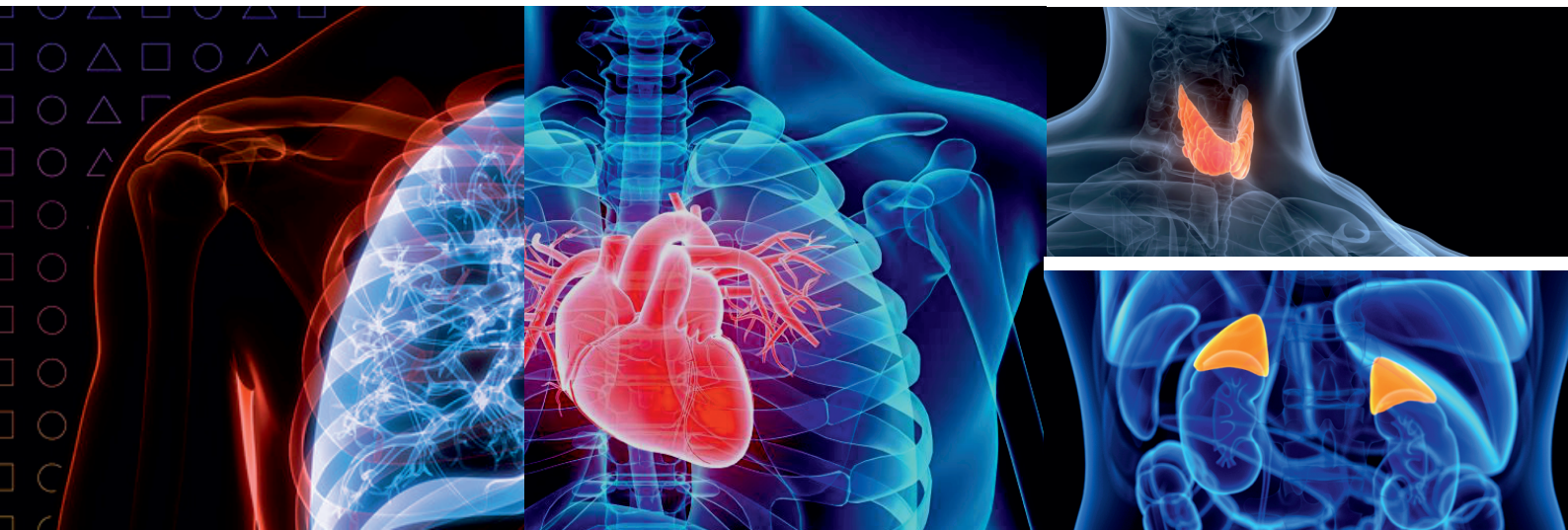




UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

FIZIOPATOLOGIE

NOTE DE CURS
PENTRU STUDENȚII LA MEDICINĂ



MANUALE

Coordonatori:
Danina M. Muntean
Claudia Borza

Autori:
Lavinia Noveanu
Oana M. Aburel
Adrian Sturza
Maria D. Dănilă

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2022

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

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

Colecția: MANUALE

Referent științific: Prof. univ. dr. Dan Gaiță

© 2022 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 general: 978-606-786-297-3

ISBN Vol. I: 978-606-786-298-0

CUVÂNT ÎNAINTE

Medicina, o știință în continuă schimbare, este caracterizată prin simbioza dintre cercetarea științifică și practica clinică care a permis optimizarea constantă a metodelor diagnostice și a schemelor terapeutice în beneficiul pacientului.

Fiziopatologia este disciplina fundamentală ce constituie exemplul tipic de interdisciplinaritate, fiind puntea de legătură dintre disciplinele preclinice și cele clinice care a beneficiat în mod permanent de explozia informațională din medicină.

Studiul Fiziopatologiei asigură cunoștințele necesare elucidării cauzelor (etiologia) și deslușirii mecanismelor (patogeneza) ce stau la baza apariției, evoluției și terapiei entităților patologice cunoscute sau nou apărute (cel mai relevant exemplu fiind dramatica pandemie COVID-19). Astfel, prezentul volum ce are ca punct de plecare cursul dedicat Fiziopatologiei sistemelor respirator și cardio-vascular, a fost completat cu tematica aferentă primului semestru al anului III de la Facultatea de Medicină, în conformitate cu fișa disciplinei, fiind actualizat atât cu datele recente din literatură cât și cu tematica de rezidențiat. Elaborat pe baza experienței colectivului de autori, manualul de curs se dorește a fi un instrument de lucru util care să permită studenților și medicilor aflați în formare să își însușească și/sau completeze cunoștințele de bază cu privire la etiopatogeneza și modificările funcționale induse de către cele mai frecvente maladii întâlnite în practică.

Obiectivul principal a fost acela de a structura, sistematiza și prezenta de o manieră didactică informația pentru a oferi o viziune unitară asupra conceptului de boală și a raționamentului științific ce stă la baza formulării diagnosticului. Totodată, pentru a facilita procesul de învățare și pregătirea pentru examenele de tip grilă, conceptele fiziopatologice au fost exprimate într-un mod cât mai concis, parte din acestea fiind incluse în tabele sumative iar scurte rapeluri ale informației parcurse în cadrul disciplinelor ce constituie precondiții curriculare (fiziologie, biochimie, biologie celulară și moleculară, imunologie) au fost introduse în text unde am considerat util. Deși descrierea tratamentului maladiilor nu a constituit scopul prezentului material didactic, principalii agenți farmacologici clasici și cei nou introduși în terapia celor mai importante boli au fost menționați pentru a sublinia importanța corelării mecanismelor fiziopatologice cu principiile ce stau la baza deciziei terapeutice.

Responsabilitatea noastră ca medici nu se oprește la utilizarea resurselor informaționale disponibile ci presupune și contribuția proprie la progresul științific. Astfel, sperăm ca notele de curs redactate în format e-book și puse la dispoziția tinerei generații în cel mai pur spirit academic să fie un punct de plecare pentru ca cititorii, fie ei studenți, rezidenți sau tineri profesioniști în domeniul sănătății, să își propună să răspundă acestui deziderat. În acest context, dorim să mulțumim tuturor celor care se vor apleca asupra conținutului acestui manual și îi asigurăm că rămânem receptivi față de opiniile constructive care vor putea fi utilizate la îmbunătățirea ediției viitoare.

Autorii

CUPRINS

| | |
|--|-----|
| 1. FIZIOPATOLOGIA REACȚIEI INFLAMATORII..... | 3 |
| 2. FIZIOPATOLOGIA REACȚIEI FEBRILE ȘI A ACLIMATIZĂRII LA TEMPERATURI CRESCUTE ȘI SCĂZUTE..... | 15 |
| 3. FIZIOPATOLOGIA REACȚIILOR DE HIPERSENSIBILITATE..... | 24 |
| 4. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR APARATULUI RESPIRATOR..... | 34 |
| 5. FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE..... | 65 |
| 6. FIZIOPATOLOGIA ATEROSCLEROZEI ȘI A BOLII CORONARIENE..... | 80 |
| 7. FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR DE RITM ȘI DE CONDUCERE..... | 96 |
| 8. FIZIOPATOLOGIA VALVULOPATIILOR, CARDIOMIOPATIILOR ȘI A MIOCARDITELOR..... | 111 |
| 9. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR VASCULARE PERIFERICE..... | 122 |
| 10. FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACE..... | 137 |
| 11. FIZIOPATOLOGIA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI ENDOCRINE..... | 159 |
| 12. FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI CALCIULUI, FOSFAȚILOR ȘI AL MAGNEZIULUI..... | 174 |
| 13. FIZIOPATOLOGIA ȘOCULUI..... | 186 |
| BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ..... | 197 |

1. FIZIOPATOLOGIA REACȚIEI INFLAMATORII

APĂRAREA ORGANISMULUI - Scurt rapel imunologic

DEFINIȚIE: Apărarea organismului cuprinde totalitatea sistemelor și proceselor care protejează organismul față de o mare varietate de **agenți infecțioși**: bacterii, virusuri, fungi, paraziți sau **agenți lezionali**: fizici, mecanici, chimici, inclusiv poluanți atmosferici, capabili de a induce **distrucții tisulare**.

CLASIFICARE:

- I. Apărarea NESPECIFICĂ
- II. Apărarea SPECIFICĂ (IMUNITATEA) – cuprinde 2 tipuri:
 - A. Imunitatea NATIVĂ (ÎNNĂSCUTĂ)
 - B. Imunitatea ADAPTATIVĂ (DOBÂNDITĂ)

Principalele caracteristici ale sistemelor de apărare ale organismului sunt rezumate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristicile sistemelor de apărare ale organismului.

| Apărarea NESPECIFICĂ | Apărarea SPECIFICĂ | |
|--|--|---|
| | Imunitatea NATIVĂ | Imunitatea ADAPTATIVĂ |
| <ul style="list-style-type: none"> – prima linie de apărare a organismului – răspuns imediat la agresiune – fără specificitate (nu recunoaște „self-ul” de „non-self”) – eficacitate medie – fără memorie imunologică | <ul style="list-style-type: none"> – a doua linie de apărare a organismului – răspuns imediat (minute, ore) la agresiune și identic la fiecare expunere – specificitate redușă, recunoaște „self-ul” de „non-self” dar nu este specifică pentru un anumit agent etiologic – eficacitate mare – fără memorie imunologică | <ul style="list-style-type: none"> – a treia linie de apărare a organismului – specifică, recunoaște „self-ul” de „non-self” și este orientată împotriva unui anumit agent etiologic – răspunsul este declanșat: <ul style="list-style-type: none"> = cu <i>latență</i> (săptămâni) la primul contact cu antigenul - în răspunsul imun (RI primar = <i>imediat, rapid și mai eficient</i> (zile) în cazul expunerilor ulterioare la același antigen - în RI secundar – eficacitate foarte mare – cu memorie imunologică |

Componentele sistemelor de apărare ale organismului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Componentele sistemelor de apărare ale organismului.

| Apărarea NESPECIFICĂ | Apărarea SPECIFICĂ | |
|---|--|--|
| | Imunitatea NATIVĂ | Imunitatea ADAPTATIVĂ |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Barierile epiteliale (pielea, mucoasele): <ul style="list-style-type: none"> - Fizice - Chimice 2. Flora normală (saprofită) 3. Expulzia agentului străin (tuse, strănut, vomă, diaree) 4. Reacția febrilă | <ol style="list-style-type: none"> 1. Celulare <ul style="list-style-type: none"> - Fagocitele (micro-/macrofage) - Limfocitele <i>natural killer</i> (NK) 2. Umorale <ul style="list-style-type: none"> - Mediatorii inflamației: <ul style="list-style-type: none"> = de origine <i>celulară</i> = de origine <i>plasmatică</i> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Antigenele (Ag) 2. Celulare <ul style="list-style-type: none"> ▪ Celule prezentatoare de Ag: <ul style="list-style-type: none"> - Macrofagele tisulare - Celulele dendritice ▪ Celulele imuno-competente <ul style="list-style-type: none"> - Limfocitele T - Limfocitele B 3. Umorale <ul style="list-style-type: none"> - Citokine - Imunoglobuline (Ig) |

Reacția INFLAMATORIE reprezintă cel mai frecvent răspuns al organismului la agresiune. Trebuie precizat că *inflamația acută* este o *reacție de apărare* în timp ce *inflamația cronică* este un *proces patologic*, fiind considerat actual drept un mecanism fiziopatologic central al majorității bolilor cronice evolutive.

INFLAMAȚIA ACUTĂ

DEFINIȚIE: reacția de **APĂRARE** a **țesuturilor vii, vascularizate** adiacente unei zone de **leziune** sau **necroză tisulară**.

ETIOLOGIE:

a) Factori NESPECIFICI:

- **biologici:** bacterii, virusuri, fungi, paraziți
- **chimici:** substanțe caustice, veninuri de insecte sau șerpi, cristale endogene
- **fizici:** radiații ionizante, temperaturi extreme, energia electrică
- **mecanici:** incizii, traumatisme, corpi străini

b) Factori SPECIFICI (imunologici):

- **reacțiile de hipersensibilitate (HS)** care induc reacția inflamatorie prin:
 - ✓ degranulare mastocitară (HS de tip I)
 - ✓ activarea complementului (HS de tip II și III)
 - ✓ eliberarea de limfokine de către limfocitele T activate (HS de tip IV)
- **bolile autoimune**

CARACTERISTICI generale:

- ✓ **Rol:** **apărarea organismului** cu *eliminarea agentului cauzal* și *prevenirea extinderii leziunilor* la țesuturile vecine sănătoase (izolarea ariei lezate) realizată prin:
 - distrugerea microorganismelor patogene și/sau inhibiția multiplicării lor
 - neutralizarea și eliminarea substanțelor toxice
 - înlăturarea celulelor moarte și a detritusurilor celulare
 - crearea condițiilor pentru începerea proceselor reparatorii
- ✓ **Durata:** zile (sub 2 săptămâni)
- ✓ **Predomină MODIFICĂRILE VASCULARE** cu formarea unui **EXUDAT INFLAMATOR abundent**
- ✓ **INFILTRATUL CELULAR inflamator** este **bogat în polimorfonucleare neutrofile** la care se adaugă și macrofagele

MANIFESTĂRI:

- Semnele locale: 5 semne cardinale** - *calor, rubor, tumor, dolor* (Celsus) și *functio laesa* (Virchow)
- Semne sistemice: reacția de fază acută** caracterizată prin:
 - ✓ **febră** - determinată de eliberarea pirogenilor endogeni de către micro-/macrofage
 - ✓ **leucocitoză**
 - ✓ **creșterea VSH** – determinată de creșterea reactanților de fază acută (proteine sintetizate de către ficat sau celulele inflamatorii în cantități crescute)
 - ✓ **disproteinemie** – caracterizată prin: - scăderea albuminelor
 - creșterea α 1- și α 2-globulinelor

ETAPELE INFLAMAȚIEI ACUTE:

- I. Eliberarea și/sau activarea mediatorilor inflamației
- II. Reacția vasculară cu formarea *exudatului* inflamator
- III. Reacția celulară cu formarea *infiltratului* inflamator
- IV. Procesele reparatorii

I. ELIBERAREA și/sau ACTIVAREA MEDIATORILOR INFLAMAȚIEI

- **Rol:** declanșarea și modularea răspunsului inflamator
- **Clasificarea mediatorilor** – după *origine*:
 - A. **CELULARĂ** – sunt eliberați de către celulele participante la reacția inflamatorie și
 - B. **PLASMATICĂ** – provin din activarea secvențială a unor sisteme plasmatică sub acțiunea factorilor etiologici

A. Mediatorii CELULARI – sunt de 2 tipuri:

- a) **Preformați** – stocați în granulele celulelor participante la reacția inflamatorie
- b) **Nou-formați** – sintetizați *de novo* ca urmare a stimulării celulelor participante la inflamație

- a) **Mediatorii celulari PREFORMAȚI** – stocaj și eliberați din granulele celulelor inflamatorii:
 - din mastocite și bazofile ⇒ **histamina** și **factorii chemotactici** pentru **neutrofile** (NCF, Neutrophil Chemotactic Factor) și **eozirofile** (ECF, Eosinophil Chemotactic Factor)
 - din fagocite ⇒ **enzimele lizozomale**

1. HISTAMINA:

- stocată în granulele **mastocitelor** (tisulare) și **bazofilelor** (sanguine) și eliberată prin degranulare mastocitară
- efectele sunt mediate prin legarea de receptorii histaminici (H1, H2, H3, H4, în ordinea descoperirii), cu un rol major pentru receptorii H1 și H4 în patogeneza afecțiunilor alergice – antihistaminicele (blocantele receptorilor) H1 fiind în uzul clinic (3 generații, ex.: gen. I – ciproheptadina, gen. a II-a – loratadina și gen. a III-a – desloratadina, dezvoltate în vederea reducerii efectelor secundare) și iar cele de tip H4 fiind în curs de dezvoltare
- acțiuni:
 - ✓ vasodilatație
 - ✓ creșterea permeabilității vasculare
 - ✓ contractia musculaturii netede bronșiolare și gastro-intestinale
 - ✓ prurit

2. FACTORII CHEMOTACTICI pentru NEUTROFILE (NCF) și EOZINOFILIE (ECF):

- stocați în granulele **mastocitelor/bazofilelor** și eliberați prin degranularea acestora
- atrag leucocitele corespunzătoare în focarul inflamator:
 - neutrofilele sunt microfage și sunt atrase precoce în focarul inflamator, în primele 6-12 ore de la debutul inflamației
 - eozinofilele au rol în apărarea antiparazitara

3. ENZIMELE LIZOZOMALE:

- sunt stocate în lizozomii tuturor celulelor, rolul central în inflamația acută avându-le eliberarea lor din microfage (derivate din neutrofile) și macrofage (derivate din monocite)
- sunt eliberate:
 - intracelular – prin labilizarea membranelor lizozomale la nivelul fagolizozomului (rol în fagocitoză)
 - extracelular – prin exocitoza lizozomilor, cu rol fiziologic (în semnalizarea răspunsului imun și controlul metabolismului energetic) și respectiv, cu rol patologic în condițiile eliberării masive prin distrucția celulelor fagocitare
- acțiuni:
 - *directă*, intra- și extracelulară, cu:
 - ✓ liza colagenului - **colagenaza**
 - ✓ liza elastinei - **elastaza**
 - ✓ liza componentelor matricii extracelulare (proteoglicani etc.) - **catepsinele**
 - *indirectă*, extracelulară, cu:
 - ✓ activarea sistemului complementului
 - ✓ activarea kininelor
 - ✓ declanșarea fibrinolizei (prin transformarea plasminogenului în plasmină)
- la nivel extracelular sunt rapid inactivate de către **inhibitorii enzimelor lizozomale**: α_1 -antitripsina, α_1 -antichimotripsina, α_2 -macroglobulina, antiproteaze prezente în ser și lichidul interstițial

b) Mediatorii celulari NOU-FORMAȚI (sintetizați *de novo* sub acțiunea factorilor etiologici) sunt, în principal:

1. **Metaboliții acidului arahidonic**
2. **Factorul de activare plachetară (PAF, Platelet Activating Factor)**
3. **Citokinele**

1. Metaboliții ACIDULUI ARAHIDONIC

- leziunile tisulare/stimulii pro-inflamatori activează *fosfolipaza A2* (enzimă inhibată de *corticosterozi*) care metabolizează **acidul arahidonic** eliberat din fosfolipidele membranare pe 2 căi majore: calea *ciclooxigenazei* (enzimă inhibată de *anti-inflamatoarele non-steroidiene/AINS*, ex., aspirina) și calea *lipooxigenazei* (enzimă inhibată de către medicamentul *zileuton*)
- acidul arahidonic este precursorul: i) **prostaglandinelor, prostaciclinelor, tromboxanilor** pe calea *ciclooxigenazei* și ii) a **leucotrienelor** pe calea *lipooxigenazei*
- **Prostaglandinele** (PG D, E, F) produc:
 - vasodilatație
 - creșterea permeabilității vasculare
 - contracția musculaturii netede bronșiolare (PG D₂)
 - durere (factori algogeni)
 - efect pirogen: PG E₂ este *mediatorul central (hipotalamic) al reacției febrile*
- **Prostaciclinele** (PG I₂) sunt un tip de PG ce produc:
 - vasodilatație
 - inhibă aderența și agregarea trombocitară

- **Tromboxanii** (Tx A₁, A₂) produc:
 - vasoconstricție
 - stimulează aderența și agregarea trombocitară
- **Leucotrienele** (LT B, C, D, E) produc:
 - creșterea permeabilității vasculare (de 3-4 ori mai potente decât histamina)
 - efect chemotactic pentru neutrofile – **LTB** (via receptorii pentru LTB, LTB₁ și LTB₂)
 - contracția musculaturii netede bronșiolare și gastro-intestinale – **LTC, D și E** (denumite cisteinil-leucotriene/LTCys și care acționează via receptorii LTCys1 și 2)
 - LTC₄, D₄ și E₄** dețin un **rol central în patogeneza astmului** – prin efectul bronhoconstrictor, de recrutare a eozinofilelor și de favorizare a inflamației cronice.

2. Factorul de ACTIVARE PLACHETARĂ (PAF, „Platelet Activating Factor”)

- este sintetizat din fosfolipidele membranare sub acțiunea *fosfolipazei A2* de către celulele inflamatorii (neutrofile/microfage, monocite/macrofage, bazofile/mastocite), trombocite și celulele endoteliale
- acțiuni:
 - *vasodilatație pe termen scurt și vasoconstricție* mai ales *coronariană*, pe termen lung – fiind implicat și în inflamația cronică de grad redus din bolile cardiovasculare
 - efect chemotactic și activarea neutrofilelor
 - activarea și agregarea plachetară
 - contracția musculaturii netede bronșiolare și intestinale

3. CITOKINELE

Citokinele sunt polipeptide sintetizate și eliberate de un spectru larg de celule: neutrofile/microfage, monocite/macrofage, limfocite, fibroblaști, celule endoteliale etc. și care au diferite denumiri: interleukine (IL), interferoni (IFN), limfokine, monokine, factori de necroză tumorală (Tumor Necrosis Factors, TNF), factori de creștere și transformare (Transforming Growth Factors, TGF), factori de stimulare a coloniilor (Colony Stimulating Factor, CSF). Au fost descrise cca. 200 de citokine la ora actuală, cu efect **proinflamator** (ex., IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α) sau **antiinflamator** (ex., IL-10, IL-11, TGF- β).

Observație! Rolul major al eliberării masive a *citokinelor pro-inflamatorii* a fost evidențiat de asocierea nivelului lor seric crescut - așa-numita „*furtună citokinică*” descrisă în contextul inflamației acute exacerbate sau „*hiperinflamația*” - cu evoluție nefavorabilă a pacienților în cazul maladiei COVID-19.

În contextul inflamației acute, efectele **interleukinelor pro-inflamatorii și ale interferonilor** constau în:

Interleukinele IL-1 β , IL-6 împreună cu **TNF- α** au următoarele acțiuni:

- cresc sinteza și **expresia moleculelor de adeziune la suprafața celulelor endoteliale** în vederea atragerii leucocitelor în focarul inflamator (procesele de rostogolire, aderență și migrare în interstițiu)
- declanșează **reacția de fază acută**, prin acțiune pe:
 - ✓ *hepatocite* (IL-6 mai ales): **cresc sinteza proteinelor de fază acută** - proteina C-reactivă (PCR), fibrinogenul, amiloidul seric A, antiproteazele lizozomale (α_1 -

antitripsina și (α_1 -antichimotripsina, α_2 -macroglobulina), proteinele transportoare/de legare (ceruloplasmina, feritina, haptoglobina), fracțiunea C3 a complementului etc.

- ✓ *hipotalamus*: induce **febră** fiind denumiți **pirogeni endogeni**
- ✓ *măduva osoasă hematogenă*: determină **leucocitoză cu neutrofilie** prin eliberarea PMN neutrofile existente din depozitele medulare
- induce **proliferarea fibroblaștilor și stimularea sintezei de colagen** cu rol în procesul de cicatrizare

Interferonii (IFN) sunt citokine cu **rol major în apărarea antivirală** a organismului, existând 3 tipuri principale:

- ✓ **tipul I, cuprinde IFN- α și IFN- β** – eliberați de către *leucocite, fibroblaști, macrofage/celule dendritice* infestate viral, cu rol de creștere a producției molecule capabile să împiedice replicarea virală la nivelul acestor celule precum și în celulele indemne din vecinătate (efect autocrin și paracrin)
- ✓ **tipul II, cuprinde IFN- γ** – produs de către celulele imune, *limfocitele Natural Killer (NK) și limfocitele T*, cu rol de creștere a activității macrofagelor și a limfocitelor T citotoxice (inducerea unui răspuns imun mediat Th1)
- ✓ **tipul III, cuprinde IFN- λ** – produs de către *celulele epiteliale* cu rol în apărarea antivirală locală la nivelul tubului digestiv (dar și în apărarea antibacteriană și antifungică)

B. Mediatorii PLASMATICI

Cuprind un ansamblu de proteine plasmatică prezente în *stare inactivă* în circulație și care se *activează în cascadă*, în cadrul a 3 sisteme majore:

1. Sistemul **COMPLEMENTULUI**
2. Sistemul **KININELOR**
3. Sistemul **COAGULĂRII/FIBRINOLIZEI**

1. Sistemul COMPLEMENTULUI

– complex de proteine serice activat pe 3 căi: **calea clasică, calea alternă și calea lectinei**

– rol în modularea reacției inflamatorii prin următorii produși biologici activi:

① **C_{3a} și C_{5a} se numesc anafilatoxine** și determină:

- ✓ vasodilatație
- ✓ creșterea permeabilității capilare
- ✓ contracția musculaturii netede bronșiolare și intestinale
- ✓ efect chemotactic – descris pentru C_{5a}

② **C_{3b}** produce **opsonizarea** particulelor de fagocitat

③ **C_{5b-9}** complex denumit **complexul de atac membranar** produce **citoliza osmotică** a celulelor țintă

2. Sistemul KININELOR

- cuprinde o familie de mediatori plasmatici, dintre care cea mai importantă este **bradikinină** care se formează dintr-un precursor plasmatic inactiv numit *kininogen* sub

acțiunea *factorului XII (Hageman)* activat

– acțiuni:

- ✓ vasodilatație
- ✓ creșterea permeabilității vasculare
- ✓ contracția musculaturii netede bronșiolare și intestinale
- ✓ durere (factor algogen)

3. Sistemul COAGULĂRII și al FIBRINOLIZEI

– au are drept scop: i) oprirea sângerării și remanierea trombului la nivelul vaselor lezate și ii) crearea substratului pentru procesele reparatorii

II. REACȚIA VASCULARĂ

- **Rol:** conduce la formarea **EXUDATULUI inflamator**
- **Are la bază 3 procese:**
 - a) Vasodilatația
 - b) Creșterea permeabilității vasculare
 - c) Modificarea vitezei de circulație de sângelui
- **Consecințe:** determină **modificările metabolice** din focarul inflamator

a) Vasodilatația:

- are loc sub acțiunea: histaminei, bradikininei, anafilatoxinelor, prostaglandinelor
- determină **creșterea fluxului sanguin local (hiperemie)** cu:
 - roșeață locală (RUBOR)
 - creșterea temperaturii locale (CALOR)

b) Creșterea permeabilității vasculare:

- constă în *lărgirea joncțiunilor dintre celulele endoteliale* (contracția celulelor musculare periendoteliale)
- determină *trecerea lichidului și proteinelor din lumenul vascular în interstițiu* cu **formarea exudatului inflamator** cu concentrație **> 3 g% proteine** și **D > 1015**, fiind responsabil de edemul/tumefierea locală (TUMOR)

c) Modificarea vitezei de circulație a sângelui – se caracterizează prin:

- inițial **hiperemie**
- ulterior **stază** (încetinirea fluxului sanguin) datorită:
 - vasodilatației
 - creșterii vâscozității sângelui cu hemoconcentrație (datorită extravazării lichidiene în interstițiu)
 - formării microtrombilor (prin stimularea aderenței și agregării trombocitare)
 - edemului local ce comprimă vasele
- determină **hipoxie celulară** responsabilă de **modificările metabolice** și de **leziunile endoteliale** ce contribuie la agravarea hiperpermeabilizării vasculare

Modificările METABOLICE din focarul inflamator

- sunt **determinate de staza vasculară și hipoxia celulară**

- constau în:
 - **glicoliza anaerobă și acidoză lactică locală**
 - **scăderea energogenezei celulare** cu **scăderea rezervelor de ATP** datorită:
 - ✓ randamentului scăzut al glicolizei anaerobe
 - ✓ leziunilor mitocondriale cu decuplarea fosforilării oxidative
 - **alterarea repartiției apei și ionilor** cu:
 - ✓ **edem inflamator** = acumularea apei în interstițiu datorită hiperpermeabilizării capilare
 - ✓ **transmineralizare** = ieșirea K^+ și pătrunderea Na^+ în celule
 - **degradarea lipidelor membranare** cu eliberarea de acid arahidonic și creșterea sintezei metaboliților săi
 - **catabolism proteic crescut** datorită eliberării proteazelor lizozomale din fagocite
 - **acumularea de factori algogeni**: *bradikina*, *prostaglandinele*, H^+ care împreună cu *edemul* ce comprimă terminațiile nervoase determină durerea (DOLOR) din focarul inflamator

Avantajele formării exudatului inflamator:

- extravazarea de **lichid** determină **diluția toxinelor și a produșilor de catabolism**
- extravazarea de **proteine** de tipul:
 - Ig (anticorpilor) cu rol de **apărare locală**
 - fibrinogenului cu generarea locală de fibrină ce **delimitează focarul inflamator și favorizează affrontarea marginilor plăgii**
- creșterea drenajului limfatic determină **transferul antigenilor la nivelul ggl. limfatici unde sunt prezentați celulele imunocompetente** DAR există și un dezavantaj, respectiv *riscul diseminării la distanță a infecției*.

III. REACȚIA CELULARĂ

- **Rol:** conduce la formarea **INFILTRATULUI CELULAR inflamator**
- **Cuprinde 5 etape:**
 - a) **Marginația** constă în **pierderea poziției centrale a leucocitelor în torentul sanguin și dispunerea lor la periferia vasului**, fiind favorizată de staza sanguină.
 - b) **Rostogolirea și aderarea leucocitelor la suprafața endoteliului vascular** este un proces activ mediat de **moleculele de adeziune** (ex., **selectine, integrine, caderine**) precum și de către **chemokine**.
 - c) **Diapedeza și migrarea** constau în **străbaterea peretelui capilar și ieșirea celulelor din vas în interstițiu** - în primele 6-12 ore ies neutrofilele/microfage, iar în următoarele 24-48 ore, monocitele/macrofage.
 - d) **Chemotaxia** reprezintă **migrarea orientată a leucocitelor spre focarul inflamator** sub acțiunea factorilor chemotactici eliberați în focar:
 - toxinele bacteriene
 - anafilatoxina C_{5a}
 - leucotriena B_4
 - IL-8
 - ionii de H^+

e) **Fagocitoza** implică:

- **aderarea** de particulele străine - favorizată de opsonizarea lor cu IgG și de componenta C_{3b}
- **endocitoza** (înglobarea particulei străine) și formarea **fagozomilor** (veziculele de fagocitoză)
- **formarea fagolizozomilor** (golirea în veziculele de fagocitoză a conținutului lizozomilor) cu **digestia** materialului străin prin **2 mecanisme**:
 - **oxigen-dependent**: acțiune bactericidă și citolitică mediată de formarea speciilor reactive de oxigen
 - **oxigen-independent**: lizozim, lactoferină, proteine cationice antimicrobiene, ionii de H⁺

IV. PROCESSELE REPARATORII

- Cuprind:
 - inițial, asanarea focarului inflamator
 - ulterior, vindecarea fără sechele (rezoluția) *sau* cicatrizarea
- a) **Asanarea focarului inflamator** – este realizată de către fagocitele activate cu eliminarea bacteriilor în inflamațiile septică și a resturilor celulare în inflamațiile aseptice.
- b) **Vindecarea prin regenerarea celulelor** (rezoluția) este posibilă numai în țesuturile ale căror celule prezintă capacitate de diviziune.
- c) **Vindecarea prin cicatrizare** are loc ori de câte ori a fost *lezată stroma conjunctivă*.
 - **Etape**:
 - activarea coagulării cu formare **cheagului de fibrină**
 - colonizarea cheagului cu **fibroblaști și capilare de neoformație**
 - formarea **țesutului de granulație** care substituie progresiv deficitul de substanță de la baza spre suprafața leziunii
 - **proliferarea celulelor epiteliale** dinspre marginile plăgii peste țesutul de granulație
 - proliferarea fibroblaștilor cu sinteză de colagen și **fibroză locală**
 - **Clasificare**:
 - **cicatrizarea PRIMARĂ** - în leziunile tisulare **minime**, la care marginile plăgii sunt afrontate (ex. incizii chirurgicale)
 - **cicatrizarea SECUNDARĂ** - în leziunile tisulare **cu defect mare de substanță** (ex. ulcer, abces) – etapele cicatrizării sunt aceleași, dar cicatrizarea secundară necesită o cantitate mai mare de țesut reparator și un timp mai îndelungat.

Observație!

Actual este binecunoscut faptul că semnalizarea intracelulară în cadrul reacției inflamatorii are ca și eveniment central formarea nivel citosolic a unei structuri multiproteice denumită **inflamazom**. Formarea inflamazomului a fost descrisă în mod clasic la nivelul macrofagelor și presupune interacțiunea dintre **receptorii de recunoaștere a pattern-urilor (PRR, pattern-recognition receptors)** de la nivelul citoplasmei fagocitelor (principalii fiind receptorii denumiți Toll-like receptors - TLR) cu: i) modelele moleculare asociate cu **agenții patogeni (PAMP, Pathogen-Associated Molecular Patterns)**, ex. lipopolizararidele și endotoxinele bacteriene și respectiv, cu: ii) modelele moleculare asociate **leziunilor (DAMP, Damage-Associated Molecular Patterns)**, ex., speciile reactive de oxigen eliberate secundar disfuncției mitocondriale) urmată de asamblarea acestora în structuri multiproteice oligomerice de dimensiuni mari. Inflamazomii reprezintă senzori de alertă

intracelulari care activează cascade de semnalizare responsabile de: i) secreția de citokine pro-inflamatorii, IL-1beta, IL-18 și ii) eliberarea caspazelor cu declanșarea apoptozei (moarte celulară programată non-inflamatorie) sau piroptozei (moarte celulară programată pro-inflamatorie). Activarea adecvată a inflamazomului la nivelul unei multitudini de celule (neutrofile, macrofage, limfocite, celule dendritice, celule epiteliale, neuroni, osteoblaști etc.) permite organismului să facă față agenților patogeni sau leziunilor tisulare însă activitatea sa aberantă este implicată în inflamația cronică din cadrul bolilor autoimune, cardiometabolice neurodegenerative și a diferitelor forme de cancer.

În ultimele două decenii, cel mai studiat inflamazom sub aspectul asamblării componentelor sale și a semnalizării intracelulare a fost *inflamazomul NLRP3 (NOD-like receptor family Pyrin domain containing 3)*, un complex multiproteic cu rol central în *apărarea antibacteriană*. Disfuncția și/sau activarea sa patologică a fost implicată în patogeneza sindromului metabolic, a diabetului zaharat tip 2, aterosclerozei, bolii Alzheimer, bolii cronice de rinichi etc. și reprezintă actual una dintre cele mai investigate ținte terapeutice.

INFLAMAȚIA CRONICĂ

DEFINIȚIE: proces patologic caracterizat prin **coexistența** în diferite grade a **inflamației** cu **distrucția tisulară** și cu **procesele reparatorii**.

CLASIFICARE:

- a) **Inflamații cronice secundare inflamațiilor acute**, atunci când agentul etiologic nu a putut fi distrus în totalitate de către reacția de apărare.
- b) **Inflamații primar cronice**, în caz de:
 - **infecții cu microorganisme cu localizare intracelulară**, ex. bacterii (în tuberculoză, bruceloză), fungi (în histoplasmoză), paraziți (în toxoplasmoză, leishmanioză) ce declanșează inflamația cronică în cadrul reacției de hipersensibilitate de tip IV (mediată celular, de tip întârziat)
 - **activarea excesivă a răspunsului imun**, ex. inflamația cronică din **bolile autoimune**, ex. lupusul eritematos sistemic (LES), artrita reumatoidă, scleroza multiplă
 - **expunerea cronică la un agent lezional exogen**, ex., la nivel pulmonar, inhalarea/depunerea cronică a dioxidului de siliciu determină **silicoza** sau **la un agent endogen**, ex., la nivelul pereților vasculari, depozitarea de colesterol întreține inflamația cronică din **ateroscleroză**
 - **prezența prelungită a unui agent fizic iritativ**, ex., material de sutură, talc, corpi străini (lemn, sticlă) determină o inflamație cronică **granulomatoasă**.

CARACTERISTICI generale:

- ✓ **Durata:** săptămâni - luni
- ✓ **Modificările VASCULARE sunt reduse sau absente**
- ✓ **INFILTRATUL CELULAR inflamator** este bogat în **macrofage**, principalele celule implicate, la care se adaugă **limfocitele și plasmocitele**
- ✓ **Distrucția tisulară** este consecința **persistenței agentului lezional și a afluxului celulelor inflamatorii**
- ✓ **Procesele reparatorii** sunt dominate de:
 - **PROLIFERAREA ȚESUTULUI CONJUNCTIV** cu fibroză întinsă
 - **ANGIOGENEZA locală**

De reținut!

Actual, **INFLAMAȚIA CRONICĂ DE GRAD REDUS** („low-grade chronic inflammation”) este considerată drept **mecanismul patogenic comun** al aterosclerozei, astmului, al bolilor autoimune, neurodegenerative, neoplaziilor, precum și al bolilor metabolice (obezitatea/sindromul metabolic, diabetul zaharat, boala ficatului gras non-alcoolic) – în această ultimă situație fiind cunoscută sub denumirea de **META-INFLAMAȚIE** („metabolic inflammation”).

PATOGENEZĂ:

Macrofagele activate dețin **rolul central** în **inflamația cronică**. Activarea acestora se realizează prin mecanism **non-imun** (*infecțios/toxic*) sau **imun** (*citokine* - ex, $IFN-\gamma$ eliberat de către limfocitele NK și limfocitele T) și este responsabilă de 2 procese simultane:

- i) **întreținerea inflamației și distrucției tisulare** via eliberarea crescută de *citokine proinflamatorii* (IL-1 β , IL-12, IL-23 și TNF- α) și *mediatori toxici de tipul speciilor reactive de oxigen și azot* (cu stres oxidativ și nitrozativ)
- ii) **activarea proceselor reparatorii cu fibroză, angiogeneză și remodelare tisulară** via eliberarea de *citokine anti-inflamatorii* (*factors de creștere* - ex. TGF- β , Transforming Growth Factor β și *pro-angiogenici* - ex. FGF, Fibroblast Growth Factor).

Clasic, au fost descrise **2 subpopulații de macrofage**:

- **M1**, activate *clasic* de către produșii microbieni și citokinele (IL-2, $IFN-\gamma$) secretate de limfocitele T helper1 (Th1) – cu **acțiuni pro-inflamatorii și de întreținere a răspunsului imun de tip Th1**, prin secreția de IL-1 β și TNF- α
- **M2**, activate *alternativ* de către citokinele (IL-4, IL-13) secretate de limfocitele T helper2 Th2 – cu **acțiuni anti-inflamatorii și de favorizare a proceselor reparatorii**, prin secreția de IL-10 și TGF- β

dar opinia actuală este că polarizarea macrofagelor spre una sau alta din aceste subpopulații poate îmbrăca mai multe fenotipuri.

În condițiile în care macrofagele nu reușesc eliminarea agentului lezional, organismul încearcă izolarea acestuia cu apariția unei **inflamații cronice granulomatoase**.

Leziunea caracteristică este **granulomul inflamator** (ex., în infecția cronică cu *Mycobacterium tuberculosis*) alcătuit dintr-un:

- **Miez** format din: i) **celule epiteloide** care sunt macrofage transformate sub acțiunea citokinelor pentru a fagocita detritusuri celulare și particule mici și ii) **celule gigante multinucleate** numite **celule Langhans** care sunt formate prin fuzionarea celulelor epiteloide în vederea fagocitării de particule mari
- **Înveliș extern de limfocite**
- **Capsulă de fibroblaști**

De reținut!

Infecția cu virusul SARS-CoV2 a readus în prim plan rolul inflamației ca mecanism fiziopatologic central în apariția și evoluția maladiei COVID-19, fiind descrise:

i) Inflamația acută fulminantă sau „hiperinflamația”, caracterizată prin eliberarea masivă de citokine (furtuna citokinică) responsabilă de: i) afectarea pulmonară precoce prin lezarea

difuză a epitelului alveolar, ii) endotelita pan-vasculară (la nivelul micro- și macrocirculației) și disfuncția endotelială sistemică ce stă la baza complicațiilor acute cu risc vital: hipercoagulabilitatea/tromboza și sindromul disfuncției multiorgan;

ii) **Sindromul inflamator multisistemic** („Multisystem Inflammatory Syndrome – MIS, descris la adulți (MIS-A, Adults) și copii (MIS-C, Children) în primele 12 săptămâni post-COVID la pacienții cu forme severe de COVID și care presupune afectarea inflamatorie multiplă de organ (cord, creier, rinichi ficat, ochi, tegumente) și necesită spitalizare și terapie anti-inflamatorie sistemică;

iii) **Inflamația cronică persistentă în cadrul sindromului ”Long-COVID”**, descrisă la adulți după 12 săptămâni post-infecție și asociată cu astenie, dispnee sau durere toracică ce pot fi persista cu sau fără markerii inflamatori pentru mai multe luni (sau poate ani?) de zile.

2. FIZIOPATOLOGIA REACȚIEI FEBRILE ȘI A ACLIMATIZĂRII LA TEMPERATURI CRESCUTE ȘI SCĂZUTE

REAȚIA FEBRILĂ

DEFINIȚIE: reacție de apărare nespecifică a organismului declanșată de numeroși factori externi și interni denumiți **pirogeni exo- și endogeni**.

ETIOLOGIE:

1. **Pirogenii EXOGENI** – sunt reprezentați de:

- **Microorganismele patogene** și toxinele acestora: **endotoxinele bacteriilor Gram (-) (lipopolizaharide), exotoxinele bacteriilor Gram (+) (peptidoglicanii), virusurile, funghi**
- **Complexe Ag-Ac** care fixează complementul
- **Substanțe chimice toxice**
- **Medicamente** administrate în doze mari care interferă cu procesul de termoreglare la diferite nivele fiind responsabile de „febra indusă medicamentos” (febra asociată cu administrarea unui medicament și care dispare la întreruperea acesteia), ex., medicamente care interferă cu mecanismele de control ale temperaturii (*atropina, anticolinergice, neuroleptice fenotiazinice, antidepresive, antineoplazice*) sau față de care pacienții sunt sensibilizați (ex., *penicilina* care induce o reacție de HS însoțită reacție febrilă).

