelor generale de inflamație (CRP, leucocitoza și neutrofilia). Creșterea enzimelor pancreatice semnifică lezarea parenchimului glandular exocrin. Creșterea transaminazelor semnifică un sindrom de hepatocitoliză (raport ASAT/ALAT < 1). Creșterea glicemiei semnifică lezarea celulelor β -pancreatice secretoare de insulină. Creșterea CRP, leucocitoza și neutrofilia semnifică inflamația acută a pancreasului.
2. Anuria și retenția azotată instalate brusc sunt manifestarea unei leziuni renale acute. Raportul BUN:creatinină = 28,57 (> 20) pledează pentru o azotemie prerenală (funcțională). Aceasta este determinată, cel mai probabil, de scăderea marcată a ratei filtrării glomerulare datorită hipovolemiei induse de pierderea de lichid în spațiul retroperitoneal (caracteristică pentru o pancreatită acută severă).
3. Valorile osmolarității urinare > 500 mOsmol/l și a FENa⁺ < 1% semnifică absența disfuncției tubulare. Împreună cu raportul BUN:creatinină > 20, cele două investigații exclud azotemia renală (intrinsecă) care ar fi putut fi determinată de necroza tubulară acută prin consumul de ciuperci otrăvitoare.
4. Pacientul prezintă un pH normal determinat de un dezechilibru acido-bazic mixt. Acesta este constituit dintr-o alcaloză metabolică primară, determinată de vărsături, o alcaloză respiratorie primară, determinată de febră, respectiv o acidoză metabolică cu anioni nedeterminați crescuți, determinată de leziunea renală acută. AN = [Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)] = 122 - (14 + 76) = 32 mmol/l (normal 12 ± 4 mmol/l)
5. Hiponatremia și hipocloremia sunt consecința pierderii de Na⁺ și Cl⁻ prin lichidul de vărsătură. Hiperpotasemia este consecința retenției prin leziune renală acută.

CAZ VII

1. Clinic pacienta prezintă oligurie instalată de manieră acută în urma sindromului diareic, în condițiile unei funcții renale anterior neafectate, relevată de către creatinina serică normală. Biologic se constată retenție azotată manifestată prin creșterea valorilor creatininei, ureei și acidului uric seric, toți acești parametri fiind markeri ai scăderii funcției de filtrare glomerulară.
2. Diagnosticul tipului de leziune renală acută se bazează atât pe parametrii serici cât și pe parametrii urinari. Raportul BUN/creatinină serică reprezintă un prim factor de diagnostic. $BUN (mg/dl) = ureea (mg/dl) / 2,2$. Valoarea crescută a acestui raport (21,1) indică o cauză prerenală a azotemiei deoarece deși filtrarea renală atât a ureei cât și a creatininei este deficitară, funcția tubulară încă păstrată favorizează absorbția ureei în tubul contort proximal, pe când creatinina filtrată se elimină urinar. Densitatea și osmolaritatea urinară împreună cu natriureza și excreția fracționată a sodiului normale relevă de asemenea o funcție tubulară normală cu păstrarea capacității renale de concentrare a urinei. Totodată, NGAL (lipocalina asociată gelatinazei neutrofilelor) are o expresie crescută la nivelul celulelor epiteliale tubulare lezate, deci valoarea normală a NGAL infirmă leziunea tubulară și pledează pentru azotemia prerenală.
3. După cum s-a enunțat anterior, leziunea renală acută a pacientei este de cauză prerenală, mai exact sindromul diareic a indus hipovolemie care a fost agravată prin administrarea continuă de medicamente antihipertensive astfel rezultând hipotensiune arterială și tahicardie soldate cu hipoperfuzie renală.
4. Leziunea renală acută se asociază în majoritatea cazurilor cu tulburări electrolitice însă în cazul pacientei de față scăderea funcției de filtrare glomerulară care ar fi dus la retenția sodiului și potasiului în sânge s-a asociat cu sindromul diareic ce duce la pierderea acestor electroliți prin scaune repetate astfel că parametrii ionogramei serice s-au păstrat în limitele normale.
5. Nivelul normal al NGAL este un factor de prognostic favorabil ce denotă posibilitatea remisiunii complete a leziunii renale acute, fără progresie spre boală cronică de rinichi