– **Rolul pirogenilor exogeni** - induc reacția febrilă:

- **direct** via *eliberarea PGE₂* la nivelul celulelor endoteliale ale vaselor hipotalamice
- **indirect** via eliberarea pirogenilor endogeni

2. Pirogenii ENDOGENI

– Sunt **citokine** produse de către numeroase celule și *eliberate în circulație* de către:

- **Celulele inflamatorii: micro-/macrofage, limfocite** în infecții, inflamații
 - **IL-1 și TNF- α** sunt **cei mai puternici pirogeni endogeni**
 - **IL-6** – cel mai slab pirogen, dar cu efect persistent
 - **Interferonii**

➤ **Celulele tumorale** în leucemii, limfoame, cancere avansate

– **Efectele pirogenilor ENDOGENI:**

a. Efectele CENTRALE:

➤ la nivelul **celulelor endoteliale** ale vaselor ce irigă hipotalamusul anterior (aria preoptică) induc sinteza **PGE₂** - considerată drept **mediatorul central al reacției febrile**

➤ **PGE₂** se fixează la nivelul receptorilor de pe suprafața **neuronilor ariei preoptice** și determină creșterea pragului de reglare al centrilor termoreglatori via sinteza de **AMPc**

Rol: *declanșarea reacției febrile*

b. Efectele PERIFERICE:

➤ **Efecte favorabile - pe termen scurt:**

- cresc sinteza hepatică a proteinelor/reactanților de fază acută, *în principal, efectul IL-6* ⇒ creșterea nivelului lor seric (proteina C reactivă fiind dozată curent)
- cresc sinteza mediatorilor de origine lipidică (PGE2, Tx, PAF) ⇒ declanșarea reacției inflamatorii acute (reacție de apărare)
- induc mobilizarea leucocitelor de la nivelul măduvei hematogene ⇒ leucocitoză
- cresc expresia moleculelor de adeziune la nivelul endoteliului vascular ⇒ aderarea fagocitelor
- induc sinteza de IL-8 (factor chemotactic pentru monocite și neutrofile) ⇒ migrarea fagocitelor în focarul inflamator
- cresc eliberarea de enzime lizozomale la nivelul fagocitelor ⇒ activarea fagocitozei
- cresc producția de IFN cu efect antiviral
- activarea celulelor NK, limfocitelor B și T
- *scad nivelul fierului, zincului și cuprului seric*, oligoelemente necesare multiplicării bacteriene

Rol: *creșterea capacității de apărare a organismului*

➤ **Efecte nefavorabile - pe termen lung:**

- accelerarea catabolismului muscular și bilanț azotat negativ ⇒ cu scădere ponderală în stările febrile prelungite
- efecte toxice sinergice ⇒ risc de *șoc toxic* când sunt eliberați în cantități mari/prelungit

FAZELE reacției febrile:

1. Faza prodromală (de debut) se caracterizează prin:

- simptome nespecifice (astenie, mialgii, cefalee) determinate de eliberarea în circulație a pirogenilor endogeni
- pragul de reglare al centrilor termoreglatori este **nemodificat**

2. Faza de creștere a temperaturii se caracterizează prin:

- **pragul de reglare al centrilor termoreglatori crește > 37°C**
- se activează **mecanismele care se opun tendinței de răcire a organismului:**
 - **scade termoliza** prin vasoconstricție cutanată (senzația de frig)
 - **crește termogeneza** prin creșterea tonusului musculaturii scheletale și frison

3. Faza de stare se caracterizează prin:

- **echilibru termoliza - termogeneză** la un nivel **superior**
- **vasodilatație cutanată** resimțită ca febră

4. Faza de revenire a temperaturii la normal se caracterizează prin:

- pragul de reglare al centrilor termoreglatori **revine la normal**
- se activează **mecanismele care se opun tendinței de supraîncălzire a organismului:**
 - **crește termoliza** prin vasodilatație cutanată (senzația de cald) și activarea sudorației
 - **scade termogeneza** prin scăderea tonusului musculaturii scheletale

EFACTELE reacției febrile:

1. Efecte FAVORABILE: crește capacitatea de apărare a organismului **față de infecții prin efect bactericid/bacteriostatic și antiviral** ca urmare a:

- efectelor periferice ale pirogenilor endogeni ⇒ cu stimularea răspunsului imun
- eliberării enzimelor lizozomale și autodigestiei celulelor ⇒ cu împiedicarea multiplicării bacteriene/replicării virale în celulele infectate
- inducerii sintezei proteinelor de șoc termic („Heat Shock Proteins”, HSP) ⇒ cu creșterea răspunsului limfocitelor la antigenii microbieni

2. Efecte NEFAVORABILE:

- creșterea cu 1°C a temperaturii necesită creșterea consumului celular de O₂ (cu cca. 13%) cu accelerarea metabolismului ceea ce are o acțiune nefavorabilă la pacienții cu afecțiuni:
 - cardiovasculare, prin suprasolicitarea cordului
 - cerebrale, prin tulburări ale activității mentale (delir și stupor)
- la copii apare riscul *convulsiilor febrile*
- la femeile gravide, în primul trimestru de sarcină, un episod febril cu temperatura ≥ 37°C → dublează riscul apariției *defectelor de tub neural* la făt

MANIFESTĂRILE reacției febrile:

1. Manifestări CARDIOVASCULARE

- **Modificarea frecvenței cardiace (FC):**
 - crește paralel cu febra (cu 10-15 b/min pentru fiecare 1°C)
- **Modificarea debitului cardiac (DC):**
 - scade în timpul frisonului puternic
 - crește în faza de stare ca urmare a creșterii consumului de O₂ ⇒ creșterea marcată a DC și a necesarului de O₂ reprezintă **factori precipitanți ai decompensării unei insuficiențe cardiace preexistente**

2. Manifestări RESPIRATORII

Cauze:

- creșterea temperaturii sângelui care irigă centrul respirator
- acumularea de CO₂ la nivelul centrilor respiratori datorită scăderii fluxului sanguin cerebral în timpul frisonului

Efecte:

- crește frecvența respiratorie (dar volumul curent este scăzut) în scopul accelerării termolizei prin perspirație insensibilă
- respirația rapidă și superficială (polipnee) conduce la scăderea ușoară a PaO₂ și scăderea marcată a PaCO₂ cu **alcaloză respiratorie**

3. Manifestări DIGESTIVE

- scade motilitatea și secreția glandelor tubului digestiv cu inapetență care alături de:

- creșterea catabolismului celular
- pierderile lichidiene (prin transpirații profuze)
explică scăderea ponderală în cazul sindromului febril prelungit

4. Manifestările NERVOASE

- agravarea unui edem cerebral
- scăderea pragului convulsivant ⇒ cu decompensarea pacienților cu tulburări mentale preexistente
- convulsii febrile benigne (minore) la copiii sănătoși și prelungite (cu risc) la cei cu tulburări neurologice

5. Modificări METABOLICE ȘI UMORALE

- crește metabolismul energetic (cu 15% pentru fiecare $1^{\circ}\text{C} > 37^{\circ}\text{C}$)
- crește catabolismul proteinelor musculare cu eliberare de aminoacizi care sunt:
 - utilizați pentru sinteza hepatică a reactanților de fază acută ⇒ cu **disproteinemie și creșterea VSH**
 - utilizați ca substrat pentru neoglucogeneză ⇒ cu **hiperglicemie**
 - eliminați urinar ⇒ cu **aminoacidurie**
- crește catabolismul osos ⇒ cu **calciurie**
- alterarea metabolismului hidro-electrolitic:
 - pierderea de apă este mai mare decât cea de Na^+ (lichidul sudoral este hipoton) cu ⇒ deshidratare *extracelulară* hipertona care determină ieșirea compensatorie a apei din celule și deshidratare *intracelulară* responsabilă de *senzația de sete* ⇒ **deshidratare globală extra- și intracelulară**

ACLIMATIZAREA LA TEMPERATURI CRESCUTE

Constă în:

- **Creșterea termolizei** prin:
 - vasodilatație cutanată
 - declanșarea sudorației (cea mai eficientă metodă de termoliză dacă umiditatea atmosferică este redusă)
- **Scăderea termogenezei** prin:
 - scăderea tonusului musculaturii scheletale

Depășirea mecanismelor de adaptare determină creșterea progresivă a temperaturii interne cu instalarea **HIPERTERMIEI**.

HIPERTERMIA

DEFINIȚIE: condiții patologice caracterizate prin creșterea progresivă a temperaturii interne, dar **pragul de reglare al centrilor termoreglatori rămâne nemodificat**.

CLASIFICARE – FORME CLINICE:

I. **Hipertermii EXOGENE** - creșterea temperaturii interne este determinată de **expunerea la un mediu supraîncălzit**

1. Crampa hipertermică
2. Epuizarea termică (colapsul termic)
3. Sincopa termică
4. Șocul termic

II. **Hipertermie ENDOGENĂ** - creșterea temperaturii interne apare la o temperatură **normală a mediului ambiant**

5. Hipertemia malignă

1. Crampa hipertermică

→ este cea mai ușoară formă

→ **cauza:** efort intens într-un mediu supraîncălzit (mai ales dacă este și saturat cu vapori de apă - ex., în mine)

→ **clinic:** spasme dureroase la nivelul musculaturii striate scheletale, extrasistole, tahicardie

→ **paraclinic:**

- hipovolemie/hemoconcentrație ± dezechilibre ionice

2. Epuizarea termică (colapsul termic)

→ este cea mai frecventă formă de hipertermie în practică

→ **cauza:** - efort fizic intens și prelungit într-un mediu supraîncălzit

- bătrâni tratați intempestiv cu diuretice și expuși la temperaturi crescute (diureză crescută + sudorație intensă)

→ **efect:** epuizarea sistemului cardiovascular în cadrul răspunsului de adaptare la un mediu supraîncălzit

→ **clinic:** vertij, cefalee, astenie, grețuri și vărsături, crampe musculare, tahicardie, prostrație, delir

→ **paraclinic:**

- hipotensiune arterială și scăderea DC
- hipovolemie/hemoconcentrație ± dezechilibre ionice

→ **temperatura internă < 40°C și sudorația este prezentă** (pielea este umedă ≠ șocul termic unde pielea este uscată)

3. Sincopa termică

→ episoade bruște de pierdere a cunoștinței

→ **cauza:** efort fizic intens sau expunere prelungită la un mediu supraîncălzit

→ **clinic:** vertij, cefalee, astenie, grețuri și vărsături, crampe musculare, tahicardie, prostrație, delir

→ **paraclinic:**

- hipotensiune (TAS < 100 mmHg) și scăderea DC
- hipovolemie/hemoconcentrație ± dezechilibre ionice

- temperatura internă < 40°C și sudorația este prezentă (pielea este umedă ≠ șocul termic unde pielea este uscată)
- **tratament:** plasarea într-un loc răcoros în clinostatism și reechilibrare hidro-electrolitică parenterală, ± intervenții pentru răcirea organismului, spitalizare

4. Șocul termic

- este cea mai severă formă de hipertermie
- temperatura internă > 40°C + disfuncția sistemului nervos central cu delir, convulsii, comă + absența sudorației (pielea este fierbinte și uscată inițial, dar care devine rece odată cu instalarea colapsului vascular)
- **Forme clinice în relație cu factorii etiologici: șocul termic clasic și de efort**
 - a) **Factori determinanți:**
 - expunerea prelungită la mediu supraîncălzit = *șocul termic clasic*
 - expunerea la efort fizic epuizant într-un mediu supraîncălzit = *șocul termic de efort*
 - b) **Factori favorizanți:**
 - *șocul termic clasic:* apare la vârstnici imobilizați, singuri, în imposibilitatea de a se hidrata adecvat, persoanele tarate cu comorbidități (diabet zaharat, obezitate, alcoolism cu hepatopatie cronică, insuficiență cardiacă sau renală cronică, boli psihice)
 - *șocul termic de efort:* apare la sportivi, soldați, muncitori supuși unui efort fizic extrem
- **Patogeneza: plurifactorială, ce constă în asocierea:**
 - ① *efectelor nocive directe ale căldurii asupra celulelor organismului*
 - ② *elibărarea pirogenilor endogeni* cu rol inițial de protecție față de leziunile celulare dar care conduc la o *reacție de fază acută exagerată*
 - ③ *insuficiență acută de termoreglare*
- **Modificările funcționale** constau în:
 - a) **Modificări hemodinamice**, instalate în 2 etape:
 - Fazele inițiale:*
 - vasodilatație cutanată → scăderea rezistenței vasculare periferice (RVP)
 - creșterea DC
 - TA normală sau hipertensiune arterială (HTA) divergentă
 - Fazele avansate:*
 - scăderea DC și a TA
 - b) **Insuficiență circulatorie acută (șoc)** cu hipoperfuzie și ischemie tisulară responsabile de:
 - **SINDROMUL DISFUNCȚIEI MULTIORGAN**, insuficiență de organ cu risc vital ce afectează ≥ 2 organe - ex., insuficiență respiratorie acută, insuficiență renală acută
 - **coagulare intravasculară diseminată (CID)**
 - rabdomioliză
- **Modificări clinice și paraclinice:**
 - **Clinic:** - tahicardie (puls amplu inițial apoi scade)
 - vertij, cefalee, astenie marcată
 - grețuri, vărsături
 - confuzie, delir, tulburări de vedere, convulsii, delir, comă

→ **Paraclinic:**

- ✓ PaCO₂ < 20 mmHg (prin hiperventilație)
 - ✓ dezechilibre ionice: hiponatremie, hipocalcemie, hiperpotasemie, hiperfosfatemie în caz de rabdomioliză (+ mioglobinurie)
 - ✓ tulburări de coagulare
 - ✓ creșterea ureei sanguine
 - ✓ modificări ECG pe fond de afectare cardiacă
 - ✓ semne de afectare hepatică
- **Diagnostic pozitiv: hipertermie > 40° C + disfuncția SNC/comă + tegumente fierbinți și uscate**

5. Hipertermia malignă

- **Definiție:** tulburare ereditară cu transmitere autosomal dominantă/recesivă caracterizată prin **creșterea rapidă a temperaturii interne la 39-40°C, în condițiile unei temperaturi normale a mediului ambiant**
- **Cauza:** creșterea excesivă a termogenezei declanșată de:
- anestezice de inhalație (*halotan, eter*)
 - miorelaxante (*succinilcolină*)
- **Patogeneză:**
- eliberarea explozivă a ionilor de Ca²⁺ din reticulul sarcoplasmatic (RS) al celulelor musculare striate care prezintă un **defect genetic de stocare al calciului (mutația receptorului pentru rianodină de la nivelul RS)**
 - creșterea bruscă a concentrației Ca²⁺ intracelular determină:
 - ✓ **contractii musculare** → rigiditate
 - ✓ **activarea pompei de calciu (ATP-azei) de la nivelul reticulului sarcoplasmatic cu consum crescut de ATP**
 - ✓ **stare hipermetabolică** cu: i) activarea glicolizei anaerobe cu hiperproducție de lactat și eliberare de căldură și ii) creșterea consumului mitocondrial de oxigen
 - ✓ **distrucțiile celulare** → conduc la **hiperpotasemie** cu risc de **aritmii ventriculare**
- **Manifestări:**
- temperatura crește rapid până la 43°C
 - rigiditate musculară
 - hipotensiune

ACLIMATIZAREA LA TEMPERATURI SCĂZUTE

Constă în:

- **Scăderea termolizei** prin **vasoconstricție cutanată**
 - **Creșterea termogenezei** prin:
 - creșterea tonusului musculaturii scheletale → frison
 - creșterea vitezei oxidației biologice în ficat (catecolaminele, tiroxina)
- **stimularea simpatică** declanșează modificări circulatorii: **creșterea FC și a TA**

→ **stimularea cortexului cerebral** declanșează modificări comportamentale (**postură, căutarea unui ambient încălzit și îmbrăcăminte**)

Depășirea mecanismelor de adaptare determină scăderea progresivă a temperaturii interne cu instalarea **HIPOTERMIEI**.

HIPOTERMIA

DEFINIȚIE: scăderea temperaturii centrale a organismului $\leq 35^{\circ}\text{C}$

CLASIFICARE: – după severitate, hipotermia poate fi:

- **ușoară:** $< 35^{\circ}\text{C}$
- **moderat:** $30\text{-}34^{\circ}\text{C}$
- **severă:** $< 30^{\circ}\text{C}$

FACTORI DE RISC:

- vârstele extreme (bătrâni singuri în locuințe neîncălzite în sezonul rece)
- persoanele fără adăpost în sezonul rece
- malnutriție
- etilism cronic
- bolile mentale
- utilizarea medicației sedative

PATOGENEZĂ:

→ **pierderea excesivă de căldură** (creșterea termolizei) determinată de:

- **expunere accidentală la mediul ambiant rece:** ex., hipotermia de imersie
- **intensificarea circulației sângelui la nivel cutanat:** ex., arsuri

→ **producție inadecvată de căldură** (scăderea termogenezei) determinată de:

- **scăderea vitezei metabolismului** în malnutriție, hipotiroidism, insuficiență hepatică, hipoglicemie – determină hipotermia endogenă
- **alterarea controlului termoreglării** în leziuni cerebrale, stări septice sau toxice: uremie, cetoacidoză diabetică ce induc disfuncție hipotalamică
- **indusă medicamentos** (fenotiazine, barbiturice, opiacee, benzodiazepine)

CLASIFICARE – FORME CLINICE:

1. Hipotermia de imersie

▪ **Cauze** – apare la:

- persoanele imersate accidental în apă rece
- înotători în cazul expunerilor prelungite

▪ **Patogeneză** – cuprinde 3 faze evolutive:

a) Faza de excitație: temperatura internă scade până la 35°C

- crește termogeneza prin mișcări voluntare și frison
- scade termoliza prin vasoconstricție periferică

b) Faza de inhibiție: temperatura internă scade între $34 - 30^{\circ}\text{C}$

- inhibiția activității SNC
- reducerea mișcărilor voluntare

→ **frisonul** este substituit de **rigiditate musculară**

c) Faza critică: temperatura internă scade $< 30^{\circ}\text{C}$

→ **aritmii ventriculare cu risc de stop cardiac**

2. Hipotermia endogenă

- **Definiție:** hipotermie ce apare la o **temperatură normală a mediului ambiant** datorită:
 - **scăderii termogenezei** (vezi mai sus) la care se poate asocia
 - **scăderea capacității de conservare a căldurii**
- **Patogeneză:** **insuficiență acută de termoreglare** determinată de **lipsa apariției frisonului**
- **Factori favorizanți:**
 - **prezența comorbidităților** (hipotiroidism, hipopituitarism, diabet, insuficiență cardiacă congestivă)
 - **prezența condițiilor ce alterează controlul termoreglării** (leziuni cerebrale, stări septică sau toxice: uremie, cetoacidoză diabetică ce induc disfuncție hipotalamică)

EFECTELE LOCALE ALE FRIGULUI:

1. Efecte DIRECTE:

- Afectează **celulele și lichidul extracelular**
- Constau în:
 - **cristalizarea apei extracelulare cu dislocarea fizică a celulelor** → distrucții tisulare crescute în țesuturile dense și mai reduse în țesuturile laxe
 - **apariția unor zone cu concentrație ionică crescută** → cu denaturarea ireversibilă a membranelor celulare

2. Efecte INDIRECTE:

- Afectează **vasele sanguine**
- Constau în:
 - **leziuni capilare cu afectarea microcirculației** → cu ischemie și hipoxie celulară
 - **eliberarea de mediatori vasoactivi (histamina):**
 - ✓ hiperpermeabilizarea capilarelor → cu ieșirea apei în interstițiu
 - ✓ favorizarea aderenței/agregării plachetelor pe fond de hemoconcentrație → cu ocluzia ireversibilă a vaselor mici și necroze tisulare întinse

3. FIZIOPATOLOGIA REACȚIILOR DE HIPERSENSIBILITATE

Răspunsul imun patologic îmbracă 2 aspecte majore:

A. Răspunsul imun EXAGERAT – care produce leziuni tisulare prin:

- creșterea excesivă a intensității și/sau duratei răspunsului imun (RI) față de antigenii străini cu producerea **reacțiilor de hipersensibilitate (HS)**
- orientarea RI împotriva unor antigeni proprii („self”) cu producerea **bolilor autoimune**

B. Răspunsul imun DEFICITAR – este întâlnit în **imunodeficiențele primare** (ale limfocitelor B, T și mixte) și **secundare** (ex., SIDA).

Reacțiile de HS stau baza apariției și progresiunii unei multitudini de afecțiuni acute și cronice, fiind prezentate succint în continuare.

REAȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE

DEFINIȚIE: răspunsuri imune exagerate ca intensitate și/sau durată, orientate față de un anumit antigen (antigen-specifice) și care **induc leziuni tisulare**.

CLASIFICARE:

După mecanismul de producere al leziunilor tisulare, Gell și Coombs (1963) au descris **4 tipuri de reacții de hipersensibilitate (HS):**

- **HS tip I: Reacția ANAFILACTICĂ**
- **HS tip II: Reacția CITOTOXICĂ**
- **HS tip III: Reacția mediată de COMPLEXE IMUNE**
- **HS tip IV: Reacția mediată CELULAR sau HS de tip întârziat**

Tabel 3. Tipurile și caracteristicile principale ale reacțiilor de hipersensibilitate.

| | <i>Denumire</i> | <i>Debut</i> | <i>Tipul de anticorp (Ac)</i> | <i>Celulele PRINCIPALE</i> | <i>Activarea sistemului COMPLEMENTULUI</i> |
|------------|--|--------------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| I | Reacția ANAFILACTICĂ | Imediat | IgE | Mastocite + <i>Eozinofile</i> | – |
| II | Reacția CITOTOXICĂ | Imediat | IgG, IgM | Macrofage + <i>Neutrofile</i> | Frecvent |
| III | Reacția mediată de COMPLEXE IMUNE | Imediat | IgG, IgM | Neutrofile + <i>Macrofage</i> | Da |
| IV | Reacția mediată CELULAR | Întârziat | – | Limfocite, Macrofage | – |

CARACTERISTICI generale:

- **Caracteristica generală a tuturor reacțiilor de HS** este că necesită *sensibilizarea* prealabilă a organismului în cadrul *RI primar* iar simptomatologia apare în cadrul *RI secundar*.

- Reacțiile de HS pot interveni (2, uneori chiar 3 tipuri) *simultan* sau *succesiv (în dinamică)* în cadrul patogenezei unei singure maladii.
- Primele **3 tipuri** aparțin **HS de tip imediat** care:
 - se declanșează în *minute-ore* de la re-expunerea la antigenul (Ag) sensibilizant
 - sunt mediate de *imunitatea umorală*
- Cel de-al **4-lea tip** este cunoscut sub numele de **HS de tip întârziat** care:
 - se declanșează în *ore-zile* de la re-expunerea la Ag sensibilizant
 - este mediat de *imunitatea celulară*

HS tip I – Reacția ANAFILACTICĂ

CARACTERISTICI generale:

- este **declanșată de** antigeni diverși numiți **alergeni**, capabili de a produce o varietate de manifestări: i) **localizate**, numite **reacții alergice** (frecvent, *la nivelul mucoaselor*) sau ii) **sistemice** (șocul anafilactic)
- este **mediată de anticorpi (Ac) din clasa IgE** sintetizați de către *plasmocite* în cadrul **RI umoral** care este amplificat de către limfocitele T helper tip 2 (**Th2**) via secreția de IL-4 și IL-13
- apare la persoane **atopice** = care prezintă **predispoziția ereditară pentru manifestări alergice** (dacă un părinte este atopic incidența este de 40%, dacă ambii sunt părinți atopici, incidența crește la 80%)
- **persoanele atopice** au: i) **nivel seric crescut de IgE**, ii) **hipereozinofilie** și iii) **teste cutanate pozitive** la numeroși alergeni

ETIOLOGIE:

- Reacțiile alergice sunt induse de **alergeni** introduși în organism pe următoarele **căi**:
 - **inhalatorie** – polen, praf de casă (ce conține acarieni), mușegai, produse animale (păr, pene, salivă, urină), tutun/fum de țigară, substanțe chimice (vapori toxici, spray-uri de cameră, bețișoare parfumate)
 - **digestivă** – ouă, lapte, alune/arahide, migdale, pește, crustacee și fructe de mare, piersici, căpșuni, conservanți alimentari, medicamente (antibiotice, analgezice)
 - **injectabilă** – înțepături de insecte, medicamente (antibiotice – penicilină, anestezice – xilină), vaccinuri, substanțe de contrast
 - **cutanată** – la locul injecțiilor (subcutanate/intradermice) sau la contactul cu produse vegetale (polen) sau animale (peri, salivă, urină), latex (mecanism dublu de HS tip I și IV)

PATOGENEZĂ:

HS tip I se dezvoltă în 2 etape:

1. Etapa de **SENSIBILIZARE**
2. Etapa de **DECLANȘARE A SIMPTOMATOLOGIEI** cu 2 faze: i) **precoce** și ii) **tardivă**

1. Etapa de SENSIBILIZARE

- are loc la **primul contact cu alergenul** care este:
 - recunoscut de către *limfocitul B* prin intermediul receptorilor specifici și/sau

- captat, prelucrat de către celulele prezentatoare de antigen (CPA) - macrofagele și celule dendritice de la nivelul ggl. limfatici - și prezentat *limfocitelor T naive*, care se vor diferenția în **limfocite Th2**
- limfocitele **Th2 amplifică RI umoral** prin eliberarea de **citokine** de tipul:
 - **IL-4 și IL-13** care determină **proliferarea clonei de limfocite B** specifice alergenului care a declanșat răspunsul imun (*selecția și expansiunea clonală*) și transformarea acestora în **plasmocite ce sintetizează anticorpi din clasa IgE**
 - **IL-5** care **stimulează maturarea și eliberarea eozinofilelor** în sânge (de la nivelul măduvei osoase hematogene) cu **hipereozinofilie**, precum și **atragera și activarea acestora la nivelul tisular**
- **IgE** sunt anticorpi **citotropi (citofili) care se fixează** pe receptorii pentru Fc ai IgE de pe suprafața **mastocitelor și bazofilelor** (ceea ce va crește durata de viață a IgE de la câteva zile la câteva luni). IgE se mai numesc și **reagine** (*reagieren*, lb. germ.).

2. Etapa de DECLANȘARE A SIMPTOMATOLOGIEI

- are loc la **al doilea contact (și la cele ulterioare)** cu alergenul
- HS locală are o **evoluție bifazică**: a) faza **precoce** și b) faza **tardivă**
- alergenul se leagă de IgE fixate pe membrana mastocitului iar reacția **antigen LIBER – anticorp FIXAT** induce **degranularea mastocitară și eliberarea mediatorilor reacției inflamatorii**:
 - **Mediatorii PRIMARI** - *preformați*:
 - **histamina**
 - **enzimele lizozomale**
 - **factorii chemotactici** pentru eozinofile (ECF) și neutrofile (NCF)
 - **Mediatorii SECUNDARI** - *nou-formați* din fosfolipidele membranare sub acțiunea fosfolipazei A2:
 - **derivații acidului arahidonic**: prostaglandine, leucotriene
 - **factorul de activare plachetară** (PAF, Platelet Activating Factor)

a) Faza PRECOCE a unei alergii se caracterizează prin:

- **debut rapid**: 5-30 minute de la *a doua expunere la alergen* și persistă câteva ore
- este consecința **eliberării mediatorilor primari** (degranulare mastocitară), un rol major fiind atribuit **histaminei** care prin acțiune pe receptorii H1, este responsabilă de:
 - vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare cu \Rightarrow *edem tisular / angioedem*
 - contracția musculaturii netede a căilor aeriene cu \Rightarrow *laringospasm, bronhospasm*
 - contracția musculaturii netede intestinale cu \Rightarrow *hipermotilitate intestinală*
 - hipersecreție de mucus
 - senzația de prurit
- **inflamație acută** cu infiltrat celular **moderat**, cu predominanța **mastocitelor și a PMN neutrofile/microfage**

b) Faza TARDIVĂ a alergiilor se caracterizează prin:

- **debut tardiv**: reparația simptomelor la 2 - 8 ore de la expunere și poate persista 1-2 zile, iar dacă expunerea la alergen este frecventă sau continuă, conduce la **inflamație cronică**

- este consecința **sintezei mediatorilor secundari**, un rol major fiind atribuit **derivaților acidului arahidonic** cu efect:
 - bronhoconstrictor: **leucotrienele C₄, D₄, E₄**
 - chemotactic: **leucotriena B₄**
- **inflamație acută** cu infiltrat celular **abundent**, cu predominanța **eozinofilelor, monocitelor/macrofagelor și limfocitelor**

FORME CLINICE de HS tip I:

În funcție de sediul desfășurării reacției antigen-anticorp (Ag-Ac), se descriu:

a) Forme LOCALE - reacție la nivel TISULAR:

- **Rinita alergică** – reacția Ag-Ac la nivelul mucoasei nazale conduce la hiperpermeabilizare vasculară, exudare la suprafața mucoasei și congestie locală, cu: *rinoree apoasă, strănut, senzația de nas înfundat*
- **Astm alergic sau extrinsec** – reacția Ag-Ac la nivelul mucoasei bronșice produce îngustarea bronhiilor prin triada: spasmul musculaturii bronșice, edemul mucoasei și hipersecreția de mucus vâscos, cu: *dispnee expiratorie, respirație șuierătoare denumită „wheezing”, tuse și expectorație*
- **Dermatita atopică (eczema)** – reacția Ag-Ac la nivel cutanat determină: *eritem, indurație, senzație de arsură și prurit local*
- **Gastro-enterita alergică** – reacția Ag-Ac la nivelul mucoasei gastro-intestinale determină: *crampe abdominale, vărsături, diaree*

b) Forme SISTEMICE - reacție la nivel INTRAVASCULAR:

- **Angioedem** – *edem subcutanat* (palpebral, la nivelul buzelor, obrazilor etc), *dispnee, colici intestinale*
- **Urticaria** – *eritem cutanat, prurit*
- **Șocul anafilactic** – vasodilatație intensă cu *colaps vascular și hipotensiune arterială* și risc de deces prin *edem glotic cu asfixie* - este o urgență medicală.

HS tip II – Reacția CITOTOXICĂ

CARACTERISTICI generale:

- este un **răspuns imun umoral exagerat** orientat față de **antigeni celulari/tisulari, endogeni sau exogeni fixați pe celule** (ex., medicamente fixate pe suprafața eritrocitelor și/sau trombocitelor)
- are specificitate de țesut/organ

PATOGENEZĂ:

- se caracterizează prin **formarea de anticorpi din clasa IgG sau IgM** orientați împotriva unor **antigeni de pe membrana celulelor țintă**
- reacția **anticorp LIBER – antigen FIXAT** va determina *distrugerea celulelor sau alterări funcționale* ale acestora prin **3 mecanisme**:

a) CITOLIZA mediată de ACTIVAREA COMPLEMENTULUI

- sistemul complementului este activat pe *calea clasică* (rapidă) de către complexe Ag-Ac din clasele IgG sau IgM

- scopul activării complementului este formarea **complexului de atac membranar C5b-C9**, complex care prin asamblarea pe suprafața membranele celulare formează **pori transmembranari** ce permit fluxul bidirecțional de ioni și micromolecule, intrarea apei și **citoliză osmotică**
- b) FAGOCITOZA celulelor care au fixat antigenul (celulele sensibilizate)**
- în urma reacției Ag – Ac din clasa IgG, celulele țintă sunt captate de către macrofagele splenice și hepatice (care au receptori pentru fragmentul Fc al IgG), procesul fiind favorizat de către opsonine - ex, C3b
- c) Alterarea FUNCȚIONALĂ a celulelor care poartă antigenul**
- fixarea anticorpilor pe receptori de suprafață - deveniți antigenici - ai celulelor țintă este mecanismul ce stă la baza unor boli autoimune, prin:
 - **stimularea funcției celulare** - ex, anticorpilor anti-receptorii pentru TSH *stimulează producția de hormoni tiroidieni* și induce *hipertiroidism* în **boala Basedow-Graves**
 - **blocarea funcției receptorilor** - ex, anticorpilor anti-receptorii pentru acetilcolină (ACh) blochează transmiterea excitației la nivelul plăcii motorii în **miastenia gravis**

FORME CLINICE de HS tip II:

1. Primele 2 mecanisme, ACTIVAREA COMPLEMENTULUI și FAGOCITOZA sunt implicate în patogeneza următoarelor afecțiuni:

- **Accidentele post-transfuzionale** (transfuzii incompatibile în sistemul AB0)
 - *anticorpilor din clasa IgM ai receptorului* (aglutininele alfa sau beta) *reacționează cu antigenii* (aglutinogenii A sau B) *de pe suprafața hematiilor donatorului* și produc hemoliză rapidă intravasculară prin activarea complementului
- **Purpura trombocitopenică idiopatică/imună (boala Werlhof)**
 - boală autoimună caracterizată prin prezența în plasmă de *auto-Ac din clasa IgG antitrombocitari* care activează complementul
 - trombocitele sensibilizate prin fixarea IgG și C3 (cu rol de opsonină) sunt fagocitate de către macrofagele splenice și hepatice cu trombocitopenie
- **Sindromul Goodpasture:** glomerulonefrită (GN) acută determinată de formarea de *auto-Ac din clasa IgG orientați împotriva unor Ag intrinseci din membrana bazală (MB) glomerulară*
 - activarea locală a sistemului complementului și a fagocitozei este responsabilă de distrucția enzimatică a MB glomerulare și eliberarea de noi Ag în circulație cu apariția unui cerc vicios de amplificare a formării de autoAc
 - auto-Ac formați pot reacționa încrucișat cu Ag similari structural din *MB alveolară* determinând **hemoragie pulmonară** (cu risc de *insuficiență respiratorie și deces prin asfixie* la unii pacienți cu GN)
- **Anemiile imunohemolitice**
 - constau în producția de *Ac antieritrocitari din clasa IgG* (în anemiile imunohemolitice cu Ac „la cald”) și *IgM* (în anemiile imunohemolitice cu Ac „la rece”) care reacționează cu Ag

din membrana eritrocitară \Rightarrow eritrocitele sensibilizate prin fixarea Ac sunt *fagocitate* de către *macrofagele splenice și hepatice* sau lizate via activarea complementului

– pot fi primare (idiopatice) sau secundare (leucemiilor, limfoamelor, LES)

▪ **Anemiile hemolitice induse medicamentos**

- fixarea penicilinei (rol de haptenă) pe membrana eritrocitelor determină inducerea sintezei de IgG împotriva complexului eritrocit-medicament
- eritrocitele sensibilizate prin fixarea IgG suferă citoliză mediată de activarea complementului și eritrofagocitoză splenică

▪ **Eritroblastoză fetală (boala hemolitică a nou-născutului)**

- apare în cazul incompatibilității Rh, cu **mama Rh (-) și fătul Rh (+)**
- la prima sarcină, în cursul nașterii, hematiiile fătului ce prezintă pe suprafață antigenul Rh intră în contact cu sistemul imun al mamei Rh (-) ceea ce va induce sensibilizarea organismului matern (răspuns imun *primar* cu sinteza de Ac anti-Rh din clasa IgM)
- la sarcinile ulterioare cu persistența incompatibilității, declanșarea răspunsului imun *secundar* la mamă este responsabil de *sinteza de Ac anti-Rh din clasa IgG care traversează placentă și trec în circulația fetală*, inducând liza hematiilor fetale. Fătul se naște cu *anemie hemolitică* și prezintă *riscul apariției icterului nuclear* dacă valorile bilirubinei indirecte depășesc 20 mg% (cu depozitarea acestui compus toxic la nivelul ganglionilor bazali și sechele nervoase variabile).

2. Cel de-al 3-lea mecanism - ALTERAREA FUNCȚIONALĂ a celulelor - se întâlnește în:

▪ **Boala Basedow-Graves**

- producerea de *autoAc* cu *efect stimulator* care acționează prin fixare pe receptorii pentru TSH de la nivelul glandei tiroide și determină **hipertiroidism**

▪ **Miastenia gravis**

- producerea de *autoAc împotriva receptorilor pentru acetilcolină* de la nivelul membranei postsinaptice a plăcii neuromotorii determină accese de **hipotonie și oboseală musculară severă**

▪ **Anemia pernicioasă Biermer**

- boală autoimună caracterizată prin *deficitul absorbției vitaminei B₁₂* datorită **lipsei factorului intrinsec** determinată de *sinteza de autoAc anti-celule parietale gastrice* (celulele parietale produc atât HCl cât și factor intrinsec) și *anti-factor intrinsec*
- atrofia mucoasei gastrice este mediată de HS tip IV responsabilă de infiltratul cronic cu limfocite T citotoxice în lamina propria a mucoasei gastrice

HS tip III – Reacția mediată de COMPLEXE IMUNE

CARACTERISTICI generale:

- **antigenii** ce intra in componența complexelor imune (CI) pot fi **externi și interni și sunt solubili**, fiind **liberi în ser**

- **anticorp**ii sunt din clasa **IgG și IgM** (mai rar IgA) se fixează pe Ag circulanți cu formarea de **complexe imune** care produc leziuni tisulare prin **depozitare difuză** (≠ HS tip II unde există specificitate de țesut)
- leziunile tisulare se produc ca urmare a **formării și depozitării complexelor imune (CI)**
- **sediul de elecție al depozitării complexelor imune** îl reprezintă **membranele bazale** din întreg organismul: *MB vasculară, glomerulară, sinovială*

ETIOLOGIE:

a) Antigeni EXTERNI (EXOGENI):

- *microbieni și virali*: → glomerulonefrita (GN) poststreptococică, GN din endocardita bacteriană și din boli infecțioase (febra tifoidă, sifilis, mononucleoză infecțioasă), GN și artrita din hepatita B
- *medicamente*, ex., chinina, chinidina, fenacetina sau hormoni → anemie și trombocitopenie prin mecanism imun
- *seruri antitoxice* (antitetanic, antidifteric) → boala serului

b) Antigeni INTERNI (ENDOGENI):

- antigeni *intrinseci* implicați în producerea bolilor autoimune: lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă și tiroidita autoimună
- antigeni *tumoral*i: GN ce pot complica cancerul de colon, bronhogen, renal

PATOGENEZĂ:

Etapele producerii leziunilor în cadrul HS de tip III constau în:

- Formarea și depozitarea CI** la nivelul țesuturilor din organism cu consecințe diferite:
 - CI *mici* sunt eliminate de către rinichi
 - CI *mari* sunt captate din circulație de către macrofagele tisulare
 - CI *intermediare* se depun la nivel tisular și produc leziuni
- Activarea complementului (C)** – are **rolul CENTRAL în patogeneza** prin eliberarea anafilatoxinelor (C3a și C5a) și a factorilor chemotactici (C5a) și opsonizare (C3b) ⇒ **nivel seric scăzut al complementului**
- Declanșarea unei reacții inflamatorii** cu **infiltrat celular bogat în neutrofile**
- Activarea neutrofilelor cu eliberarea enzimelor lizozomale la nivel tisular** care determină lezarea MB glomerulare, capilare și sinoviale cu: **glomerulonefrită, vasculită și artrită**
- Fixarea complexelor imune pe receptorii pentru Fc de pe membrana trombocitelor determină **declanșarea aderenței și agregării plachetare** cu **formarea locală de microtrombi** ce agravează leziunile prin **ischemia secundară obstrucției vaselor**.

Observație!

Heterogeneitatea complexelor imune a căror rată de formare și compoziție variază pe parcursul bolii, explică atât simptomatologia complexă cât și evoluția imprevizibilă cu perioade de exacerbări și remisiuni a bolilor mediate de HS tip III.

FORME CLINICE de HS tip III:

În funcție de sediul desfășurării reacției Ag-Ac, se descriu:

- a) **Forme SISTEMICE** – caracterizate prin prezența în circulație și depozitarea CI, cu afectarea unuia sau mai multe țesuturi sau organe - în:
- **Boala serului**
 - **Purpura anafilactoidă Schonlein-Henoch**
 - **Vasculitele induse medicamentos** – cel mai frecvent de antibiotice
 - **Glomerulonefrita poststreptococică**
 - **Bolile autoimune:** LES, artrita reumatoidă
- b) **Forme LOCALE** – caracterizate când formarea CI la locul de pătrundere al antigenului în condițiile expunerii cronice și stă la baza producerii:
- **Reacției Arthus** - HS tip III experimentală
 - **Alveolitei alergice extrinseci**

▪ **Boala serului:**

- este **forma tipică sistemică a HS de tip III**
- a fost descrisă inițial ca o complicație apărută după administrarea la om în scop terapeutic de **ser antitoxic de animal** (ex, ser antitetanic preparat pe cal) care a indus sinteza de **Ac** specifici orientați împotriva proteinei animale (Ig de cal fiind proteine străine, deci antigenice pentru om)
- la început excesul relativ de antigeni determină leziuni generalizate (vasculită, artrită, glomerulonefrită) care ating un maxim la cca. 10 - 14 zile, după care se reduc deoarece concentrația de anticorpi crește și rezultă complexe imune mari, care vor fi fagocitate rapid și eliminate din circulație
- actual, reacțiile de HS de tip boala serului stau la baza **vasculitelor** asociate:
 - i) **administrării repetate i.v. de Ag medicamentoși, mai ales antibiotice**
 - ii) **bolilor autoimune**

O formă particulară de boală a serului este **fenomenul Raynaud** caracterizat prin **formarea de complexe imune la nivelul capilarelor circulației periferice, care precipită la temperaturi scăzute** (crioglobuline) la extremități (degetele mâinilor, picioarelor, vârful nasului, urechilor) și determină simptome de tipul triplei reacții de culoare (paloare-cianoză-hiperemie) până la complicații de tipul gangrenei în formele severe.

▪ **Purpura anafilactoidă (Schonlein-Henoch):**

- este o **vasculită imună alergică**, respectiv o reacție inflamatorie acută la nivelul capilarelor și uneori, a țesutului mezangial glomerular, declanșată la 2-3 săptămâni după o infecție cu streptococ β -hemolitic la copii/tineri
- clinic apare o triada simptomatică caracteristică: *purpură cutanată simetrică, artrită* (artralgiile tranzitorii ale articulațiilor mari) și *hemoragii digestive* (hematemeză/melenă + colici abdominale)
- unele cazuri se pot complica cu o *glomerulonefrită acută* care poate duce la leziune renală acută

▪ Glomerulonefrita poststreptococică:

- apare în urma unei faringite streptococice și este determinată de depozitarea complexelor imune la nivelul membranei bazale glomerulare cu activarea locală a complementului și leziuni responsabile de proteinurie și hematurie.

▪ Reacția Arthus:

- este forma tipică *locală* a **HS de tip III** ce apare după:
 - i) injectarea antigenilor, ex., extractele utilizate în testarea intradermică
 - ii) ingestia antigenilor, ex., glutenul din cereale în enteropatia glutenică (celiachie)
 - iii) inhalarea antigenilor, ex. alveolita alergică extrinsecă

Observație!

Această formă *locală* a HS de tip III a fost descrisă de către Arthus la nivel experimental, după cum urmează:

- în *etapa I*: imunizarea animalelor de experiență (iepuri) prin administrarea intradermică repetată a dozelor *mici* de Ag a condus la creșterea titrului IgG circulante
- în *etapa a II-a*: administrarea ulterioară locală a unei doze *mari* de Ag a determinat activarea locală a complementului cu infiltrat inflamator bogat în neutrofile la locul injectării și declanșarea unei *vasculite necrozante* prin distrugerea MB vasculare.

▪ Alveolita alergică extrinsecă (pneumonia de hipersensibilizare):

- *cauze*: inhalarea de antigene organice ce determină inițial *inflamația acută hemoragică a alveolelor pulmonare* și în expunerea pe termen lung, *inflamația cronică granulomatoasă cu fibroză interstițială difuză*, în producerea cărora intervine un mecanism dublu, HS de tip III și IV
- *forme clinice*: **plămânul de fermier** (Ag din mucegaiul de fân - actinomicete termofile), **plămânul crescătorilor de păsări** (Ag din dejecțiile păsărilor, ex, porumbei)

HS tip IV – Hipersensibilitatea MEDIATĂ CELULAR

CARACTERISTICI generale:

- este reacția de HS de **tip întârziat** care:
 - se realizează cu participarea **următoarelor tipuri de celule efectoare**:
 - i) **limfocitele T citotoxice**, responsabile de *distrugerea celulelor țintă*
 - ii) **limfocitele Th1 și Th17** care **amplifică RI celular** prin secreția de citokine (limfokine)
 - iii) **macrofagele**, responsabile de *declanșarea reacției inflamatorii cronice* (prototip, granulomatoasă)
- **NU** implică anticorpi

PATOGENEZĂ:

HS tip IV se dezvoltă în **2 etape**: de *sensibilizare* și respectiv, de *declanșare a simptomatologiei*.

1. Etapa de SENSIBILIZARE:

- la primul contact, antigenul este recunoscut de către **limfocitele T citotoxice (LTc)**
- antigenul este captat, prelucrat de către CPA (macrofagele/celulele dendritice de la nivelul ganglionilor limfatici) și prezentat **limfocitelor T naive** care se vor diferenția în subpopulațiile de **limfocite Th1 și Th17**, secretante de **limfokine**

- absența simptomatologiei

2. Etapa DE DECLANȘARE A SIMPTOMATOLOGIEI:

- la al 2-lea contact, simptomatologia este declanșată la **24-72 ore** și poate dura până la 14 zile
- **limfocitele T citotoxice** sensibilizate vor **acționa direct asupra celulelor țintă prin eliberarea de proteine citotoxice ex., perforina**, similară structural și funcțional complexului de atac membranar al complementului (perforina, în urma inserției în membrana celulei țintă, determină formarea unor pori transmembranari care conduc la pierderea de electroliți, intrarea apei, umflarea și liza celulelor)
- **limfocitele Th1** sensibilizate vor amplifica leziunile prin secreția de:
 - **limfokine cu rol de activare a LTc: IL-2**
 - **limfokine cu efect chemotactic: IL-8**
 - **limfokine cu rol de activare a macrofagelor: IFN- γ , MIF** (Macrophage Inhibiting Factor), **MFF** (Macrophage Fusion Factor)

FORME CLINICE de HS tip IV:

a) Forme SISTEMICE

- Reacția de tip întârziat este implicată în producerea **leziunilor** din:
 - **infecțiile bacteriene cronice intracelulare**: tuberculoza, lepra și bruceloza
 - **infecțiile fungice**: histoplasmoza și blastomicoza
 - **infecțiile virale**: herpes, parotidita epidemică, hepatitele virale
 - **bolilor autoimune cu afectare multiorgan** (LES, artrita reumatoidă) **sau cu specificitate de organ** (diabetul zaharat tip I, tiroidita Hashimoto, anemia pernicioasă, hepatita cronică autoimună etc.)

b) Forme LOCALE

- **intradermoreacția (IDR) la tuberculină** este prototipul de **HS de tip IV locală** în care administrarea derivatului proteic purificat (PPD, „Purified Protein Derivative”) la un individ *sensibilizat anterior la b. Koch* determină apariția unei **papule indurate la 48-72 ore de la injectare** ca urmare a constituirii infiltratului celular inflamator cu **limfocite Th1 și macrofage**.
- **dermatita de contact** este cea mai frecventă formă de **HS tip IV** ce are loc la nivelul epidermului la **1-2 zile de la a doua expunere** la un antigen sensibilizant: ex, cosmetice, metale (! nichel), coloranți, substanțe chimice, uleiurile unor plante toxice ca feriga (“poison ivy”) sau o varietate de stejar. O formă particulară de dermatită de contact este cea indusă de **expunerea cronică la latexul din mănușile chirurgicale** (în cazul medicilor și asistentelor din sălile de operație) - în asociere cu HS tip I.
- **alveolita alergică extrinsecă** sau pneumonia de hipersensibilizare - în asociere cu HS tip III.

4. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR APARATULUI RESPIRATOR

ASTMUL

DEFINIȚIE: Astmul este o boală cronică frecventă, cu etiologie plurifactorială și caracterizată prin **triada**:

1. **INFLAMAȚIA CRONICĂ A CĂILOR RESPIRATORII**, în principal a celor **DISTALE** (bronhii mici și bronhiole cu diametrul ≤ 2 mm)
2. **OBSTRUCȚIE BRONȘICĂ INTERMITENTĂ**
3. **HIPERREACTIVITATE BRONȘICĂ**

Hiperreactivitatea bronșică (HRB) este **elementul patogenic central** al bolii, fiind definită drept *răspunsul bronhoconstrictor exagerat* la acțiunea unor *stimuli exogeni și endogeni* (care NU generează un răspuns patologic al căilor respiratorii la subiecții sănătoși).