CAZ VIII

1. Pacienta prezintă boală cronică de rinichi asociată diabetului zaharat, stadiul G4/A3 după cum reiese din valoarea RFG-ului și a albuminuriei. Creatinina, ureea și acidul uric seric, parametrii retenției azotate, sunt modificați, ceea ce relevă diminuarea funcției de filtrare glomerulară. Totodată, pacienta prezintă sindrom nefrotic secundar diabetului zaharat, diagnostic susținut prin proteinuria $> 3,5g/zi$ însoțită de lipidurie, cilindrii grășoși urinari și hipercolesterolemie.
2. Raportul albuminurie/creatininurie, care se determină într-o probă de urină spontană și care dacă depășește valoarea de 30 mg/g creatinină definește prezența bolii cronice de rinichi iar valoarea sa punctuală încadrează pacienta în unul dintre cele 3 grade de severitate: A1 ($<30mg/g$), A2 (30-300mg/g), A3 ($>300mg/g$).
3. Pacienta prezintă acidoză metabolică parțial compensată care trebuie clasificată în funcție de valoarea găurii anionice (AN), calculată după formula: $AN (mmol/L) = [Na^+] - [(Cl^-) + (HCO_3^-)]$. Astfel, valoarea AN devine 17mmol/L, ceea ce înseamnă că pacienta prezintă acidoză metabolică cu gaură anionică crescută, cel mai probabil pe seama creșterii anionilor fosfat și sulfat pe fondul scăderii funcției renale de excreție.
4. Hemograma relevă anemie normocromă normocitară aregenerativă, ceea ce în contextul bolii cronice de rinichi pledează pentru deficit de sinteză de eritropoetină de la nivelul parenchimului renal redus cu stimulare scăzută a măduvei osoase hematogene.
5. Hiperpotasemia și hipercloremia relevă diminuarea funcției de filtrare glomerulară cu acumularea acestor ioni în plasmă. Nivelul scăzut al calciului seric se datorează deficitului de 1,25-dihidroxi-colecalciferol datorită pierderii de parenchim renal funcțional prin boala cronică de rinichi. În paralel, scăderea funcției de filtrare glomerulară duce la acumularea fosfatului în sânge. Hipocalcemia împreună cu hiperfosfatemia stimulează producția de PTH, astfel că pacienta prezintă hiperparatiroidism secundar, cu evoluție spre boală mineral-osoasă asociată bolii cronice de rinichi.

CAZ IX

1. Sunt sugestive pentru pancreatita acută: creșterea enzimelor pancreatice, transaminazelor, glicemiei și a testelor generale de inflamație (CRP, leucocitoza și neutrofilia).
2. Cauzele majore de pancreatită acută sunt litiaza biliară, cosumul de alcool și hipertrigliceridemia cu valori peste 400 mg/dl a trigliceridelor serice. Cel mai probabil consumul de alcool a dus la debutul pancreatitei acute. Pentru a exclude litiaza biliară se poate solicita o ecografie abdominală.
3. K^+ este în valori normale. Hiponatremia este falsă datorită glicemiei mari. Na^+ corectat = Na^+ actual + $1,6 \times (glicemie - 100) / 100$. Na^+ corectat = 140,4 mmol/L.
4. Osmolaritatea plasmatică = $2 \times (Na^+ \text{ corectat} + K^+) + Uree / 6 + glicemie / 18 = 418 \text{ mOsm/L}$. Această valoare a osmolarității plasmatice sugerează diagnosticul de coma diabetică hiperosmolară.
5. Principala afecțiune care intră în discuție ca și diagnostic diferențial la acest pacient este cetoacidoza diabetică. Se exclude diagnosticul de cetoacidoză diabetică deoarece: pH-ul este normal, corpii cetonici sunt negativi în urina, valoarea glicemiei este mult prea mare, vârsta pacientului este înaintată iar cetoacidoza este o complicație tipică diabetului zaharat tip 1 nu diabetului zaharat tip 2.

CAZ X

1. Sunt sugestive pentru diagnosticul de hipercolesterolemie familială: valoarea crescută colesterolului total și valoarea normală a trigliceridelor serice. Hipercolesterolemie severă pentru că valoarea este $> 300 \text{ mg/dl}$
2. $LDL-c = CT - HDL-c - TG / 5$. $LDL-c = 380 \text{ mg/dl}$
3. Pacientul prezintă un risc coronarian crescut deoarece prezintă un LDL-c peste 160 mg/dl și are un raport CT/HDL-c de 9 (> 5 la bărbați).
4. Afecțiunile care se manifestă cu valori crescute ale colesterolului seric sunt: hipotiroidismul, sindromul nefrotic, sindromul de coleastăză din ciroza hepatică, icterul obstructiv, hepatita colestatică.
5. Diagrama SCORE nu se utilizează la persoane cu hipercolesterolemie familială.