CARACTERISTICI:

- **Clinice** – crize paroxistice manifestate prin **triada clinică**:
 - dispnee (expiratorie)
 - wheezing (respirație șuierătoare)
 - tuse și expectorație
- **Funcționale** – episoade de **OBSTRUCȚIE BRONȘICĂ acută, variabilă, difuză și REVERSIBILĂ cel puțin parțial** (spontan sau sub tratament pentru o lungă perioadă de timp), determinată de **triada patogenică**:
 - bronhospasm
 - edemul mucoasei bronșice
 - hipersecreția de mucus

CLASIFICARE:

a) Clasificarea **ETIOPATOGENICĂ**:

1. Astmul **EXTRINSEC (ALERGIC, ATOPIC)**

- **Caracteristici generale**:
 - este cea mai **frecventă** formă de astm, frecvent cu *debut în copilărie*
 - apare cu predilecție la **copiii și adulții tineri cu atopie**, definită ca predispoziția genetică de a dezvolta un răspuns imun exagerat mediat de IgE, care se prezintă cu:
 - istoric personal sau familial de alergii – *rinită alergică, dermatită atopică (eczema, urticaria), alergii digestive sau medicamentoase*
 - teste cutanate pozitive la alergeni
 - nivel seric crescut de **IgE** totale și specifice
 - număr crescut de **eoziinofile** la examenul sputei
 - criza de **astm** este declanșată de **factori „trigger” specifici** numiți **alergeni de inhalatie** și care sunt de **2 tipuri**:
 - *Alergeni de exterior* – responsabili de alergiile cu caracter **sezonier** la:
 - polenuri (Ambrosia, Artemisia) sau fungi de arbori

- *Alergeni de interior* – responsabile de alergiile cu caracter **peren**:
 - praf de casă, puf/pene ce conțin acarieni (*Dermatophagoides pteronyssinus*)
 - salivă, păr de animale (ex, pisică, câine)
 - gândaci de bucătărie
 - mucegaiuri
 - plante de apartament (ex, Ficus benjamina)
- răspuns **favorabil** la **corticoterapia inhalatorie**
- crizele de **astm scad în severitate** odată cu înaintarea în vârstă (prognostic bun)

▪ Patogeneză:

Astmul extrinsec/alergic este o formă clinică locală a **reacției de hipersensibilitate de tip I** care se desfășoară în **2 etape**:

① **La primul contact cu alergenul – contactul SENSIBILIZANT**, are loc declanșarea **RĂSPUNSULUI UMORAL** în cadrul căruia:

- celulele dendritice (prezentatoare de antigen) **de la nivelul căilor respiratorii** – captează **alergenul** și îl prezintă **limfocitelor Th₀** (naive) de la nivelul ganglionilor limfatici regionali, care se diferențiază în **subpopulația de limfocite LTh₂**
- **limfocitele Th₂** sunt responsabile de declanșarea răspunsului imun umoral – eliberează citokine specifice, considerate **marca imunologică a astmului alergic** și **ținta terapiilor biologice moderne** cu *anticorpi monoclonali anti-citokine*:
 - **IL-4 și IL-13** – stimulează **diferențierea unei clone de limfocite B** în **plasmocite** capabile să producă **anticorpi** din clasa **IgE** (reagine), specifice alergenului
 - **IL-5** – stimulează **maturarea / eliberarea în circulație a eozinofilelor** (din măduva osoasă hematogenă) și **migrarea / activarea eozinofilelor** la nivelul focarului inflamator
- **IgE** – sunt imunoglobuline **citofile** care se fixează pe receptori specifici, cu **afinitate mare**, aflați pe suprafața **bazofilelor și mastocitelor** de la nivelul căilor respiratorii.

Observație!

IgE au fost prima țintă a terapiilor biologice cu anticorpi monoclonali anti-IgE ce reduc cantitatea lor la nivel circulator și implicit, fixarea pe receptori, medicamentul fiind **omalizumab** (Xolair).

② **La contactele ulterioare cu același alergen – contactele DECLANȘANTE**, are loc declanșarea **INFLAMAȚIEI CĂILOR RESPIRATORII**:

a. Inflamația ACUTĂ a căilor respiratorii – în care reacția **antigen liber – anticorp fixat** pe suprafața **mastocitelor** induce **degranularea mastocitară** prin **mecanism IgE-dependent**, cu eliberarea **mediatorilor inflamației**: *preformați* (histamina, ECF, NCF) și *nou-formați* (metaboliții acidului arahidonic: prostaglandine - PGD₂, PGF₂, tromboxani - TxA₂ și mai ales, leucotriene - LTC₄, LTD₄, LTE₄)

Acești mediatori sunt responsabili de **reacția PRECOCE (răspunsul IMEDIAT)**, respectiv **criza de astm** caracterizată prin **triada patogenică**:

- *bronhospasm* - mediat în principal de către leucotrienele LT C, D, E
- *edemul mucoasei bronșice*
- *hipersecreția de mucus*

b. Inflamația CRONICĂ a căilor respiratorii – în care limfocitele Th₂, dar și **celulele epitelului respirator**, eliberează:

- **IL-5** – pentru **recrutarea** în continuare a **eozinofilelor** la nivelul căilor respiratorii
- **IL-33** – pentru **persistența activării mastocitelor** și a **eozinofilelor** la nivelul căilor respiratorii
- **Factori chemotactici** – pentru **recrutarea eozinofilelor** și a **fagocitelor (neutrofile și macrofage)** la nivelul căilor respiratorii

Aceste citokine sunt responsabile de **reacția TARDIVĂ** (răspunsul **ÎNTÂRZIAT**), caracterizată prin:

- declanșarea / întreținerea **inflamației cronice** de **tip eozinofilic** sau de **tip neutrofilic**
- agravarea progresivă a **HRB**

Observație!

Degranularea mastocitară este un proces prevenit de către medicamentele de tip **cromoglicat sodic** și **nedocromil sodic**, mai puțin indicate actual în perioadele intercritice în astm datorită eficienței mai reduse comparativ cu corticosteroizii inhalatori.

LTC₄, D₄ și E₄ sunt cisteinil leucotriene (LTCys) cu **rol central în patogeneza astmului** – prin triplul efect **bronhoconstrictor, de recrutare a eozinofilelor și de favorizare a inflamației cronice** via fixarea pe receptorii de tip LTCys₁ și LTCys₂. Antagoniștii receptorilor LTCys₁ pentru leucotriene aflați în uzul clinic sunt medicamentele denumite **montelukast** și **zafirlukast**.

2. Astmul INTRINSEC (IDIOSINCRAZIC, NON-ALERGIC, NON-ATOPIC)

▪ **Caracteristici generale:**

- apare cu predilecție la **adulți, fără semne de atopie**
- debut frecvent **la câteva zile după o infecție virală a tractului respirator**, cu dispnee, wheezing, tuse și rinoree/expectoratie, care pot persista zile sau luni
- criza de **astm** este declanșată de **factori „trigger” nespecifici** (non-alergici) (Tab.4.)
- prezența de **neutrofile, eozinofile** sau a **unui număr redus de celule inflamatorii (astm paucicelular)** la examenul sputei
- răspuns **mai redus la corticoterapia inhalatorie**
- crizele de **astm** pot crește în severitate și evolua spre obstrucție bronșică ireversibilă și leziuni de **bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)** (prognostic rezervat)

▪ **Patogeneza:**

- a. Reacția PRECOCE (răspunsul IMEDIAT)** – reacție de *degranulare mastocitară* prin **mecanism IgE-independent**, posibil prin acțiunea **IL-33**, citokină (de tip alarmină), eliberată de **celulele epitelului respirator lezate/distruse** sub acțiunea factorilor „trigger” nespecifici (agenți infecțioși sau iritativi)
- b. Reacția TARDIVĂ (răspunsul ÎNTÂRZIAT)** – reacție *inflamatorie cronică* (eozinofilică sau neutrofilică) a căilor respiratorii și agravarea HRB, sub acțiunea **leucotrienelor** eliberate în principal de către eozinofile.

Tabel 4. Factorii declanșatori nespecifici ai crizei de **astm intrinsec**.

| Categorie | Particularități |
|--|--|
| 1. Infecții VIRALE <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>La copii:</i> virusul sincițial respirator, virusul paragripal ▪ <i>La adulți:</i> rinovirusuri, virusul gripal | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunt responsabile de inducerea formei clinice de astm tusiv, manifestat preponderent prin tuse chinuitoare, neproductivă, predominant nocturnă, dar și de exacerbarea astmului bronșic alergic. |
| 2. Iritanți de INHALAȚIE <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Factori profesionali:</i> săruri metalice (platină, crom, nichel), pulberi organice, detergenți, lacuri, vopsele ▪ <i>Fumul de țigară, poluanți atmosferici:</i> NO₂, O₃, SO₂ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunt responsabili de inducerea formei clinice de astm profesional, caracterizat prin ameliorarea simptomelor în zilele nelucrătoare și agravarea la locul de muncă (apar la sfârșitul programului de lucru și se pot intensifica după părăsirea mediului). ▪ Contribuie la declanșarea crizelor de astm prin stimularea directă sau reflexă a căilor respiratorii. |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Refluxul gastro-esofagian</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Este responsabil pentru forma clinică de astm nocturn. |
| 3. Efortul fizic intens în AER RECE | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Este responsabil pentru forma clinică de astm indus de efort – pierderea semnificativă de căldură și apă la nivelul căilor respiratorii, în timpul efortului (pentru încălzirea aerului rece inspirat) determină <i>hiperemia și congestia peretelui bronșic responsabile de obstrucția bronșică post-efort</i>. |
| 4. Stresul PSIHIC | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Este responsabil de creșterea reactivității căilor respiratorii pentru alți factori „trigger” bronhoconstrictori. |
| 5. Stimuli FARMACOLOGICI <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Aspirina și alte anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS)</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrarea de aspirină/AINS determină inhibiția ciclooxygenazei (COX); aceasta va favoriza metabolizarea acidului arahidonic pe calea lipooxygenazei și producția de leucotriene cu efect bronhoconstrictor. Astmul indus de aspirină debutează cu simptomatologie de tip <i>congestie nazală</i> și se poate asocia cu <i>polipoza nazală</i> în cadrul triadei Widal-Samter (<i>astm, sensibilitate la aspirină și polipoză nazală</i>). La aceasta s-a adăugat în ultimii ani și <i>sinuzita hiperplazică</i>, condiția fiind cunoscută actual sub denumirea de boală respiratorie exacerbată de AINS. |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>β-blocantele</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunt responsabile de inhibiția tonusului simpatic (cu efect bronhodilatator). Ex. clasic: propranolol. |
| 6. Obezitatea | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Are un efect direct asupra mecanicii pulmonare și un efect indirect, prin întreținerea inflamației |

| | |
|-------------------|--|
| | cronice sistemice de grad redus (status pro-inflamator sistemic). |
| 7. Sarcina | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pe parcursul sarcinii, boala se poate ameliora la 1/3 din cazuri (în cazul formelor ușoare), se poate agrava la 1/3 din cazuri sau rămâne neschimbat la restul de 1/3 din cazuri. |

Observație!

Relevanța practică a clasificării etiopatogenice - în astm alergic și non-alergic – a fost pusă în ultimele decenii sub semnul întrebării deoarece:

- a fost demonstrată existența unui nivel seric crescut de IgE totale la pacienți care au fost încadrați cu astm intrinsec (pe baza testelor cutanate negative, a absenței istoricului de atopie și a lipsei unui nivel crescut de IgE specifice) fără ca semnificația acestei creșteri să fie însă elucidată
- la pacienții cu astm intrinsec și IgE total crescut administrarea de omalizumab - anticorp monoclonal anti-IgE a fost urmată de ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea calității vieții pe termen lung.

b) Clasificarea FIZIOPATOLOGICĂ actuală – atât a *astmului alergic* cât și a celui *non-alergic*, ia în considerare **tipul inflamației cronice**, fiind descrise **2 ENDOTIPURI majore de astm**:

1. Astm tip „T2-high” – caracterizat prin **inflamație cronică eozinofilică** sau așa-numita **inflamație de tip 2** a căilor respiratorii:

- mediată de subpopulația de **LTh2** și secreție crescută de **IL-5, IL-4 și IL-13** (citokine de tip 2)
- însoțită de **eozinofilie** și prezența unui **număr crescut de eozinofile în spută**
- cu **răspuns bun la corticoterapia inhalatorie**
- **CU indicație** pentru **terapii biologice în formele severe/corticorezistente ale bolii**

Observație!

Terapiile biologice ale **astmului eozinofilic sever (cu multiple exacerbări) sau refractar** cuprind **anticorpi monoclonali anti-IL-5: mepolizumab (Nucala), reslizumab (Cinquaero) și anti-receptor de IL-5, benralizumab (Fasenra), anti-receptor de IL-4 și IL-13, dupilumab (Dupixent) și respectiv, anti-TSLP (Tymic Stromal Lymphopoietin, citokină de tip alarmină eliberată de către celulele epitelului respirator și al cărei nivel seric crescut s-a corelat cu severitatea obstrucției bronșice și corticorezistența în toate formele de astm), tezepelumab**. Noi terapii anti-citokinice (ex, anti-IL-33 – *itepekimab* și anti-receptorul ST2 al IL-33 – *astegolimab*) sunt în curs de evaluare.

2. Astm tip „T2-low” – caracterizat prin **inflamație cronică neutrofilică** sau așa-numita **inflamație de tip 1** a căilor respiratorii:

- mediată de către subpopulațiile de **LTh1 și LTh17** și secreție crescută de: **IL-1, IFN- γ , TNF- α și respectiv, IL-17**
- însoțită de **neutrofilie** și prezența unui **număr crescut de neutrofile în spută** sau a unui **număr redus de celule inflamatorii, în subtipul paucigranulocitar**
- cu **răspuns scăzut la corticoterapia inhalatorie**
- **FĂRĂ indicație** pentru **terapiile biologice anti-IL-5, IL-4 și IL-13** în formele severe/corticorezistente ale bolii

Observație!

Formele severe din cadrul acestui endotip au o patogeneză incomplet elucidată. Cel mai recent anticorp monoclonal, anti-TSLP – tezepelumab, a fost dovedit eficient în cazul acestora. Anticorpii monoclonali orientați împotriva IL-33 pot fi, de asemenea, o opțiune terapeutică la acești pacienți.

c) Clasificarea FENOTIPICĂ – conform Ghidului GINA (**G**lobal **I**nitiative for **A**sthma, 2022)

1. **Astmul ALERGIC** – fenotipul cu debut **în copilărie** (cu eozinofile crescute în spută și răspuns bun la corticoterapie)
2. **Astmul NON-ALERGIC** – fenotipul întâlnit **la adulți** (cu neutrofile, eozinofile sau paucigranulocitar și răspuns limitat la corticoterapie)
3. **Astmul ADULTULUI cu DEBUT TARDIV** – fenotipul cu debut **peste 50 de ani**, frecvent la **femei** (este non-alergic și răspunsul la corticoterapie este redus - necesită doze mari sau devine corticorezistent)
4. **Astmul cu LIMITAREA PERSISTENTĂ a FLUXULUI DE AER** – fenotipul întâlnit la pacienții cu **astm vechi** (la care s-a instalat remodelarea căilor respiratorii, cu obstrucție bronșică fixă)
5. **Astmul asociat cu OBEZITATE** – fenotipul întâlnit la unii pacienți **obezi** (cu inflamație redusă de tip eozinofilic a căilor respiratorii)

ROLUL CELULELOR INFLAMATORII ÎN PATOGENEZA GENERALĂ A ASTMULUI:

▪ **Caracteristici:**

- existența unor interacțiuni complexe între: **celulele inflamatorii** (mastocite, eozinofile, LTh₂, neutrofile și macrofage), **celulele epiteliale** și **celulele musculare netede** de la **nivelul căilor respiratorii**
- elementul patogen central în astm este **activarea/degranularea mastocitelor de la nivelul căilor respiratorii**, declanșată clasic prin *două mecanisme*:
 - *IgE-dependent* în astmul extrinsec
 - *IgE-independent* în astmul intrinsec
- activarea/degranularea mastocitelor are **2 consecințe patologice** (Tab.5):
 - *reacția precoce* sau răspunsul imediat
 - *reacția tardivă* sau răspunsul întârziat

Tabelul 5. Consecințele degranulării mastocitare.

| Caracteristici | Reacția PRECOCE (răspunsul imediat) | Reacția TARDIVĂ (răspunsul întârziat) |
|---------------------------|---|---|
| Evoluție TEMPORALĂ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Debut:</i> minute ▪ <i>Maximă:</i> 10-20 minute ▪ <i>Remisiune:</i> 30-90 minute | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Debut:</i> 6-9 ore ▪ <i>Maximă:</i> 12-24 ore ▪ <i>Remisiune:</i> zile/săptămâni → luni/ani |
| Manifestare MAJORĂ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Inflamația bronșică acută</i> = <i>criza de astm</i>, cu: <ul style="list-style-type: none"> – bronhospasm – edemul mucoasei bronșice – hipersecreția de mucus | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Inflamația bronșică cronică</i>, cu: <ul style="list-style-type: none"> – lezarea epiteliului bronșic – infiltrarea/îngroșarea mucoasei bronșice – fibroza submucoasei – hipertrofia musculaturii netede – hipertrofia glandelor mucoase |

| | | |
|-------------------------|--|---|
| | vâscos și aderent | |
| Celule IMPLICATE | ▪ Mastocite | ▪ Eozinofile , limfocitele Th2, neutrofilele și macrofagele, celulele epitelului respirator |
| Consecință | ▪ <i>Obstrucție bronșică</i> REVERSIBILĂ | ▪ Hiperreactivitatea bronșică (HRB) prin prelungirea și amplificarea reacției imediate cu <i>obstrucție bronșică</i> AGRAVATĂ ▪ Remodelarea căilor respiratorii cu <i>obstrucție bronșică</i> PERSISTENTĂ |

□ Rolul **MASTOCITELOR**

- Sunt **celulele principale ale REACȚIEI ACUTE** și contribuie la **inițierea REACȚIEI TARDIVE**

- Mediatorii eliberați pot fi grupați în **3 categorii**:

① **Mediatori cu efect BRONHOCONSTRICTOR** – induc *criza de astm bronșic* în cadrul **reacției precoce** (răspunsul imediat)

- **histamina** – prin acțiune pe **receptorii H1** [efect inhibat de antihistaminicele AH1, ex. loratadina (Claritine), desloratadina (Aerius), fexofenadina (Allegra, Telfast), levocetirizina (Xyzal)]

- **leucotrienele** – cu puternic efect bronhoconstrictor, de **100 - 1000 de ori mai mare** comparativ cu histamina (efect inhibat de către antagoniștii receptorilor de leucotriene, ex., montelukast - Singulair)

② **Mediatori cu efect CHEMOTACTIC** – determină *formarea infiltratului celular și inflamația cronică* în cadrul **reacției tardive** (răspunsul întârziat):

- pentru eozinofile: ECF, IL-5
- pentru neutrofile: NCF, LTB₄

③ **Mediatori cu rol în REMODELAREA CĂILOR RESPIRATORII** – TNF-α care are următoarele efecte:

- stimularea activării și proliferării *fibroblaștilor* cu depunere de *matrice extracelulară*
- hiperplazia *celulelor mucoase* de la nivelul *căilor respiratorii*

□ Rolul **EOZINOFIILELOR**

- Sunt **celulele principale ale REACȚIEI TARDIVE**, sunt responsabile de **întreținerea HRB și obstrucția bronșică AGRAVATĂ**, prin eliberarea de:

① **Mediatori preformați cu efect citotoxic** pentru **celulele epitelului respirator** responsabili de **întreținerea HRB**:

- *proteina bazică majoră* (Major Basic Protein, MBP)
- *proteina cationică eozinofilică* (Eosinophil Cationic Protein, ECP)
- *peroxidaza eozinofilică* (Eosinophil Peroxidase, EPX)
- *neurotoxina derivată din eozinofile* (Eosinophil-Derived Neurotoxin, EDN)

② **Factori de creștere - TGF-α și TGF-β** (Transforming Growth Factors) responsabili de **obstrucția bronșică agravată prin hiperplazia și hipertrofia celulelor musculare netede și a glandelor mucoase**

Lezarea (denudarea) epitelului bronșic **declanșează și întreține inflamația cronică NEUROGENĂ** printr-un **REFLEX DE AXON** mediat de **fibrele amielinice de tip C** din pereții căilor respiratorii:

- fibrele C eliberează **substanța P (SP)** care:
 - declanșează *bronhospasmul* prin degranulare mastocitară (mediat de eliberarea de histamină)
 - întreține *inflamația locală* printr-un efect vasodilatator (mediat de eliberarea de bradikinină)
- celulele epiteliale descuamate în lumenul bronșic sunt eliminate în **sputa** pacienților cu astm bronșic sub forma **corpilor Creola**

□ Rolul LIMFOCITELOR T helper

- Sunt celulele responsabile de **dezvoltarea r. de HS tip I** în patogeneza astmului **extrinsec** prin **subpopulația Th₂** și contribuie la patogeneza astmului **intrinsec** prin **subpopulațiile Th₁ și Th17**

① Subpopulația Th₂:

- se diferențiază ca răspuns la *alergeni și paraziți*
- secretă *IL-4 și IL-13* responsabile de diferențierea *limfocitelor B* în PLASMOCITE secretante de *IgE*
- secretă *IL-5* responsabilă de recrutarea și activarea EOZINOFILIELOR ⇒ **inflamația cronică eozinofilică (de tip 2)**

② Subpopulația Th₁:

- se diferențiază ca răspuns la *virusuri și bacterii*
- secretă *TNF-α* responsabil de activarea NEUTROFILELOR și proliferarea FIBROBLAȘTILOR
- secretă *IFN-γ* responsabil de activarea MACROFAGELOR

③ Subpopulația Th17:

- se diferențiază ca răspuns la *bacterii și fungi*
- secretă *IL-17* responsabilă de recrutarea și activarea NEUTROFILELOR ⇒ **inflamația cronică neutrofilică (de tip 1)**

□ Rolul MACROFAGELOR

- Sunt **celulele principale ale INFLAMAȚIEI CRONICE**, responsabile de **obstrucția bronșică PERSISTENTĂ / FIXĂ și REMODELAREA** căilor respiratorii prin secreția de **factori de creștere**:
 - TGF-α și TGF-β – mediază **remodelarea bronșică**
 - Fibroblast Growth Factor (FGF) – determină proliferarea/activarea fibroblaștilor cu depunere de colagen și **fibroză subepitelială**

MODIFICĂRILE FUNCȚIONALE în astm:

1) Sindromul OBSTRUCTIV BRONȘIC

- **Definiție** – este expresia funcțională a **creșterii rezistenței la fluxul de aer la nivelul căilor respiratorii**

- **Mecanisme PATOGENICE:**

- bronhospasm pe fond de HRB
- hipersecreția de mucus vâscos și aderent cu formarea de dopuri intraluminale
- edemul mucoasei bronșice
- remodelarea peretelui bronșic

- **Caracteristicile SINDROMULUI OBSTRUCTIV BRONȘIC:**

- **în timpul crizei de astm** – obstrucția bronșică este reversibilă spontan sau după bronhodilatatoare (VEMS crește cu cel puțin 12% după administrare de β_2 -agoniști adrenergici cu acțiune de scurtă durată)
- **între crizele de astm** – obstrucția bronșică este absentă sau declanșată de bronhoconstrictoare (VEMS scade cu 20% la concentrații < 16 mg/dL de metacolină)
- **în astmul persistent** – variabilitatea zilnică este crescută (PEFR $\geq 20\%$)

- **Manifestări CLINICE:**

- ① **În formele UȘOARE / MODERATE ale crizei de astm:**

- bradipnee expiratorie (cu prelungirea expirului)
- tuse și wheezing moderate
- disfuncție ventilatorie obstructivă (spirometrie): **IPB scăzut, VEMS scăzut, CV normală**

- ② **În formele SEVERE ale crizei de astm:**

- tahipnee (cu utilizarea mușchilor accesorii pentru creșterea travaliului ventilator)
- tuse inefficientă
- wheezing intens
- disfuncție ventilatorie obstructivă cu „aer captiv” (pletismografie corporală): **VR crescut, CV scăzută, CPT normală/ușor crescut**

2) Alterarea DISTRIBUȚIEI VENTILAȚIEI ȘI PERFUZIEI (raportul V_A/Q)

- **Caracteristici:**

- distribuția **difuză și neomogenă** a obstrucției bronșice este responsabilă de **coexistența teritoriilor hipoventilate** cu cele **normo-/hiperventilate compensator**
- creșterea **travaliului ventilator** (utilizarea mușchilor respiratorii accesorii) determină creșterea **amplitudinii inspirației cu hiperinflație pulmonară**
 - în crizele severe de astm – hiperinflația pulmonară din timpul inspirației interferează cu umplerea ventriculului stâng, determinând apariția **pulsului paradoxal** (Kussmaul) sau a **tahicardiei ≥ 110 b/min.**

Observație!

Pulsul paradoxal este definit prin **scăderea TA sistolice** (scăderea umplerii ventriculare și a volumului sistolic) **cu peste 10 mmHg în timpul inspirației** (normal, în inspir TA sistolică scade cu 6-10 mmHg) și **creșterea TA sistolice în timpul expirației** (creșterea umplerii ventriculare și a volumului sistolic).

3) Alterarea SCHIMBURILOR GAZOASE PULMONARE

- **Caracteristici** – coexistența zonelor *hipoventilate* cu cele *normo-/hiperventilate* alterează schimburile gazoase pulmonare și conduce la instalarea **insuficienței respiratorii (IR):**

- ① **În criza UȘOARĂ/MODERATĂ** – obstrucția NU afectează *toate* teritoriile pulmonare. Dacă în criza ușoară gazele sanguine sunt în limite normale, în criza moderată se instalează **IR parțială** caracterizată prin:
- scăderea PaO₂ (hipoxemie) responsabilă de *hiperventilație și vasoconstricție pulmonară reflexe*
 - scăderea PaCO₂ (hipocapnie) datorită *hiperventilației alveolare reflexe*, cu *alcaloză respiratorie*
- ② **În criza SEVERĂ** – obstrucția afectează **TOATE** teritoriile pulmonare, ceea ce determină **IR globală** caracterizată prin:
- scăderea PaO₂ (hipoxemie) cu *cianoză* (creșterea concentrației de Hb redusă)
 - creșterea PaCO₂ (hipercapnie) datorită *hipoventilației alveolare globale*, cu *acidoză respiratorie*

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ (BPOC)

DEFINIȚIE: Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală cronică cu etiologie plurifactorială determinată de expunerea la noxe iritative, în principal **FUMAT** și caracterizată prin **triada**:

1. **INFLAMAȚIA CRONICĂ A CĂILOR RESPIRATORII, dar și a ȚESUTULUI ELASTIC și ALVEOLAR**
2. **Asocierea în grade variabile a leziunilor de EMFIZEM PULMONAR (obstrucție extrinsecă) și BRONȘITĂ CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (obstrucție intrinsecă)**
3. **Obstrucție bronșică CRONICĂ, PROGRESIVĂ, DIFUZĂ, CU REVERSIBILITATE MINIMĂ.**

ETIOLOGIE:

1. Factori **EXTERNI**

- a) **Fumatul (tabagismul) cronic** – reprezintă **cel mai important factor de risc pentru BPOC**, fiind responsabil de cca. 90% din cazuri (minimum 20 pachete/an, timp de 10-15 ani).

Observație!

La fumători se înregistrează o rată de scădere a VEMS de cca. 50-60 ml/an (unii atingând chiar valori de 90-100 ml/an) în timp ce normal, VEMS scade cu 15-30 ml/an.

- b) **Poluanții atmosferici în mediile industriale poluante** (agradează efectele fumatului):

- industria siderurgică (în turnătorii)
- industria extractivă (cărbuni, metale)
- industria chimică (SO₂, NO₂, clor, amoniac)
- industria textilă (vopsitorii ce utilizează solvenți volatili)
- industria cauciucului (producție de anvelope)

c) **Infecțiile respiratorii RECURENTE**

2. Factori INDIVIDUALI

a) Deficitul genetic de alfa-1-antitripsină (AAT)

- Este **principala antiprotează** cu efect inhibitor al **enzimelor lizozomale** (tripsina, chimotripsina, elastaza, colagenaza etc.) **eliberate** de către **celulele fagocitare** (micro-/macrofage) **la nivel pulmonar**, ca răspuns la agresiunea indusă de **agenții infecțioși** și/sau de către **poluanții atmosferici**
- Deficitul determină scăderea sintezei hepatice a AAT (sub 10% din normal, în defectul homozigot), responsabilă de:
 - alterarea mecanismului de protecție a țesutului pulmonar față de acțiunea proteazelor lizozomale
 - accelerarea leziunilor de tip emfizematos prin distrugerea fibrelor elastice pulmonare
 - scăderea rapidă a VEMS (cu 100-150 ml/an)

b) BPOC – poate fi o formă de manifestare a astmului sever cu obstrucție bronșică persistentă (și dispnee permanentă).

PATOGENEZĂ:

a) Inflamația **CRONICĂ PULMONARĂ** – este declanșată de expunerea cronică la componentele fumului de țigară (peste 4000 de substanțe volatile) și a altor noxe inhalatorii și este responsabilă de:

- **Leziuni ale parenchimului pulmonar de tip emfizem pulmonar** care reflectă *dezechilibrul proteaze-antiproteaze*, în principal AAT (dar și alfa-2-macroglobulina și beta-1-anticolagenaza)
- **Leziuni ale pereților bronșici de tip bronșită cronică obstructivă** care reflectă *dezechilibrul factori prooxidanți-antioxidanți* (exces de agenți pro-oxidanți în fumul de țigară și generați la nivelul fagocitelor)

b) Remodelarea **BRONHO-PULMONARĂ** – este declanșată de **procesele reparatorii** induse de inflamația cronică pulmonară, responsabile de *remanierea matricei extracelulare* caracterizată prin liza fibrelor de elastină și depunerea de colagen:

- *inflamația cronică și fibroza pereților bronșici*, împreună cu *hipertrofia glandelor mucoase și hipersecreția de mucus* determină **creșterea rezistenței la flux în căile respiratorii (obstrucție bronșică intrinsecă)**, tulburări de distribuție ale V_A și ale raportului $V_A/Q \Rightarrow$ **disfuncție ventilatorie obstructivă**
- *pierderea de fibre elastice pulmonare*, cu **scăderea reculului elastic pulmonar**, determină **colapsul bronșiolear distal cu obstrucție dinamică extrinsecă în expirația forțată și hiperinflație pulmonară \Rightarrow CPT crescută**
- *pierderea de țesut alveolar* determină **scăderea suprafeței de schimb alveolo-capilar și alterarea transferului gazos \Rightarrow DL_{CO} scăzută**

FORME CLINICE de BPCO:

I. Emfizemul PULMONAR – BPOC de tip A

- **Definiție** – dilatarea **anormală, permanentă** a căilor respiratorii situate **distal față de bronhiola terminală**, asociată cu **distrucția pereților alveolari**.

- **Mecanism PATOGENIC – obstrucție EXTRINSECĂ** a căilor respiratorii distale prin **scăderea reculului elastic pulmonar** determinată de *pierderea de țesut elastic și țesut alveolar* și având drept consecință *coborârea sau deplasarea distală a punctului de presiuni egale (PPE)*, cu tendința de colabare dinamică a *bronhiolelor* în timpul expirului și *hiperinflație pulmonară*.

- **Clasificare:**

a) După ETIOLOGIE:

① **Emfizem PRIMAR**

- **Cauză – deficitul genetic de AAT** (hetero- sau homozigot)
- **Consecințe:**
 - pierderea **precoce** de țesut elastic și alveolar sub acțiunea proteazelor lizozomale (inhibate normal de AAT)
 - debutul **bolii < 40 ani, independent de fumat**

② **Emfizem SECUNDAR**

- **Cauze:**
 - **fumatul** – componentele fumului de țigară **scad** activitatea AAT prin *dublu mecanism: (i) direct, inhibarea activității AAT și (ii) indirect, stimularea formării infiltratului celular inflamator cronic* (sursă de proteaze lizozomale)
 - poluarea atmosferică
 - infecțiile respiratorii repetate
- **Consecințe:**
 - pierderea **tardivă** de țesut elastic și alveolar sub acțiunea proteazelor lizozomale
 - debut tardiv **> 50 de ani, la fumători**

b) După LOCALIZARE:

① **Emfizem CENTROACINAR**

- este cea mai frecventă formă la **fumători**
- afectează predominant **LOBII SUPERIORI**
- leziunile afectează **DOAR bronhiolele respiratorii** în timp ce *alveolele pulmonare rămân intacte*

② **Emfizem PANACINAR**

- este forma întâlnită la **vârstnici** și la cei cu **deficit de α_1 -AT**
- afectează predominant **LOBII INFERIORI**
- leziunile afectează **întreg acinul pulmonar** – *bronhiolele respiratorii, ductele alveolare și alveolele* cu apariția **bulelor de emfizem**

Observație!

La fumători există frecvent o **asociere** de emfizem *centroacinar* în lobii *superiori* și emfizem *panacinar* în lobii *inferiori*.

II. Bronșita CRONICĂ – BPOC de tip B

- **Definiție** – inflamație cronică a căilor respiratorii **distale și proximale**, caracterizată prin **tuse cronică productivă** timp de **3 luni/an**, **minimum 2 ani consecutiv**, în prezența **disfuncției ventilatorii obstructive**
- **Mecanism PATOGENIC** – obstrucție bronșică **INTRINSECĂ**, cu **creșterea rezistenței la flux în căile respiratorii** prin:
 - ① **Leziuni de BRONȘITĂ CRONICĂ obstructivă** prin:
 - hipertrofia/hiperplazia glandelor mucoase
 - hipersecreție și dopuri de mucus vâscos
 - edem inflamator și îngroșarea mucoasei
 - ② **Fibroză PERIBRONȘIOLARĂ**
 - ③ **Bronhospasm CRONIC**
 - *intermitent* – în bronșita cronică *astmatiformă*
 - *persistent/parțial reversibil/irreversibil* – în BPOC (cu reversibilitate minimă)

MODIFICĂRILE FUNCȚIONALE ÎN BPOC:

a) Sindromul OBSTRUCTIV BRONȘIC

- **Definiție** – este expresia funcțională a *scăderii reculului elastic pulmonar și a creșterii rezistenței la flux la nivelul căilor respiratorii*
- **Mecanisme PATOGENICE** – asocierea, în grade variabile, a leziunilor de **emfizem pulmonar**, cu scăderea reculului elastic pulmonar (obstrucție extrinsecă) și a leziunilor de **bronșită cronică obstructivă**, cu creșterea rezistenței la flux în căile respiratorii (obstrucție intrinsecă)
- **Caracteristici:**
 - absența HRB (*teste bronhoconstrictoare negative*)
 - obstrucție parțial reversibilă/irreversibilă (*teste bronhodilatatoare negative*)
 - variabilitatea zilnică este scăzută ($PEFR < 20\%$)
- **Manifestări:**
 - disfuncție ventilatorie **obstructivă** (spirometrie forțată): **IPB scăzut, VEMS scăzut, CV normal**
 - disfuncție ventilatorie obstructivă cu „**hiperinflație pulmonară**” (pletismografie corporală): **VR mult crescut, CV normală/scăzută, CPT mult crescută**

b) Alterarea DISTRIBUȚIEI VENTILAȚIEI și PERFUZIEI (raportul V_A/Q)

- **În emfizemul pulmonar:**
 - scăderea *neuniformă* a schimbului de O_2 (scăderea **ventilației alveolare** prin obstrucție **extrinsecă**) și a schimbului de CO_2 (reducerea **perfuziei pulmonare** prin reducerea nr. de capilare perialveolare) se traduce printr-o creștere *inițială* a $PaCO_2$ (hipercapnie) care poate fi **compensată** prin *hiperventilație reflexă*
 - creșterea travaliului ventilator menține în limite normale presiunile gazelor sanguine
 - modificările presiunilor gazelor sanguine caracteristice insuficienței respiratorii apar **tardiv** în evoluția bolii
- **În bronșita cronică:**

- scăderea *în principal* a schimbului de O_2 (scăderea **ventilației alveolare** prin obstrucție **intrinsecă**) se traduce printr-o scăderea *inițială* a PaO_2 (hipoxemie) **care NU poate fi compensată prin hiperventilație reflexă**
- hipoventilația severă cronică determină modificarea **precoce** a presiunilor parțiale ale gazelor sanguine cu:
 - hipoxemie și normocapnie/hipocapnie – în **insuficiența respiratorie parțială**
 - hipoxemie și hipercapnie – în **insuficiența respiratorie globală**

c) Alterarea SCHIMBURILOR GAZOASE PULMONARE

- **Caracteristică** – **reducerea suprafeței de schimb alveolo-capilar** (distrucția septurilor alveolare) din **emfizem**, contribuie la patogeneza **insuficienței respiratorii**

d) Alterarea CIRCULAȚIEI PULMONARE

▪ Mecanisme PATOGENICE:

- **arterioloconstricția** – determinată de:
 - disfuncția endotelială precoce la nivelul circulației pulmonare (dezechilibrul oxid nitric NO scăzut / endotelină ET-1 crescută)
 - hipoxia secundară alterării schimburilor gazoase
- **creșterea vâscozității sângelui** – prin **policitemie secundară hipoxiei cronice** (stimulează eliberarea de eritropoietină și activarea eritropoiezei)

▪ Consecințe HEMODINAMICE:

- creșterea **rezistenței în circulația pulmonară** cu **HIPERTENSIUNE PULMONARĂ**
- suprasolicitarea cronică de presiune a **ventriculului drept** cu **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ DREAPTĂ** denumită **CORD PULMONAR CRONIC (CPC)**

CARACTERISTICILE CLINICO-FUNCȚIONALE ale BPOC - Tab.6

Tabelul 6. Principalele caracteristici CLINICO-FUNCȚIONALE în BPOC.

| Caracteristici CLINICO-FUNCȚIONALE | Emfizemul pulmonar (Fenotip „Pink Puffer”) | Bronșita cronică (Fenotip „Blue Bloater”) |
|------------------------------------|--|---|
| Istoric de fumător | Da | Da |
| Expirație prelungită | Întotdeauna prezentă | Întotdeauna prezentă |
| Vârsta de debut | 40-50 de ani | 30-40 de ani |
| Tuse productivă | Târziu (dacă apar infecții) | Precoce, simptom clasic |
| Dispnee | Frecventă, simptom clasic | Târziu în evoluție |
| Wheezing | Minim | Intermitent |
| Torace în butoi | Frecvent, semn clasic | Uneori |
| Cianoza | Rar | Frecventă, semn clasic |
| Policitemie | Târziu în evoluție | Frecventă |
| Cord pulmonar cronic | Târziu în evoluție | Frecvent |
| Pierdere în greutate | Severă în stadiile avansate | Uneori |

a) Emfizemul PULMONAR – BPOC de tip A, forma clinică de „pink puffer”

- **Caracteristici:**

- **colorația normală a faciesului („pink”)** – presiunile gazelor sanguine sunt menținute în limite normale prin hiperventilație reflexă (compensatorie)
- **dispnee marcată și tahipnee („puffer”)** – travaliu ventilator crescut prin hiperventilație alveolară reflexă
- **„toracele în butoi”** (mărirea diametrului antero-posterior al toracelui) – hiperinflație pulmonară
- **expirația prelungită cu buzele protruzionate** – producerea la nivelul căilor respiratorii proximale a unei presiuni care să previne colabarea căilor respiratorii distale

b) Bronșita CRONICĂ – BPOC de tip B, forma clinică de „blue bloater”

▪ Caracteristici:

- **aparitia precoce a cianozei, respectiv a colorației albastre a tegumentelor („blue”)** – presiunile gazelor sanguine NU pot fi menținute în limite normale prin hiperventilație reflexă (compensatorie)
- **absența dispneei și a tahipneei** – absența hiperventilației alveolare reflexe
- **edeme periferice („bloater”)** – insuficiența cardiacă dreaptă determinată de HTP secundară indusă prin vasoconstricție pulmonară reflexă asociată hipoxiei cronice (cordul pulmonar cronic - CPC)
- **tuse productivă caracteristică** – leziuni de bronșită cronică

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ (HTP)

DEFINIȚIE: afecțiune caracterizată prin creșterea **acută** sau **cronică** a presiunii arteriale medii la nivelul **arterei pulmonare ≥ 25 mmHg în repaus** (determinată invaziv prin cateterism cardiac drept).

PATOGENEZĂ:

- a) **Creșterea rezistenței vasculare în circulația pulmonară** – prin:
 - vasoconstricție pulmonară reflexă în toate condițiile asociate cu *hipoxie cronică*
 - obstrucția parțială/totală a vaselor pulmonare
- b) **Creșterea presiunii în atriul stâng cu transmitere retrogradă în circulația pulmonară**
- c) **Creșterea fluxului sanguin pulmonar**

Consecințe HEMODINAMICE – apar în HTP „stabilă”:

- **modificări structurale (remodelare vasculară) la nivelul arterelor / arteriolelor pulmonare**, prin: i) hipertrofia musculară, ii) fibroza intimei și iii) tromboze „*in situ*”
- **hipertrofia ventriculului drept (VD)**, prin supraîncărcare cronică de presiune și evoluție spre **insuficiența cardiacă dreaptă** numită **cord pulmonar cronic (CPC)**

FORME CLINICE:

1. HTP primară
2. HTP secundară

1. HTP PRIMARĂ

- **Definiție:** formă rară de HTP (idiopatică sau ereditară) caracterizată prin **hipertrofia mediei și fibroza concentrică a intimei**, cu **obstrucția progresivă a arterelor și arteriolelor pulmonare**
- **Etiologie:** afecțiuni cu transmitere *autosomal dominantă*, caracterizată prin mutații ale genei BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2), receptor din familia TGF- β , care activează proliferarea celulelor endoteliale, a celulelor musculare netede vasculare (CMNV) și a fibroblaștilor.
- **Mecanisme patogenice:**
 - **Disfuncție endotelială** – scăderea producției de oxid nitric (NO) și prostaciline (PGI₂), cu efect vasodilatator și de inhibiție a proliferării celulelor musculare netede vasculare (CMNV), respectiv **creșterea producției de endotelină 1 (ET-1) și tromboxan A₂ (TxA₂)**, cu efect vasoconstrictor și de stimulare a proliferării CMNV
 - **Remodelare vasculară** – **creșterea producției factorilor de creștere** (ex., VEGF, PDGF, FGF) care stimulează proliferarea CMNV și a fibroblaștilor
- **Evoluție** – nefavorabilă, progresivă spre **insuficiență cardiacă dreaptă și insuficiență respiratorie**.

2. HTP SECUNDARĂ

- **Etiopatogeneză:**
 - ① **Vasoconstricție pulmonară reflexă secundară hipoxiei cronice în:**
 - BPOC avansat (CPC)
 - sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO)
 - expunerea cronică la altitudine
 - ② **Obliterarea/obstrucția vaselor pulmonare (HTP „obstructivă”)**
 - bolile pulmonare interstițiale fibrozante
 - tromboembolismul pulmonar cronic (recurent)
 - ③ **Creșterea presiunii în atriu stâng cu transmitere retrogradă (HTP „pasivă”)**
 - insuficiența cardiacă stângă decompensată
 - stenoza mitrală
 - stenoza aortică strânsă
 - ④ **Creșterea fluxului sanguin pulmonar în cardiopatiile congenitale cu ȘUNT STÂNGA-DREAPTA**
 - defectul septal atrial sau ventricular
 - persistența de canal arterial

SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN

DEFINIȚIE:

Sindromul de apnee în somn constă în **episoade recurente de întrerupere totală (apnee) și/sau de reducere (hipopnee) a fluxului de aer la nivelul ORO-FARINGELUI**, cu următoarele caracteristici:

- apariție în timpul **somnului**
- însoțite de **microtreziri corticale și/sau trezirea bruscă din somn, cu fragmentarea accentuată a somnului și somnolență diurnă excesivă**

TERMINOLOGIE:

- **Apneea** = întreruperea totală a fluxului de aer la nivelul oro-faringelui **pe perioade > 10 secunde** (perioadele de apnee au o durată de 20-30 secunde dar pot ajunge la 2-3 minute)
- **Hipopneea** = reducerea fluxului de aer la nivelul oro-faringelui cu **30-50%, pe perioade > 10 secunde**, însoțită de **scăderea cu 3-4% a saturației periferice în oxigen a hemoglobinei (SpO₂ determinată prin pulsoximetrie) sau de o microtrezire corticală**
- **Indexul apnee/hipopnee (IAH)** = raportul dintre numărul apneilor/hipopneilor și durata totală a somnului, sugestiv pentru sindromul de apnee în somn dacă este > **5/oră**:
 - ✓ 5-14/oră – *formă ușoară*
 - ✓ 15-29/oră – *formă moderată*
 - ✓ peste 30/oră – *formă severă*
- **Microtrezirea corticală** = reacția de trezire identificată doar pe **EEG**, fără a fi conștientizată de pacient și care apare ca o consecință a **hipoxemiei (PaO₂ < 60 mmHg)**

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ:

- **Apneea în somn OBSTRUCTIVĂ** – diminuarea/întreruperea fluxului de aer la nivelul oro-faringelui, cu *persistența mișcărilor respiratorii toraco – abdominale* = forma frecventă
- **Apneea în somn CENTRALĂ** – diminuarea/întreruperea fluxului de aer la nivelul oro-faringelui, cu *întreruperea mișcărilor toraco – abdominale* prin abolirea temporară a eferențelor de la nivelul centrilor respiratori către toți mușchii respiratori = forma rară

Apneea în somn OBSTRUCTIVĂ

PATOGENEZĂ:

Sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO) cuprinde o secvență de evenimente care se repetă ciclic, de mai multe ori pe noapte:

1. După instalarea somnului, **colapsul ORO-FARINGELUI** determină **episodul de apnee / hipopnee**.
2. Instalarea **hipoxemiei (PaO₂ < 60 mmHg)** determină **microtrezirea corticală și/sau trezirea bruscă din somn**.

3. Restabilirea **permeabilității ORO-FARINGELUI** și a fluxului de aer este urmată de **reluarea somnului**, după care secvența se reia.

FACTORI DE RISC:

1. Vârsta și sexul subiectului:

- între 30 și 60 de ani – prevalența SASO este mai mare la sexul M decât la sexul F
- după vârsta de 60 de ani – prevalența SASO este egală la ambele sexe și crește odată cu vârsta prin:
 - instalarea hipotoniei musculaturii oro-faringiene (colapsul oro-faringelui în timpul somnului)
 - scăderea sensibilității chemoreceptorilor periferici la hipoxemie cu deprimarea microtrezirii la finalul fiecărui episod de apnee/hipopnee

2. Obezitatea CENTRALĂ (abdominală, androidă)

- este prezentă la peste 80% dintre pacienți cu SASO
- determină reducerea calibrului oro-faringelui prin:
 - infiltrarea cu țesut adipos a țesuturilor moi faringiene
 - compresiunea faringelui de către masa grasă superficială de la nivelul gâtului

3. Anomaliile STRUCTURALE ale CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

- sunt responsabile de prevalența crescută a SASO **la copii**
- determină reducerea calibrului oro-faringelui prin: polipi nazali, deviație de sept, hipertrofie amigdaliană, micro/retrognatie, macroglosie etc.

4. Anomaliile FUNCȚIONALE ale CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

- sunt reprezentate de *bolile neuromusculare* (ex., scleroza laterală amiotrofică, unele polineuropatii)
- sunt responsabile de instalarea hipotoniei musculaturii oro-faringelui (colapsul oro-faringelui în timpul somnului)

5. Patologia ENDOCRINĂ

- este reprezentată de: *acromegalie, hipotiroidism, sindrom Cushing*
- este responsabilă de reducerea calibrului oro-faringelui prin infiltrarea și edemul țesuturilor moi faringiene

6. Consumul de ALCOOL

- este responsabil de creșterea prevalenței SASO prin instalarea hipotoniei musculaturii oro-faringelui (colapsul oro-faringelui în timpul somnului)
- este responsabil de creșterea severității hipoxemiei și a SASO prin deprimarea microtrezirilor corticale la finalul fiecărui puseu de apnee/hipopnee

7. Fumatul și sforăitul

- sunt responsabile de reducerea calibrului oro-faringelui prin iritarea și edemul țesuturilor moi faringiene

Factor FAVORIZANT:

- **Poziția SUPIN în timpul SOMNULUI** – agravează reducerea calibrului oro-faringelui prin efectul gravitației asupra limbii și țesuturilor moi faringiene (uvulă, palat moale)

Consecințe CLINICO-FUNCȚIONALE:**1. CARDIACE și RESPIRATORII**

- Stimularea chemoreceptorilor **PERIFERICI** de către **hipoxemie** **NU** declanșează creșterea adecvată a ventilației (datorită colapsului oro-faringelui), **DAR** activează sistemul simpato-adrenergic „**de alarmă**”, responsabil de:
 - **Modificări reflexe ale frecvenței cardiace (FC):** **bradicardie** (sub 50 b/min) în perioada de **apnee** și **tahicardie** (peste 90 b/min) în **faza de reluare a fluxului de aer**, cu posibilitatea apariției:
 - ✓ *tulburărilor de ritm atriale*: fibrilație atrială
 - ✓ *tulburărilor de ritm ventriculare*: extrasistole, tahicardie ventriculară
 - ✓ *risc de moarte subită* prin tahiaritmii ventriculare - la IAH > 20/oră
 - **Vasoconstricție sistemică** (*prin creșterea tonusului simpatic*) cu **HTA secundară** responsabilă de **creșterea postsarcinii ventriculului stâng** și agravarea **insuficienței cardiace stângi** la pacienții cu boală cardiacă preexistentă;
 - **Vasoconstricție pulmonară** (*secundară hipoxemiei și creșterii tonusului simpatic*) cu **HTP cronică** responsabilă de **creșterea postsarcinii ventriculului drept** și agravarea **insuficienței cardiace drepte** (CPC) la pacienții cu BPOC.

2. NEUROLOGICE și COMPORTAMENTALE

- **Pierderea/fragmentarea somnului și hipoxia cerebrală** – determină:
 - *somnolență diurnă excesivă*:
 - ✓ inițial în situații pasive (ex, în timpul cititului sau privitului la televizor)
 - ✓ ulterior, pe măsură ce boala evoluează, în toate activitățile zilnice
 - *tulburări de atenție și memorie* – scăderea performanței profesionale
 - *schimbări de personalitate* – iritabilitate, depresie, crize de anxietate
 - *cefalee matinală*
 - *la copii* – scăderea performanțelor școlare, agresivitate, parasomnii (ex., vorbit în somn, pavor nocturn, somnambulism)

BOLILE PULMONARE INTERSTIȚIALE

DEFINIȚIE: afecțiuni **cronice, DIFUZE** ale **PARENCHIMULUI PULMONAR** caracterizate prin:

a. Triada PATOGENICĂ:

1. **INFLAMAȚIE CRONICĂ** de grad redus cu debut la nivelul PERETELUI ALVEOLAR
2. **FIBROZĂ pulmonară extinsă și neomogenă** care este:
 - determinată de faptul că atât **procesele lezionale**, cât și cele de **cicatrizare** nu sunt nici uniforme și nici sincrone
 - caracterizată prin **coexistența zonelor întinse de leziune și fibroză** alături de **zone relativ normale** cu aspect radiologic de plămân în „*fagure de miere*”
 - responsabilă de **scăderea complianței pulmonare** (gradul de distensie a plămânului la finalul unui inspir maxim) și **creșterea reculului elastic pulmonar** (forța care se opune distensiei pulmonare în inspir)
3. **DISTRUCȚIA PARENCHIMULUI PULMONAR** care este **progresivă și ireversibilă**

b. Triada FUNCȚIONALĂ:

1. Scăderea VENTILAȚIEI ALVEOLARE (V_A)
2. Scăderea PERFUZIEI CAPILARE (Q)
3. Scăderea SCHIMBURILOR GAZOASE PULMONARE

ETIOLOGIE:

- **Idiopatică – FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ** (sau alveolita fibrozantă criptogenă) în peste 50% din cazuri
- **Cauze INHALATORII** – expuneri *profesionale/de mediu* la **pulberi anorganice/organice, gaze, fum**:
 - *pneumoconioze*: ex., silicoza, azbestoza, antracoza
 - *alveolita alergică extrinsecă* (reacție de HS de tip III + IV) – „plămânul de fermier”, „plămânul crescătorilor de păsări”
 - *fum de țigară* (marii fumători)
 - *talcoza* (inhalare de talc la toxicomani)
- **Boli de SISTEM AUTOIMUNE**:
 - sarcoidoza
 - colagenozele: lupus eritematos sistemic (LES), artrita reumatoidă (AR)
- **Cauze MEDICAMENTOASE**:
 - terapia cronică (> 6 luni) cu **amiodaronă**
 - **chimioterapie** – citostaticele (ciclofosamidă, metotrexat, bleomicină), anticorpii monoclonali (medicația cu sufixul „mab”)
 - **radioterapia toracică**

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ (FPI)**DEFINIȚIE:**

FPI este o **boală pulmonară cronică** caracterizată prin **VINDECAREA ABERANTĂ** a unor **leziuni recurente ale epitelului alveolar**, determinate de **expunerea cronică la un factor de mediu necunoscut** (iritant sau toxic) a subiecților cu **factori endogeni favorizanți**:

- predispoziție genetică
- sexul M
- vârsta peste 50 de ani

ETIOLOGIE:**a) Factori de mediu SUSPECTAȚI**

- **fumatul** (> 20 de pachete-an)
- factori profesionali - expunerea cronică la pulberi organice/anorganice și vapori (fermieri, lucrători de piatră/metal)
- poluanți atmosferici
- infecții virale recurente

b) Factori endogeni FAVORIZANȚI

- ① **Factori GENETICI** – **mutații** genetice responsabile de existența unui **epitelu alveolar „vulnerabil”** caracterizat prin:

- scăderea duratei de viață a *alveolocitelor de tip I* din structura epitelului alveolar („îmbătrânire precoce”)
- scăderea capacității de regenerare a epitelului alveolar lezat de către *alveolocitele de tip II*

= normal, în cazul unei leziuni alveolare se diferențiază în alveolocite de tip I

= patologic, în cazul unei leziuni alveolare se diferențiază în miofibroblaști

② **Patologia ASOCIATĂ** – boala de reflux gastro-esofagian (factor iritativ cronic)

PATOGENEZĂ:

FPI este considerată o **boală „epitelio-fibroblastică”** în care acțiunea *recurentă* a unui factor de mediu iritativ/toxic la o persoană predispusă, determină:

- 1. Lezarea EPITELIULUI ALVEOLAR** → inflamație cronică cu grad redus și infiltrat inflamator bogat în **MACROFAGE**
- 2. Diferențierea FIBROBLAȘTILOR și a ALVEolocITELOR de tip II în MIOFIBROBLAȘTI** → **PROLIFERAREA MIOFIBROBLAȘTILOR** sub acțiunea factorilor secretați de către **macrofage**:
 - citokine pro-inflamatorii: ex., TNF-alfa
 - factori de creștere de tipul **TGF-β** (factorul de creștere transformant - β), **FGF** (factorul de creștere fibroblastic) și **PDGF** (factorul de creștere derivat din plachete)
- 3. Secreția crescută de COLAGEN și COMPONENTE ALE MATRICEI EXTRACELULARE** de către **MIOFIBROBLAȘTI** cu:
 - apariția focarelor de FIBROZĂ INTERSTITIALĂ – **elementul PATOGENIC CENTRAL** al bolii
 - repararea tisulară prin **CICATRIZARE ABERANTĂ**, cu **DISTRUCȚII ALVEOLARE și BRONHIOLARE PROGRESIVE**

Observație!

Terapia actuală a bolii utilizează *agenți anti-fibrotici*, cum ar fi *nintedanib*, un inhibitor al receptorilor FGF, PDGF și *pirfenidonă* care interferează cu calea de semnalizare a TGF-β.

MODIFICĂRILE FUNCȚIONALE în FPI:

a) **Alterarea VENTILAȚIEI ALVEOLARE** – prin:

- **Scăderea complianței pulmonare și creșterea reculului elastic pulmonar** – conduce la scăderea volumelor pulmonare care se manifestă clinic prin:
 - **dispnee** – prezentă inițial numai la efort, ulterior și în repaus
 - **respirație superficială (tahipnee)** – creșterea travaliului ventilator (hiperventilație alveolară reflexă pentru menținerea PaO₂ în limite normale în sângele de la nivelul zonelor afectate)
 - **disfuncție ventilatorie restrictivă parenchimotoasă** – definită prin CVF scăzută, VEMS scăzut, IPB normal (spirometrie forțată), respectiv CVL scăzută, VR scăzut și CPT scăzută (pletismografia corporală)
- **Distorsionarea arborelui bronșic** – responsabilă de *tusea cronică, iritativă (neproductivă)*

b) Alterarea PERFUZIEI CAPILARE – prin:

- **Obstrucția vasculară și reducerea patului capilar pulmonar** – ce conduc în evoluție la HTP secundară și CPC

c) Alterarea SCHIMBURILOR GAZOASE PULMONARE – prin:

- **Creșterea grosimii membranei alveolo-capilare** determină **scăderea difuziunii O₂**, identificată prin **scăderea DL_{CO}** (capacitatea de difuziune pulmonară a CO) și responsabilă de apariția **hipoxemiei (PaO₂ < 60 mmHg)**

– În stadiile **INIȚIALE** ale bolii:

- hipoxemia apare numai *în timpul efortului fizic*
- hiperventilația alveolară reflexă face ca **PaCO₂** să rămână în limite normale - normocapnie = **35-45 mmHg**) sau să scadă - hipocapnie < **35 mmHg** → **IR parțială**

– În stadiile **AVANSATE** ale bolii:

- hipoxemia este prezentă *în repaus*
- hiperventilația alveolară reflexă NU mai poate compensa nici scăderea difuziunii CO₂
- *hipoxemia se asociază cu HIPERCAPNIE* - **PaCO₂ > 45 mmHg** → **IR globală**

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE (IR)

DEFINIȚIE: Insuficiența respiratorie (IR) este **condiția patologică** caracterizată prin **modificarea presiunilor parțiale a gazelor respiratorii în sângele arterial.**

CLASIFICARE:

a) După **MECANISMUL PATOGENIC** și **VALORILE** gazelor respiratorii în repaus:

1. IR PARȚIALĂ, HIPOXEMICĂ sau de tip I – este afectat doar schimbul pentru O₂ (deficit de oxigenare)

- PaO₂ < 60 mmHg – HIPOXEMIE
- PaCO₂ normală (35-45 mmHg) – NORMOCAPNIE sau scăzută < 35 mmHg – HIPOCAPNIE

2. IR GLOBALĂ, HIPERCAPNICĂ sau de tip II – afectat schimbul pentru O₂ și CO₂ (deficit ventilator)

- PaO₂ < 60 mmHg – HIPOXEMIE
- PaCO₂ > 45 mmHg – HIPERCAPNIE

b) După **EVOLUȚIE:**

1. IR acută (durată ore/zile) – acidoză respiratorie necompensată: pH foarte scăzut, PaCO₂ crescut, bicarbonat actual (BA) normal

2. IR cronică (durată luni/ani) – acidoză respiratorie parțial compensată (pH scăzut, PaCO₂ crescut, BA crescut) sau acidoză respiratorie compensată: pH = normal, PaCO₂ crescut, BA foarte crescut

A. HIPOXEMIA

DEFINIȚIE: scăderea $PaO_2 < 60$ mmHg

ETIOPATOGENEZĂ:

▪ **În IR PARȚIALĂ, HIPOXEMICĂ, de tip I**

- **Hipoxemia** – este determinată de afectarea DIFUZĂ și NEUNIFORMĂ a zonelor pulmonare prin:
 - Alterarea raportului ventilație/perfuzie (V_A/Q)
 - Alterarea difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară
 - Prezența șunturilor arterio-venoase
 - Scăderea presiunii O_2 în aerul inspirat

- **Normo/hipocapnia** – este determinată de hiperventilația alveolară reflexă a zonelor neafectate

▪ **În IR GLOBALĂ, HIPERCAPNICĂ, de tip II**

- **Hipoxemia și hipercapnia** – sunt determinate de afectarea DIFUZĂ și UNIFORMĂ a zonelor pulmonare prin:
 - Hipoventilație alveolară globală

a) Alterarea RAPORTULUI V_A/Q – cel mai frecvent mecanism patogenic al IR

▪ **Cauze:**

- Bolile pulmonare obstructive – formele ușoare de BPOC tip B, criza moderată de ASTM
- Edemul pulmonar acut CARDIOGEN – Insuficiența cardiacă STÂNGĂ ACUTĂ
- Edemul pulmonar acut NON-CARDIOGEN – Sindromul de Detresă Respiratorie Acută (SDRA)

▪ **Mecanism PATOGENIC** – coexistența zonelor alveolare **hipoventilate** cu cele **normo- sau hiperventilate**

① **În zonele hipoVENTILATE** (deficit de ventilație în raport cu perfuzia):

- presiunile gazelor respiratorii din *sângele arterial* **tind** spre valorile din *sângele venos*:
 - $PaO_2 = 40$ mmHg
 - $PaCO_2 = 46$ mmHg
- sângele care părăsește zonele hipoventilate are o **saturație scăzută în O_2** ($SatO_2 < 97\%$)

② **În zonele HIPERVENTILATE COMPENSATOR** (exces de ventilație în raport cu perfuzia):

- presiunile gazelor respiratorii din *sângele arterial* **tind** spre valorile din *aerul atmosferic*
 - $PaO_2 = 130$ mmHg
 - $PaCO_2 = 0,23$ mmHg
- sângele care părăsește zonele hiperventilate are o **saturație normală în O_2** ($SatO_2 \geq 97\%$)

③ **În sângele arterial care părăsește plămânul are:**

- $PaO_2 < 60$ mmHg
- $PaCO_2 \leq 40$ mmHg
- $SatO_2$ scăzută $< 97\%$

Explicație:

- forma în „S” a curbei de disociere a oxihemoglobinei **NU permite creșterea SatO₂ > 100%**, chiar dacă presiunea PaO₂ crește peste 100 mmHg ⇒ desaturarea sângelui în O₂ din zonele **hipoventilate NU poate fi compensată** printr-o „suprasaturare” în O₂ a sângelui în zonele **hiperventilate**
- relația liniară dintre conținutul în CO₂ (vol%) și PaCO₂ permite ca acumularea CO₂ în zonele **hipoventilate** să poată fi compensată prin eliminarea crescută de CO₂ în zonele **hiperventilate**

De reținut!

Administrarea de O₂ **corectează hipoxemia din IR prin alterarea raportului V_A/Q** prin **normalizarea SatO₂ în zonele afectate hipoventilate** (NU hiperventilate) deoarece creșterea gradientului de presiune alveolo-arteriolar (A-a) al O₂ forțează difuziunea O₂ prin membrana alveolo-capilară.

b) Alterarea DIFUZIUNII GAZELOR PRIN MEMBRANA ALVEOLO-CAPILARĂ▪ **Cauze:**

- ① **Scăderea ARIEI (A) suprafeței de schimb alveolo-capilare** în:
 - Emfizemul pulmonar
 - Rezecțiile pulmonare
- ② **Creșterea DISTANȚEI DE DIFUZIUNE / GROSIMII (d) suprafeței de schimb alveolo-capilare** în:
 - Edemul pulmonar acut
 - Bolile pulmonare interstițiale cronice, cu fibroza pulmonară
 - Inflamațiile pulmonare acute: pneumonii severe, bronhopneumonii, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA)

$$D_L \downarrow = (K \times A \downarrow) / (d \uparrow \times DC)$$

D_L = capacitatea de difuziune pulmonară

K = coeficientul de difuziune al O₂ și CO₂

A = aria suprafeței de schimb alveolo-capilară

d = distanța de difuziune/grosimea suprafeței de schimb alveolo-capilară

DC = debitul cardiac

- **Mecanism PATOGENIC** – la nivelul zonelor afectate este alterat în principal **schimbul de O₂**, în timp ce schimbul de **CO₂ rămâne mult timp nemodificat** deoarece coeficientul de difuziune al CO₂ este de **20 de ori** mai mare decât cel al O₂

De reținut!

Administrarea de O₂ **corectează hipoxemia din IR prin alterarea DIFUZIUNII alveolo-capilare** deoarece creșterea gradientului de presiune alveolo-arteriolar (A-a) al O₂ forțează difuziunea O₂ prin membrana alveolo-capilară din **zonele afectate**. Scăderea PaO₂ din tulburările de difuziune alveolo-capilară este **agravată de respirația în atmosfera săracă în O₂ sau efortul fizic**.

c) Prezența ȘUNTURILOR ARTERIO-VENOASE▪ **Cauze:**

① **Șunturi PULMONARE** – împiedicarea circulației pulmonare fiziologice prin:

- ocluzie vasculară – embolia pulmonară
- colaps alveolar – atelectazie, pneumotorax, pleurezie masivă

② **Șunturi EXTRAPULMONARE** – comunicări patologice în cardiopatiile congenitale cu șunt dreapta-stânga - ex, tetralogia Fallot (cuprinde: defect septal interventricular, dextropoziția aortei, stenoza arterei pulmonare și hipertrofia ventriculului drept)

▪ **Mecanism PATOGENIC:**

- trecerea unei fracțiuni de sânge venos (neoxigenat la nivel pulmonar) **direct** în circulația arterială sistemică (vene pulmonare → AS → aortă) determină scăderea **PaO₂ < 60 mmHg** și a **SpO₂ < 97%**
- hipoxemia induce **hiperventilația reflexă** care compensează excesul de CO₂ adus de sângele venos șuntat, astfel încât **PaCO₂ ≤ 35 mmHg (normo-/hipocapnie)** ⇒ **IR parțială (HIPOXEMICĂ, de tip I)**
- dacă volumul de sânge venos șuntat reprezintă o fracțiune importantă a DC (rar), **PaCO₂ > 45 mmHg** (hipercapnie) ⇒ **IR globală, HIPERCAPNICĂ, de tip II**

De reținut!

Administrarea de O₂ **NU corectează complet hipoxemia din IR prin ȘUNTURI arterio-venoase** deoarece creșterea gradientului de presiune alveolo-arteriolar (A-a) al O₂ **NU poate forța difuziunea O₂ prin membrana alveolo-capilară din zonele afectate.**

d) Scăderea PRESIUNII O₂ în AERUL INSPIRAT

▪ **Cauze:**

- respirația la altitudine (IR globală apare la PaO₂ < 30 mmHg)
- inhalarea de gaze toxice (clor, CO, H₂S) sau de aer viciat cu conținut redus de O₂

e) Hipoventilația ALVEOLARĂ GLOBALĂ

▪ **Cauze:**

① **Afecțiuni CENTRALE** – care interferă cu **reglarea ventilației prin inhibiția centrilor respiratori:**

- *supradoză de droguri* (morfină) sau *medicamente* (barbiturice, opioide)
- *traumatisme ale SNC*
- *tumori ale SNC*

② **Afecțiuni PERIFERICE** – care interferă cu **mecanica pulmonară**

- *afecțiuni ale cutiei toracice* – cifoze, scolioze, accidente (ex, sindromul de strivire)
- *lezarea nervilor musculaturii respiratorii* – leziuni ale măduvei spinării
- *afecțiuni ale musculaturii respiratorii* – miastenia gravis, distrofiile musculare progresive
- *bolile pulmonare:*
 - = *cronice* – cel mai frecvent, **BPOC tip B se asociază constant cu IR de tip II**
 - = *acute* – criza SEVERĂ de astm, pneumotoraxul masiv

▪ **Mecanism PATOGENIC:**

- **scăderea ventilației alveolare** în **TOATE** zonele pulmonare determină **scăderea PaO₂ < 60 mmHg** și **creșterea PaCO₂ > 50 mmHg** → **IR globală (HIPERCAPNICĂ, tip I)**

- **hipoxia alveolară** determină **vasoconstricție pulmonară reflexă** care dintr-un mecanism fiziologic (de readucere a raportului V_A/Q la valoarea optimă de 0,8) devine unul **patologic**, responsabil de creșterea rezistenței pulmonare cu: *HTP, hipertrofia ventriculului drept și insuficiență cardiacă dreaptă (CPC)*

De reținut!

Administrarea de O_2 **corectează hipoxemia din IR globală** deoarece creșterea gradientului de presiune alveolo-arteriolar (A-a) al O_2 **poate forța difuziunea O_2 prin membrana alveolo-capilară din zonele afectate.**

CONSECINȚELE HIPOXEMIEI:

1. Activarea MECANISMELOR COMPENSATORII (Tab. 7)

Tabelul 7. Mecanismele COMPENSATORII în HIPOXEMIE.

| Mecanisme compensatorii | Cauze | Consecințe |
|--|---|--|
| 1. Hiperventilație reflexă | Stimularea chemo-receptorilor periferici pentru corectarea hipoxemiei | Tahipnee (creșterea frecvenței respiratorii prin hiperventilație) Hipocapnie (când nu este alterată eliminarea CO_2) |
| 2. Vasoconstricție pulmonară | Efectul local al hipoxemiei în scopul refacerii raportului V_A/Q | IC dr. acută în <i>hipoxemia acută</i> IC dr. cronică în <i>hipoxemia cronică</i> |
| 3. Stimularea eritropoezei | Creșterea eliberării renale de eritropoietină pentru corectarea hipoxemiei | Poliglobulie (policitemie) secundară |
| 4. Deplasarea la dreapta a curbei de disociere a oxiHb | Forma în "S" a curbei de disociere a oxiHb | Creșterea eliberării tisulare de O_2 |

2. Instalarea MANIFESTĂRILOR HIPOXEMIEI

- Sunt dependente de **severitatea hipoxemiei** și de **modul de instalare a acesteia**
 - La nivel cardio-vascular** → *manifestări ale stimulării sistemului simpato-adrenergic „de alarmă”*
 - Inițial: tahicardie, HTA însoțite de diaforeză (piele rece și umedă)
 - Tardiv: bradicardie
 - La nivelul SNC** → *manifestări ale afectării țesuturilor vulnerabile la hipoxie*
 - tulburări de comportament:
 - = Inițial: agitație/anxietate, confuzie, delir
 - = Tardiv: agitație extremă → obnubilare, comă

3. CIANOZA

- **Definiție** – colorația **albastră a tegumentelor și mucoaselor** determinată de **creșterea concentrației de Hb reduse > 5 g% în sângele capilar.**

- **Caracteristici:**

- corespunde unei **SpO₂ < 90%** la pacientul cu *număr normale de eritrocite*
- este dependentă de **valoarea absolută a Hb reduse** (g%):
 - În *anemiile severe* – cianoza este **absentă** chiar și în **prezența hipoxemiei** → la o concentrație mică de Hb totală NU se poate atinge valoarea de 5 g% Hb redusă
 - În *polycitemii* – cianoza poate **apărea** și în **absența hipoxemiei** → la o concentrație mare de Hb totală se poate atinge foarte ușor valoarea de 5 g% Hb redusă
- este favorizată de prezența unor **hemoglobine patologice** (ex., metemoglobină)

- **Clasificare ETIOPATOGENICĂ:**

- a) Cianoza CENTRALĂ de tip ARTERIAL
- b) Cianoza PERIFERICĂ de tip VENOS
- c) Cianoza MIXTĂ

a) Cianoza CENTRALĂ, de tip ARTERIAL

- **Definiție** – cianoza determinată de **scăderea SatO₂ în sângele arterial**
- **Etiopatogeneză** – **scăderea severă a oxigenării sângelui = hipoxemie** (+ hipercapnie)
 - Bolile pulmonare cronice severe – BPOC tip B
 - Cardiopatiile congenitale cu șunt DREAPTA-STÂNGA – tetralogia Fallot
- **Caracteristici:**
 - mai evidentă la nivelul *nasului, buzelor mucoasei bucale*
 - *caldă* datorită vasodilatației cutanate indusă de *hipercapnie*
 - *accentuată de efortul fizic* prin creșterea extracției de O₂ la nivel muscular
 - *ameliorată* de administrarea de O₂ în bolile pulmonare cronice (NU și în șunturile cardiace dreapta-stânga)
 - asociată cu *hipocratismul digital*

b) Cianoza PERIFERICĂ, de tip VENOS

- **Definiție** – cianoza determinată de **scăderea SatO₂ din sângele venos** (SatO₂ a sângelui arterial este normală)
- **Etiopatogeneză:**
 - ① **Creșterea extracției de O₂ la nivelul țesuturilor prin vasoconstricție periferică accentuată** cu cianoză **localizată** în:
 - Expunerea prelungită la frig (hipotermie)
 - Boala arterială periferică
 - ② **Scăderea perfuziei tisulare prin scăderea marcată a debitului cardiac** cu cianoză **generalizată** în:
 - Insuficiența cardiacă severă
 - Șocul circulator (excepție, cel septic)
- **Caracteristici:**
 - mai evidentă la nivelul *extremităților (pat unghial)*
 - *rece*, datorită scăderii fluxului sanguin cutanat
 - *persistentă* după administrarea de O₂

c) Cianoza MIXTĂ

- **Definiție** – asocierea dintre **scăderea SatO₂** din **sângele arterial** și **SatO₂** din **sângele venos**
- **Etiopatogeneză:**
 - ① **Scăderea oxigenării sângelui la nivel pulmonar** în: BPOC
 - ② **Creșterea extracției tisulare de O₂** în: IC dreaptă
 - prin scăderea debitului cardiac
 - pe fond de stază venoasă (edeme cardiace periferice)

B. HIPERCAPNIA

DEFINIȚIE: creșterea **PaCO₂ > 45 mmHg**

ETIOPATOGENEZĂ – toate cauzele **hipoventilației alveolare globale:**

- ① **Afecțiuni CENTRALE** – care interferă cu reglarea respirației prin **inhibiția centrilor respiratori:**
 - *supradoză de droguri* (morfină) sau *medicamente* (barbiturice, opioide)
 - *tumori ale SNC*
 - *traumatisme ale SNC*
- ② **Afecțiuni PERIFERICE** – care interferă cu **mecanica pulmonară**
 - *afecțiuni ale cutiei toracice* – cifoze, scolioze, accidente (ex, sindromul de strivire)
 - *lezarea nervilor musculaturii respiratorii* – leziuni ale măduvei spinării
 - *afecțiuni ale musculaturii respiratorii* – miastenia gravis, distrofii musculare progresive
 - *bolile pulmonare:*
 - = *cronice* – cel mai frecvent, **BPOC tip B se asociază constant cu IR de tip II**
 - = *acute* – criza SEVERĂ de astm, pneumotoraxul masiv

CONSECINȚELE HIPERCAPNIEI:

1. **Acidoza RESPIRATORIE** – creșterea PaCO₂ cu pH scăzut/normal și BA normal/crescut
2. **Efecte NEUROLOGICE:** scăderea activității neuronale cu **efect sedativ, anestezic și narcotic** proporționale cu **severitatea hipercapniei:**
 - la PaCO₂ > 70 mmHg – dezorientare, somnolență
 - la PaCO₂ > 85 mmHg – narcoză, comă
3. **Efecte VASODILATATOARE**
 - **cerebrale** – cefalee, somnolență, confuzie, creșterea presiunii intracraniene cu risc de edem papilar
 - **cutanate** – hiperemie cutanată
 - **mucoase** – hiperemie conjunctivală
4. **Efecte RESPIRATORII**
 - ① **Dependente de SEVERITATEA hipercapniei:**

- la $\text{PaCO}_2 = 60 - 70$ mmHg – dispnee („sete de aer”) și tahipnee prin stimularea chemoreceptorilor centrali
- la $\text{PaCO}_2 > 70$ mmHg – bradipnee prin deprimarea centrilor respiratori \Rightarrow controlul ventilației este asigurat doar de hipoxemie care stimulează chemoreceptorii periferici.

② Dependente de MODALITATEA DE INSTALARE a hipercapniei:

- **În hipercapnia ACUTĂ:**
 - stimularea ventilației este *direct proporțională* cu **HIPERcapnia** (valoarea PaCO_2)
 - se realizează prin stimularea **chemoreceptorilor centrali** (CO_2 traversează bariera hematoencefalică, se hidratează, formând acid carbonic care disociază în H^+ la nivelul lichidului interstițial și LCR din bulb)
- **În hipercapnia CRONICĂ:**
 - stimularea ventilației este *direct proporțională* cu **hipoxemia** (valoarea PaO_2)
 - se bazează pe stimularea **chemoreceptorilor periferici** \Rightarrow chemoreceptorii periferici preiau sarcina stimulării ventilației deoarece chemoreceptorii centrali sunt „resetați” pentru valori mai mari ale PaCO_2

De reținut!

La pacienții cu **hipercapnie cronică** administrarea de O_2 va **corecta hipoxemia** și va elimina efectul stimulator al acesteia asupra ventilației, determinând o **bradipnee severă**. De aceea, pentru corectarea *hipoxemiei* la pacienții cu *hipoxemie* și *hipercapnie cronică* se administrează O_2 pentru obținerea unei **SpO_2 cuprinse între 88-92%** (nu între 94 - 98%).

SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (SDRA)

DEFINIȚIE: SDRA (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome, En) este o formă **fulminantă** de IR acută determinată de **inflamația pulmonară acută severă** („**plămânul de șoc**”) responsabilă de:

- Lezarea **difuză a membranei alveolo-capilare**
- Edem pulmonar acut **non-cardiogen**

ETIOLOGIE:

- **Leziuni pulmonare DIRECTE:**
 - **COVID-19**
 - **infecții pulmonare severe: pneumonii**
 - **aspirarea de suc gastric (bolnavi comatoși) sau apă (înec) în căile respiratorii**
 - **inhalarea de gaze toxice: fum, amoniac**
 - **traumatisme toracice: contuzii pulmonare**
- **Leziuni pulmonare INDIRECTE:**
 - **septicemia**
 - **politraumatismele cu stare de șoc**
 - **by-pass-ul cardiopulmonar prelungit**
 - **supradozajul medicamentos (barbiturice) sau al drogurilor (heroină)**
 - **pancreatita acută**

- arsurile grave
- coagularea intravasculară diseminată (CID)

PATOGENEZA – cuprinde 3 etape:

1) Etapa EXUDATIVĂ

▪ Caracteristici:

a) Debutează în primele 1-3 zile de la producerea leziunii (direct/indirect)

b) Constă în declanșarea reacției inflamatorii acute cu:

- **Modificări vasculare** – responsabile de formarea **exudatului inflamator** prin:
 - *eliberarea mediatorilor **celulari primari** (preformați):* histamină, enzime lizozomale
 - *sinteza mediatorilor **celulari secundari** (nou-formați):* metaboliții acidului arahidonic, citokinele proinflamatorii (TNF- α , IL-1, IL-6)
 - *activarea mediatorilor **plasmatici**:* sistemul complementului, kininelor, cascada coagulării cu formarea *trombilor intravasculari*
 - *creșterea permeabilității membranei capilarelor microcirculației pe fondul disfuncției endoteliale (induse de către mediatorii inflamatori) cu:*
 - = **edem interstițial** - exudat inflamator
 - = **edem alveolar** - exudat inflamator hemoragic, bogat în trombocite și fibrină care inactivează surfactantul
- **Modificări celulare** – responsabile de formarea **infiltratului celular inflamator**, alcătuit în principal din **NEUTROFILE**
- **Lezarea DIFUZĂ și NEOMOGENĂ a alveolocitelor de tip I cu:**
 - denudarea epiteliului alveolar și acumularea de resturi celulare intra-alveolar

▪ Consecințe:

a) **Edem pulmonar acut NON-CARDIOGEN**

- edemul alveolar scade *compliancea pulmonară* și determină *hipoventilație alveolară*
- *hipoventilația alveolară din zonele afectate* determină instalarea *hipoxemiei*
- *hipoxemia din zonele afectate* induce hiperventilația alveolară reflexă din zonele neafectate

b) **IR parțială, HIPOXEMICĂ sau de tip I prin: scăderea difuziunii alveolo-capilare**

2) Etapa PROLIFERATIVĂ

▪ Caracteristici:

a) Debutează după 1-2 săptămâni de la producerea leziunii pulmonare

b) **Lezarea alveolocitelor de tip II** – determină *scăderea producției* de surfactant, iar exudatul alveolar hemoragic contribuie la *inactivarea* surfactantului. Scăderea producției și inactivarea surfactantului determină **colapsul alveolar** cu apariția **zonelor de atelectazie** \Rightarrow **șunturi arterio-venoase intrapulmonare**

c) **Excesul de lichid alveolar** – determină **hipoventilație alveolară** în zonele afectate, cu **hipoxemie** care determină hiperventilația alveolară reflexă în zonele neafectate \Rightarrow **coexistența zonelor hipoventilate cu zone normo- sau hiperventilate compensator**

▪ **Consecințe:**

- a) **Formarea la nivel alveolar a MEMBRANELOR HIALINE** compuse din alveolocite descuamate, fibrină și proteine din exudatul inflamator
- b) **IR parțială (de tip I) agravată prin: apariția șunturilor arterio-venoase și alterarea raportului ventilație/perfuzie**

3) Etapa FIBROTICĂ

▪ **Caracteristici:**

- a) Devine evidentă **după 3-4 săptămâni de la producerea leziunii pulmonare**
- b) Presupune:
 - **Activarea/proliferarea fibroblaștilor la nivel interstițial și migrarea lor la nivelul membranelor hialine alveolare**
 - **Apariția miofibroblaștilor** cu producție crescută de **colagen** și **depunere de matrice extracelulară**, responsabile de:
 - **obstrucția/remodelarea vasculară** cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare
 - **fibroză interstițială și alveolară progresivă** cu scăderea complianței pulmonare (plămâni rigizi) cu hipoventilație alveolară globală

▪ **Consecințe:**

- **hipertensiune pulmonară și CPC**
- **în cazurile severe, IR globală (de tip II)**

5. FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

TENSIUNEA ARTERIALĂ – SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

DEFINIȚIE

Tensiunea arterială (TA) sau *presiunea arterială* (PA) este **forța pe care o exercită curgerea pulsatilă a sângelui asupra pereților arteriali** și care este responsabilă de *perfuzia normală a țesuturilor*.

- **Tensiunea arterială SISTOLICĂ (TAS):**
 - reprezintă valoarea maximă a TA atinsă în cursul *sistolei ventriculare*
 - depinde de **volumul sistolic** (*direct proporțional*) și de **elasticitatea aortei** (*invers proporțional*)
 - crește progresiv pe măsura *întineririi în vârstă* datorită scăderii elasticității arteriale - de aceea **HTA sistolică izolată** este frecvent întâlnită la **subiecții vârstnici**
- **Tensiunea arterială DIASTOLICĂ (TAD):**
 - reprezintă valoarea minimă a TA corespunzătoare *diastolei ventriculare*
 - depinde de **rezistența vasculară periferică** (*direct proporțional*)

DETERMINANȚII MAJORI

Determinanții majori ai TA sunt: *debitul cardiac* (DC) și *rezistența vasculară periferică* (RVP), conform relației:

$$TA = DC \times RVP$$

1. Debitul CARDIAC

- **Definiție** – volumul de sânge expulzat de un ventricul în decurs de *un minut*
- **Factori determinanți** – DC variază *direct proporțional* cu **produsul** dintre **volumul sistolic** (VS) și **frecvența cardiacă** (FC):
 - *volumul sistolic* – variază *direct proporțional* cu *inotropismul* (contractilitatea cardiacă) și *presarcina* (întoarcerea venoasă) și *invers proporțional* cu *postsarcina* (rezistența vasculară periferică)
 - *frecvența cardiacă* – depinde de *inervația vegetativă cardiacă* (stimularea simpatică crește FC iar cea parasimpatică/vagală scade FC) și de *nivelul secreției de catecolamine*

2. Rezistența VASCULARĂ PERIFERICĂ

- **Definiție** – forța care se opune *curgerii sângelui în sistemul vascular*
- **Factori determinanți** – RVP variază *direct proporțional* cu **vâscozitatea sângelui** (η) și **lungimea vasului** (L) și *invers proporțional* cu **raza vasului la puterea a 4-a** (r^4)

Sectorul vascular cu cea mai mare rezistență la curgere este cel **arteriolar**. Ca urmare, RVP depinde de **tonusul musculaturii netede arteriolare**, iar acesta poate fi controlat prin:

- a) Mecanismul de autoreglare
- b) Mecanisme nervoase
- c) Mecanisme hormonale (umorale)

a) Mecanismul de **AUTOREGLARE** a TONUSULUI VASCULAR

- **Rol** – adaptează perfuzia tisulară la *necesitățile metabolice locale* în condițiile unor *variații ale PA medii* între **60 și 180 mmHg**
- **Mecanisme:**
 - ① **metabolic** – *scăderea* perfuziei tisulare (hipoxia tisulară) determină **eliberarea mediatorilor vasodilatatori locali** (ex., lactat, adenzină, K^+) care scad rezistența locală și readuc perfuzia tisulară în limite normale
 - ② **endotelial** – *scăderea* perfuziei tisulare (hipoxia tisulară) determină **eliberarea mediatorilor vasodilatatori locali** (oxid nitric/NO și prostaciline/ PGI_2) care scad rezistența locală și readuc perfuzia tisulară în limite normale

③ **miogen** – creșterea perfuziei tisulare determină prin **mecanism direct** (activarea canalelor de Ca^{2+} operate mecanic) **contractia musculaturii netede vasculare** care crește rezistența locală și reduce perfuzia tisulară în limite normale.

b) Mecanismele **NERVOASE** ale reglării **TONUSULUI VASCULAR**

- **Rol** – controlează tonusul vascular prin **2 componente**:
 - **simpatică** – efect vasoconstrictor prin stimularea receptorilor α_1 -adrenergici
 - **parasimpatică** – efect vasodilatator prin stimularea eliberării de NO endotelial

c) Mecanismele **HORMONALE (umorale)** ale reglării **TONUSULUI VASCULAR**

- **Rol** – controlează tonusul vascular prin eliberarea a **2 tipuri de factori**:
 - **vasoconstrictori** – *sistemici* (ex., angiotensina II, catecolaminele) și *locali* (ex., ET-1, TxA_2 , PG din grupul F, serotonina)
 - **vasodilatatori** – *sistemici* (ex., peptidele natriuretice) și *locali* (ex., NO, PGI_2 , PG din grupul E, kininele)

Observație!

Disfuncția endotelială, definită drept eliberarea predominantă a *factorilor vasoconstrictori*, contribuie la agravarea hipertensiunii arteriale (HTA) și la lezarea organelor „țintă” (HTA complicată), dar este dificil de precizat dacă aceasta este cauza sau consecința HTA.