VALORI NORMALE

1. Teste generale de INFLAMAȚIE

- **Leucograma (adult):**
Nr. leucocite: 4.500-10.000/mm³
Formulă leucocitară:
 - NE = 50-70%
 - EO = 1-4%
 - BA = 0-1%
 - LY = 25-40%
 - MO = 2-8%
- **VSH (adult):** 3-20 mm/h
- **Proteine de fază acută**
 - Fibrinogen = 200-400 mg/dL
 - Proteina C reactivă < 5 mg/L
- **ELFO:**
 - Albumine = 50-60%
 - α₁-globuline = 3-6%
 - α₂-globuline = 7-10%
 - β-globuline = 11-14%
 - γ-globuline = 15-23%

2. Explorarea funcțională a aparatului RESPIRATOR - Buletinul ventilometric

- **Spirometrie forțată:**
 - CVF ≥ 80%
 - VEMS ≥ 80%
 - IPB ≥ 70%
 - FEF_{25-75%} ≥ 65%
- **Pletismografie corporală:**
 - CVL ≥ 80%
 - VR = 80-135%
 - CPT = 80 -120%
 - Raport VR/CPT ≤ 35%

3. Evaluarea PACIENTULUI HIPERTENSIV

- Categoria valorilor TAS și TAD

Categorie	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
TA optimă	< 120	și	< 80
TA normală	120-129	și	80-84
TA normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
HTA gradul 1	140-159	și/sau	90-99
HTA gradul 2	160-179	și/sau	100-109
HTA gradul 3	≥180	și/sau	≥110
HTA sistolică izolată	≥ 140	și	< 90

4. Explorarea METABOLISMUL FOSFOCALCIC

- Calcemia = 8,5-10,5 mg/dL
- Calciuria = 100 -300 mg/zi
- Fosfatemia = 3-4,5 mg/dL
- Fosfataza alcalină (FA) = 30 -120 U/L

5. Explorarea SERIEI ERITROCITARE Hemograma

- Nr. E:
 - sex M: 4,2-5,9 mil/mm³
 - sex F: 3,7-5,5 mil/mm³
- Hb:
 - sex M: 15,5 ± 2 g/dL
 - sex F: 14 ± 2 g/dL
- Ht:
 - sex M: 47 ± 5%
 - sex F: 42 ± 5%
- VEM = 80-100 fl
- HEM = 27-33 pg
- CHEM = 32-36 g/dL
- RDW = 11-15%

6. Explorarea HEMOSTAZEI

Testele de hemostază

- Nr.T = 150.000-450.000/mm³
- TS = 2 – 8 min
- aPTT = 25-35 sec
- TP = 11-14 sec

7. Diagnosticul diferențial al SD. ICTERIC

Probe hepatice

- **Teste de hepatocitoliză:**
 - ASAT < 40 UI/L
 - ALAT < 30 UI/L
- **Teste de colestază:**
 - GGT < 60 UI/L
 - FA < 120 UI/L
- **Pigmenți biliari:**
 - BT < 1 mg/dL
 - BD < 20% x BT
 - Ubg urinar (+)
 - Bilirubină urinară (-)
- **Sindrom hepatopriv:**
 - Proteinemie = 6,7-8,4 g/dL
 - Indice de protrombină = 80-100%

8. Explorarea aparatului RENO-URINAR• **Teste sanguine:**

- Uree = 15-45 mg/dL
- BUN = 7-18 mg/dL
- Creatinină: Sex M: 0,8 -1,3 mg/dL
Sex F: 0,6-1 mg/dL
- Acid uric: Sex M: 2-7 mg/dL
Sex F: 2-5,7 mg/dL

• **Examenul urinii:**

- Diureză = 1200-1500 ml/zi
- Densitate = 1015-025
- pH = 5-6
- Proteine, glucoză, corpi cetoinici, nitriți, bilirubină: absente
- Ubg (+)
- Hematii, leucocite < 5/câmp
- Celule epiteliale < 3-4/câmp
- Cilindri, cristale, floră bacteriană: absente

• **RFGe** > 90 ml/min/1,73 m²**910. Explorarea dezechilibrelor ACIDO-BAZICE**• **Analiza gazelor arteriale:**

- pH = 7,35-7,45
- PaCO₂ (pCO₂) = 35-45 mmHg
- [HCO₃⁻] = 22-26 mmol/L

▪ **Anioni nedeterminați (AN)** = 12 ± 4 mmol/L**10. Explorarea dezechilibrelor HIDRO-ELECTROLITICE**• **Ionograma serică:**

- Na⁺ = 135-145 mmol/L
- K⁺ = 3,5-5 mmol/L
- Cl⁻ = 98-106 mmol/L

• **Osmolaritatea plasmatică** = 275-295 mOsmol/L**11. Explorare metabolismului GLUCIDIC**

- Glicemie „a jeun” = 70-110 mg/dL
- TTGO normal: glicemia la 2 ore < 140 mg/dL
- HbA1c < 5,7%

Interpretarea curbei TTGO	Glicemie „a jeun” (mg/dL)	Glicemia la 2 ore (mg/dL)
Normală	70-110	< 140
Alterarea glicemiei à jeun (AGJ)	110-125	< 140
Scăderea toleranței la glucoză (STG)		140-199
Diabet zaharat	≥ 126	≥ 200