MECANISMELE REGLĂRII TA și CONTRIBUȚIA lor la HTA

Reglarea TA se realizează prin **3 tipuri de mecanisme**: *nervoase, hormonale (umorale) și renale*:

- reglarea pe **termen scurt și mediu a TA** (minute, ore, zile) are la bază **mecanismele nervoase (neurale) și hormonale (umorale)**
- reglarea pe **termen lung a TA** (săptămâni, luni) are la bază **mecanismele hormonale (umorale) și mai ales, pe cele renale**

A. Mecanismele NERVOASE (NEURALE) ale reglării TA

- Mecanismele nervoase ale reglării TA au la bază activitatea **baroreceptorilor și chemoreceptorilor** de la nivelul *zonelor reflexogene sino-carotidiene și aortice* și presupun declanșarea unor **reflexe depressoare sau presoare**.

a) Reflexele BARORECEPTOARE sino-carotidiene și aortice

- **Caracteristică** – sunt reflexe *depressoare* declanșate de *creșterea TA*
- **Mecanismul DEPRESOR**:
 - *creșterea frecvenței de descărcare a baroreceptorilor arteriali inhibă* aria vasomotorie presoare (simpatică) și **stimulează** aria vasomotorie depressoare (parasimpatică) de la nivelul bulbului
 - *reducerea tonusului simpato-adrenergic* determină **scăderea DC** (prin scăderea FC și a contractilității) și **scăderea RVP** (prin vasodilatație)
- **Rol**: intervin în **reglarea rapidă și de scurtă durată a TA**
- **Contribuția la HTA**:

- sunt **ineficiente în prevenirea instalării HTA cronice** datorită fenomenului de „resetare” a baroreceptorilor de către valorile crescute ale TA (fenomenul debutează după 24-48 de ore de la instalarea creșterilor presionale)

b) Reflexele CHEMORECEPTOARE sino-carotidiene și aortice

- **Caracteristică** – sunt reflexe *presoare* declanșate de *hipoxemie* (\downarrow PaO₂), *hipercapnie* (\uparrow PaCO₂) și *acidoză* (\downarrow pH-ului)
- **Mecanismul PRESOR:**
 - creșterea frecvenței de descărcare a chemoreceptorilor arteriali **stimulează** aria vasomotorie *presoare* (simpatică) și **inhibă** aria vasomotorie *depresoare* (parasimpatică) de la nivelul bulbului
 - creșterea tonusului *simpato-adrenergic* determină **creșterea DC** (prin creșterea FC și a inotropismului) și **creșterea RVP** (prin vasoconstricție)
- **Rol:** intervin în principal în **reglarea ventilației pulmonare**
- **Contribuția la HTA:**
 - pot **agrava o HTA preexistentă** cum ar fi: *HTA sistemică* la pacienții cu apnee obstructivă în somn și *hipertensiunea pulmonară (HTP)* la pacienții cu BPOC

B. Mecanismele HORMONALE (UMORALE) ale reglării TA

- Mecanismele hormonale (umorale) ale reglării TA cuprind:
 - a) **Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)** cu efecte sistemice și locale
 - b) **Peptidele natriuretice** – sunt responsabile de contracararea efectelor sistemului RAA
 - c) **Catecolaminele** eliberate de la nivelul medulo-suprarenalei (MSR) – potențează efectul presor al sistemului nervos simpatic
 - d) **Hormonul antidiuretic (ADH)** – potențează mecanismul presor al sistemului RAA, prin retenție hidrică și efect vasoconstrictor limitat la nivelul circulației splanhnice

a) Sistemul RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON (RAA)

- **Clasificare** – se descriu **2 sisteme RAA** care intervin în reglarea TA:
 - ① **Sistemul RAA clasic:**
 - este **principalul sistem** responsabil de creșterea TA prin **vasoconstricție** și **retenție hidro-salină**
 - ② **Sistemele RAA locale: independente de sistemul RAA clasic**
 - sunt descrise la nivel: *vascular, miocardic, cerebral și în țesutul adipos*
 - sunt responsabile de producerea *angiotensinei II tisulare* - considerată **maladaptativă** deoarece contribuie la **remodelarea cardiovasculară** și respectiv, la **progresiunea HTA**
- **Etapele ACTIVĂRII SISTEMULUI RAA:**
 - I. Formarea angiotensinei I (AI)**
 - sub acțiunea *reninei* eliberată de la nivelul aparatului juxtaglomerular renal (dar și local), angiotensinogenul (α_2 -globulină de origine hepatică) este transformat în **angiotensină I inactivă**
 - II. Formarea angiotensinei II (AII)**
 - sub acțiunea *enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)*, cu acțiune maximă la nivelul *endoteliului capilarelor pulmonare*, angiotensina I este transformată în

angiotensină II, responsabilă de efectele **NEFAVORABILE** ale activării SRAA: **vasoconstrictor, anti-natriuretic, pro-fibrotic și pro-inflamator**

III. Formarea angiotensinei III (AIII) și a angiotensinei (1-7)

- angiotensina II este metabolizată sub acțiunea a 2 enzime:
 - ✓ **aminopeptidaza A (APA)** cu formarea angiotensinei III (AIII)
 - ✓ **enzima de conversie a angiotensinei-2 (ECA-2)** cu formarea angiotensinei (1-7)
- AIII și heptapeptidul Ang (1-7) sunt componentele așa-numitului „**braț protector**” al sistemului RAA, fiind responsabile de efectele **FAVORABILE** ale sistemului RAA: **vasodilatator, natriuretic, anti-fibrotic și anti-inflamator**

- **Stimularea eliberării de RENINĂ** – este reglată prin **3 mecanisme**:
 - **baroreceptor** – declanșat de *scăderea presiunii de perfuzie renală*
 - **chemoreceptor** – declanșat de *scăderea concentrației de Na⁺ la nivelul maculei densa*
 - **nervos** – declanșat de *creșterea stimulării simpatic locale și creșterea concentrației catecolaminelor în sânge* (acționează la nivelul receptorilor β_1 -adrenergici exprimați de aparatul juxtaglomerular renal)
- **Receptorii ANGIOTENSINEI II** – există **2 tipuri de receptori** exprimați, în principal, la nivel **vascular, renal și cardiac**, dar și la nivelul corticosuprarenalei (CSR), creierului și al sistemului nervos simpatic periferi):
 - **receptorii AT₁** – mediază efectele nefavorabile ale **All**
 - **receptorii AT₂** – mediază efectele favorabile ale **All** via **AIII**
- **Efectele SISTEMICE ale ANGIOTENSINEI II** – creșterea TA pe termen **scurt** prin:
 - **arterioloconstricție sistemică** – prin **2 mecanisme**:
 - ✓ *direct* – prin creșterea RVP
 - ✓ *indirect* – prin stimularea eliberării de noradrenalină (norepinefrină) la nivelul terminațiilor nervoase simpatic periferice
 - **retenție hidrosalină** – prin **2 mecanisme**:
 - ✓ *direct* – prin creșterea reabsorbției de Na⁺ la nivelul *tubului contort proximal (TCP)*
 - ✓ *indirect* – prin creșterea eliberării de ALDO de la nivelul CSR și respectiv, creșterea reabsorbției de Na⁺ la nivelul *tubului contort distal (TCD) și a celui colector (TC)*
 - **creșterea eliberării de ADH**
 - **stimularea senzației de sete**
- **Efectele LOCALE ale ANGIOTENSINEI II** – creșterea TA pe termen **lung** prin:
 - **efect proliferativ și profibrotic** – All exercită efect *mitogen și trofic* la nivelul *vaselor și inimii*, fiind responsabilă de *remodelarea cardio-vasculară* caracterizată prin:
 - ✓ proliferarea celulelor musculare netede vasculare
 - ✓ proliferarea fibroblaștilor cu sinteză de colagen
 - ✓ hipertrofia cardiomiocitelor
 - **efect proinflamator** – agravarea disfuncției endoteliale prin creșterea *expresiei moleculelor de adeziune* la nivelul celulelor endoteliale
 - **lezarea organelor țintă**

Observație!

Actual, terapia farmacologică a HTA asigură controlul valorilor TA și reducerea evenimentelor cardiovasculare prin combaterea efectelor nefavorabile ale activării mecanismelor neuro-umorale, în cazul activării sistemului RAA, fiind utilizate 2 clase medicamentoase principale: inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocanții receptorilor AT-1 ai angiotensinei (BRA). IECA sunt medicamentele cu sufixul „il” (captopril, enalapril, perindopril, ramipril, lisinopril, fosinopril, trandolapril). BRA sunt medicamentele cu sufixul „sartan” (candesartan, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan).

Utilizarea IECA are un dublu beneficiu: i) *reducerea acțiunii Angiotensinei II* (prevenirea formării acesteia) și ii) *reducerea degradării bradikininei (BK)* (deoarece ECA, numită și kininaza II, este enzima care degradează BK în peptide inactive). Creșterea bradikininei plasmatice are numeroase efecte benefice: vasodilatație, stimularea diurezei, inhibarea aderenței și agregării plachetare, efect anti-fibrotic și de prevenire a remodelării (dar crește riscul efectelor secundare: tuse seacă și angioedem, mai ales la persoanele atopice).

Utilizarea BRA favorizează *metabolizarea Angiotensinei II pe calea „brațului protector” al sistemului RAA* și se asociază cu o rată mai mică a de apariție a angioedemului și a tusei cronice iritative.

Celelalte 3 clase medicamentoase utilizate (frecvent în combinație cu unul dintre antagoniștii sistemului RAA) în tratamentul antihipertensiv sunt: beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu și diureticele (tiazidice/tiazid-like, economizatoare de potasiu și diuretice de ansă).

b) Peptidele NATRIURETICE

▪ **Definiție** – principalii factori hormonal (umoral) responsabili de **contracarea efectelor activării cronice a sistemului RAA**

▪ **Clasificare:**

- **peptidul natriuretic atrial** („*Atrial Natriuretic Peptide*”, ANP) – este secretat la nivelul *cardiomiocitelor atriale*, în condițiile creșterii presiunii de umplere atrială și determină scăderea TA prin: *creșterea natriurezei și diurezei, vasodilatație și inhibiția eliberării de ADH*
- **peptidul natriuretic derivat din creier** („*Brain Natriuretic Peptide*”, BNP, de unde a fost identificat pentru prima dată pe modelul animal) – este eliberat de la nivelul *cardiomiocitelor ventriculare*, în condiții de insuficiență cardiacă, determină scăderea TA prin: *creșterea natriurezei și diurezei*, fiind considerat un *marker diagnostic și terapeutic al insuficienței cardiace*
- **peptidul natriuretic de tip C** – este eliberat de la nivelul *endoteliului vascular* și determină scăderea TA prin *vasodilatație*

C. Mecanismele RENALE ale reglării TA

Rinichiul intervine în reglarea pe **termen lung a TA** prin *controlul volumului sectorului hidric extracelular* deoarece dacă aportul de sare și apă rămâne constant, excreția renală de Na⁺ și H₂O este strict dependentă de presiunea arterială medie după urmează:

- **la o presiune arterială medie de ~ 100 mmHg** – excreția renală de Na⁺ și H₂O echilibrează aportul hidrosalin, iar debitul urinar este normal
- **la o presiune arterială medie > 100 mmHg** – excreția renală de Na⁺ și apă crește de câteva ori pentru a readuce presiunea arterială medie la valoarea normală de echilibru (de ~ 100 mmHg).

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA)

DEFINIȚIE: creșterea **persistentă** a valorilor **TAS ≥ 140 mmHg și/sau** a valorilor **TAD ≥ 90 mmHg** (valori care reprezintă și țintele terapiei antihipertensive)

EPIDEMIOLOGIE:

- HTA este considerată *cea mai frecventă afecțiune* de pe glob – există în lume peste 1 miliard de pacienți hipertensivi (> 75% din populația vârstnică), dintre care mulți sunt *asimptomatici* pentru o lungă perioadă de timp
- prevalența HTA crește cu odată cu *vârsta* și este mai frecventă la *populația de culoare*
- sub vârsta de 50 ani, prevalența este mai ridicată la sexul masculin, dar după vârsta de apariție a menopauzei la femei, raportul se inversează
- are o dublă calitate: de boală și în același timp de factor de risc major pentru *boala coronariană, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, boala arterială periferică și boala cronică de rinichi* (screening-ul valorilor tensionale reprezintă o prioritate în prevenția cardiovasculară)

CLASIFICARE:

a) Clasificarea **ETIOPATOGENICĂ:**

- HTA *primară* (95% din cazuri) cu etiologie necunoscută
- HTA *secundară* (5% din cazuri) cu etiologie cunoscută

b) Clasificarea pe CATEGORII în funcție de VALORILE TENSIONALE – este prezentată în Tab. 8 conform *Ghidului Societății Europene de Cardiologie/Hipertensiune arterială (ESC/ESH) pentru Managementul Hipertensiunii Arteriale, 2018.*

Tabelul 8. Clasificarea pe categorii a TA și definirea gradelor de HTA.

| Categorie | TAS (mmHg) | | TAD (mmHg) |
|------------------------------|------------------------------|---------------|------------------------------|
| TA optimă | < 120 | și | < 80 |
| TA normală | 120-129 | și/sau | 80-84 |
| TA normal înaltă | 130-139 | și/sau | 85-89 |
| HTA grad 1 (ușoară) | 140-159 | și/sau | 90-99 |
| HTA grad 2 (moderată) | 160-179 | și/sau | 100-109 |
| HTA grad 3 (severă) | ≥ 180 | și/sau | ≥ 110 |
| HTA sistolică izolată | ≥ 140 | și | < 90 |

PATOGENEZĂ GENERALĂ:

1. Hipertensiunea de **VOLUM**

- **Caracteristică** – apare în principal la *persoane tinere* și este denumită *faza inițială, labilă* a HTA
- **Mecanism PATOGENIC** – creșterea DC cu RVP normală
- **Cauze:** creșterea întoarcerii venoase prin:
 - creșterea tonusului venos prin stimulare simpato-adrenergică (receptorii α_1 -adrenergici vasculari) și activarea excesivă a sistemului RAA

- creșterea volemiei prin aport excesiv de Na^+ și apă și/sau retenție renală de Na^+ și apă cu alterarea relației presiune-natriureză

2. Hipertensiunea de **REZISTENȚĂ**

- **Caracteristică** – apare în principal la *persoane vârstnice* și este responsabilă de *faza stabilă a HTA* precum și de *lezarea progresivă a organelor țintă* din HTA complicată
- **Mecanism PATOGENIC** – creșterea RVP cu DC normal sau scăzut
- **Cauze:**
 - **vasoconstricție funcțională** cu creșterea *reversibilă* a RVP determinată de:
 - ✓ stimulare excesivă simpato-adrenergică
 - ✓ activarea excesivă a sistemului RAA
 - ✓ prezența unor defecte genetice ale transportorilor de Na^+ și Ca^{2+} de la nivelul membranelor celulare
 - **hipertrofie vasculară structurală** cu creșterea *ireversibilă* a RVP determinată de:
 - ✓ modificările proliferative ale peretelui vascular
 - ✓ insulino-rezistență cu hiperinsulinism compensator

Observație!

HTA de rezistență determină **agravarea** unei HTA de volum prin perpetuarea maladadaptativă a unui mecanism fiziologic: creșterea perfuziei tisulare ca urmare a creșterii DC, va determina creșterea RVP prin *mecanismul miogen* pentru a proteja capilarele de hiperperfuzie.

FORMELE ETIOPATOGENICE de HTA:

I. Hipertensiunea arterială PRIMARĂ (ESENȚIALĂ)

- **Definiție** – HTA de cauză necunoscută (idiopatică)
- **Etiologie** – plurifactorială, implică *factori genetici* (nemodificabili) și *factori de risc* legați de *stilul de viață* (modificabili)

① Factorii GENETICI (nemodificabili)

Contribuția factorilor genetici în patogeneza HTA se manifestă prin următoarele:

- **dependența de vârstă și sex** – prevalența crescută a HTA la sexul M < 55 de ani și la F > 55 ani
- **predispoziție ereditară** – prevalența crescută la subiecții cu istoric familial de HTA și la gemenii monoziгоți
- **caracterul poligenic** – există câteva sute de gene asociate cu niveluri crescute ale TA, care în mod individual contribuie doar în proporții reduse (cu cca. 0,5-1 mmHg) dar în combinație, ele pot determina 60% din nivelul TA a unei persoane. Genele sunt permissive, factorii de mediu fiind necesari pentru instalarea HTA.

② Factorii de RISC legați de STILUL DE VIAȚĂ (modificabili)

Au rol mai ales în întreținerea și progresiunea HTA și sunt reprezentați de:

- obezitatea și sindromul metabolic
- insulino-rezistența și hiperinsulinismul
- diabetul zaharat tip 2
- hipercolesterolemia
- sedentarismul

- stresul psihic cronic
- sindromul de apnee în somn obstructive (SASO)
- consumul crescut de sare
- consumul de alcool în doze mari

▪ Patogeneză

La baza dezvoltării HTA primare stă alterarea celor **3 mecanisme de reglare a TA:**

1. Alterarea MECANISMELOR NERVOASE (NEURALE)

Caracteristică – *creșterea stimulării simpato-adrenergice* este responsabilă de hiperactivitatea nervoasă simpatică periferică, cu eliberarea de catecolamine la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice și a MSR

Cauze:

- factori genetici/predispoziția ereditară
- stresul psihic
- sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO): activarea chemoreceptorilor arteriali prin episoade repetate de hipoxemie/hipercapnie determină HTA prin creșterea tonusului simpatic

Efecte:

- **cardiace** – creșterea DC prin efect inotrop și cronotrop pozitiv, secundar stimulării receptorilor β_1 -adrenergici cardiaci
- **vasculare** – creșterea RVP prin arterioloconstricție și a DC prin creșterea tonusului venos, a întoarcerii venoase și a presarcinii, secundar stimulării receptorilor α -adrenergici vasculari
- **renale** – activarea eliberării de renină secundar stimulării receptorilor β_1 – adrenergici de la nivelul aparatului juxtaglomerular renal

Forme clinice de HTA asociate cu stimularea excesivă simpato-adrenergică:

- HTA la *adultul tânăr*
- HTA din *stadiile incipiente ale diabetului zaharat*
- HTA la *pacienții obezi cu apnee în somn obstructivă*
- HTA la *pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR)*
- HTA la *pacienții cu insuficiență cardiacă compensată*

2. Alterarea MECANISMELOR HORMONALE (UMORALE)

Caracteristici:

- sunt reprezentate de *activarea excesivă a sistemului RAA* și tulburările hemodinamice asociate cu *obezitatea abdominală/sindromul metabolic* și *insulino-rezistența/hiperinsulinismul compensator*
- sunt responsabile de *inițierea, stabilizarea* (HTA cronică) și *progresiunea HTA* (HTA complicată)

① **Activarea EXCESIVĂ a sistemului RAA** – vezi rolurile angiotensinei II și ale ALDO

② **Obezitatea abdominală și sindromul metabolic** – contribuie la dezvoltarea HTA prin următoarele **3 mecanisme:**

- *hipersecreția de către adipocite a leptinei* – determină modificări hemodinamice prin creșterea stimulării simpatică la nivel central și prin activarea sistemului RAA

- *eliberarea de către adipocite a angiotensinogenului* – determină creșterea substratului sistemului RAA
- *sinteza de către adipocite a unui precursor al fibrinogenului* – determină creșterea vâscozității sângelui

③ **Insulino-rezistența** – este definită drept răspunsul suboptimal al țesuturilor periferice la insulină care conduce la hiperinsulinism compensator și contribuie la progresiunea HTA primare prin agravarea disfuncției endoteliale și a aterosclerozei ca urmare a **efectelor directe ale insulinei**:

- stimularea proliferării musculaturii netede vasculare
- potențarea efectelor de remodelare vasculară ale Ang II
- creșterea suplimentară a activării simpatice
- scăderea producției endoteliale de NO
- proinflamator și protrombotic

Obezitatea abdominală – este definită prin creșterea circumferinței abdominale (cu țesut adipos preponderent la nivel abdominal și visceral) ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei în Europa (≥ 102 cm și respectiv, ≥ 88 cm, în USA).

Sindromul metabolic – este definit prin prezența **obezității abdominale** (criteriu obligatoriu) plus **minimum 2 dintre următoarele criterii**:

- creșterea TG ≥ 150 mg/dl sau tratament pentru hipertrigliceridemie
- scăderea HDL-colesterolului < 40 mg/dl la sexul M și < 50 mg/dl la sexul F
- creșterea TAS ≥ 130 mmHg și/sau TAD ≥ 85 mmHg sau HTA diagnosticată
- glicemia à jeun ≥ 110 mg/dl sau scăderea toleranței la glucoză sau diabet diagnosticat

3. Alterarea MECANISMELOR RENALE

Caracteristică – în HTA esențială există o *incapacitate genetică și/sau dobândită* a rinichiului de a elimina excesul de Na^+ și apă, astfel încât aceeași cantitate de sare este eliminată la valori mai mari ale TA și într-un timp mai îndelungat.

Retenția de sare în organism determină:

- **la nivel extracelular** – creșterea volemiei, a presarcinii și a DC
- **la nivel intracelular** – acumularea Na^+ la nivelul pereților vasculari cu următoarele consecințe:
 - ✓ *la nivelul intimei vasculare* – agravarea disfuncției endoteliale
 - ✓ *la nivelul mediei vasculare* – creșterea tonusului musculaturii netede vasculare și a reactivității față de acțiunea catecolaminelor și a Ang II
 - ✓ *la nivelul zonelor baroreceptoare* – rigidizarea pereților arteriali și scăderea sensibilității baroreceptorilor

II. Hipertensiunea arterială SECUNDARĂ

- **Definiție** – HTA cu o *cauză identificabilă* și posibil *tratabilă*
- **Etiologie**:
 - a) HTA secundară de cauză **RENALĂ**
 - b) HTA secundară de cauză **ENDOCRINĂ**

- c) HTA secundară **SASO**
- d) HTA de cauză **MECANICĂ** (coarctăția de aortă)

a) Hipertensiunea **SECUNDARĂ RENALĂ**

1. Hipertensiunea **RENOPARENCHIMATOASĂ (RENOPRIVĂ)**

- **Definiție** – HTA determinată de **reducerea parenchimului renal** și scăderea **filtrării glomerulare**. Este **cea mai frecventă cauză de HTA secundară la adult**, fiind asociată **bolii cronice de rinichi (BCR)** indiferent de etiologia sa.
- **Etiologie:** BCR este stadiul final al tuturor afecțiunilor renale cronice:
 - **nefropatia diabetică** – principala etiologie
 - glomerulonefritele cronice
 - pielonefritele cronice
 - nefropatiile din colagenoze (LES, sclerodermie, artrită reumatoidă, panarterita nodoasă)
 - rinichiul polichistic
 - uropatia obstructivă (tardiv în evoluție, când se produce scleroza glomerulară și atrofia renală)
- **Patogeneza:**
 - **mecanismul primar** – responsabil de *creșterea DC (HTA de volum)* constă în:
 - ✓ scăderea masei nefronilor funcționali responsabilă de alterarea *funcției renale de excreție a Na⁺ și apei*, retenție hidro-salină, creșterea volemiei și a presarciniei
 - **mecanisme secundare** – responsabile de *creșterea RVP (HTA de rezistență)*, cu stabilizarea și agravarea HTA:
 - ✓ *activarea crescută a sistemului RAA - nivele plasmatice crescute de renină și ALDO*, determinată de *nefroangioscleroză* și *scăderea progresivă a ratei filtrării glomerulare (RFG, cu creatinină serică crescută)*
 - ✓ *activarea crescută a sistemului nervos simpatic*
 - ✓ *disfuncția endotelială* cu scăderea NO (vasodilatator) și creșterea endotelinei (vasoconstrictoare), agravată de scăderea sintezei de substanțe vasodilatatoare (PG și kinine) prin reducerea parenchimului renalUltimele două mecanisme sunt frecvente la pacienții în stadiul terminal al BCR, de insuficiență renală cronică (IRC) cu uremie.

2. Hipertensiunea **RENOVASCULARĂ**

- **Definiție** – HTA determinată de **stenoza uni- sau bilaterală (rar) a arterei renale**
- **Etiologie:**
 - boala aterosclerotică (în $\frac{2}{3}$ din cazuri)) – predominant la *vârstnici* (cu comorbidități: boală arterială periferică, diabet zaharat)
 - displazia fibromusculară a mediei (în $\frac{1}{3}$ din cazuri) – predominant la *femei tinere*
- **Patogeneza** – activarea sistemului RAA - **nivele plasmatice crescute de renină și ALDO**, secundar *scăderii perfuziei renale*
- **Manifestări CLINICE** – suflu sistolo-diastolic abdominal (epigastric, subcostal sau pe flancuri)

De reținut!

Pentru diagnosticul diferențial, alte cauze ale **hipersecreției secundare de ALDO** sunt:

- scăderea perfuziei renale la pacienții cu nefropatii cronice (descrisă mai sus)
- deficitul de degradare a All la pacienții cu hepatopatii cronice
- producția crescută de All la femeile cu consum crescut de anticoncepționale estrogenice

b) Hipertensiunea SECUNDARĂ ENDOCRINĂ**1. Hipertensiunea din HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR**

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de ALDO**
- **Etiologie** – *tumoră de corticosuprarenală* (adenom unilateral CSR, sindromul Conn) sau *hiperplazie glandulară bilaterală*
- **Patogeneză** – **hipersecreție primară de mineralocorticoizi** – nivel plasmatic de **ALDO crescut**, renină plasmatică **scăzută**, care determină HTA prin retenție hidro-salină (HTA de volum); creșterea volemiei are ca efect supresia eliberării de renină.
- **Manifestări:**
 - **TRIADA: HTA, hipopotasemie** (< 3,5 mmol/l), **alcaloză metabolică** (în absența altor cauze de hipopotasemie: diaree, tratament diuretic etc.)
 - se asociază hiperkaliurie și creșterea eliminării urinare de ALDO

2. Hipertensiunea din FEOCROMOCITOM

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de CATECOLAMINE**
- **Etiologie** – *tumoră a țesutului cromafin* (conține terminații nervoase simpatice evidențiabile prin colorația cu crom) din *medulosuprarenală* (85% cazuri) numită *feocromocitom* sau din *ganglionii simpatici* numite *paraganglioame* (15% cazuri) cu localizare variabilă (gât, torace, pelvis, vezică urinară)
- **Patogeneză** – **hipersecreție primară de catecolamine**: norepinefrină (NE), epinefrină (E) și metaboliți ai acestora. HTA este consecința **creșterii stimulării simpatice** care are efecte:
 - i) *cardiovasculare*, mediate de receptorii β_1 -adrenergici cardiaci, stimulați predominant de E – cu tahicardie, creșterea DC și HTA predominant sistolică (când domină secreția de E) și de receptorii α -adrenergici vasculari, stimulați predominant de NE – cu vasoconstricție și HTA sistolo-diastolică (când domină secreția de NE)
 - ii) *metabolice* – cu creșterea metabolismului bazal, a glicemiei și acizilor grași liberi (în absența hipertiroidismului)
- **Manifestări:**
 - **HTA paroxistică** - valori tensionale foarte mari (ex. 260/130 mmHg) în timpul crizelor asociate cu **TRIADA: cefalee, palpitații, transpirații**
 - **HTA persistentă**, cu sau fără crize paroxistice
 - eliminare *urinară crescută* de catecolamine și de metaboliți ai acestora: normetanefrină, metanefrină, acidul vanil-mandelic
 - metanefrinele *plasmatic* bazale sunt crescute

3. Hipertensiunea din SINDROMUL CUSHING

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de CORTIZOL**
- **Etiologie** – *hiperplazie difuză de CSR* (determinată de hipersecreția de ACTH de către un adenom hipofizar sau secreție ectopică, paraneoplazică de o tumoră periferică: cancer bronșic, de pancreas) sau *adenomul de CSR*
- **Patogeneză** – **hipersecreția primară de cortizol** determină HTA prin:
 - ✓ retenție hidro-salină
 - ✓ stimularea sintezei componentelor sistemului RAA
 - ✓ creșterea activității simpatice
 - ✓ potențarea răspunsului vasoconstrictor al musculaturii netede vasculare
- **Manifestări:**
 - HTA asociată cu un aspect „*cushingoid*”: facies „de lună plină”, obezitate centrală, atrofia musculaturii extremităților, hirsutism etc.
 - cortizolul plasmatic și cortizolul liber urinar *crește*

4. Hipertensiunea din BOLILE TIROIDIENE

4.1. HIPERTIROIDISMUL

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de tiroxină**
- **Patogeneză** – **hipersecreția primară de tiroxină** determină **HTA sistolică izolată** prin:
 - ✓ creșterea inotropismului și a DC - excesul de tiroxină crește expresia receptorilor β_1 -adrenergici de la nivelul miocardului potențând stimularea simpato-adrenergică
 - ✓ scăderea RVP prin vasodilatație indusă de creșterea metabolismului bazal (și a producției de căldură)

4.2. HIPOTIROIDISMUL

- **Definiție** – HTA determinată de **deficitul de tiroxină** (mai rar comparativ cu hipertir.)
- **Patogeneză** – **hiposecreția primară de tiroxină** determină **HTA** prin:
 - ✓ scăderea ratei filtrării glomerulare cu retenție hidrică și hipervolemie
 - ✓ creșterea RVP prin vasoconstricție indusă de scăderea ratei metabolice bazale (agravată de profilul lipidic aterogen care accelerează procesele de ateroscleroză)

5. Hipertensiunea din HIPERPARATIROIDISM

- **Definiție** – HTA determinată de **excesul de PTH responsabil de hipercalcemie**
- **Etiologie** – **adenom paratiroidian hipersecretant**
- **Patogeneză** – **hipersecreția primară de PTH și hipercalcemia** determină HTA prin:
 - ✓ creșterea activității simpatice cu: creșterea inotropismului și a RVP
 - ✓ rigiditate arterială
 - ✓ nefrocalcinoza secundară hipercalcemiei

6. Hipertensiunea indusă de CONTRACEPTIVELE ORALE

- **Definiție** – HTA determinată de consumul cronic sau tratamentul cu **contraceptive orale ce conțin estrogeni**
- **Patogeneză** – **estrogenii cresc sinteza hepatică de angiotensinogen**, iar excesul de substrat determină *formarea crescută de Ang II* și HTA prin activarea sistemului RAA

c) HTA secundară **SASO**

- **Definiție** – formă de HTA secundară, **rezistentă la tratament**, prezentă la 50% din pacienții cu SASO manifestată prin episoade recurente de apnee/hipopnee (IAH > 5/oră) cu debut nocturn, prin colapsul căilor respiratorii superioare
- **Patogeneză:** hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) din cursul episoadelor de apnee/hipopnee determină, prin activarea simpato-adrenergică, vasoconstricție sistemică cu creșterea RVP care va persista și pe parcursul zilei
- **Manifestări:** sforăit, obezitate, cefalee matinală, somnolență diurnă

d) Hipertensiunea **SECUNDARĂ DE CAUZĂ MECANICĂ (COARCTAȚIA DE AORTĂ)**

- **Etiologie** – *stenoza istmului aortic*, respectiv îngustarea congenitală a lumenului aortei, sub emergența arterei subclaviculare stângi, cel mai frecvent în porțiunea inițială a aortei descendente
- **Patogeneză:**
 - **creșterea TA proximal de coarctăție** – determină rigidizarea pereților arteriali de la nivelul crosei aortice (hiperplazia tunicii medii, ateroscleroză accelerată) și desensibilizarea baroreceptorilor
 - **scăderea TA distal de coarctăție** – determină scăderea perfuziei renale și activarea sistemului RAA
- **Manifestări:**
 - **HTA sistolică deasupra stenozei** (membre superioare, extremitate cefalică) diagnosticată în copilărie sau la adolescență, simptomatică (cefalee, palpitații, epistaxis) însoțită de un *sufiu sistolic subclavicular stâng cu iradiere interscapulovertebrală*;
 - **hipotensiune arterială sub nivelul stenozei** (membre inferioare, trunchi) manifestată prin *puls femural diminuat/întârziat* în raport cu pulsul radial sau *absența pulsului femural*
 - dezvoltarea circulației colaterale cu creșterea fluxului sanguin în arterele intercostale determină pulsațiile acestora și apariția eroziunilor costale la examenul radiologic

COMPLICAȚIILE HIPERTENSIUNII ARTERIALE

a) Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune (HTA complicată)

- HTA primară este **asimptomatică** pentru o perioadă relativ lungă de timp
- Simptomatologia este consecința efectelor HTA pe **termen lung** de la nivelul *organelor „țintă”*: inimă, creier, rinichi, aortă, arterele membrelor inferioare, retină (Tab. 9).
- **Patogeneză:** HTA cronică determină:
 - ① **Creșterea postsarcinii ventriculului stâng (VS)** – responsabilă de:
 - **suprasolicitarea de presiune** a VS cu *hipertrofie ventriculară stângă concentrică maladaptativă și disfuncție diastolică*
 - **creșterea necesarului de O_2** al miocardului cu ischemie și risc de infarct miocardic
 - ② **Leziuni vasculare** – determinate de combinația dintre *creșterea cronică a presiunii exercitate asupra pereților arteriali* cu *hipertrofia musculaturii netede vasculare, disfuncția endotelială și ateroscleroza accelerată*. Leziunile vasculare participă la **inițierea și progresiunea HTA** prin:

- **disfuncția endotelială** (scăderea NO/creșterea ET-1) – determină la hipertensivi *scăderea răspunsului vasodilatator dependent de NO*, fără a se putea preciza însă dacă acesta este cauza sau consecința HTA
- **remodelarea vasculară** – determină creșterea *grosimii mediei arteriale* în raport cu diametrul lumenului vascular (markerul remodelării vasculare în HTA)
- **creșterea rigidității arteriale** – explică *HTA izolată sistolică* observată la vârstnici

Tabelul 9. Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune: mecanisme patogenice și consecințe.

| Organul țintă | Mecanisme patogenice | Consecințe |
|---|---|---|
| 1. Miocard | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea postsarcinii și a lucrului mecanic cardiac | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertrofie ventriculară stângă concentrică (disfuncție diastolică) ▪ Insuficiență cardiacă stângă (disfuncție sistolică) |
| 2. Artere coronare | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea necesarului de O₂ ▪ Reducerea fluxului sanguin coronarian și a ofertei de O₂ ▪ Ateroscleroză accelerată | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Angină pectorală ▪ Infarct miocardic ▪ Moarte subită |
| 3. Creier | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducerea fluxului sanguin cerebral ▪ Ateroscleroză accelerată ▪ Lezarea pereților vasculari ▪ Demielinizare axonală | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atacuri ischemice tranzitorii ▪ Infarct cerebral ▪ Lacunarism cerebral ▪ Hemoragie cerebrală ▪ Anevrism cerebral ▪ Demență vasculară |
| 4. Rinichi | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stimularea secreției de renină și aldosteron ▪ Reducerea fluxului sanguin renal ▪ Creșterea presiunii în arteriolele renale ▪ Arteriolocleroză hialină | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Retenție hidrosalină și agravarea hipervolemiei ▪ Scăderea filtrării glomerulare ▪ Nefroscleroză ▪ Boala cronică de rinichi ▪ Insuficiență renală |
| 5. Aortă | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lezarea peretelui vascular | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anevrism disecant |
| 6. Arterele membrelor inferioare | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducerea fluxului sanguin periferic ▪ Ateroscleroză accelerată | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Claudicație intermitentă ▪ Gangrenă |
| 7. Retină | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea presiunii arteriole | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arteriopatie hipertensivă (scleroză vasculară cu îngustarea lumenului) ▪ Retinopatie hipertensivă (exudate și hemoragiile retiniene, edem papilar) |

b) Hipertensiunea MALIGNĂ (HTA accelerată)

- **Definiție** – formă severă de HTA, potențial fatală, caracterizată prin **creșterea rapidă a valorilor TAD > 130 mmHg** și complicată cu **afectarea rapid progresivă a organelor „țintă”** (săptămâni/luni, în loc de ani)
- **Cauze** – apare la femei ca o complicație a *sarcinii* (eclampsia gravidică) și la pacienți tineri cu boli *renale sau de colagen*
- **Mecanism PATOGENIC** – leziunea vasculară caracteristică este **necroza fibrinoidă a pereților arteriolari** (tipic, la nivelul arteriolelor glomerulare)
- **Manifestări CLINICE:**
 - *hemoragii, exudate retiniene* (± edem papilar) evidențiate la examenul fundului de ochi
 - *vasoconstricție cerebrală intensă* – expresia mecanismului miogenic de autoreglare a circulației cerebrale și de protecție a creierului împotriva valorilor presionale crescute cu cefalee occipitală (matinală)
 - *encefalopatie hipertensivă* (± edem cerebral) – expresia depășirii mecanismului miogenic de autoreglare și manifestată prin cefalee severă, vertij, vărsături, tulburări vizuale (cecitate tranzitorie), acufene, paralizii tranzitorii, convulsii, stupor, comă
 - *insuficiență renală progresivă* – manifestată prin oligurie, retenție azotată progresivă, proteinurie, hematurie microscopică
 - *insuficiență cardiacă congestivă* – manifestată prin dispnee agravată și edem pulmonar
 - *rezistență relativă la tratamentul antihipertensiv*
 - *prognostic de supraviețuire foarte sever pe termen scurt*

6. FIZIOPATOLOGIA ATEROSCLEROZEI ȘI A BOLII CORONARIENE

ATEROSCLEROZA (ATS)

DEFINIȚIE:

Ateroscleroza (din lb. Gr, *athere* = terci, *skleros* = îngroșare) reprezintă **boala INTIMEI vasculare** caracterizată prin **inflamația cronică, îngroșarea și rigidizarea pereților arteriali** cu **îngustarea progresivă a lumenului vascular**. Boala afectează primar **arterele elastice** (aorta, carotide, iliace) și **arterele musculare medii** (coronare, cerebrale, poplitee) și este **principala cauză a: bolii coronariene (cardiopatiei ischemice), bolii vasculare cerebrale și a bolii arteriale periferice**.

FACTORII DE RISC ai ATS:

1. Factori NEINFLUENȚABILI

- **Vârsta:** > 55 de ani la sexul M și > 65 de ani la sexul F
- **Sexul masculin:** sexul M > sexul F în premenopauză
- **Ereditatea:** antecedente familiale de boală cardiovasculară precoce la rudele de gradul I

2. Factori INFLUENȚABILI

a) Factori de risc CLASICI:

- **Hipertensiunea arterială (HTA)**
- **Diabetul zaharat (DZ)**
- **Hiper/dislipidemia** (creșterea LDL-C și scăderea sau disfuncționalitatea HDL-C)
- **Obezitatea și sindromul metabolic**
- **Fumatul**
- **Sedentarismul**
- **Consumul excesiv de alcool**
- **Stresul psihic**

Observație!

Controlul factorilor de risc influențabili prin modificarea stilului de viață stă în centrul activității de prevenție cardiovasculară, fiind totodată o importantă țintă terapeutică a ghidurilor actuale de tratament care recomandă:

- controlul TA (conform recomandărilor ghidurilor în vigoare)
- scăderea valorilor colesterolului total și ale LDL-colesterolului (particularizat, în funcție de riscul cardiovascular)
- controlul glicemiei (hemoglobina glicată HbA_{1c} < 7%)
- controlul greutatei corporale (prin dietă hipolipidică - sub 30% din totalul de calorii, din care grăsimi saturate sub 7% din totalul de calorii și aport de colesterol sub 300 mg/zi), fiind recomandat un indice de masă corporală/IMC < 25 kg/m²
- renunțarea la fumat
- reducerea sedentarismului (efort fizic săptămânal de 150 minute sau mai mult sub formă de activitate aerobică cu intensitate moderată sau de 75 minute de activitate aerobică de intensitate crescută)
- reducerea consumului de alcool

b) Factori de risc NOI – sunt biomarkerii riscului cardiovascular / răspunsului la tratament:

1. Markerii serici de inflamație cronică:

- proteina C-reativă (PCR) și mai ales, PCR înalt sensibilă (*high-sensitivity C reactive protein/hs-CRP*), utilizată pentru evaluarea riscului cardiovascular
- fibrinogenul
- IL-6, IL-1b și TNF- α

2. Hiperhomocisteinemia – creșterea nivelului seric al homocisteinei datorită deficitului cofactorilor enzimatici implicați în metabolismul său (vitamina B₆, B₁₂ și acidul folic) și/sau datorită unor mutații ale genelor ce codifică enzimele responsabile de metabolizare. Homocisteina determină: i) efect nociv direct asupra celulelor endoteliale, ii) creșterea rigidității vasculare și iii) favorizarea unui status protrombotic prin creșterea aderenței trombocitelor la peretele vascular, fiind factor de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic, embolia pulmonară .

3. Nivelul seric crescut de lipoproteina (a) – Lp(a) este o lipoproteină de tip LDL modificată, ce conține pe lângă apoproteina B100 și apoproteina (a). Lp(a) determină: i) efect protrombotic prin inhibiția fibrinolizei (scade activarea plasminogenului fiind similară structural acestuia), ii) efect proaterogen (Apo(a) favorizează pătrunderea LDL și a fosfolipidelor oxidate la nivel subintimal și formarea celulelor „spumoase”, accelerând progresiunea ATS) și iii) efect proinflamator cu agravarea disfuncției endoteliale și iv) calcificări vasculare și valvulare (stenoză aortică).

PATOGENEZĂ:

Etapele FORMĂRII PLĂCILOR DE ATEROM sunt:

1. Lezarea endoteliului arterial cu instalarea **DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE – prima etapă**
2. Formarea striatiunilor lipidice – alcătuite din macrofage încărcate cu colesterol (celule „spumoase”), limfocite T active (răspuns de tip Th1), celule musculare netede active; striatiunile sunt prezente din prima decadă de viață și pot **evolua spre placa de aterom sau pot rămâne statice.**
3. Formarea plăcilor de aterom mature – reprezintă leziunea majoră în ateroscleroză, sunt alcătuite dintr-un **nucleu central bogat în lipide și un înveliș extern fibros** și sunt responsabile de **ocluzia arterială parțială.**
4. Apariția leziunilor complicate – ruptura sau eroziunea/fisurarea plăcilor de aterom (mai ales a celor „vulnerabile”), determină **tromboza** pe placa de aterom cu agravarea ocluziei parțiale și risc de **ocluzie arterială totală.**

1. DISFUNCȚIA ENDOTELIALĂ

▪ **Definiție:** alterarea funcțiilor protectoare ale endoteliului vascular ca urmare a producerii de **microleziuni** sub acțiunea unor **factori multipli:**

- ✓ **toxici/metabolici:** *fumat, hiperlipidemie, hiperglicemie* – care favorizează depunerea de **LDL modificat** (oxidat, glicozilat) la nivel subendotelial

- ✓ **mecanici:** HTA – care favorizează **dezvoltarea plăcilor de aterom la nivelul bifurcațiilor arteriale** (carotide, coronare) unde curgerea sanguină este turbulentă (stres de forfecare – „shear-stress”)
- ✓ **imunologici:** *citokinele proinflamatorii IL-1, IL-6, TNF- α* – care întrețin **inflamația cronică de grad redus**, elementul fiziopatologic *cheie* în cazul leziunilor aterosclerotice **avansate**

▪ **Consecințe:**

a) **Alterarea funcției VASOMOTORII ȘI ANTITROMBOTICE (de PREVENIRE a ADERĂRII ȘI AGREGĂRII TROMBOCITARE)**, determinată de:

- ✓ scăderea producției de oxid nitric (NO) și prostaciline (PGI₂)
- ✓ creșterea producției de endoteline (ET) și tromboxani (Tx)

① **Sistemul OXID NITRIC (NO) – ENDOTELINE (ET)**

- **În condiții normale** – ambii mediatori sunt sintetizați de către **endoteliul vascular**, cu predominanța vasodilatației și a efectului anti-agregant plachetar
 - a. **Oxidul nitric** (descoperit de către Furchgott, Ignarro, Murad - premiul Nobel în 1998) are următoarele efecte:
 - ✓ vasodilatație
 - ✓ inhibiția aderării și agregării plachetare
 - ✓ anti-inflamator
 - ✓ inhibiția proliferării și migrării celulelor musculaturii netede vasculare (CMNV)
 - b. **Endotelinele** (ET-1, ET-2, ET-3, izoforma majoritară ET-1 – descoperite de Yanagisawa în 1988) au următoarele efecte, mediate de receptorii ET A și B:
 - ✓ vasoconstricție arterială (mediată de ET A) și venoasă (mediată de ET B)
 - ✓ stimularea aderării și agregării plachetare
 - ✓ pro-inflamator prin eliberarea citokinelor, ex. TNF- α și a factorilor de creștere
 - ✓ favorizarea proliferării și migrării CMNV de la nivelul tunicii medii la nivelul intimei vasculare
- **În ateroscleroză:**
 - creșterea producției de radicali liberi de oxigen (în special, anionul superoxid, $\bullet\text{O}_2^-$) determină inactivarea NO prin formarea *anionului peroxinitrit* ($\bullet\text{ONOO}$) cu *inducerea stresului oxidativ*
 - LDL modificat *inhibă producția de NO* și *stimulează sinteza de ET-1*
 - sunt favorizate **vasoconstricția și aderarea/agregarea plachetară**

② **Sistemul PROSTACICLINE – TROMBOXANI**

- **În condiții normale** – sunt metaboliții acidului arahidonic pe calea ciclooxygenazei
 - a. **Prostacilinele (PGI₂):**
 - ✓ sunt produse de *celulele endoteliale*
 - ✓ produc vasodilatație
 - ✓ inhibă aderarea și agregarea plachetară
 - b. **Tromboxanii (Tx A₁, A₂):**
 - ✓ sunt produși de *trombocite*
 - ✓ produc vasoconstricție
 - ✓ favorizează aderarea și agregarea plachetară

- În ateroscleroză:
 - leziunile endoteliale determină scăderea sintezei de prostaciline (PGI₂)
 - la nivelul trombocitelor activate crește sinteza de tromboxani (Tx)
 - sunt întreținute vasoconstricția și aderarea/agregarea plachetară

b) Alterarea funcției de **BARIERĂ SELECTIVĂ** cu creșterea **PERMEABILITĂȚII ENDOTELIALE** pentru LDL cu 2 consecințe:

- ① Depozitarea LDL la nivelul intimei vasculare, atât sub formă liberă (ancorat de proteoglicani) cât și în celule (macrofage și CMNV)
- ② Formarea/depozitarea de LDL modificat (LDLm) sub acțiunea radicalilor liberi de oxigen cu formarea LDL oxidat și a hiperglicemiei la diabetici cu formarea LDL glicat/glicozilat

c) Alterarea funcției **ANTI-INFLAMATORII** secundar creșterii expresiei moleculelor de adeziune pe suprafața celulelor endoteliale, cu 2 consecințe:

- ① Perpetuarea procesului de recrutare a celulelor inflamatorii - monocite, limfocite T la nivelul intimei și cronicizarea inflamației locale
- ② Favorizarea progresiunii plăcilor de aterom

2. **FORMAREA STRIAȚIUNILOR LIPIDICE** are la bază:

- ① Transformarea monocitelor în macrofage **ACTIVE** – macrofagele fagocitează LDL/ LDLm și se transformă în celule spumoase („foam” cells) care:
 - prin agregare formează striațiunile lipidice
 - prin apoptoză formează în timp nucleul lipidic al plăcii de aterom

3. **Formarea PLĂCILOR DE ATEROM MATURE** are la bază:

- ① Eliberarea de către macrofage, limfocite T, CMNV și celule endoteliale a:
 - citokinelor pro-inflamatorii: IL-1, IL-6, TNF- α
 - factorilor de creștere: TGF- β , FGF
- ② Proliferarea celulelor musculaturii netede vasculare (sub acțiunea citokinelor și factorilor de creștere) și migrarea lor din tunica medie la nivelul intimei vasculare unde sunt activate, fiind responsabile de:
 - captarea LDLm și contribuie prin apoptoză la eliberarea colesterolului ce formează nucleul lipidic al plăcii de aterom
 - producerea de colagen și alte componente ale matricei extracelulare (ex., proteoglicani) ce formează capsula fibroasă a plăcii de aterom
- ③ Depozitarea de calciu la nivelul plăcilor de aterom cu rigidizarea progresivă a pereților vasculari.

4. **Apariția LEZIUNILOR COMPLICATE**

- Evoluția plăcilor de aterom mature se face spre:
 - ① Creșterea progresivă în volum cu limitarea în diferite grade a fluxului sanguin (plăcile de aterom sunt asimptomatice atâta timp cât echilibrul ofertă/necesar de oxigen nu este afectat). Plăcile **STABILE** sunt considerate cele cu:
 - ✓ nucleu central („miez”) redus

- ✓ număr redus de celule inflamatorii
- ✓ înveliș extern („capișon”) gros

② **Ruptura/fisura/eroziunea cu TROMBOZĂ locală și reducerea majoră a fluxului sanguin** (responsabilă de sindroamele coronariene acute sau moartea subită cardiacă).

Plăcile AVANSATE cu risc de ruptură se numesc plăci INSTABILE sau „VULNERABILE”, caracterizate prin:

- ✓ nucleu central bogat în lipide
- ✓ număr crescut de celule inflamatorii (prezența macrofagelor = proces de inflamație cronică)
- ✓ înveliș extern subțire

Tromboza plăcilor de aterom se poate produce prin 2 mecanisme:

- **Primul mecanism** este reprezentat de eroziunea endotelială superficială a unei plăci. Matricea de țesut conjunctiv subendotelial este expusă contactului cu sângele și este inițiată de aderarea plachetară la colagen. Trombusul care se formează este *aderent la suprafața plăcii*.
- **Al doilea mecanism** este legat de ruptura/fisura/ulcerarea capișonului unei plăci avansate, iar sângele pătrunde din lumenul vascular în interiorul plăcii. Miezul lipidic, factorul tisular produs de macrofage (care activează coagularea și agregarea plachetară) și colagenul din placă au potențial trombogenic major. *Formarea trombului în spațiul subintimal al plăcii mărește volumul acesteia, îi modifică forma, iar apoi tromboza se extinde în lumenul vascular.*

BOALA CORONARIANĂ

DEFINIȚIE: boala vasculară frecventă caracterizată prin dezechilibrul dintre oferta și necesarul de oxigen **la nivel miocardic**, având drept consecință **aparitia ischemiei miocardice** (de unde și denumirea veche de *cardiopatie ischemică*).

ETIOLOGIE:

- principala cauză (99% din cazuri) – **ateroscleroza coronariană**, respectiv obstrucția parțială a coronarelor epicardice (principalele vase de conductanță ale circulației coronariene) prin plăci de aterom cu tromboză supra-adăugată și/sau spasm coronarian
- rar pot fi implicate (1% din cazuri):
 - ✓ *stenoza aortică strânsă*
 - ✓ *stenoza ostiumului arterelor coronare*
 - ✓ *embolia arterelor coronare*
 - ✓ *vasculitele coronare (în LES)*

OFERTA și NECESARUL de O₂ la nivelul MIOCARDULUI:

1. OFERTA de O₂ la nivelul miocardic

- **Definiție** – aportul de oxigen la nivel miocardic care depinde de *extracția miocardică de O₂ și mărimea fluxului sanguin coronarian*.

a) **EXTRACȚIA** miocardică de O₂

▪ **Caracteristici:**

- reprezintă diferența dintre concentrația *arterială* și *venoasă* a O₂ la nivelul circulației coronariene
- în condiții fiziologice este de ~50% și poate crește, în condițiile unui necesar crescut, până la 75%

b) **FLUXUL SANGUIN CORONARIAN (FSC)**

▪ **Caracteristici:**

- depinde de *presiunea de perfuzie coronariană (direct proporțional)* și de *rezistența vasculară coronariană (invers proporțional)*
- deoarece *presiunea de perfuzie coronariană* este menținută *constantă* prin mecanismele homeostaziei tensionale, **principala modalitate de creștere a FSC și a ofertei miocardice de O₂ constă în scăderea rezistenței coronariene prin coronarodilatație.**

c) **REZISTENȚA coronariană (Rc)** are 2 componente:

① **Componenta INTRINSECĂ** – este determinată de *tonusul musculaturii netede vasculare* și este controlată prin **mecanismele de autoreglare** care au următoarele caracteristici:

- acționează în principal la nivelul **arterelor coronare mici, distale** (vasele de rezistență)
- se realizează prin **3 mecanisme**:
 - ✓ **metabolic** – scăderea FSC (hipoxia) determină eliberarea de *metaboliți vasodilatatori* locali (ex., adenzină, lactat, K⁺) care scad Rc și cresc FSC
 - ✓ **endotelial** – scăderea FSC determină eliberarea de *mediatori vasodilatatori locali* (ex., NO, PG I₂) care scad Rc și cresc FSC
 - ✓ **nervos** – inervația simpatică și eliberarea de catecolamine determină *vasodilatație coronariană* prin receptorii β₂-adrenergici, cu scăderea Rc și creșterea FSC

② **Componenta EXTRINSECĂ** – este determinată de *compresiunea extravasculară* și variază în funcție de *fazele ciclului cardiac* (Fig.1), după cum urmează:

▪ **În diastolă:**

- ✓ presiunea intracavitară (presiunea telediastolică sau end-diastolică, PTD, PED) este scăzută (iar componenta extrinsecă a Rc devine *minimă* în cursul fazei de *relaxare izovolumetrică* - când FSC este maxim)
- ✓ perfuzia cu sânge a miocardului se face normal **predominant în diastolă** când FSC depinde de diferența dintre presiunea diastolică (PD) în aortă (80 mmHg) și PTD (5 mmHg), rezultând o astfel o **presiune de perfuzie coronariană (PP) de 75 mmHg**
- ✓ în condițiile prezenței unei plăci de aterom, **presiunea de perfuzie scade distal de obstrucție** (ex., de la 75 la 35 mmHg) cu ischemia miocardului deservit de artera obstruată.

- **În sistolă:** presiunea intracavitară crește pentru a realiza eiecția (iar componenta extrinsecă a Rc devine *maximă* în cursul fazei de *contractie izovolumetrică* - când FSC este minim).

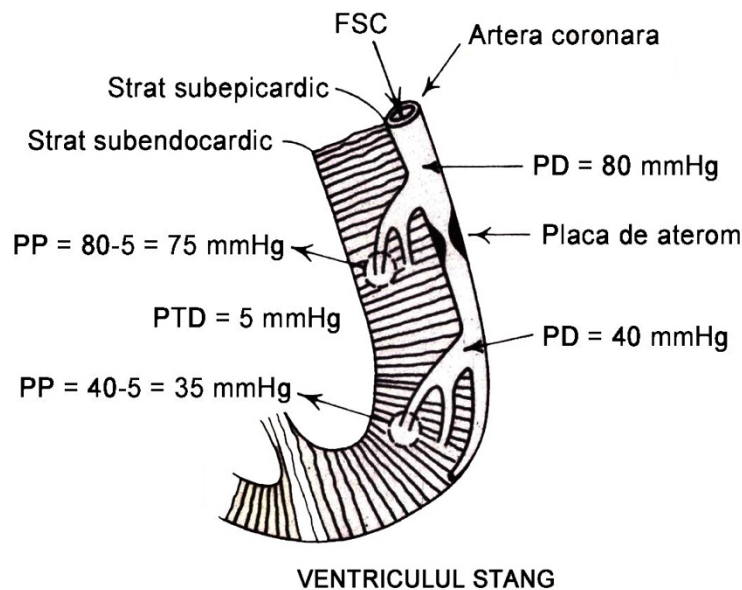


Figura 1. Presiunea de perfuzie (PP) coronariană în condiții fiziologice și în ATS.

FSC – fluxul sanguin coronarian, PD – presiunea diastolică aortică, PTD – presiunea telediastolică ventriculară

- Procesul de scădere a FSC este mai accentuat la nivelul **endocardului**, cu **2 consecințe**:
 - **ischemia este mai frecventă în zona subendocardică** comparativ cu zona subepicardică
 - **frontul de propagare a necrozei** în cadrul unui infarct miocardic acut transmural se face **dinspre endocard spre epicard**
- **Ischemia prin SCĂDEREA OFERTEI DE O₂** se poate produce prin:
 - **obstrucția coronariană aterosclerotică** – majoritatea cazurilor
 - scăderea presiunii aortice diastolice – în stările de hipotensiune severă, hipovolemie, șoc
 - creșterea PTD și a tensiunii parietale diastolice – în hipertrofia ventriculară din cardiomiopatii, insuficiența cardiacă
 - creșterea FC prin scurtarea diastolei – în tahiaritmii
 - **disfuncția microcirculației coronariene** (vasele cu diametrul < 4 mm, care nu se vizualizează la coronarografie) – responsabilă de **angina microvasculară** sau **INOCA** (Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease, En), mai frecventă la femei

2. Necesarul de O₂ la nivelul MIOCARDULUI

- **Definiție** – necesarul sau consumul miocardic de O₂ care depinde de:
 - *consumul energetic la nivelul miocardului în cursul sistolei* (când ventriculul trebuie să realizeze presiunea necesară ejecției)
 - *viteza proceselor metabolice* prin care se produce energia necesară contracției
- **Determinanții MAJORI** ai necesarului de O₂ sunt :
 - tensiunea parietală sistolică (postsarcina)
 - frecvența cardiacă (FC)
 - contractilitatea (inotropismul)

- **Ischemia** prin **CREȘTEREA NECESARULUI DE O₂** se poate realiza prin:
 - creșterea tensiunii *parietale sistolice* în:
 - ✓ HTA, stenoza aortică – pentru *ventriculul stâng*
 - ✓ HTP, BPCO, stenoza mitrală – pentru *ventriculul drept*
 - creșterea FC prin *stimulare simpatică* – ex., în efort sau secundar *creșterii vitezei proceselor metabolice* – ex., în hipertiroidism/tireotoxicoză, febră
 - creșterea *inotropismului* sub acțiunea agenților inotrop pozitivi: dopamină, dobutamină, glicozidele cardiotonice de tipul digitalei.

MECANISMELE ISCHEMIEI MIOCARDICE:

1. Obstrucția coronariană ATEROSCLEROTICĂ

- **Cauza** – ATS interesează preferențial *arterele coronare MARI* iar formarea plăcii de aterom determină îngustarea lumenului și apariția unui gradient de presiune (presiunea de perfuzie scade distal de obstrucție)
- **Consecința** – ischemia miocardică care este evitată:
 - pe termen scurt, prin acțiunea mecanismelor de autoreglare (scăderea R_c intrinseci) cu **scăderea rezervei dilatatorii coronariene**:
 - ① Obstrucțiile coronariene care reduc lumenul cu **până la 80%**:
 - ✓ determină *angină de efort*
 - ✓ scad progresiv rezerva dilatatorie coronariană
 - ✓ se asociază cu *dezvoltarea compensatorie a circulației colaterale* (creșterea numărului de artere coronare mici dispuse în paralel)
 - ② Obstrucțiile coronariene care reduc lumenul cu **peste 80%** – **stenozele critice**:
 - ✓ determină *angină de repaus*
 - ✓ epuizează rezerva dilatatorie coronariană
 - ✓ reprezintă *indicațiile pentru intervențiile de revascularizare de tipul angioplastiei/stentării și by-pass-ului aorto-coronarian*

2. Alterarea TONUSULUI VASCULAR

- **Cauza** – disfuncția endotelială asociată ATS și activitate anormală a rec. α -adrenergici
- **Consecința** – **spasmul coronarian** localizat la nivelul *arterelor coronare MARI* (normale și/sau a celor cu leziuni de ATS) unde nu acționează mecanismele de autoreglare și care este implicat în patogeneza:
 - **anginei instabile**, mai ales a formei de tip **angină variantă Prinzmetal** (angina vasospastică)
 - **infarctului miocardic acut** (IMA)

3. Alterarea TRANSPORTULUI și DIFUZIUNII O₂

- a) Tulburările de TRANSPORT a O₂ – apar în:
 - **anemii grave cu scăderea persistentă a concentrației de hemoglobină (Hb)**
 - **blocarea Hb sub forma unor compuși patologici care NU pot transporta O₂**:
 - intoxicația cu CO - carboxihemoglobină
 - intoxicația cu nitriți - methemoglobină

- intoxicația cu compuși cu sulf - sulfhemoglobină
- **sinteza unor Hb patologice (rar):**
- Hb cu afinitate scăzută față de O₂ (nu pot fixa O₂ la nivel pulmonar)
- Hb cu afinitate crescută față de O₂ (Hb "zgârcite", nu pot ceda O₂ țesuturilor)
- **hipoxemia (↓ PaO₂) din insuficiența respiratorie**

b) Tulburările de DIFUZIUNE a O₂ – apar în:

- **hipertrofia cardiacă maladaptativă**, mai ales cea **concentrică**
Zonele centrale ale fibrelor miocardice hipoxice se necrozează și sunt înlocuite cu țesut fibros (fibroză focală) în cadrul unui proces denumit *miocardoscleroză cu remodelare cardiacă*.

EPECTELE ISCHEMIEI MIOCARDICE:

1. Modificările METABOLICE

- **Cauza** – deficitul de O₂ este responsabil de degradarea anaerobă a substratelor energetice

a) Metabolismul LIPIDIC

- **în condiții normale** – *beta-oxidarea acizilor grași (AG) asigură 2/3 din necesarul energetic al inimii*
- **în ischemie** – este inhibată beta-oxidarea AG datorită:
 - deficitului de O₂
 - inhibiției transferului AG activați din citosol în mitocondrii prin disfuncția sistemului carnitinic cu **2 consecințe**:
 - ✓ blocarea oxidării AGL
 - ✓ **disfuncția mitocondrială și instalarea deficitului energetic celular**

b) Metabolismul GLUCIDIC

- **în condiții de ischemie** – are loc *activarea glicogenolizei* (mobilizarea glucozei din depozite) și *activarea glicolizei anaerobe*, cu **2 consecințe**:
 - **agravarea deficitului de ATP** (datorită randamentului scăzut) cu **deficitul funcționării pompelor ionice** responsabil de:
 - ✓ scăderea activității pompei de Ca²⁺ → alterarea relaxării miocardice și **disfuncție diastolică inițială**
 - ✓ scăderea activității pompei de Na⁺/K⁺ → depolarizarea parțială a cardiomiocitelor ischemiate (alterarea potențialului membranar de repaus) și *modificări bioelectrice*
 - **hiperproducția de lactat și acidoză lactică** responsabilă de:
 - ✓ intrarea în competiție a H⁺ cu ionii de Ca²⁺ la nivelul troponinei C, cu scăderea contractilității miocardice și **disfuncție sistolică consecutivă**

2. Modificările BIOELECTRICE

- **Cauza** – scăderea activității ATP-azei Na⁺-K⁺ dependente
- **Consecința** – alterarea transportului ionic membranar cu acumularea intracelulară a Na⁺, responsabilă de:

- **depolarizarea parțială** a celulelor miocardice ischemiate, cu *scăderea amplitudinii și duratei potențialului de acțiune* → celulele musculaturii de lucru atriale și ventriculare cu răspuns rapid devin celule cu răspuns LENT → risc de *aritmii prin focare ectopice*
- apariția **neomogenităților de repolarizare** cu:
 - ✓ risc de *aritmii prin mecanism de reintrare*
 - ✓ *denivelarea* segmentului ST pe ECG de 2 tipuri:
 - subdenivelare de ST în ischemia subendocardică
 - supradenivelare de ST în ischemia transmurală

3. Modificările de RELAXARE și CONTRACTILITATE MIOCARDICĂ

▪ **Cauze:**

① **Alterarea performanței DIASTOLICE**

- deficitul energetic celular determină *inhibiția ATP-azei Ca^{2+} -dependente* (pompa de Ca^{2+}) de la nivelul reticulului sarcoplasmatic (RS), denumită *SERCA (Sarco-Endoplasmic Reticulum Calcium-ATPase)*
- creșterea concentrației de Ca^{2+} liber interfilamentar în diastolă determină **afectarea precoce a relaxării**, scăderea complianței ventriculare și **scăderea inițială a performanței diastolice**

② **Alterarea performanței SISTOLICE**

- scăderea influxului transsarcolemal de Ca^{2+} în *faza 2 de platou a potențialului de acțiune* (pe fondul scurtării duratei acestuia) determină scăderea consecutivă a eliberării de Ca^{2+} din cisternele terminale ale RS, cu scăderea disponibilității intracelulare de Ca^{2+} capabil de a se fixa la nivelul troponinei C
- scăderea afinității troponinei C pentru Ca^{2+} datorită *acidozei locale* (competiție între H^+ eliberat din lactat și Ca^{2+} la nivelul troponinei C)
- ambele modificări conduc la **alterarea contractilității** și la **scăderea ulterioară a performanței sistolice**

- **Consecințe** – sunt evidențiabile *ecografic* și se manifestă prin alterarea relaxării și/sau modificări de contractilitate

FORMELE CLINICE de BOALĂ CORONARIANĂ cuprind:

I. Sindroamele coronariene CRONICE

II. Sindroamele coronariene ACUTE

I. Sindroamele coronariene CRONICE

▪ **Clasificare:**

1. Angina pectorală **STABILĂ**
2. Ischemia **SILENȚIOASĂ**

1. Angina pectorală STABILĂ

- **Definiție** – ischemie miocardică acută **TRANZITORIE** responsabilă de modificări celulare **reversibile, fără necroză**

- **Etiologie** – creșterea *necesarului de O₂* declanșată de stimularea simpato-adrenergică crescută din: efort fizic, expunere la frig, stres psihic, fumat excesiv pe fondul **obstrucției aterosclerotice fixe PARȚIALE** a arterelor coronare
- **Manifestări CLINICE: crize dureroase**
- **Angina CLASICĂ sau TIPICĂ** – 3 caracteristici:
 - ✓ **caracterul durerii:** senzația de presiune, constricție, „gheară” **retrosternală** sau **precordială** cu iradiere în umărul, antebrațul și brațul stâng (marginea cubitală) sau în mandibulă, brațul drept, la nivel epigastric, spațiul interscapulovertebral
 - ✓ **factori declanșatori:** efort fizic, emoții, expunere la frig
 - ✓ **dispariție la repaus sau/și la administrarea de nitroglicerină** sublingual
- **Angina ATIPICĂ** – durere toracică care prezintă doar 2 din caracteristicile de mai sus

Caracteristicile durerii din angina pectorală:

- este consecința:
 - ✓ *stimulării terminațiilor nervoase* adrenergice de către *acidoza lactică locală*
 - ✓ *întinderii excesive a fibrelor miocardice ischemiate*
- crește progresiv, atinge un platou și apoi descrește progresiv (durerea din disecția de aortă este maximă de la început)
- are o durată, de regulă, **sub 20 minute** (crizele anginoase au, în medie, o durată de 3-5 minute)
- **Modificări PARACLINICE:**
 - **ischemia CRONICĂ** determină **alterarea REPOLARIZĂRII** ventriculare – pe ECG:
 - ✓ modificările segmentului ST și ale undei T (faza terminală de repolarizare)
 - ✓ tulburări de ritm (extrasistole atriale și ventriculare, tahicardie și fibrilație atrială) și de conducere (blocuri atrio- și intraventriculare)
- **Modificările ECG din angina pectorală – caracteristici:**
 - **între crize:** ECG normal sau modificări nespecifice ale undei T
 - **în timpul crizei** – ischemia determină
 - ① **Denivelarea segmentului ST** ⇒ indică **LEZIUNEA** electrică
 - ✓ **subendocardică:** subdenivelarea ST ≥ 1 mm orizontală sau oblic descendentă
 - ✓ **transmurală:** supradenivelarea ST ≥ 1 mm în derivațiile membrelor și/sau ST ≥ 2 mm în precordiale
 - ambele forme de ischemie se pot asocia cu:
 - ② **Modificările undei T** ⇒ indică **ISCHEMIA** electrică
 - applatizarea undei T - T izoelectric
 - negativarea undei T - T inversat
 - ③ **Scăderea amplitudinii undei R**

Observație: ② și ③ sunt **fără** valoare diagnostică certă dacă apar izolat, în absența denivelărilor de segment ST.

2. Ischemia SILENȚIOASĂ

- **Definiție** – ischemie miocardică **neînsoțită de crize anginoase**, *asimptomatică* sau doar cu *simptome atipice* (ex., astenie, disconfort, dispnee), frecventă la **femei, bătrâni și**

diabetici, la subiecți cu un *infarct miocardic în antecedente* sau la subiecți cu *angină stabilă la care se asociază episoade de ischemie silențioasă*

- **Etiologie – obstrucția coronariană aterosclerotică parțială și/sau spasmul coronarian** în prezența unor **anomalii ale inervației simpatice** apărute la pacienții cu:
 - *diabet zaharat* (neuropatia senzitivă diabetică) – cea mai frecventă situație clinică
 - *infarct în antecedente* – prin lezarea terminațiilor nervoase locale cu creșterea pragului dureros
 - *operații de by-pass aorto-coronarian* – prin denervare chirurgicală
- **Diagnostic:** apariția modificărilor de LEZIUNE/ISCHEMIE electrică în timpul monitorizării ECG tip Holter.

II. Sindroamele CORONARIENE ACUTE

▪ Clasificare:

1. Angina instabilă
2. Infarctul miocardic acut:
 - a) fără supradenivelare de segment ST sau non-STEMI*
 - b) cu supradenivelare de segment ST sau STEMI*
3. Moartea subită cardiacă

unde *STEMI = ST-Elevation Myocardial Infarction

1. Angina INSTABILĂ

- **Definiție** – ischemie miocardică acută **severă TRANZITORIE** responsabilă de modificări celulare **reversibile**, fără necroză, respectiv **fără pozitivarea persistentă a markerilor serici de infarct**
- **Etiologie** – **leziuni ATS complicate** (ruptura/fisura/ulcerarea plăcii cu tromboză pe placa de aterom) **cu sau fără spasm coronarian**, care determină **obstrucție coronariană SUBTOTALĂ și tromb LABIL** (se autolizează)
- **Forme CLINICE:**
 - a) **Angina severă nou instalată** (angină *de novo*, cu debut sub 24 de ore)
 - b) **Angina stabilă agravată** (angină de repaus sau angină la efort minim cu durată prelungită a episodului dureros)
 - c) **Angina variantă Prinzmetal** (angina vasospastică)
- **Modificări ECG** – identice cu cele din angina stabilă:
 - subdenivelare sau supradenivelare tranzitorie a segmentului ST (în angina Prinzmetal)
 - inversarea tranzitorie a undei T
- **Evoluție** – spre infarctul miocardic acut (20% cazuri) sau se poate complica cu aritmii

Angina Prinzmetal (angina vasospastică sau angina variantă)

- **Definiție** – formă particulară de angină instabilă, mai frecventă la femei și caracterizată prin ischemie acută **tranzitorie TRANSMURALĂ**
- **Etiologie** – **SPASMUL CORONARIAN** la nivelul unei artere **epicardice** cu sau fără leziuni de ATS

- **Manifestări CLINICE** – crizele anginoase apar la *efort minim* sau *în repaus*, de obicei *noaptea* (în a doua jumătate a nopții sau în primele ore ale dimineții - „orar fix”) și se pot asocia cu *alte fenomene vasospastice* (migrenă sau fenomene Raynaud)
- **Modificări ECG:**
 - supradenivelarea segmentului ST care NU este persistentă - dispare după criză sau la administrare de nitroglicerină

2. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT (IMA)

a) Fără supradenivelare de ST (non-STEMI)

(Denumire veche: infarct non-Q, infarctul subendocardic)

- **Definiție** – ischemie miocardică acută **severă PERSISTENTĂ > 20 minute** responsabilă de modificări celulare **ireversibile** determinate de: i) **NECROZA SUBENDOCARDICĂ**, ii) **NECROZĂ TRANSMURALĂ tranzitorie** sau iii) **MICROINFARCTE** și însoțite de **pozitivarea persistentă a markerilor serici** (troponine, CK-MB)
- **Etiologie:**
 - **leziuni ATS complicate** prin ruptura/fisura/ulcerarea plăcii cu tromboză pe placa de aterom, cu sau fără **spasm coronarian**, care determină **obstrucție coronariană SUBTOTALĂ/TOTALĂ cu tromb LABIL**, în *prezența circulației colaterale*
 - **MICROEMBOLIZAREA circulației coronariene**
- **Diagnostic ECG** – i) subdenivelarea segmentului ST, noi inversiuni ale undei T ii) supradenivelarea tranzitorie de segment ST sau iii) ECG normal (este necesară determinarea repetată deoarece un ECG normal nu exclude infarctul non-STEMI)

b) Cu supradenivelare de ST (STEMI)

(Denumire veche: infarctul cu undă Q, infarctul transmural)

- **Definiție** – ischemie miocardică acută **severă PERSISTENTĂ > 20 minute** responsabilă de modificări celulare **ireversibile** determinate de **NECROZA TRANSMURALĂ persistentă** și însoțite de **pozitivarea persistentă și marcată a markerilor serici** (troponine, CK-MB)
- **Etiologie** – **leziuni ATS complicate** prin ruptura/fisura/eroziunea plăcii cu tromboză pe placa de aterom, cu sau fără **spasm coronarian**, care determină **obstrucție coronariană TOTALĂ cu tromb STABIL**

Manifestările INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

A. Durerea și alte simptome/semne de ischemie ACUTĂ

- **Caracteristici:**
 - **localizarea și iradierea** caracteristice durerii anginoase (descrise anterior)
 - **debut *brusc* și caracter *mai sever***
 - **NU cedează** la repaus sau/și la nitroglicerină ci doar la opiacee
 - se asociază cu: *anxietate/agitație*, dispnee, *grețuri/vărsături*, astenie (efecte parasimpatice), *transpirații abundente (diaforeză)* și *paloare* prin vasoconstricție cutanată (efecte simpatice)

B. Modificările ECG

Ischemia ACUTĂ persistentă determină alterarea DEPOLARIZĂRII și REPOLARIZĂRII ventriculare – pe ECG focarul de infarct are 3 zone cu modificări electrice distincte:

1. Zonele focarului de infarct – sunt:

- zona de **necroză electrică**
- zona de **leziune electrică**
- zona de **ischemie electrică**

a) Zona de NECROZĂ

▪ Caracteristici:

- este zona centrală cu *celule total depolarizate, inactive electric* (pierd capacitatea de a genera și propaga impulsul de excitație)
- determină pe ECG în *derivațiile directe* (care privesc direct focarul de infarct) apariția:
 - ✓ **unde Q patologice** cu durata > 0,04 sec și amplitudine > 25% din unda R în derivația respectivă sau
 - ✓ **complexului QS**

b) Zona de LEZIUNE

▪ Caracteristici:

- este zona cu *celule parțial depolarizate, cu răspuns de tip lent* din jurul zonei de necroză
- este determinată de apariția *curenților de leziune* (diferențele de potențial între zona ischemiată și miocardul normal) de **2 tipuri**:
 - ✓ sistolici (în faza 2 a potențialului de acțiune)
 - ✓ diastolici (în faza 4 a potențialului de acțiune)
- determină pe ECG:
 - ✓ **supradenivelarea ST** în derivațiile **directe**
 - ✓ **subdenivelarea ST** în derivațiile **indirecte** și IM subendocardic

c) Zona de ISCHEMIE

▪ Caracteristici:

- este zona periferică caracterizată prin *inversarea secvenței de repolarizare* (normal, dinspre epicard → endocard) datorită reducerii duratei PA în zona subendocardică
- determină pe ECG: **unda T negativă**

2. Semnele ECG DIRECTE de INFARCT MIOCARDIC

▪ Caracteristici:

- apar în derivațiile care explorează *direct* focarul de infarct STEMI
- prezintă o dinamică temporală în funcție de *vechimea infarctului*:
- **În infarctul miocardic ACUT** – ore, zile:
 - supradenivelarea ST (primul semn ECG) indică *leziunea*
 - unda Q patologică sau complexul QS indică *necroza*
 - unda T negativă indică *ischemia*
- **În infarctul miocardic SUBACUT (RECENT)** – zile, săptămâni:
 - segmentul ST revine la linia izoelectrică (*dispare leziunea*)
 - unda T negativă persistă revine spre linia izoelectrică (*persistă sau dispare ischemia*)
 - unda Q patologică indică *persistența necrozei*

Observație!

Persistența supradenivelării segmentului ST în infarctul miocardic subacut are semnificația riscului de extindere a infarctului.

- **În infarctul miocardic CRONIC** – luni, ani:
 - **persistă toată viața pe ECG unda Q patologică sau complexul QS** (markerii *necrozei*)
 - au dispărut leziunea și ischemia

3. Semnele ECG INDIRECTE de INFARCT MIOCARDIC

- **Caracteristici** – constau în **subdenivelarea segmentului ST** prezentă în:
 - ✓ Derivațiile ECG care explorează *direct* focarul de infarct non-STEMI
 - ✓ Derivațiile ECG care explorează *indirect* focarul de infarct STEMI (printr-un perete cardiac normal)
 - ✓ Derivațiile **V₁ și V₂** care explorează *indirect* focarul de **IMA posterior**. Acesta asociază:
 - **unde R patologice în V₁ și V₂** (unda R este reciproca undelor Q)
 - **raportul R/S ≥ 1**
și/sau
 - **durata undei R $\geq 0,03$ sec**

C. Diagnosticul de LABORATOR**a) Markerii serici SPECIFICI:**

Necroza cardiomiocitelor este urmată de eliberarea în circulație a două tipuri de markeri serici utilizați în diagnosticul de laborator al IM:

- **proteine: troponinele cardiace T și I și mioglobina**
- **enzime: creatinkinaza (CK)**

1. Troponinele cardiace (cTnT, cTnI)

Troponinele cardiace T și I au secvențe de aminoacizi specifice (fiind astfel diferite de izoformele prezente în mușchiul scheletic) ceea ce a permis dezvoltarea de anticorpi monoclonali ce stau la baza testelor de determinare cantitativă a acestora. Determinarea lor seriată, în dinamică (minimum 3 valori în primele 24 de ore - la prezentare, la 4-6 ore și respectiv, la 12 ore de la internare) este obligatorie.

Recent au fost introduse determinările înalt sensibile - **high-sensitive cardiac troponins (hs-cTn)** cu ajutorul unor teste ce permit identificarea precoce a creșterilor serice de ordinul ng/ml.

- **Dinamică:**
 - debutul creșterii la 3-4 h de la începutul durerii
 - valoare maximă la 18-36 h
 - revine la normal în 10-14 zile
- **Valoare CLINICĂ:**
 - **markerii serici SPECIFICI ai NECROZEI** miocardice
 - valorile din primele 24 de ore au valoare prognostică, pentru **evaluarea riscului de mortalitate postinfarct** (independent de tipul infarctului, STEMI sau non-STEMI)

2. Creatinkinaza (CK) - izoenzima CK-MB

Creatinkinaza (CK) este o enzimă prezentă la nivel cardiac, muscular și cerebral și are 3 izoenzime:

- izoenzima CK-MM – specifică mușchiului scheletic
- izoenzima CK-BB – specifică creierului
- izoenzima CK-MB – specifică miocardului

▪ Dinamică:

- debutul creșterii la 3-6 h de la începutul durerii
- valoare maximă la 12-24 h
- revine la normal în 2-4 zile

▪ Valoare CLINICĂ:

- valorile sale scad mai rapid postinfarct comparativ cu troponina, iar **o nouă creștere indică reinfarctizarea**
- **valorile crescute în asocieră cu creșterile Tn** sunt asociate cu un **prognostic nefavorabil - risc crescut de mortalitate** postinfarct

b) Markerii serici NESPECIFICI:

1. Mioglobina SERICĂ

▪ Dinamică:

- debutul creșterii la 2-4 ore de la începutul durerii
- valoare maximă după 6-9 h
- revine la normal în 1-2 zile

▪ Valoare CLINICĂ:

- **markerul seric PRECOCE** al necrozei miocardice
- **nu este cardiospecific** (crește în rabdomioliză)
- mioglobina normală în 2 probe recoltate la interval de 2 – 4 h exclude IMA

2. Markerii INFLAMAȚIEI

- creșterea numărului de leucocite - **leucocitoză cu neutrofilie**, timp de 3-7 zile
- **creșterea VSH**, timp de 1-2 săptămâni
- **creșterea persistentă a proteinei C reactive** după externare se asociază cu **risc crescut de mortalitate** prin evenimente cardiovasculare (chiar în absența creșterii importante a troponinei T)

Diagnosticul pozitiv al infarctului miocardic acut: presupune prezența a **2** din următoarele **3 criterii**:

- sindromul dureros
- modificările ECG
- creșterea markerilor serici de necroză

7. FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR DE RITM ȘI DE CONDUCERE

I. BAZELE ELECTROFIZIOLOGICE ALE ARITMIILOR CARDIACE – Scurt rapel fiziologic

Proprietățile electrofiziologice fundamentale ale inimii a căror perturbare stă la baza apariției tulburărilor de ritm și de conducere sunt: automatismul, excitabilitatea și conductibilitatea.

A. AUTOMATISMUL cardiac

- **Definiție** – proprietatea specifică a celulelor sistemului excito-conductor de a genera spontan și ritmic potențiale de acțiune (impulsuri) în absența unor stimuli externi.
- **Mecanism:**
 - instabilitatea în repaus a potențialului diastolic maxim (PDM, -60 mV) determină depolarizarea lentă diastolică (DLD) spontană până la atingerea potențialului prag (PP, -40 mV), moment în care este generat automat un potențial de acțiune propagat numit potențial de pacemaker (PP)
 - depolarizarea lentă diastolică stă la baza automatismului normal și presupune, în principal:
 1. **Influxul redus de ioni de Na^+ mediat de: i) curentul bazal I_b și mai ales de ii) curentul de pacemaker I_f („funny”).** Termenul de curent „funny” denotă un flux ionic prin canale activate în celule hiperpolarizate (-60 mV sau mai mult) spre deosebire de majoritatea canalelor ionice dependente de voltaj (sau de timp) care sunt activate de depolarizare.
 2. **Influxul tranzitor de ioni de Ca^{2+} mediat de curentul I_{CaT} transportat prin canalele de Ca^{2+} de tip T dependente de voltaj.**

Observație!

Curentul I_f este inhibat de către medicamentul *Ivabradină*, indicat în tratamentul anginei pectorale stabile și al insuficienței cardiace cu FE redusă la pacienți în ritm sinusal și cu $\text{FC} \geq 75$ b/min, pentru efectul său de reducere „pură” a frecvenței cardiace (reducere a activității de „pacemaker”), cu creșterea secundară a fluxului sanguin coronarian (respectiv, a ofertei de oxigen) și fără afectarea contractilității/relaxării miocardice și a repolarizării ventriculare.

▪ Tipuri de PACEMAKERI CARDIACI:

① Pacemaker-ul DOMINANT (primar) – nodul sino-atrial (S-A)

- este pacemaker-ul fiziologic al inimii
- are o frecvență de descărcare de 60-100/min și este responsabil de ritmul sinusal
- inhibă prin supracomandă („overdrive suppression”) pacemaker-ii latenți care vor fi depolarizați mai rapid decât frecvența lor de descărcare automată intrinsecă

② Pacemaker-ii LATENȚI (secundari) – nodul atrio-ventricular (A-V) și sistemul His-Purkinje

- devin activi doar dacă activitatea nodului S-A este suprimată
- au o frecvență de descărcare de 40-60/min pentru nodul A-V (ritm joncțional) și de 30-40/min pentru sistemul His-Purkinje (ritm idioventricular)

③ Pacemaker-ii ECTOPICI – zone de origine a impulsurilor situate în afara nodului S-A:

- tipuri:
 - ✓ celulele pacemaker ale nodului A-V și sistemului His-Purkinje - automate, cu răspuns lent
 - ✓ celulele musculaturii de lucru - neautomate, cu răspuns rapid
- aceste celule devin active prin depolarizare parțială în condiții patologice (ex., ischemie) când dobândesc capacitatea de a genera spontan impulsuri, proprietate denumită automatism anormal ce stă la baza aritmiilor cardiace

B. EXCITABILITATEA

- **Definiție** – proprietatea specifică a celulelor cardiace de a răspunde la stimuli prag printr-un potențial de acțiune

- **Tipuri de celule cardiace** – în funcție de caracteristicile potențialului de repaus și de acțiune se descriu celule cardiace cu răspuns RAPID și cu răspuns LENT (Tab. 10).

Tabelul 10. Caracteristicile celor două tipuri principale de CELULE MIOCARDICE.

| Caracteristici | Celule cu răspuns RAPID | Celule cu răspuns LENT |
|------------------------|---|---|
| ▪ Localizare | Musculatura de lucru atrială Musculatura de lucru ventriculară Sistemul His-Purkinje | Nodul sino-atrial Nodul atrio-ventricular Celulele parțial depolarizate din zonele ischemiate |
| ▪ Excitabilitate | crescută | scăzută |
| – Potențial de repaus | – 90 mV | – 60 mV |
| – Panta fazei 0 | rapidă | lentă |
| – Amplitudinea fazei 0 | mare | mică |
| – Perioadă refractară | lungă | scurtă |
| ▪ Viteza de conducere | Atrii: 0,3-0,4 m/s Ventriculi: 0,5-0,6 m/s Căi atriale preferențiale: 1 m/s Sistem His-Purkinje: 3-5 m/s | Nodul S-A: 0,05 m/s Nodul A-V: 0,02-0,03 m/s (cea mai redusă viteză de conducere) |

C. CONDUCTIBILITATEA

- **Definiție** – proprietatea specifică a celulelor cardiace de a conduce potențialul de acțiune generat de nodul S-A.
- **Viteza de conducere** – depinde de excitabilitatea celulei și variază direct proporțional cu amplitudinea PA și panta fazei 0 (Tab.10)
- **Secvența conducerii NORMALE:**
 1. Impulsul cu origine în nodul S-A determină depolarizarea atriilor și este transmis (prin căile atriale preferențiale/musculatura de lucru atrială) până la nodul A-V (țesutul atrial este activat din aproape în aproape, dar odată ce unda de depolarizare ajunge la țesutul fibros, izolator dintre atri și ventriculi, aceasta se stinge).
 2. Celulele cu răspuns de tip lent ale nodului A-V determină blocul A-V fiziologic (întârzierea cu o durată de 0,10-0,16 sec).
 3. De la nivelul nodului A-V impulsul este condus rapid spre ventriculi prin sistemul His-Purkinje, determinând depolarizarea ventriculară.

TULBURĂRILE DE RITM – ARITMIILE CARDIACE

DEFINIȚIE – aritmiile sau disritmiile cardiace reprezintă *alterarea succesiunii în timp a bătăilor cardiace și/sau a raportului dintre ritmul atrial și cel ventricular*

CLASIFICARE – în funcție de:

- **frecvența cardiacă** – bradicardii (< 60 b/min) și tahicardii (> 100 b/min)
- **origine** – sinusale, supraventriculare (atriale, joncționale) și ventriculare
- **durata aritmiei:**
 - ✓ *acute* (vechime de câteva zile) sau *cronice* (vechime de luni/ani)
- **modul de instalare:**
 - ✓ *paroxistice* (debut și sfârșit brusc) sau *neparoxistice* (debut și sfârșit progresiv)

ETIOLOGIE:

Cauzele aritmiilor cardiace sunt prezentate în Tab. 11:

Tabelul 11. Cauzele aritmiilor cardiace.

| Cauze | Condiția însoțită de ARITMII |
|--------------------------------------|--|
| 1. Funcționale | Efort, stres, febră, anemie severă cronică (hipertonie simpatică) Atleți (hipertonie parasimpatică/vagotonie) |
| 2. Toxice | Exces de cafea, tutun, alcool (tahicardie sinusală) Medicamente (digitală, beta-blocante etc.) |
| 3. CARDIOPATII organice | Cardiopia ischemică și hipertensivă Cardiomiopatii, valvulopatii, insuficiență cardiacă |
| 4. Dezechilibre ELECTROLITICE | Hipo-/Hiperpotasemie Hipo-/Hipercalcemie |
| 5. Mecanice | Cateterism cardiac Intervenții chirurgicale pe cord |
| 6. Congenitale | Sindroamele de preexcitație (ex, sdr. WPW) Sindrom cu interval QT lung |
| 7. Boli ENDOCRINE | Hipo-/Hipertiroidismul Obezitate, diabet zaharat |
| 8. Boli PULMONARE | BPOC decompensat |

MANIFESTĂRILE CLINICE – depind de severitatea aritmiei (Tab.12):

Tabelul 12. Manifestările aritmiilor cardiace.

| Forma clinică | Manifestările |
|-------------------------|---|
| Formele UȘOARE | ✓ Palpitații |
| Formele MODERATE | ✓ Amețeli ✓ Transpirații profuze ✓ Dispnee ✓ Durere anginoasă |
| Formele SEVERE | ✓ Confuzie ✓ Lipotimie/Sincopă ✓ Edem pulmonar acut/Șoc cardiogen |

PATOGENEZĂ:

Aritmiile reprezintă tulburări ale ritmului cardiac determinate de **alterarea generării și/sau a conducerii** impulsurilor cardiace.

1. Alterarea GENERĂRII IMPULSURILOR

a) Ritmurile de SCĂPARE

- **Definiție** – manifestarea **automatismului pacemaker-ilor latenți** sau **ectopici** care preiau comanda inimii
- **Clasificare:**
 - ritm de scăpare **PASIV**
 - ritm de scăpare **ACTIV**

i) *Ritmul de scăpare PASIV*

- **Definiție** – manifestarea **automatismului NORMAL** al **pacemaker-ilor latenți**
- **Mecanism PATOGENIC** – **scăderea/abolirea automatismului nodului S-A** și/sau **blocarea transmiterii impulsului de la nodul S-A la atri** (*bloc sino-atrial*) determină scăparea de sub control a *pacemaker-ilor latenți* care preiau **pasiv** comanda inimii
- **Originea ritmului:**
 - *nodul A-V* – ritm de scăpare pasiv *joncțional (nodal)* cu frecvența 40-60/min
 - *sistemul His-Purkinje* – ritm de scăpare pasiv *idioventricular* cu frecvența 30-40/min

ii) *Ritmul de scăpare ACTIV*

- **Definiție** – manifestarea **automatismului CRESCUT** al **pacemaker-ilor latenți** sau a **automatismului ANORMAL** al **pacemaker-ilor ectopici**
- **Mecanism PATOGENIC** – depășirea automatismului normal al nodului S-A de către automatismul unui pacemaker latent/ectopic care preia **activ** comanda inimii
- **Originea ritmului:**
 - **pacemakerii latenți** – nodul A-V cu *tahicardie joncțională (ritm joncțional accelerat)* sau sistemul His-Purkinje cu *tahicardie idioventriculară (ritm idioventricular accelerat)*
 - **pacemakerii ectopici** – celule musculaturii de lucru parțial depolarizate, cu automatism anormal sunt responsabile de *tahicardia atrială multifocală* și de unele forme de tahicardie ventriculară

b) Activitatea DECLANȘATĂ ("Triggered Activity")

- **Definiție** – termenul folosit pentru a defini **depolarizări anormale sub formă de postpotențiale de depolarizare precoce sau tardive**, cu 3 caracteristici:
 - ✓ apar la nivelul celulelor **PARȚIAL DEPOLARIZATE** ale musculaturii de lucru atriale sau ventriculare și ale sistemului His-Purkinje
 - ✓ constau în **oscilații tranzitorii ale potențialului membranelor** care NU apar spontan ci **sunt declanșate/depind de un potențial de acțiune (PA) anterior („triggered”)**
 - ✓ determină **răspunsuri unice (extrasistole) sau repetitive (tahiaritmii)**
- **Consecințe** – activitatea declanșată reprezintă o formă de automatism anormal ce stă la baza producerii: *extrasistolelor izolate, salvelor de extrasistole, acceselor de tahicardie atrială și ventriculară*

i) *Postdepolarizarea PRECOCE („Early Afterdepolarization”, EAD)*

- **Definiție** – oscilația tranzitorie a potențialului de membrană care apare la sfârșitul fazei 2 (de platou) sau în faza 3 (de repolarizare rapidă) a PA
- **Mecanism PATOGENIC**

– apare pe fond **BRADICARDIC** și în condiții care **ALUNGESC DURATA PA** (intervalul QT pe ECG)

– are la bază întreruperea repolarizării normale ca urmare a **reactivării unui influx depolarizant de sarcini pozitive** (Ca^{2+} în faza 2 sau Na^+ în faza 3 a PA), cu declanșarea unui răspuns unic/repetitiv

- **Exemplu de aritmie** – *tahicardia ventriculară polimorfă* asociată cu interval QT alungit numită **torsada vârfurilor** („Torsade de Pointes”)

ii) Postdepolarizarea TARDIVĂ („Delayed Afterdepolarization”, DAD)

- **Definiție** – oscilația tranzitorie a potențialului de membrană în faza 4 a PA, după repolarizarea normală a celulei

- **Mecanism PATOGENIC**

– apare pe fond de **SUPRAÎNCĂRCARE CU CALCIU** a celulelor miocardice prin:

- ✓ eliberarea spontană a Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic și/sau
- ✓ scăderea recaptării ionilor de Ca^{2+} de către SERCA în diastolă

– are la bază **activarea transportorului de schimb $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$** ce determină un **influx depolarizant de Na^+** (activarea transportorului are drept scop expulzarea ionilor de Ca^{2+} din celulă) cu declanșarea unui răspuns unic/repetitiv

- **Exemple de aritmii** – tahiaritmiile induse de:

- **intoxicația cu digitală** (al cărei mecanism de acțiune constă în inhibiția ATP-azei $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependente în faza 4 a PA)
- **excesul de catecolamine**
- **hipercalcemie**

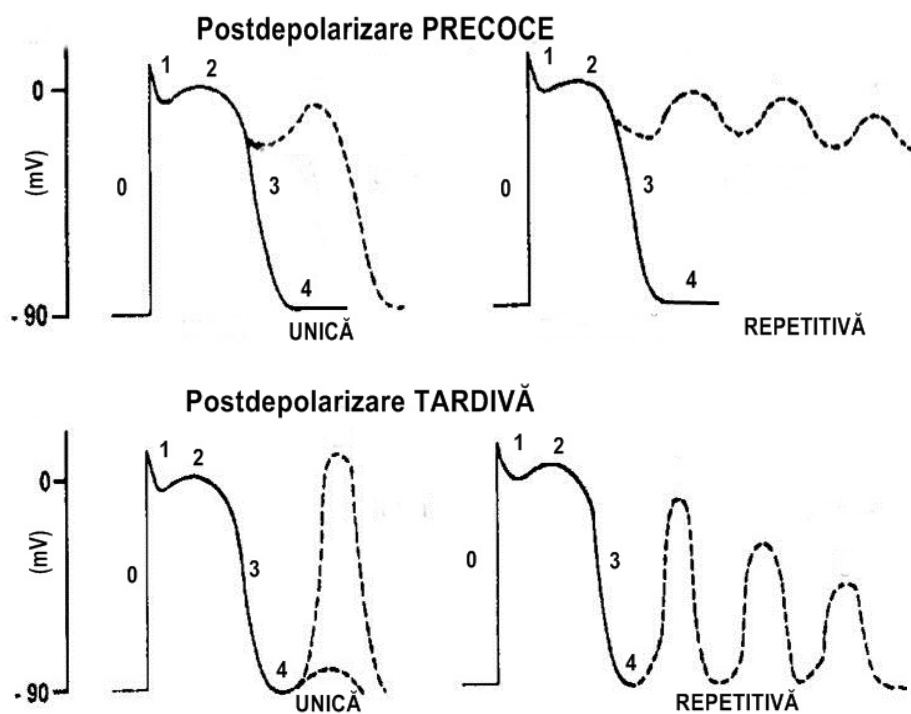


Figura 2. Activitatea declanșată: POSTDEPOLARIZAREA PRECOCE (sus) și TARDIVĂ (jos).