12. Explorarea metabolismului LIPIDIC• **Profilul lipidic plasmatic**

- Lipide totale = 400-800 mg/dL
- Colesterol total (CT): 140- 200 mg/dL
- LDL-C: < 130 mg/dL
- HDL-C: Sex M: > 40 mg/dL
Sex F: > 50 mg/dL
- Trigliceride (TG): < 150 mg/dL

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bruyere HJ.** *100 Case Studies in Pathophysiology.* Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR.** *Lung Function, Measurement and Application in Medicine.* 6th Ed., Blackwell Publishing, 2006.
- Cristescu, A., Muntean, D., Fira-Mlădinescu, O., Mozoș, I., Săvoiu, G., Gorun, C., Bărglăzan, D., Mirica, N., Duicu, O., Costea, C., Răducan, A.** *Fiziopatologie - lucrări practice.* Ed. Fleming Timișoara, 2005.
- Dale CD et al.** *Board Review From Medscape. Case-Based Internal Medicine Self-Assessment Question, WebMD, www.acpmedicine.com*
- Dobreanu M.** *Biochimie clinică. Implicații practice.* Ed. a II-a, Ed. Medicală, 2010.
- Ferry D.R.** *ECG in 10 Days.* 2nd Ed., McGrawHill Medical, 2013.
- Ginghină C.** *Mic tratat de cardiologie.* Ed. Academiei, București, 2010.
- Goljan E.F, Sloka L.I.** *Rapid Review. Laboratory Testing in Clinical Medicine.* Mosby, 2008.
- Hammer GD, McPhee SJ.** *Pathophysiology of Disease. An Introduction to Clinical Medicine.* 7th Ed., McGraw Hill Medical, 2014.
- Ioniță H., Șerban M., Poenaru M., Lighezan D., Muntean D., Chevereșan, L., Ioniță, I., Iordache, M., Chevereșan, M., Călămar, D., Oros, D., Todorescu, V., Ioniță, C., Ioniță, M., Sarău, C., Nicola, D., Păcurar, R.** *Hematologie clinică.* Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2015.
- Laposata M.** *Laboratory Medicine. The Diagnosis of Disease in Clinical Laboratory,* McGraw-Hill Medical, 2010.
- Muntean, D., Noveanu, L., Duicu, O., Sturza, A.** *Fiziopatologia sistemelor respirator și cardiovascular.* Ed. Victor Babeș Timișoara, 2015.
- Muntean, D., Duicu, O., Sturza, A., Dănilă M.** *Applied Pathophysiology for Dental Students.* Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2015.
- Muntean D, Cristescu A.** *Pathophysiology. A Practical Approach.* Ed. Orizonturi Universitare, Timișoara, 2006.
- Noveanu, L., Muntean, D., Duicu, O.M., Sturza, A.** *Fiziopatologie aplicată. Indreptar de lucrări practice: Balneo-fiziokinetoterapie și recuperare.* Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2013.
- Papadakis MA, McPhee SJ.** *Current Medical Diagnosis and Treatment.* Ed McGraw Hill, Lange Medical Publications, 2014.
- Shade B.** *Pocket ECGs: A Quick Information Guide.* McGraw-Hill, 2008.
- Stoica V, Scripcaru V (coord).** *Compendiu de specialități medico-chirurgicale (vol I și II).* Ed. Medicală, 2016.
- Sturza A, Borza C, Muntean D, Duicu O, Noveanu L.** *Fiziopatologie aplicată pentru asistentele medicale,* Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2016.
- Timar R.** *Noțiuni de diabet, nutriție și boli metabolice.* Ed. Eurobit, Timișoara, 2014.
- Wallach J.** *Interpretarea testelor de diagnostic.* Ed. A-VII-a, Ed. Științele Medicale, 2004.
- <https://www.synevo.ro>

Avem în față un nou exemplu de profesionalism și contextualizare în practica metodelor moderne de educare a viitorului medic din spațiul european al secolului XXI - Îndreptarul practic de Fiziopatologie clinică - un opus ce completează în mod fericit manualul de curs nu demult tipărit. Un manual de lucru util nu doar studentului medicinist în etapa de trecere între disciplinele pre-clinice și cele clinice, ci și tânărului medic generalist sau rezident în specialități medicale. Astfel, exercițiul conceptual și executoriu de la investigațiile de laborator și paraclinice la diagnosticul de boală este completat de sugestia studiilor de caz care vor contribui definitiv la o adecvată și actuală înțelegere a practicii medicale. Recomand cu căldură, tuturor categoriilor amintite mai sus, lectura și studiul aplicativ al acestui excelent manual, în ultimă instanță - multidisciplinar.

Prof. Univ. Dr. Lucian Petrescu

Medic primar Medicină internă și Cardiologie

ISBN 978-606-786-019-1