2. Alterarea CONDUCERII IMPULSURILOR

a) Conducerea **DECREMENTALĂ** (*încetinită*)

- **Definiție** – scăderea vitezei de conducere a impulsurilor determinată de **alterarea caracteristicilor potențialului de acțiune - scăderea amplitudinii și a pantei fazei 0**
- **Sediu:**
 - la nivelul nodului A-V – prin creșterea stimulării vagale (hipertonie vagală accentuează blocul fiziologic)
 - la nivelul rețelei Purkinje – prin răspuns de tip lent în condiții de ischemie/hipoxie
 - la nivelul celulelor musculaturii de lucru – prin răspuns de tip lent în condiții de ischemie/hipoxie sau la nivelul unei zone de fibroză post-infarct

b) Mecanismul de **REINTRARE** ("Reentry")

- **Definiție** – conducerea repetitivă a unui impuls ectopic la nivelul unui **circuit de reintrare**, cu formarea unei **unde circulare de propagare a impulsului** responsabilă de depolarizarea repetitivă a unei zone din miocard
- **Mecanism PATOGENIC:**
- Declanșarea și menținerea aritmiilor prin mecanism de reintrare implică următoarele **3 condiții:**
 - ① **Existența unui circuit de reintrare** alcătuit din **două căi de conducere**, lentă și rapidă, cu viteze de conducere și perioade refractare diferite, unite printr-o porțiune comună proximală și una comună distală:
 - o cale lentă – cu viteză de conducere mică și perioadă refractară scurtă
 - o cale rapidă – cu viteză de conducere mare și perioadă refractară lungă
 - ② **Existența unui bloc unidirecțional**
 - ③ **Existența unei lacune de excitație** – impulsul trebuie să găsească o zonă din miocard în perioada excitabilă pentru a realiza continuarea propagării excitației („reintrarea”) - Fig. 3.

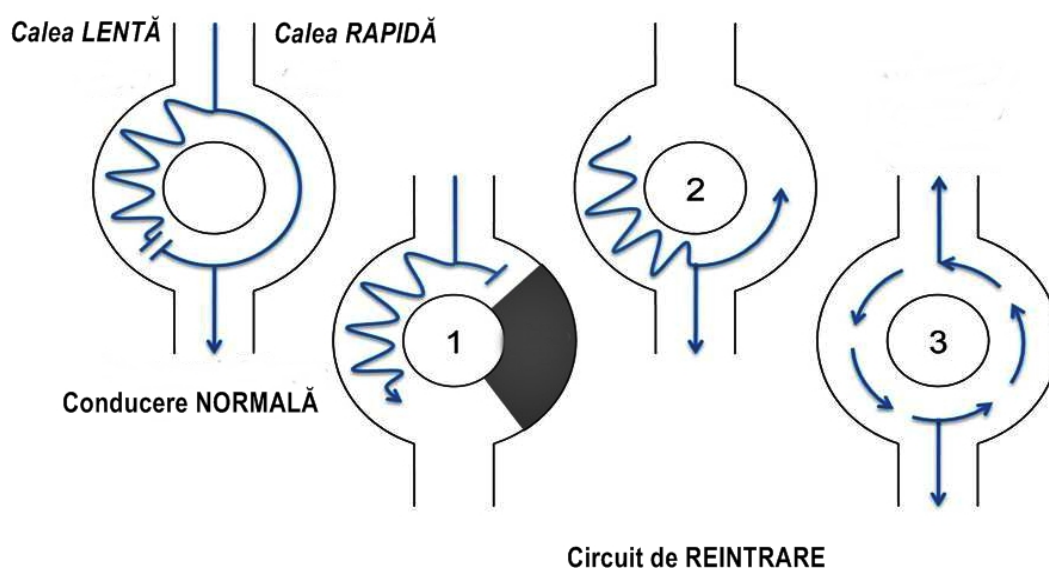


Figura 3. Reprezentarea schematică a unui circuit de reintrare.

Circuitul de reintrare – descriere (Fig. 3):

- un impuls ectopic (ex., extrasistolă) care pătrunde în calea proximală comună găsește calea rapidă în perioadă refractară și este **blocat** (bloc unidirecțional) **fiind condus doar prin calea lentă** aflată în perioada excitabilă
- ajuns în porțiunea distală comună, impulsul este condus atât **anterograd** cât și **retrograd** prin calea rapidă care a ieșit din perioada refractară
- ajuns din nou în porțiunea proximală, impulsul reintră pe calea lentă, aflată în perioada excitabilă, rezultând o *undă circulară de propagare a impulsului* ce stimulează miocardul cu frecvență crescută

TIPURI de reintrare:**a) După LUNGIMEA circuitului de reintrare:**

- **microcircuite de reintrare** – localizate în nodul A-V, sistemul His-Purkinje, musculatura de lucru atrială sau ventriculară
- **macrocircuite de reintrare** – implică prezența unei căi accesorii cu conducere rapidă ce conectează atriul cu ventriculul (ex., fasciculul Kent în sindromul Wolf-Parkinson-White)

b) După SUBSTRATUL circuitului de reintrare:

- **reintrare anatomică** – se formează la nivelul unei *zone de fibroză postinfarct* = cale de conducere mai lentă comparativ cu miocardul normal sau la nivelul unei *căi accesorii atrio-ventriculare* = cale de conducere mai rapidă comparativ cu nodul A-V
- **reintrare funcțională** – se formează la nivelul *zonelor neomogene electrice* ale miocardului, cu viteze de conducere a impulsului și perioade refractare diferite

- **Exemple de aritmii** – majoritatea ahiaritmiilor cu debut brusc și frecvență mare: *tahicardia paroxistică, flutter-ul și fibrilația atrială și ventriculară*

TIPURILE DE ARITMII CARDIACE:

- **Definiție** – toate condițiile patologice în care inima **nu este în ritm sinusal**
- **Clasificarea aritmiilor după SEDIUL aritmiei:**
 - I. Aritmii sinusale
 - II. Aritmii supraventriculare:
 - ✓ Aritmii atriale
 - ✓ Aritmii joncționale
 - III. Aritmii ventriculare

I. Aritmiile SINUSALE**1. Tahicardia SINUSALĂ**

- **Definiție** – creșterea automatismului nodului S-A care descarcă impulsuri cu o frecvență mai mare de 100 b/minut, nelegată de nivelul de stres fizic sau emoțional sau disproporționată în raport cu acesta.
- **Cauze:**
 - **Extrinseci** – răspunsul fiziologic la condiții:

- ✓ Acute: efortul fizic, emoțiile, durerea, febra, infecțiile, insuficiența cardiacă acută, embolia pulmonară acută, hipovolemia
- ✓ Cronice: sarcina, anemia, hipertiroidismul
- **Intrinseci:**
 - disfuncție intrinsecă a nodului S-A (foarte rar)

2. Bradicardia SINUSALĂ

- **Definiție** – scăderea automatismului nodului S-A care descarcă impulsuri cu o frecvență mai mică de **60 b/minut** (sau sub 50 b/min, nocturn)
- **Cauze:**
 - ✓ **Extrinseci:**
 - hipotermia, hipotiroidismul, icterul colestatic, hipertensiunea intracraniană
 - tratamentul cu beta-blocante, digitală, medicamente antiaritmice
 - ✓ **Intrinseci:**
 - ischemia acută și infarctul nodului sinusal (complicație a IMA)
 - modificări degenerative cronice, ex. fibroza nodului sinusal (boala nodului sinusal) sau cea atrială difuză

3. Boala NODULUI SINUSAL (sau sindromul BRADICARDIE-TAHICARDIE)

- **Definiție** – disfuncție **intrinsecă** a nodului S-A ce apare pe fondul **fibrozei idiopatice a sistemului excito-conducător** sau a unei **afectări atriale difuze**, frecvent la **bătrâni**, care cuprinde următoarele modificări ECG ce se pot manifesta succesiv la același pacient: *bradicardia sinusală persistentă, pauza sinusală, blocul sino-atrial, tahicardie supraventriculară*.
- **Consecință** – predispoziție crescută la aritmii supraventriculare (fibrilație și flutter) prin mecanism de reintrare

II. Aritmiile SUPRAVENTRICULARE

1. Extrasistola ATRIALĂ

- **Definiție** – depolarizare **prematură a atriilor** produsă de un stimul generat de un **focar ectopic** situat în miocardul atrial
- **Mecanisme PATOGENICE** – **automatism anormal** sau **postdepolarizare tardivă unică** la nivelul miocardului atrial

2. Extrasistola JONCȚIONALĂ

- **Definiție** – depolarizarea **prematură a inimii** produsă de un stimul generat de un **focar ectopic joncțional**
- **Mecanism PATOGENIC** – **creșterea automatismului nodului A-V**
- **Sediul pacemaker-ului ectopic** – determină pe ECG **relația dintre complexul QRS și unda P' ectopică** care este **negativă** în majoritatea derivațiilor deoarece activarea atriilor se face retrograd:
 - *focar supranodal* (nodal superior) – unda P' ectopică **precede** complexul QRS, iar intervalul P-R < 0,12 s

- *focar centronodal* (nodal mediu) – unda P' ectopică **coincide** cu complexul QRS (fiind mascată de acesta)
- *focar infranodal* (nodal inferior) – unda P' ectopică **succede** complexul QRS

3. TAHICARDIA SUPRAVENTRICULARĂ

- **Definiție** – succesiune de cel puțin **6 extrasistole atriale** sau **joncționale** cu originea deasupra fasciculului His și caracterizată, de regulă, pe ECG prin **complexe QRS subțiri** (normale)
- **Clasificare:**
 - tahicardie supraventriculară *paroxistică* – debut și sfârșit brusc
 - tahicardie supraventriculară *neparoxistică* – debut și sfârșit gradat

a) TAHICARDIA PAROXISTICĂ supraventriculară (TPSV)

- **Definiție** – succesiune de cel puțin **6 extrasistole atriale** sau **joncționale**, cu **frecvență regulată de 150-250 b/minut**
- **Mecanism PATOGENIC – mecanismul de reintrare:** i) la nivelul nodului A-V, ii) pe o cale aberantă atrio-ventriculară sau iii) prin neomogenitate electrică la nivelul miocardului atrial.
- **Tipuri:**

① **Tahicardia prin reintrare NODALĂ (Atrioventricular Nodal Reentry Tachycardia, AVNRT)** – apare la pacienți tineri, **fără boală cardiacă structurală** și este cea mai frecventă cauză de palpitații **pe cord normal, mai ales la femei:**

- implică un **circuit de microreintrare** localizat în exclusivitate în **nodul A-V** și conexiunile atriale ale acestuia - regiunea nodo-hisiană este disociată în sens longitudinal în 2 căi de conducere cu viteze și perioade refractare diferite responsabile de apariția unei bucle de reintrare intranodală (cu tendință la autoperpetuare și care depolarizează succesiv atriile și ventriculii)
- accesul de tahicardie paroxistică este declanșat de o **extrasistolă atrială** care găsește, de regulă, calea rapidă în perioada inexcitabilă (refractară) și calea lentă în perioada excitabilă
- accesul de tahicardie **poate fi oprit prin manevrele vagale**

② **Tahicardia prin reintrare ATRIO-VENTRICULARĂ (Atrioventricular Reentrant Tachycardia, AVRT)** – apare la pacienți tineri, **fără boală cardiacă structurală, în asociere cu anomalii cardiace:**

- implică un **circuit de MACROreintrare anatomică** determinat de prezența unei **căi aberante atrio-ventriculare** (ex., fascicul Kent în sindromul WPW) cu conducere mai rapidă decât nodul A-V
- accesul de tahicardie paroxistică poate fi declanșat atât de o **extrasistolă atrială**, cât și de o **extrasistolă ventriculară**
- circuitul de reintrare este denumit:
 - = **ortodromic** atunci când impulsul ectopic este condus anterograd pe calea normală și retrograd pe calea accesorie ⇒ tahicardie cu complexe QRS *subțiri* și
 - = **antidromic** atunci când impulsul ectopic este condus anterograd pe calea accesorie și retrograd pe calea normală ⇒ tahicardie cu complexe QRS *lărgite*
- accesul de tahicardie **poate fi oprit prin manevrele vagale**

③ **Tahicardia prin reintrare ATRIALĂ** – apare la pacienți **cu boală cardiacă structurală (după intervențiile pentru boli cardiace congenitale) sau este idiopatică:**

- implică un **circuit de microreintrare funcțională** situat în **jurul nodului S-A** și în **alte zone atriale** datorită neomogenității perioadelor refractare ale musculaturii de lucru atriale
- accesul de tahicardie paroxistică **NU răspunde la manevrele vagale**

b) **TAHICARDIA NEPAROXISTICĂ supraventriculară (rară)**

- **Definiție** – succesiune de cel puțin **6 extrasistole atriale sau joncționale**, cu frecvență regulată și cu **debut și sfârșit GRADAT**
- **Mecanisme PATOGENICE:**
 - **automatism anormal la nivel atrial** – apariția de *multiple focare ectopice* este responsabilă pentru **tahicardia atrială multifocală** caracterizată frecvent printr-o creștere („warm-up”) respectiv, o scădere („cool-down”) progresivă a frecvenței atriale și apariție la pacienții cu BPOC sever/decompensat
 - **ritm de scăpare activ la nivelul nodului A-V** – *creșterea automatismului pacemaker-ului joncțional* este responsabil pentru **tahicardia joncțională** (ritmul joncțional accelerat)
 - manevrele vagale pot crește gradul blocului atrio-ventricular dar **NU opresc tahicardia**

4. **FLUTTERUL atrial**

- **Definiție** – aritmia caracterizată prin **frecvență atrială REGULATĂ, 250 - 350 b/minut** (fiind de 4 ori mai frecvent la bărbați)
- **Mecanism PATOGENIC** – **circuit UNIC de macroreintrare anatomică** localizat la nivelul **atriului drept** (în jurul inelului tricuspidian)
- **Cauze:**
 - ✓ **Cardiace:** boală coronariană, cardiomiopatii, valvulopatii mitrale
 - ✓ **Extracardiace:** BPOC, pneumotorax, hipertiroidism
- **Caracteristici:**
 - pe **ECG**, undele P sunt înlocuite de undele **"F"** cu aspect de dinți de fierăstrău, vizibile cel mai bine în **DII, DIII și aVF**
 - există un **bloc atrio-ventricular funcțional sistematizat** cu raport atrio-ventricular 2/1, 3/1, 4/1 responsabil de o **frecvență ventriculară regulată și invers proporțională cu gradul blocului:**
 - ✓ **stimularea simpatică** (efort fizic) *crește conducerea atrio-ventriculară și scade gradul blocului* (raportul atrio-ventricular), frecvența ventriculară **crescând brusc și în trepte**
 - ✓ **manevrele vagale** (compresiunea sinusului carotidian sau a globilor oculari) *scad conducerea atrio-ventriculară și cresc gradul blocului* (raportul atrio-ventricular), frecvența ventriculară **scăzând brusc și în trepte**

5. **FIBRILAȚIA atrială**

- **Definiție** – aritmie caracterizată prin **frecvență atrială NEREGULATĂ, 300 - 600 b/minut**

De reținut!

1. Este **cea mai frecventă aritmie în practica clinică**, la pacienți peste 65 ani (fiind de 1,5 ori mai frecventă la bărbați), dar apare și la tineri, mai ales în forma paroxistică.
2. Este **cea mai frecventă cauză a emboliilor sistemice și cerebrale mai ales la vârstnici**, fiind favorizată de dilatarea atrială.

▪ **Cauze:**

- ✓ **Cardiace:** HTA, **insuficiența cardiacă** (congestivă), valvulopatii mitrale, cardiomiopatii, boală coronariană, post-chirurgie cardiacă (toți factorii care produc creșterea masei musculare atriale, a presiunii atriale, fibroză atrială, sau inflamația și infiltrarea atrială)
- ✓ **Extracardice:** hipertiroidism (poate fi singura manifestare a bolii, testarea funcției tiroidiene fiind obligatorie), obezitate, diabet, BPOC, pneumotorax

▪ **Mecanism PATOGENIC – circuite MULTIPLE de microreintrare funcțională în musculatura de lucru atrială cu dezorganizarea totală a activității electrice atriale**▪ **Clasificare clinică – fibrilația atrială poate fi:**

- ✓ **nou diagnosticată** - indiferent de durata sau severitatea simptomelor
- ✓ **paroxistică** – convertită spontan sau medicamentos la ritm sinusal în cel mult 7 zile
- ✓ **persistentă** – continuă, durată > 7 zile și necesită cardioversie electrică
- ✓ **persistentă îndelungată** – continuă, durată >1 an
- ✓ **permanentă** – continuă, cu decizia comună a pacientului și a medicului de a abandona tentativele de reconversie (medicamentoasă sau electrică) la ritm sinusal. Forma persistentă/permanentă determină modificări structurale - fibroză și remodelare atrială responsabile de autoîntreținerea aritmiei („fibrilația atrială naște fibrilație atrială”).

▪ **Caracteristici:**

- pe **ECG**, undele P sunt înlocuite de undele "**f**" de fibrilație (ondulații neregulate ale liniei izoelectrice între complexe QRS), vizibile cel mai bine în **V₁ și V₂**
- există un **bloc atrio-ventricular funcțional nesistematizat de grad mic** care determină:
 - ✓ **tahiaritmie ventriculară neregulată** - frecvența ventriculară între **120–180 b/minut** (scade după administrarea terapiei)
 - ✓ „**deficitul de puls**" – neconcordanța dintre pulsul central și cel periferic, acesta din urmă fiind mai mic; ca atare, contracțiile ventriculare precedate de diastole foarte scurte și cu umplere ventriculară insuficientă sunt percepute stetacustic, dar nu expulzează suficient sânge pentru a determina apariția unei unde de puls periferic
- din punct de vedere **mecanic, contracția atriilor este ineficientă hemodinamic** și ca urmare:
 - ✓ debitul cardiac scade cu 25-30% prin pierderea funcției de pompă a atriilor, aritmia fiind **factor precipitant al decompensării insuficienței cardiace**
 - ✓ sângele stagnează în atri și favorizează apariția trombilor, crescând riscul accidentelor trombo-embolice – de aceea, **terapia anticoagulantă este obligatorie**

III. Aritmiile VENTRICULARE

1. EXTRASISTOLELE ventriculare (EV)

- **Definiție** – depolarizări **precoce ale ventriculilor** produse de un stimul generat de un **focar ectopic** situat în miocardul ventricular
- **Mecanisme PATOGENICE** – **automatism anormal sau postdepolarizare tardivă unică** la nivelul miocardului ventricular, care determină un asincronism în activarea ventriculilor (ventriculul în care se află focarul ectopic se activează primul, iar celălalt ulterior)
- **Clasificare:**
 - *după frecvență și relația cu bătăile precedente* – EV izolate, frecvente (> 10/oră) sau sistematizate (bigeminism, trigeminism, cuplete, triplete)
 - *după morfologie* (număr de focare ectopice) – EV monomorfe sau polimorfe
 - *după semnificație* – EV benigne (izolate, pe cord indemn), potențial maligne (frecvente, polimorfe, precoce cu fenomen R/T, sistematizate) sau maligne (risc de moarte subită prin tahicardie sau fibrilație ventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă)

2. TAHICARDIA ventriculară (TV)

- **Definiție** – succesiune regulată de cel puțin **3 extrasistole ventriculare cu frecvență de 120-220 b/minut**
- **Cauze** – TV apare în prezența:
 - unei zone de *miocard patologic* caracterizată prin: ischemie, fibroză, hipertrofie, displazie: ex, cicatrice postinfarct, cardiomiopatii, prolapsul de valvă mitrală, displazia aritmogenă de ventricul drept
 - tulburărilor *electrolitice*: hipopotasemie, hipocalcemie
- **Mecanisme PATOGENICE:**
 - **automatism anormal** – **focare ectopice** în musculatura de lucru ventriculară
 - **activitate declanșată** – **postdepolarizare precoce** ce determină EV cu fenomen R/T și declanșează TV
 - **microcircuite de reintrare:**
 - = **anatomică**, cu circuit de reintrare *stabil* responsabil de întreținerea **tahicardiilor monomorfe** sau
 - = **funcțională**, cu circuit de reintrare *instabil* care se poate divide în alte 2-3 microcircuite ce își modifică permanent direcția sau determină o reintrare „în spirală”, fiind responsabile de întreținerea **tahicardiilor polimorfe**, respectiv a **torsadei vârfurilor**
- **Clasificare:**
 - *după apariție* – paroxistică (frecvența cardiacă > 100 b/minut) și neparoxistică (ritm idioventricular accelerat cu frecvența cardiacă de 60-100 b/minut)
 - *după persistență* – susținută (> 30 s) și nesusținută (< 30 s)
 - *după morfologie* – monomorfă și polimorfă
- **Torsada vârfurilor ("Torsade de Pointes")** – este o formă particulară de **tahicardie ventriculară polimorfă** asociată frecvent cu **sindromul cu interval QT alungit**
 - **Mecanism PATOGENIC** – declanșată prin **postdepolarizare precoce** și întreținută prin **reintrare**

- **Modificări ECG** – succesiune rapidă de complexe **QRS aberante** care își inversează secvențial polaritatea și dau un aspect de "*panglică răsucită*" în jurul liniei izoelectrice

3. FLUTTERUL ȘI FIBRILAȚIA ventriculară

- **Definiție** – tahiaritmii maligne, cu risc vital ("life-threatening") și frecvență de **130-300 b/min**
- **Mecanism PATOGENIC** – **multiple microcircuite de reintrare** în musculatura ventriculară cu **dezorganizarea activității electrice ventriculare**
- **Caracteristici:**
 - pe **ECG**, dispariția complexelor QRS care sunt înlocuite cu:
 - = **unde sinusoidale** cu *frecvență constantă și mare* – **flutter ventricular**
 - = **unde neregulate** cu *frecvență variabilă și mare* – **fibrilație ventriculară**
 - activitatea **mecanică** a ventriculilor este *complet dezorganizată*
 - ✓ contracțiile ventriculare sunt **ineficiente** din punct de vedere **hemodinamic**
 - ✓ apare **stopul cardiac** - dg. diferențial cu de stopul cardiac din **asistolie** când activitatea mecanică a inimii lipsește datorită absenței activității electrice, iar traseul ECG are aspect de linie izoelectrică
 - **fibrilația ventriculară este cauza cea mai frecventă a morții subite cardiace**

TULBURĂRILE DE CONDUCERE

A. Blocurile ATRIO-VENTRICULARE

Blocurile atrio-ventriculare constau în **întârzierea** sau **blocarea conducerii impulsului electric de la atri la ventriculi**, în condiții de **ischemie, hipopotasemie, stimulare vagală și intoxicația digitalică**.

1. Blocul atrio-ventricular de GRADUL I

- **Caracteristică** – încetinirea vitezei de conducere la nivelul nodului A-V
- **Modificări ECG** – alungirea intervalului P-R > 0,20 sec

2. Blocul atrio-ventricular de GRADUL II

- **Caracteristică** – blocarea **intermitentă** a conducerii atrio-ventriculare

▪ Clasificare:

a) Tip Mobitz I sau cu perioade Wenckebach

▪ Modificări ECG:

- alungirea progresivă a intervalului P-R cu fiecare ciclu cardiac, până când o undă P este blocată
- intervalul cuprins între două unde P blocate se numește *perioadă Wenckebach*

b) Tip Mobitz II (bloc AV cu raport atrio-ventricular fix)

▪ Modificări ECG:

- unde P blocate intermitent și sistematizat (2/1, 3/1, 4/1)
- intervalul P-R al undelor P conduse este normal și constant

3. Blocul atrio-ventricular de GRADUL III sau blocul AV COMPLET

- **Caracteristici:**

- blocarea **completă** a conducerii atrio-ventriculare
- activitatea **atrială nu se corelează** cu cea **ventriculară** - sinonim cu **disociația atrio-ventriculară**
- în momentul instalării blocului atrio-ventricular complet poate să apară **sincopa Adam-Stokes** - pierderea bruscă a cunoștinței determinată de ischemia cerebrală (care survine în intervalul de timp cuprins între instalarea blocului și apariția ritmului de scăpare)
- **Modificări ECG:**
 - atriile sunt controlate de **ritmul sinusal** sau de un **alt ritm** (flutter, fibrilație atrială)
 - ventriculii sunt controlați de un **ritm de scăpare pasiv, joncțional** (QRS normal) sau **ventricular** (QRS lărgit), totdeauna cu frecvență **regulată și mai mică decât cea atrială**

B. Blocurile INTRAVENTRICULARE

Fasciculul His dă naștere unui sistem trifascicular format dintr-o **ramură dreaptă** și o **ramură stângă** care se bifurcă la rândul său într-un **fasciculul anterior** și unul **posterior**.

1. Blocul major de RAMURĂ DREAPTĂ (BRD)

- **Definiție** – blocarea conducerii intraventriculare pe **ramura dreaptă** a fasciculului His
- **Mecanism PATOGENIC** – activarea ventriculului drept se face prin musculatura de lucru, din aproape în aproape și va fi întârziată față de activarea ventriculului stâng, cu alterarea secvenței normale de repolarizare
- **Modificări ECG tipice – în precordialele drepte:**
 - complexul QRS lărgit > 0,12 s
 - imagine "rSR" sau de literă "M" în V₁ și V₂
 - S lărgit, adânc în V₅ și V₆
 - opoziție de fază terminală (ST subdenivelat și T negativ) în V₁ și V₂

2. Blocul major de RAMURĂ STÂNGĂ (BRS)

- **Definiție** – blocarea conducerii intraventriculare pe **ramura stângă** a fasciculului His, înaintea de bifurcația în fasciculul anterior și posterior
- **Mecanismul PATOGENIC** – activarea ventriculului stâng se face prin musculatura de lucru, din aproape în aproape și va fi întârziată față de activarea ventriculului drept, cu alterarea secvenței normale de repolarizare
- **Modificări ECG tipice – în precordialele stângi:**
 - complexul QRS lărgit > 0,12 sec
 - imagine de literă "M" (sau imagine "rSR") în V₅ și V₆ și în aVL, DI
 - S lărgit, adânc sau chiar aspect QS în V₁ și V₂
 - opoziție de fază terminală (ST subdenivelat și T negativ) în V₅ și V₆ și în aVL, DI

3. Hemiblocurile

- **Definiție** – blocarea conducerii intraventriculare doar pe unul din cele două fascicule ale ramurii stângi
- **Mecanism PATOGENIC** – ventriculului stâng se activează concomitent cu cel drept, dar după o altă secvență decât cea normală
- **Modificări ECG tipice – în derivațiile planului frontal:**

a) Hemibloc anterior stâng (blocarea fascicului anterior)

- QRS subțire (< 0,12 sec)
- ax electric deviat la stânga (peste -35°) cu imagine qR în DI și rS în DIII („divergentă”)

b) Hemibloc posterior stâng (blocarea fascicului posterior)

- QRS subțire (< 0,12 sec)
- ax electric deviat la dreapta (peste $+110^\circ$) cu imagine rS în DI și qR în DIII („convergentă”)

SINDROAMELE DE PREEXCITAȚIE

DEFINIȚIE: conducere atrio-ventriculară **accelerată** determinată de **existența unor căi accesorii aberante, cu viteză mare de conducere** și care sunt responsabile de activarea precoce a ventriculilor (preexcitație)

Căile accesorii sunt:

- ✓ **Atrio-ventriculare** (la nivelul peretelui ventricular liber sau al septului) – **fasciculus Kent** responsabil de sindromul de preexcitație **Wolf-Parkinson-White (WPW)**
- ✓ **Atrio-fasciculare** – **fasciculus James** sau doar conducere accelerată la nivelul nodului A-V responsabil de sindromul **Lown-Ganong-Levine (LGL)**
- ✓ Atrio-fasciculare sau nodo-fasciculare – **fibrele Mahaim**

Sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW)

▪ **Definiție:** cel mai frecvent sindrom de preexcitație

▪ **Caracteristici:**

- preexcitația ventriculară are loc prin **fasciculus atrio-ventricular KENT** – cale aberantă care conectează **atriul** cu **musculatura ventriculară** șuntând nodul A-V
- **modificări ECG:**
 - ✓ *intervalul P-R scurtat* < 0,12 sec – timpul de conducere atrio-ventriculară este redus datorită șuntării nodului A-V
 - ✓ *aparitia undei delta* (Δ) – componentă lentă inițială a complexului QRS datorită preexcitației ventriculare
 - ✓ *complex QRS lărgit* > 0,10 sec – datorită asincronismului de activare ventriculară
 - ✓ *opozitie de fază terminală* (ST subdenivelat și T negativ) – datorită alterării secundare a secvenței de repolarizare ventriculară
- sindromul WPW **se complică frecvent** cu:
 - ✓ **tahicardie paroxistică supraventriculară** prin circuit de macroleintrare anatomică indusă de o extrasistolă atrială sau ventriculară
 - ✓ **fibrilație atrială cu ritm ventricular rapid**

8. FIZIOPATOLOGIA VALVULOPATIILOR, CARDIOMIOPATIILOR ȘI A MIOCARDITELOR

VALVULOPATIILE

A. STENOZA MITRALĂ

- **Definiție:** valvulopatia caracterizată prin **îngustarea orificiului mitral** responsabilă de **deschiderea incompletă în timpul diastolei**, cu apariția unui obstacol în curgerea sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng.
- **Etiologie:**
 - **reumatismală** – **principala cauză**, complicație a infecției cu streptococul beta-hemolitic de grup A responsabil de reumatismul articular acut ($F > B$)
Inflamația cronică mediată imun (umoral – HS tip II și celular – HS tip IV) determină: i) fibroza/îngroșarea/calcificarea cuspelor, ii) fuziunea comisurilor, iii) îngroșarea/scurtarea cordajelor tendinoase responsabile de reducerea (stenoza) progresivă a orificiului valvular
 - congenitală
 - degenerativă – calcificarea inelului mitral la vârstnici și la pacienți cu boală renală cronică avansată (rar)
- **Patogeneză** – reducerea cu **> 50%** a orificiului mitral (normal, 4–6 cm²) are următoarele consecințe hemodinamice:
 - **creșterea presiunii atriale stângi** (pentru a asigura umplerea ventriculară normală) și **hipertrofia și dilatarea atriului stâng**. Creșterea presiunii atriale stângi determină:
 - stază (congestie) în circulația venoasă pulmonară cu creșterea presiunii venoase pulmonare și risc de **edem pulmonar acut**
 - arterioconstricție pulmonară reflexă cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare și **hipertensiune arterială pulmonară (HTP)** care determină suprasolicitarea de *presiune* a ventriculului drept cu **hipertrofia** și apoi **insuficiența ventriculului drept**
 - **scăderea debitului cardiac** datorită scăderii umplerii ventriculare
- **Manifestări CLINICE:**
 1. Determinate de **staza și dilatarea atriului stâng**:
 - ✓ **palpitații** – expresia extrasistolelor/aritmiilor, cea mai frecventă fiind **fibrilația atrială**
 - ✓ **compresiuni pe organele de vecinătate** (disfonie, disfagie, junghi inter-scapulovertebral stâng)
 - ✓ **tromboză atrială** cu risc de **embolie sistemică** (favorizată de fibrilația atrială, vârsta înaintată, stenoza severă) cel mai frecvent la nivelul vaselor cerebrale, responsabilă de *accident vascular cerebral (AVC)* dar și la nivel periferic cu *ischemia acută a membrelor*
 2. Determinate de **staza retrogradă în circulația pulmonară** – **dispnee, ortopnee, tuse, hemoptizie, infecții pulmonare recurente**, cu:

- ✓ risc de **edem pulmonar acut (EPA)**
- ✓ **hipertensiune pulmonară (HTP)** cu hipertrofia și apoi dilatarea ventriculului drept și **insuficiență cardiacă (IC) dreaptă** în evoluție și posibil, insuficiență tricuspidiană secundară

3. Zgomote ascultatorice:

- suflu diastolic (uruitură diastolică precedată de clacmentul de deschidere al mitralei)
- raluri pulmonare de stază (prin acumularea de lichid intra-alveolar)

B. INSUFICIENȚA MITRALĂ

- **Definiție:** valvulopatia caracterizată prin **închiderea incompletă a orificiului mitral în sistolă** responsabilă de **regurgitarea (întoarcerea) sângelui** din ventriculul stâng în atriul stâng.
- **Etiologie:**
 - reumatismală (B > F)
 - degenerativă – i) *calcifieri* la vârstnici, diabetici și cei cu boală renală cronică (BRC) sau ii) *mixomatoasă*, responsabilă de *prolapsul de valvă mitrală ce apare la bărbați (40-70 ani)* și are evoluție severă
 - congenitală/ereditară – i) *deficiență fibro-elastică*, responsabilă de *prolapsul de valvă mitrală ce apare la femei (20-40 ani)* și are evoluție bună și ii) sindromul Marfan
 - funcțională – dilatarea ventriculului stâng cu lărgirea inelului valvei mitrale în: *cardiomiopatia dilatativă și hipertrofică, miocardite, insuficiența cardiacă (IC) stângă cu remodelare post-infarct*
 - rupturi valvulare – insuficiență mitrală *acută*, în endocardita bacteriană
- **Patogeneză** – consecințele hemodinamice depind de:
 - modul de instalare: cronic (majoritatea) sau acut
 - gradul regurgitării
 - complianța atriului stâng
 - contractilitatea (performanța) ventriculului stâng
- **În regurgitarea ACUTĂ:**
 - de obicei gradul regurgitării **este mare**, iar complianța atriului stâng este **scăzută**
 - creșterea marcată a presiunii în atriul stâng determină **stază/congestie în circulația pulmonară** cu EPA
 - de regulă, contractilitatea ventriculului stâng este normală (mecanismul Frank-Starling poate compensa supraîncărcarea acută de volum/creșterea presarcinii) astfel că **debitul cardiac (DC) este normal**, rareori scăzut
- **În regurgitarea CRONICĂ:**
 - inițial **gradul regurgitării nu este mare**, dar în timp **crește progresiv**
 - deoarece apar compensator **hipertrofia și dilatarea atriului stâng**, complianța atrială este crescută, astfel că o regurgitare, chiar marcată, nu determină o creștere importantă a presiunii în atriul stâng
 - supraîncărcarea de volum determină **hipertrofia excentrică a ventriculului stâng**, iar dilatarea inelului valvei mitrale determină creșterea gradului regurgitării cu

dilatarea progresivă a ventriculului stâng („regurgitarea mitrală dă naștere la regurgitare mitrală”)

- creșterea dilatării peste o anumită limită, duce la alterarea contractilității cu **scăderea DC** și instalarea **IC stângi**

▪ Manifestări CLINICE:

1. Semne de congestie venoasă pulmonară:

- regurgitarea mitrală **acută** determină: *dispnee, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, edem pulmonar*
- regurgitarea mitrală **cronică** determină: *simptome la efort*

2. Fatigabilitate, astenie musculară – apare datorită scăderii debitului cardiac și a perfuziei tisulare

3. Palpitații – sunt determinate de fibrilația atrială pe fondul dilatării atriului stâng și risc crescut de embolii sistemice

4. Zgomote ascultatorice – suflu holosistolic

C. STENOZA AORTICĂ

▪ **Definiție:** valvulopatia caracterizată prin **deschiderea incompletă a valvei aortice în sistolă**, cu apariția unui obstacol în curgerea sângelui din ventriculul stâng în aortă.

▪ Etiologie

- **degenerativă – principala cauză**, calcifieri și ATS la vârstnici și pacienți cu BRC, cu o prevalență în creștere pe fondul îmbătrânirii populației
- reumatismală
- congenitală - valvă aortică bicuspidă

▪ Patogeneză:

- când orificiul aortic se îngustează **sub 1 cm²** (normal, 2,5 – 4,5 cm²) se instalează consecințe hemodinamice, după cum urmează:
 - ✓ gradientul mare de presiune sistolică între ventriculul stâng și aortă determină suprasolicitarea de presiune a ventriculului stâng cu **hipertrofie concentrică**
 - ✓ îngroșarea pereților ventriculari determină scăderea complianței ventriculare cu **stază/congestie venoasă pulmonară**
- debitul cardiac NU poate fi crescut **în efort** și apar crize anginoase sau lipotimie (semnificația funcțională a obstrucției este mai mare la efort)
- în timp, apare **ischemia miocardică** datorită dezechilibrului ofertă-necesar de O₂:
 - ✓ oferta de O₂ este **scăzută** prin: scurtarea diastolei și creșterii presiunii telediastolice (PTD) a ventriculului stâng (secundar scăderii complianței ventriculare) cu comprimarea circulației coronare
 - ✓ necesarul de O₂ este **crescut** datorită: alungirii timpului de ejeecție, creșterii tensiunii parietale sistolice și hipertrofiei ventriculare

▪ Manifestări CLINICE:

1. Ischemie miocardică:

- angină pectorală (50% din pacienți)
- tahiaritmii ventriculare maligne
- bloc atrioventricular total

2. **Angină sau lipotimie de efort** – prin scăderea DC

3. **Sincopă** – prin scăderea fluxului sanguin cerebral

4. **Semne de congestie venoasă pulmonară**

- scăderea complianței ventriculului stâng determină creșterea accentuată a presiunii telediastolice și a presiunii venoase pulmonare cu risc de **edem pulmonar acut**

5. **Zgomote ascultatorice** – suflu sistolic (crescendo-descrescendo)

D. INSUFICIENȚA AORTICĂ

▪ **Definiție:** valvulopatia caracterizată prin **închiderea incompletă a orificiului aortic în diastolă** responsabilă de regurgitarea (întoarcerea) sângelui din aortă în ventriculul stâng.

▪ **Etiologie:**

- **degenerativă** – calcifieri, fibroză la vârstnici, posibilă asociere cu stenoza aortică
- reumatismală
- funcțională – dilatări marcate ale aortei
- alte cauze: sifilis (aortită luetică), spondilită ankilopoetică, sindrom Marfan
- rupturi valvulare – insuficiență aortică *acută*, în endocardita bacteriană

▪ **Patogeneza** – în majoritatea cazurilor regurgitarea aortică are o evoluție cronică:

- supraîncărcarea de volum a ventriculului stâng determină o **hipertrofie excentrică** - complianța ventriculară este crescută, astfel că inițial nu apar fenomene de stază/congestie venoasă pulmonară și boala este mult timp asimptomatică
- TA sistolică **crește** (expulzarea unui volum sistolic crescut), iar TA diastolică **scade** (o parte din sângele din aortă regurgitează în ventriculul stâng) ⇒ tipic, **crește TA diferențială**, presiunea pulsului și **apare circulație hiperdinamică**
- în evoluție se instalează **IC stângă** cu stază/congestie în circulația pulmonară

▪ **Manifestări CLINICE:**

1. **Pulsații datorită circulației hiperdinamice:**

- Semnul Corrigan = pulsații ale arterelor carotide („dans arterial”)
- Semnul De Musset = pulsații ritmice ale capului sincrone cu ritmul cardiac
- Semnul Muller = pulsații sistolice ale uvulei
- Semnul Quincke = pulsații capilare la nivelul patului unghial

2. **Manifestări retrograde de insuficiență ventriculară stângă:**

- dispnee de efort, de decubit, paroxistică nocturnă, edem pulmonar acut

3. **Zgomote ascultatorice:**

- suflu holodiastolic (descrescendo)
- suflu presistolic Austin-Flint (de stenoza mitrală funcțională)

CARDIOMIOPATIILE

DEFINIȚIE: grup heterogen de **boli ale miocardului** caracterizate prin **anomalii structurale și funcționale ale mușchiului cardiac**, **ÎN ABSENȚA** bolii coronariene, hipertensiunii arteriale, valvulopatiilor sau a bolilor cardiace congenitale capabile de producerea acestor leziuni.

CLASIFICARE:

- A. Cardiomiopatia hipertrofică
- B. Cardiomiopatia dilatativă
- C. Cardiomiopatia restrictivă
- D. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept
- E. Cardiomiopatii neclasificate – ex., cardiomiopatia indusă de stres Tako-Tsubo

Primele 3 entități reprezintă **principalele tipuri de cardiomiopatii întâlnite în practica clinică** și care din punct de vedere **etiologic** pot fi subclasificate în:

- a) forme **FAMILIALE / PRIMARE (GENETICE)**, cu defect genetic **CUNOSCUT** sau **NECUNOSCUT** – determinate de:
 - **mutații** ale proteinelor **sarcomerului** și ale **citoscheletului** - frecvente
 - **boli de stocare** (tezurismoze, ex., glicogenozele) sau **mitocondriale** - rare
- b) forme **NON-FAMILIALE / SECUNDARE** – de etiologie cunoscută: **inflamatorie, toxică, metabolică, neuromusculară**.

A. Cardiomiopatia HIPERTROFICĂ (CMH)

- **Definiție** – cardiomiopatie caracterizată prin **HIPERTROFIE** ventriculară stângă (**HVS**) marcată și **disfuncție ventriculară DIASTOLICĂ**, **în absența** bolilor asociate cu **HVS concentrică** (ex., HTA, stenoza aortică).
Denumire veche – hipertrofia septală asimetrică
- **Etiologie:**
 - a) Forma **FAMILIALĂ** – CMH este cea mai **frecventă formă de CMP familială și afecțiune cardiovasculară cu transmitere genetică autosomal dominantă** care este determinată cel mai frecvent de **mutații ale genelor ce codifică proteinele sarcomerului** (ex, lanțul greu al β -miozinei)
 - b) Forme **NON-FAMILIALE** – frecvent asociate cu:
 - **boli metabolice și endocrine:** obezitate, copii născuți din mame diabetice, acromegalie
 - **boli infiltrative:** amiloidoza
 - **medicamente:** steroizi anabolizanți
 - **cordul athletic**

De reținut! CMH este cea mai frecventă cauză de moarte subită cardiacă la atleții tineri.

Observație! Între 25-30% din cazurile de CMH sunt idiopatice.

- **Patogeneză:**

① **Ipoteza DEFICITULUI CONTRACTIL** – mutațiile genelor care codifică **proteinele sarcomerice** determină scăderea contractilității asociată cu **eliberarea factorilor trofici** responsabili de:

- **HIPERTROFIE ventriculară exagerată a ventriculului stâng (VS) și preferențial a septului interventricular** cu **HIPERTROFIE SEPTALĂ ASIMETRICĂ**
- **FIBROZĂ interstițială** (prin creșterea cantității de *colagen*) cu **DEZORGANIZAREA ARHITECTURII MIOCARDICE** ("disarray") și riscul apariției **aritmilor ventriculare**
- **APECTAREA MICROCIRCULAȚIEI prin îngroșarea arterelor coronare mici intramurale**, responsabilă de **ISCHEMIA miocardică, frecvent silențioasă**, prin triplu mecanism:
 - ✓ îngustarea lumenului arterelor coronare intramurale
 - ✓ compresiunea crescută a coronarelor de către peretele hipertrofiat
 - ✓ scăderea densității capilare (comparativ cu masa ventriculară)
 ⇒ consecință: focare de necroză miocardică și zone cicatriciale de fibroză

Observație! Această ipoteză nu explică apariția CMH non-sarcomerice.

② **Ipoteza DEFICITULUI ENERGETIC** – defectele la nivelul proceselor de sinteză, transfer și consum al **ATP-ului** determină *scăderea expresiei și activității ATP-azei Ca²⁺-dependente* (SERCA), cu scăderea recaptării Ca²⁺ la nivelul reticulului sarcoplasmatic ⇒ consecință: disfuncția diastolică.

- **Consecințe FUNCȚIONALE:**

1. **Disfuncție ventriculară DIASTOLICĂ** prin **scăderea complianței și a relaxării VS** – determină:
 - *stază în atricul stâng* cu risc de **fibrilație atrială** și
 - *stază retrogradă în circulația pulmonară* cu **dispnee și ortopnee**
2. **Obstrucție dinamică la nivelul tractului de ejeecție al VS** (prin îngustarea regiunii subaortice de către hipertrofia septală) – determină:
 - **sincopă la efort** și
 - în timp, **insuficiență mitrală funcțională**
3. **Ischemie miocardică cronică** – determină:
 - **angină pectorală** și
 - **risc de moarte subită cardiacă** prin **tahiaritmii maligne**; prezența episoadelor de tahicardie ventriculară nesuștinută la examenul Holter ECG are valoare predictivă pentru moartea subită

B. Cardiomiopatia DILATATIVĂ (CMD)

- **Definiție** – cardiomiopatie caracterizată prin **DILATAREA ventriculului stâng și disfuncție ventriculară SISTOLICĂ, în absența** bolilor asociate cu **HVS excentrică** (ex., insuficiență aortică) și a bolii coronariene.

Observație!

Pot fi prezente dilatarea și sau disfuncția ventriculului drept, dar prezența acestora NU este necesară pentru diagnosticul CMD.

▪ **Etiologie:**

a) **Forma FAMILIALĂ** – determinată de:

- mutații ale genelor ce codifică **proteinele sarcomerului** (actina, lanțul greu al β -miozinei)
- mutații ale genelor ce codifică **proteinele citoscheletului** (desmina, distrofina)

b) **Forma NON-FAMILIALĂ (SPORADICĂ)** – CMD este cea mai frecventă formă clinică de cardiomiopatie secundară cu etiologie multiplă (Tab.13).

Tabelul 13. Cauzele cardiomiopatiei DILATATIVE non-famililale (sporadice).

| Categorie | Cauze |
|--------------|--|
| Inflamatorie | Infecțioasă - post-miocarditele cronice care evoluează spre CMP: Miocarditele virale: v. Coxsackie, adenovirusuri, HIV Miocardita parazitara: boala Chagas |
| | Non-infecțioasă Cardiomiopatia peripartum (risc de recurență la sarcinile ulterioare) Colagenoze: LES, sclerodermie Boli infiltrative miocardice: amiloidoză, sarcoidoză |
| Toxică | Alcoolismul cronic Postchimioterapie: CMP antraciclinică - prototip, doxorubicina |
| Endocrină | Hipotiroidism |

▪ **Patogeneza:**

① **Ipo-teza DEFICITULUI CONTRACTIL** – mutațiile genelor care codifică **proteinele sarcomerice** determină scăderea contractilității cu următoarele consecințe:

- creșterea **eliberării de factori trofici**: All locală, citokine proinflamatorii care determină: **hipertrofie miocitară inițială limitată urmată de reducerea numărului de cardiomiocite, fibroză interstițială progresivă și remodelarea miocardică patologică asociată cu**
- creșterea **apoptozei** cardiomiocitelor

② **Ipo-teza DEFICITULUI ENERGETIC** – alterarea homeostaziei Ca^{2+} cu scăderea expresiei și activității SERCA

③ **Ipo-teza RĂSPUNSULUI IMUN / AUTOIMUN**

- similaritatea structurală dintre **antigenele virale** și unele **proteine miocardice sau modificarea proteinelor miocardice** care devin **autoantigenice** sub acțiunea factorului etiologic determină declanșarea unui **răspuns AUTOIMUN cronic**
- la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă s-au identificat în circulație **autoanticorpi cardiaci** împotriva unor **structuri miocardice** (ex., auto-Ac anti-receptori beta-adrenergici, actină, miozină, troponine, SERCA) - fără să se poată preciza dacă sunt cauza sau consecința bolii

▪ **Consecințe FUNCȚIONALE:**

1. **Disfuncția ventriculară SISTOLICĂ** – determină:

- **scăderea contractilității ventriculului stâng** și a DC cu: **oboseală, astenie musculară**

- creșterea *PTD (presarcinii)* ventriculului stâng care se transmite retrograd în circulația pulmonară cu: **dispnee și ortopnee**
- 2. **Dilatarea importantă a ventriculului stâng** – determină în timp **insuficiență mitrală funcțională responsabilă de trecerea sângelui atriul stâng cu stază și dilatare și deseori, fibrilație atrială**

C. Cardiomiopatia RESTRICTIVĂ (CMR)

- **Definiție** – cardiomiopatia caracterizată prin **CREȘTEREA RIGIDITĂȚII MIOCARDULUI și disfuncție ventriculară DIASTOLICĂ** responsabilă de **scăderea complianței ventriculare și relaxarea ventriculară anormală** (creșteri marcate ale presiunii ventriculare la creșteri mici ale volumului ventricular) cu **scăderea debitului cardiac** prin umplerea ventriculară deficitară. În evoluție se poate asocia disfuncția sistolică.
- **Etiologie:**
 - a) **Forma FAMILIALĂ** – determinată de:
 - alterarea **proteinelor sarcomerului** (ex., troponina I, lanțurile ușoare ale miozinei)
 - **bolile de stocare** (glicogenoze)
 - idiopatică
 - b) **Forma NON-FAMILIALĂ:**
 - **amiloidoza – cea mai frecventă etiologie**
 - sarcoidoza
 - endocardita din sindromul hipereozinofilic (sindromul Loeffler)
 - fibroza endomiocardică
- **Consecințe FUNCȚIONALE** – ventriculii mici și rigizi determină **scăderea complianței ventriculare:**
 1. **Creșterea presiunii end-diastolice (PED) și deficitul de umplere ventriculară** – determină consecințe anterograde și retrograde la nivelul ambilor ventriculi:
 - la nivelul **ventriculului stâng:**
 - *anterograd:* incapacitatea creșterii DC la efort cu **oboseală, astenie musculară**
 - *retrograd:* stază/congestie în atriul stâng și circulația pulmonară cu **dispnee, ortopnee**
 - la nivelul **ventriculului drept:**
 - ✓ *retrograd:* stază/congestie în atriul drept și circulația sistemică cu **distensia venelor jugulare, hepatomegalie, edeme periferice** (declive)

D. Cardiomiopatia ARITMOGENĂ de VENTRICUL DREPT (CAVD)

- **Definiție** – cardiomiopatie ereditară rară caracterizată prin: i) **înlocuirea progresivă segmentară sau difuză** a cardiomiocitelor **ventriculului drept** cu **țesut fibro-adipos**, ii) **extindere dinspre epicard spre endocard** cu **subțierea progresivă a peretelui liber ventricular și dilatarea VD** și iii) **afectarea în timp a VS** (prevalența afectării este de 75%).

- **Etiologie:**

a) **Forma FAMILIALĂ** – determinată de mutații ale genelor ce codifică proteinele *desmozomilor*

b) **Forma NON-FAMILIALĂ** – în care este implicată inflamația miocardică cronică

- **Consecințe FUNCȚIONALE:**

- formarea unor insule de țesut miocardic separate de țesut fibro-adipos ce creează substratul anatomic pentru **macrocircuitele de reintrare** responsabile de apariția:

- ✓ **episoadelor de tahicardie ventriculară nesustținută** sau doar extrasistole frecvente cu origine în ventriculul drept la monitorizarea Holter ECG de 24 ore

- ✓ **tahiaritmiilor maligne** și de creșterea **riscului de moarte subită** la pacienții cu CAVD (pe ECG apar unde epsilon în V1-V3, potențiale tardive de mică amplitudine la sfârșitul QRS corespunzătoare zonelor de conducere încetinită)

Observație! CAVD este responsabilă de ~20% din cazurile de moarte subită cardiacă la atleții tineri.

- **atrofia miocardică progresivă** cu **disfuncție regională/globală a VD**

- **afectarea în evoluție și a VS** cu **disfuncție biventriculară**

E. Cardiomiopatiile NECLASIFICATE

Cardiomiopatia Tako-Tsubo sau **sindromul de balonizare apicală**

- **Definiție** – cardiomiopatie caracterizată prin:

- ✓ **tablou clinico-biologic (durere, biomarkeri) și aspect ECG de sindrom coronarian acut**

- ✓ **disfuncție sistolică acută, reversibilă a apexului ventriculului stâng și contractilitate normală/crescută a zonelor bazale ale VS**

în **absența leziunilor obstructive ATS fixe/complicate la coronarografie.**

- **Etiologie** – stres emoțional intens (sindromul „inimii zdrobite” - ”broken heart”) sau stress fizic asociat cu durere intensă (ex., intervenție chirurgicală)

- **Factor favorizant:**

- **nivelul scăzut de estrogeni** – cardiomiopatia apare în peste 80% din cazuri la **femei în perioada postmenopauză** (estrogenii protejează miocardul de efectele cardiotoxice ale excesului de catecolamine)

- **Patogeneză:**

① **Ipoteza cardiotoxicității catecolaminice** – creșterea excesivă a stimulării simpato-adrenergice pe fond de stress determină o **disfuncție contractilă tranzitorie** care reflectă stimularea atât a receptorilor β_1 -adrenergici, cu densitate mare la nivel *bazal*, cât și a receptorilor β_2 -adrenergici, cu densitate mare la nivel *apical*, astfel:

- **stimularea receptorilor β_2 -adrenergici** are un efect inotrop negativ la nivel apical determină disfuncția sistolică a apexului ventriculului stâng

- stimularea receptorilor β_1 -adrenergici are un efect inotrop pozitiv la nivel bazal determină hipercontractilitatea bazei ventriculului stâng

② **Ipoteza disfuncției microcirculației coronariene indusă de catecolamine** – include:

- alterarea eliberării de NO
- vasospasm coronarian (stimularea receptorilor α_1 -adrenergici)
- alterarea perfuziei miocardului mai exprimată la nivelul teritoriului coronarian apical

- **Consecințe FUNCȚIONALE** – hipo/akinezia segmentelor apicale (și medioventriculare) și cinetica normală a segmentelor bazale, care este reversibilă (zile) cu recuperarea funcției cardiace (4-6 săptămâni).

MIOCARDITELE

- **Definiție** – boli miocardice, acute sau cronice, determinate de **inflamația miocardului**, în **absența** bolii coronariene, a HTA, a valvulopatiilor sau a cardiopatiilor congenitale, fiind încadrată în fenotipul **cardiomiopatiilor dilatative** (de către Societatea Europeană de Cardiologie).

- **Etiologie:**

① **Idiopatică** – în $\geq 50\%$ din cazuri

② **Infecțioasă:**

- **virusuri** – **principala etiologie**, fiind determinată de infecția cu:
 - = *enterovirusuri* (Coxsackie grup B), *adenovirusuri*, *parvovirusul 19*, **SARS-CoV2**
 - = *citomegalovirusul*, *virusul Epstein-Bar*
- bacterii, ex. streptococul beta-hemolitic – cardita din *reumatismul articular acut*
- protozoare, ex Trypanosoma cruzi – miocardita din *boala Chagas* (endemică în America de Sud)
- spirochete, ex. Borrelia burdorferi – cardita din *boala Lyme*

③ **Non-infecțioasă:**

- **reacții de hipersensibilitate** induse de:
 - **medicamentos:** ex, *antibiotice, anticonvulsivante, antidepresive*
 - **vaccinuri**
 - **bolile asociate cu hipereozinofilie:** ex., sindromul Loeffler - *miocardita hipereozinofilică*
- efectele **cardiotoxice** ale: chimioterapiei - *miocardita antracilinică*, drogurilor (cocaină, amfetamine), alcoolului
- manifestare în cadrul **bolilor de colagen** (LES)
- **leziuni „fizice”** duse de: iradiere, hipotermie

- **Patogeneză** – miocardita de cauză virală evoluează în **3 etape:**

1. Prima etapă (1-4 zile) – determinată de către **efectele directe citotoxice ale virusului** care *necroza și apoptoza cardiomiocitelor*
2. A 2-a etapă (4-14 zile) – determinată de **activarea răspunsului imun față de antigenele virale**, în vederea eliminării virusului:

- limfocitele NK eliberează perforine cu citoliza celulelor infectate și *agravarea necrozei miocardice focale*
 - limfocitele T și macrofagele ce infiltrază miocardul eliberează:
 - **citokine proinflamatorii**: TNF- α , IL-1, IL-6 responsabile de **inflamație acută**
 - **factori de creștere**: FGF, TGF-beta responsabili de proliferarea fibroblaștilor cu declanșarea **fibrozei miocardice**
3. A 3-a etapă (≥ 14 zile și care poate evolua spre cronicizare) – determinată de declanșarea unei **reacției autoimune și a inflamației cronice** de către **limfocitele T activate** împotriva Ag proprii expuse de miocitele lezate - *LT autoreactive* și formarea de **autoanticorpi**, ex., *anti-miozină cardiacă* cu perpetuarea distrucției miocardice și după eliminarea virusului.
- Complicațiile acestei etape sunt:
- *Acute*:
 - ✓ IC acută
 - ✓ sindrom coronarian acut (vasospasm)
 - ✓ aritmii severe sau moarte subită cardiacă
 - *Cronice*: *miocardită cronică cu fibroză extinsă, remodelare ventriculară și instalarea CMP dilatative*
- **Manifestări CLINICE:**
- asimptomatică: în formele ușoare
 - simptomatică: prodrom sugestiv pentru infecția virală (febră, transpirații, mialgii) ce precede cu 1-2 săptămâni instalarea simptomatologiei:
 - fatigabilitate, dispnee \rightarrow determinate de **scăderea DC** în cadrul **IC acute sistolice**
 - palpitații \rightarrow determinate **de tulburările de ritm/conducere** în cadrul afectării sistemului excito-conducător
 - disconfort/durere toracică
 - șoc cardiogen: în formele severe
- **Evoluție:**
- vindecare în săptămâni-luni (50% din cazuri)
 - complicații cronice (40% din cazuri):
 - ✓ cardiomiopatie dilatativă
 - ✓ insuficiență cardiacă cronică
 - deces în formele acute fulminante (10% din cazuri)

9. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR VASCULARE PERIFERICE

BOLILE ARTERELOR

- **Definiție** – reducerea fluxului sanguin la nivelul **arterelor periferice** (altele decât arterele coronare și cerebrale, considerate *artere centrale*), ca rezultat al unor procese patologice care se pot *manifesta izolat, sau în diverse combinații*, și care pot fi grupate în **3 categorii**:
 - **modificări structurale ale peretelui arterial** de natură *degenerativă* sau secundare unor *infecții/inflamații* ce conduc la:
 - dilatare/anevrism
 - disecție
 - ruptură
 - **îngustarea lumenului vascular** prin:
 - ateroscleroză
 - tromboză/embolie
 - inflamație cronică granulomatoasă
 - **vasospasm** – răspunsul excesiv la factori vasoconstrictori

A. ANEVRIȘMUL AORTIC

- **Definiție** – dilatarea **anormală, localizată**, a tuturor celor **3 tunici ale peretelui vascular**, responsabilă de creșterea lumenului vascular cu **> 50% față de valoarea normală**
- **Sediu** (în ordinea frecvenței):
 - *aorta abdominală* (**cel mai frecvent**) – poate coexista cu aneurisme la nivelul *arterelor periferice și cerebrale*
 - *aorta toracică descendentă*
 - *aorta toracică ascendentă* (cel mai rar)
- **Tipuri de ANEVRIȘM**:
 - **anevrismul FUSIFORM** (cel mai frecvent) – dilatare **simetrică** care interesează în întregime circumferința aortei
 - **anevrismul SACCIFORM** – dilatare **asimetrică** care interesează doar **parțial** circumferința aortei
- **Etiopatogeneza**:
 - Ateroscleroza
 - Necroza chistică a mediei aortice
 - Infecțiile peretelui aortic
 - Arteritele inflamatorii cronice
- 1. **Ateroscleroza**
 - **Caracteristici**: este cea mai frecventă cauză a **anevrismului aortei abdominale și toracice descendente**
 - apare în prezența **factorilor de risc clasici ai bolii aterosclerotice**:

- sexul M
- vârsta înaintată
- hiper/dislipidemia
- HTA
- fumatul
- **Mecanism PATOGENIC:** apariția la nivelul plăcii de aterom a dezechilibrului dintre sinteza și degradarea proteinelor matricei extracelulare:
 - responsabil de degradarea TUNICII MEDII și scăderea rezistenței la presiunea arterială crescută (HTA)
 - determinat de asocierea a 2 factori:
 - a. **Predispoziția GENETICĂ**
 - implică polimorfismul genelor cu rol în reglarea proliferării / diferențierii celulare și manifestat prin **scăderea numărului de celulele musculare netede vasculare (CMNV)** producătoare de *matrice extracelulară* la nivelul plăcii de aterom → **scăderea sintezei matricei extracelulare**
 - b. **Inflamația CRONICĂ LOCALĂ CU GRAD REDUS a peretelui AORTIC**
 - întreținută de **efectele proinflamatorii ale angiotensinei II locale**
 - determinată de un **infiltrat cu celule inflamatorii** (în principal macrofage) **care produc excesiv metaloproteinaze matriciale** (ex, elastaze, colagenaze) la nivelul plăcii de aterom → **creșterea degradării matricei extracelulare**

2. Necroza CHISTICĂ a MEDIEI AORTICE

○ Caracteristici:

- este cauza **anevrismului aortei toracice ascendente**
- este frecvent *asociată* cu HTA la vârstnici
- este frecvent *asociată* cu **boli congenitale/ereditare la tineri:**
 - valva aortică bicuspidă
 - defecte genetice ale țesutului conjunctiv – *sindrom Marfan* (defect de sinteză a fibrilinei din structura elastinei), *sindrom Ehlers-Danlos* (defect de sinteză a procolagenului), *sindrom Loey-Dietz* (defect de sinteză a receptorilor pentru TGF-β)
- constă în: i) degenerarea/fragmentarea **fibrelor elastice** și ii) acumularea de **colagen și de material mucoïd** în tunica **MEDIE** a aortei

3. Infecțiile peretelui aortic

- Infecția cu bacterii: Salmonella, stafilococi, streptococi, b. Koch
- Infecția cu fungi

4. Arterite inflamatorii cronice

- Arterita Takayasu (inflamație granulomatoasă a aortei și a ramurilor sale)

▪ Manifestări CLINICE:

- *în general*, anevrismul este *asimptomatic*, fiind descoperit întâmplător cu ocazia unui examen clinic sau a unei examinări imagistice

- în aneurismul abdominal se palpează o masă abdominală pulsatilă, expansivă, nedureroasă, cu suflu arterial, lateralizată spre stânga

▪ **Complicații MAJORE:**

1. **Ruptura cu hemoragie intraabdominală**
2. **Compresiuni pe structuri de vecinătate:**
 - duodenale → tulburări de tranzit
 - nervoase → durere de spate nespecifică
 - urinare → colică renală
 - vena cavă inferioară → edem al membrelor inferioare
3. **Tromboza cu embolia arterială la distanță (membre):**
 - obstrucția unei artere *proximale* → ischemia acută a membrului
 - obstrucția unei artere *distale* → sindromul „degetului albastru” (“blue toe”)

B. Bolile ARTERELOR PERIFERICE

1. Boala ARTERIALĂ PERIFERICĂ (BAP) (“Peripheral Artery Disease”, En)

- **Definiție** – scăderea fluxului sanguin prin **stenoza cronică a arterelor MARI și MEDII** de la nivelul **membrului inferior**:
 - aortă
 - arterele iliace
 - artera femurală superficială
 - artera poplitee
 - arterele tibio-peroniere
- **Etiologie** – aterosclerotică în 90% din cazuri, în prezența **factorilor de risc ai bolii aterosclerotice**:
 - sexul M
 - vârsta peste 50 de ani
 - diabetul zaharat
 - HTA
 - hiper/dislipidemia
 - fumatul
- **Mecanism PATOGENIC** – dezechilibrul dintre **ofertă/necesar de O₂** responsabil de ISCHEMIA de la nivelul **mușchilor membrului inferior**
 - ① **La DEBUT** – ischemia este tranzitorie, de EFORT
 - **Cauză** – *stenoza arterială parțială*, responsabilă de scăderea rezervei vasodilatatorii și a fluxului de sânge la nivel muscular prin alterarea mecanismelor vasodilatatorii locale în efortul fizic:
 - **alterarea mecanismului ENDOTELIAL** → scăderea eliberării locale de *factori vasodilatatori* (ex., NO, PGI₂) în cadrul *disfuncției endoteliale*

- **alterarea mecanismului METABOLIC** → scăderea / ineficiența efectului vasodilatator al eliberării locale de *adenozină* din mușchii solicitați în timpul efortului

- **Manifestare CLINICĂ:**

- claudicația intermitentă

② **În EVOLUȚIE – ischemia devine critică, de REPAUS**

- **Cauză** – *stenoza arterială subtotală*, responsabilă de epuizarea rezervei vasodilatatorii și scăderea severă a fluxului de sânge de la nivel muscular

- **Manifestare CLINICĂ:**

- durere ischemică de decubit
- modificări trofice cutanate

▪ **Manifestări CLINICE și STADIALIZARE (Tab.14)**

① **Claudicația INTERMITENTĂ**

- este **SIMPTOMUL PRECOCE**
- reprezintă **durerea de tip crampă musculară violentă** la nivelul membrului inferior, declanșată de **efortul fizic / efortul de mers** dar care se calmează în **repaus**
- este localizată **la nivelul stenozei**:
 - *fesieră bilaterală / coapsă* – în afectările *aorto-iliace* (sindrom Leriche)
 - *coapsă/gambă* – în afectările *arterei femurale*
 - *gambă/picior* – în afectările *arterei poplitee* sau *arterelor tibio-peroniere*

② **Durerea ischemică de DECUBIT**

- are aceleași localizări ca ale claudicației intermitente (pe care o înlocuiește în evoluție)
- este declanșată în **repaus**, de **clinostatism** (decubit) și calmată de **poziție șezândă la marginea patului / ortostatism**

③ **Diminuarea/absența PULSULUI ARTERIAL PERIFERIC**

- este **SEMNULE PRECOCE**
- apare **distal de sediul stenozei**
- este asociată cu:
 - *paloare*
 - *răcirea extremității* (picioare reci)
 - *suflu la nivelul arterelor mari stenozate* (aorta abdominală, arteră femurală)

④ **Modificări TROFICE CUTANATE**

– **Leziuni MINORE**

- pierderea pilozității
- piele lucioasă
- unghii deformată (striate, mate)

– **Leziuni MAJORE – ulcerațiile și gangrena arteriopată** care apar:

- mai frecvent la *diabetici* și *fumători*
- în zone supuse unei *presiunii mecanice crescute* (degete, maleole, călcâi)
- ca urmare a unor *traumatisme minore*
- pe fondul unor leziuni cutanate *superficiale*

De reținut!

Arteriopatia diabetică este cea mai frecventă arteriopatie cronică, cu debut precoce, localizare extinsă și modificări trofice cutanate severe.

Tabelul 14. Stadializarea BAP – clasificarea Leriche – Fontaine.

| Stadiu | Semne/Simptome |
|--------|--|
| I | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abolirea unuia sau a mai multor PULSURI ARTERIALE PERIFERICE <ul style="list-style-type: none"> – fără <i>simptome</i> asociate SAU – asociată cu <i>semne specifice</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Picioare reci ○ Paloare cutanată |
| II | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ischemie de EFORT – Claudicație INTERMITENTĂ <ul style="list-style-type: none"> – Stadiul IIA: claudicație UȘOARĂ, crampă musculară la distanțe > 200 m – Stadiul IIB: claudicație SEVERĂ, crampă musculară la distanțe < 200 m |
| III | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ischemie critică de REPAUS – Durere ischemică DE DECUBIT: <i>dureri de decubit calmate de poziția declivă a piciorului care este palid</i> |
| IV | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ischemie CRITICĂ de REPAUS – Tulburări trofice cutanate: <i>ulcerații, gangrenă</i> |

2. Sindroamele VASCULITICE

- **Definiție** – afecțiuni **arteriale cronice** caracterizate prin:
 - *îngustarea lumenului arterial* (îngroșarea intimei/mediei arteriale ± tromboză) – responsabilă de ISCHEMIA ARTERIALĂ CRONICĂ
 - *vasospasm* – responsabil de ATACURI ISCHEMICE
- **Cauză** – inflamația cronică **granulomatoasă** și **fibroza difuză a pereților arteriali**, în cadrul unor reacții de hipersensibilitate (HS):
 - *mediate umoral prin complexe imune circulante* (HS de tip III)
 - *mediate celular* (HS de tip IV)

a) Arterita TAKAYASU (Boala fără puls)

- **Definiție** – vasculită CRONICĂ SISTEMICĂ:
 - cu localizare la nivelul **arterelor MARI** (aorta și ramurile sale)
 - care afectează predominant **sexul F, cu vârsta cuprinse între 10 și 40 de ani**
- **Mecanism PATOGENIC** – *îngustarea lumenului arterial prin îngroșarea INTIMEI* determinată de:
 - un infiltrat inflamator cronic cu limfocite și macrofage
 - granuloame cu celule gigante multinucleate (inflamație cronică granulomatoasă)
 - fibroza difuză
- **Manifestări CLINICE:**
 - ① **Sistemice:** febră, astenie, scădere în greutate, transpirații nocturne
 - ② **Locale:**

- sindromul de arc aortic (afectarea trunchiului brahiocefalic, arterelor carotide și subclaviculare)
 - arteră carotidă proeminentă și sensibilă la palpare
 - diminuarea pulsului carotidian
 - puls absent la nivelul arterelor radiale, dar prezent la nivelul arterelor femurale ("coarctăție inversă")
- semne clinice de ischemie în teritoriul arterelor afectate:
 - *artere carotide* → ischemie cerebrovasculară
 - *artere coronare* → ischemie miocardică
 - *artere subclaviculare* → claudicație intermitentă a brațului
 - *artere renale* → HTA secundară renovasculară

b) Arterita cu CELULE GIGANTE, arterita TEMPORALĂ sau boala HORTON

- **Definiție:** vasculită CRONICĂ SISTEMICĂ:
 - cu localizare la nivelul **arterelor MEDII și MARI**, care afectează în principal **artera TEMPORALĂ**
 - mai frecventă la **sexul F**, cu vârsta peste 50 de ani
- **Mecanism PATOGENIC** – îngustarea lumenului ARTEREI TEMPORALE prin:
 - ① **Îngroșarea INTIMEI** – determinată de:
 - un infiltrat inflamator cronic cu limfocite și macrofage
 - granuloame cu celule gigante multinucleate (inflamație cronică granulomatoasă)
 - fibroza difuză
 - ② **Îngroșarea MEDIEI** – determinată de un infiltrat inflamator cronic cu celule inflamatorii
- **Manifestări CLINICE:**
 - ① **Sistemic:** febră, astenie, scădere în greutate, transpirații nocturne
 - ② **Locale:**
 - arteră temporală proeminentă, sensibilă la palpare
 - diminuarea pulsului local
 - cefalee intensă
 - ③ **Asociate cu afectarea altor artere MEDII și MARI:**
 - claudicație mandibulară sau linguală (declanșate de masticăție)
 - tulburări de vedere (scăderea acuității vizuale și diplopie)
 - polimialgie reumatică (dureri în centura scapulară și pelvină)

c) Trombangeita OBLITERANTĂ sau boala BUERGER

- **Definiție** – vasculită CRONICĂ SEGMENTARĂ:
 - cu localizare la nivelul **arterelor MEDII și MICI**
 - afectează în principal **arterele PLANTARE și DIGITALE**
 - mai frecventă la **sexul M**, cu vârsta sub 40 de ani
 - rolul major îl deține **FUMATUL**

- **Mecanism PATOGENIC:**

- ① **Fumatul:**

- activează un răspuns imun la *persoanele predispușe genetic* (HLA-A9, HLA-B5)
 - demască un *defect de coagulare*

- ② **Îngustarea lumenului arterial** – se realizează prin **triada patogenică:**

- 1. *Reacție inflamatorie cronică a peretelui arterial*
 - 2. *Formarea de microtrombi*
 - 3. *Vasospasm*

- **Manifestări CLINICE** – **triada clinică** caracteristică:

- 1. **Ocluzia arterială distală** – responsabilă de:
 - claudicație intermitentă la nivel digital și plantar
 - puls periferic diminuat sau absent
 - modificări trofice ale pielii
 - 2. **Tromboflebită superficială migratorie**
 - 3. **Fenomen RAYNAUD** – vasospasmul arterelor digitale la expunerea la frig

d) Sindromul RAYNAUD

- **Definiție** – boală **vasospastică:**

- cu localizare la nivelul **arterelor MICI**, în principal la nivelul **arterelor DIGITALE** ale **MÂINII**
 - manifestată prin ATACURI ISCHEMICE declanșate de expunerea la **frig** și/sau **stres emoțional**

- **Clasificare ETIOPATOGENICĂ:**

- ① **Sindrom Raynaud PRIMAR, idiopatic sau boala Raynaud**

- de cauză necunoscută
 - predomină la *sexul F*, cu vârste cuprinse între *20 și 40 de ani*

- ② **Sindrom Raynaud SECUNDAR sau fenomenul Raynaud**

- este asociat cu:
 - *bolile țesutului conjunctiv* (boli de colagen): artrita reumatoidă, LES, sclerodermia
 - *bolile arteriale ocluzive*: tromboangeita obliterantă

- **Mecanism PATOGENIC** – **VASOCONSTRICȚIA SEVERĂ** (vasospasm) de la nivelul circulației arteriale a **DEGETELOR** în cazul **expunerii la frig** și/sau **stres emoțional**

- ① **În BOALA Raynaud** – **vasospasmul** este produs prin **2 mecanisme:**

- acțiunea excesivă a noradrenalinei asupra receptorii **α -adrenergici**, pe fondul **creșterii:**
 - numărului de receptori α -adrenergici
 - sensibilității receptorilor α -adrenergici la acțiunea noradrenalinei
 - eliberarea excesivă de **factori vasoconstrictori locali:**
 - serotonină (acțiune pe receptorii 5-HT₂)
 - tromboxan A₂ (TxA₂)
 - endotelină 1 (ET-1)

② În FENOMENUL Raynaud:

- îngustarea lumenului arterial este produsă prin **2 mecanisme**:
 - scleroza peretelui arterial (ex., bolile de colagen)
 - inflamație cronică granulomatoasă a peretelui arterial (ex., bolile arteriale ocluzive)
- **vasospasmul** este produs prin creșterea răspunsului simpato-adrenergic la frig

▪ Manifestări CLINICE:

① Atacul ISCHEMIC – se caracterizează prin:

- **tripla reacție de culoare a pielii**:
 - ✓ **Paloare** – ischemie determinată de vasospasm
 - ✓ **Cianoză** – acumulare locală de hemoglobină redusă (HbH > 5 g%)
 - ✓ **Roșeață** – restabilirea fluxului sanguin prin vasodilatație locală
- **parestezii sau durere** induse de *vasospasm*

② În perioada DINTRE atacurile ischemice:

- extremitățile pot fi reci/umede sau normale
- pot apărea creșterea neregulată a unghiilor, atrofia tegumentelor, pierdere de țesuturi - rar, în formele secundare

BOLILE VENELOR

A. Boala VARICOASĂ. Varicele MEMBRELOR INFERIOARE

- **Definiție** – varicele sunt dilatații *tortuoase* ale *venelor superficiale* (subcutanate) de la nivelul membrelor inferioare, localizate frecvent pe traiectul *veneii safene* și a *venelor tributare acesteia*.
- **Epidemiologie**:
 - este prezentă la *20-30% din populația generală*
 - este de 2-3 ori mai frecventă la *sexul F*, în special *după vârsta de 50 de ani*
 - mai mult de 2/3 dintre pacienți prezintă **istoric familial pozitiv** de boală varicoasă
- **Clasificare ETIOPATOGENICĂ**:
 - Varice PRIMARE – afectarea *primară* a *circulației venoase superficiale*
 - Varice SECUNDARE – afectarea *primară* a *circulației venoase profunde*, responsabilă de afectarea *secundară* a *circulației venoase superficiale*

1. Varicele PRIMARE

- **Etiologie** – scăderea rezistenței peretelui sistemului venos **superficial** prin **defecte congenitale** în structura/funcția valvelor venoase, definite drept **incompetență valvulară**
- **Mecanism PATOGENIC** – creșterea presiunii intraluminală prin **stază venoasă** (scăderea întoarcerii venoase) determină **distensia peretelui venos și dilatarea venelor superficiale**

- **Factori FAVORIZANȚI:**

- a. **Ortostatismul prelungit** – favorizează efectul negativ al **gravitației** asupra circulației venoase a membrelor inferioare

- b. **Obezitatea**

- creșterea **presiunii intraabdominale** comprimă venele abdominale și împiedică reîntoarcerea venoasă în ortostatism
- interpunerea de **țesut adipos** între **vene** și **mușchi** reduce:
 - *suportul structural* al venelor oferit de masa musculară
 - *efectul favorizant ale pompei musculare* asupra întoarcerii venoase

- c. **Sarcina**

- creșterea **presiunii intraabdominale / intrapelviene** comprimă venele abdominale / pelvine și împiedică întoarcerea venoasă în ortostatism
- **progesteronul** are un efect **miorelaxant** asupra **mușchiului neted** din **peretele venos**

2. Varicele SECUNDARE

- **Etiologie** – tulburări de **flux sanguin** la nivelul **sistemului venos PROFUND** care pot fi induse de:

- **Incompetența/distrucția posttrombotică** a valvelor venoase de la nivelul **venelor perforante** (care asigură drenajul sângelui din sistemul venos superficial în cel profund)
- Compresiunea pelvină tumorală
- Anomalii congenitale cu agenezia venelor profunde

- **Mecanism PATOGENIC** – *șuntarea retrogradă* a sângelui din circulația venoasă profundă în cea superficială, prin **vene perforante incompetente**, determină *creșterea presiunii intraluminală și dilatarea venelor superficiale*

- **Manifestări CLINICE:**

- durere surdă *sau* senzație de greutate *sau* presiune în membrele inferioare, după ortostatism prelungit și la ridicarea greutateților
- edeme ale membrelor inferioare (senzația de „*picior umflat*”) după ortostatism / poziție șezândă prelungită
- crampe musculare nocturne

- **Complicații MAJORE:**

- tromboza venoasă
- insuficiența venoasă cronică (ulcer venos ca manifestare majoră)
- ruptura varicelor superficiale (hemoragie)

B. Tromboza VENOASĂ (Tromboflebita)

- **Definiție** – formarea unui **tromb** însoțit de o **reacție inflamatorie ACUTĂ a PERETELUI VENOS** la nivelul sistemului venos *profund sau superficial*

- **Caracteristici:**

- a. **Trombul VENOS:**

- este compus din *puține trombocite și multă fibrină*
- tinde să se propage în *direcția de curgere a sângelui*
- determină:
 - obstrucția venoasă parțială/totală
 - posibil o dislocare de embol (fragment de tromb)

- b. **Inflamația ACUTĂ a peretelui venos** – determină:

- manifestări locale și sistemice de inflamație acută
- distrucciónii ale valvelor venoase

1. Tromboza VENOASĂ PROFUNDĂ (TVP)

- **Definiție** – tromboza și inflamația acută a venelor profunde ale *membrului inferior*
 - trombul care rămâne limitat la **vene** **gambei** definește **TVP distală**
 - trombul care se extinde în sens proximal și **ajunge la vena poplitee sau deasupra ei**, definește **TVP proximală**

- **Factorii DE RISC**

- alcătuiesc **TRIADA Virchow** care cuprinde:
 1. **Staza VENOASĂ**
 2. **Lezarea ENDOTELIULUI VENOS**
 3. **Hipercoagulabilitatea SÂNGELUI**
- includ factori **DECLANȘATORI** sau **TRANZITORI** și factori **FAVORIZANȚI** sau **PERSISTENȚI**

a) **Factorii DECLANȘATORI sau TRANZITORI** – acționează prin **declanșarea aderării trombocitelor la endoteliul venos lezat și activarea coagulării sângelui**

① **Factori în relație cu leziunea ENDOTELIULUI VENOS:**

- traumatisme/intervenții chirurgicale majore pe membrele inferioare/pelvis (ginecologice, ortopedice)
- intervențiile chirurgicale minore, sub anestezie generală
- intervenții chirurgicale legate de cancer

② **Factori în relație cu STAZA VENOASĂ**

- repausul prelungit
 - ✓ imobilizare (repausul absolut la pat > 3 zile) – pe durata unei boli, prin aparat gipsat sau după o intervenție chirurgicală
 - ✓ călătorii recente (pe scaun) pe distanțe lungi (durata > 4 ore)
- sarcina/nașterea/perioada postnatală

b) **Factorii FAVORIZANȚI sau PERSISTENȚI** – acționează prin **favorizarea/accelerarea formării cheagului de fibrină**

① **Factori în relație cu HIPERCOAGULABILITATEA**

- **Hipercoagulabilitatea PRIMARĂ** (trombofiliile ereditare)

- **mutația genei factorului V** – este responsabilă de sinteza **factorului V Leiden**, un factor V mutant, *rezistent la acțiunea proteinei C activate*
- **deficitul factorilor anticoagulanți solubili endogeni**
 - proteina C
 - proteina S (cofactorul proteinei C)
 - antitrombina III

- **Hipercoagulabilitatea SECUNDARĂ**

- **creșterea producției de factori procoagulanți** în:
 - *boala neoplazică* (neoplasme mieloproliferative)
 - *LES* (sindrom antifosfolipidic)
- **creșterea rezistenței la factorii anticoagulanți circulanți** – în:
 - administrare de estrogeni (combinații hormonale contraceptive, hormonoterapie orală)

② **Factori în relație cu STAZA VENOASĂ**

- obezitatea
- vârsta înaintată
- insuficiența cardiacă

③ **Factori în relație cu leziunea ENDOTELIULUI VENOS**

- LES (inflamația peretelui venos)

- **Manifestările CLINICE:**

- asimptomatică în 50% din cazuri (vena nu este obstrucționată complet sau există circulație colaterală)
- cele mai frecvente manifestări sunt cele legate de **PROCESUL INFLAMATOR ACUT:**
 - ① **Sistemice** – febra, leucocitoza cu neutrofilie, PCR/VSH crescut
 - ② **Locale:**
 - durere, disconfort în gambă la ridicare sau mers
 - edem unilateral la nivelul membrului afectat
 - tegumente roșii/calde sau palide/cianotice când este afectată și circulația arterială

- **Complicații MAJORE:**

① **Tromboembolismul PULMONAR – în cazul TVP proximale**

- trombii de la acest nivel sunt mai mari mai predispuși la **embolizare** – fragmente din tromb (emboli) ajung în arterele pulmonare parcurgând venele mari ale pelvisului, *vena cavă inferioară, atriul și respectiv ventriculul drept*

② **Sindromul POSTTROMBOTIC – definit prin:**

- **Varice secundare** – ca urmare a distrugerii valvelor venoase
- **Insuficiența venoasă cronică** – ca urmare a persistenței obstrucției venoase profunde, caracterizată prin *edem și modificări trofice cutanate*

2. Tromboza VENOASĂ SUPERFICIALĂ (flebita SUPERFICIALĂ, paraflebita)

- **Definiție** – forma benignă de *tromboză venoasă* asociată cu *inflamația venelor superficiale subcutanate* și care NU este cauză de tromboembolism pulmonar

- **Cauze:**
 - complicație la locul introducerii cateterului intravenos
 - traumatisme ale venelor varicoase
- **Manifestări CLINICE** – durere, eritem și sensibilitate la palpare localizată la nivelul unui cordon venos indurat

De reținut !

Tromboflebitele migratorii (recurente sau idiopatice) sunt tromboze venoase multiple ce pot interesa atât venele superficiale, cât și pe cele profunde și care pot fi uneori primele **manifestări ale cancerului pancreatic, hepatic, mamar, gastric sau bronhopulmonar**, în cadrul **sindroamelor paraneoplazice**.

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

- **Definiție** – **obstrucția ACUTĂ a unei ramuri a arterei pulmonare** prin mobilizarea unui fragment de tromb venos (embol) format la nivelul:
 - **venelor profunde ale membrelor inferioare (TVP)** în **> 90% din cazuri**
 - **inimii** (cardiopatie emboligenă dreaptă) în **< 10% din cazuri**:
 - Fibrilație atrială
 - Infarct miocardic acut
 - Cardiomiopatie dilatativă

De reținut! Tromboembolismul este cea mai frecventă cauză a *emboliei pulmonare* → **embolia TROMBOTICĂ**.

Alte cauze de embolie pulmonară, numită **NON-TROMBOTICĂ**, sunt:

- **Embolia GRĂSOASĂ:**
 - mobilizarea unui fragment de **măduvă osoasă** după o fractură sau intervenție chirurgicală ortopedică de șold sau genunchi
 - mobilizarea unui fragment de **țesut adipos** post-traumatic sau după liposucție
 - **Embolia AMNIOTICĂ** pătrunderea **lichidului amniotic** în circulația maternă în timpul travaliului
 - **Embolia SEPTICĂ** în infecțiile severe cu **bacterii, fungi**
 - **Embolia GAZOASĂ** pătrunderea accidentală a **aerului** la nivel intravascular în timpul cateterizării venoase centrale sau a unor intervenții chirurgicale
- **Factori de RISC – TRIADA Virchow:**
 1. Staza venoasă
 2. Lezarea endoteliului venos
 3. Hipercoagulabilitatea sângelui
 - **Modificări FUNCȚIONALE**
- Caracteristici:**
1. Sunt consecința *obstrucției mecanice prin embol* și a *vasoconstricției pulmonare reflexe*
 2. Depind de *mărimea embolului*:

- a. În cazul emboliilor MICI, care afectează < 1/3 din circulația pulmonară (obstrucție la nivelul arterelor subsegmentare sau intralobulare), are loc activarea compensatorie a mecanismului de **reglare pasivă** a circulației pulmonare care constă în *recrutarea de noi capilare* (închise în mod normal) și *distensia pasivă a capilarelor deja deschise*:
- rezistența vasculară pulmonară crește **ușor** și **NU** afectează hemodinamic **cordul**
 - obstrucția vasculară **NU** produce necroza parenchimului pulmonar (infarctul pulmonar)
 - dacă **tromboembolismul este RECURENT** se instalează **HTP cronică**
- b. În cazul emboliilor MEDII, care afectează ≥ 1/3 din circulația pulmonară (obstrucție la nivelul arterelor segmentare sau lobare), activarea compensatorie a mecanismului de reglare pasivă a circulației pulmonare este depășită, cu următoarele consecințe:
- rezistența vasculară pulmonară crește **moderat** și determină **HTP acută** care **afectează hemodinamic cordul cu IC acută DREAPTĂ**
 - ischemia pulmonară este responsabilă de **necroza parenchimului pulmonar** (infarctul pulmonar) și **inflamația pleurei adiacente**
 - se instalează **IR acută parțială** (hipoxemică, tip I)
- c. În cazul emboliilor MARI (**tromboembolismul pulmonar masiv**), care afectează ≥ 1/2 din circulația pulmonară (obstrucție la nivelul trunchiului arterei pulmonare, a uneia din arterele pulmonare principale sau la nivelul primelor 5-6 ramuri ale acestora):
- rezistența vasculară pulmonară crește **sever** și determină **HTP acută** care **afectează hemodinamic cordul cu IC acută GLOBALĂ (dreaptă și stângă)**
 - ischemia pulmonară este responsabilă de **necroza extinsă a parenchimului pulmonar** (infarctul pulmonar)
 - se instalează **IR acută globală** (hipercapnică, tip II)

a) Tulburările HEMODINAMICE

- **Insuficiența cardiacă DREAPTĂ acută** – HTP acută determină *dilatarea/disfuncția ventriculului drept*
- **Insuficiența cardiacă STÂNGĂ acută** – *dilatarea/disfuncția ventriculului drept* determină *scăderea umplerii ventriculului stâng*, cu următoarele consecințe posibile:
 - scăderea perfuziei coronariene → *ischemie miocardică* (posibil infarct)
 - scăderea severă a tensiunii arteriale → *colaps circulator*
 - scăderea severă și generalizată a perfuziei tisulare → *șoc cardiogen*

b) Tulburările RESPIRATORII

- **Insuficiență respiratorie acută PARȚIALĂ (HIPOXEMICĂ)**
 - caracterizează tromboembolismul pulmonar cu emboli de dimensiuni MEDII
 - se poate instala în cazul tromboembolismului pulmonar cu emboli de dimensiuni MICI la pacienții cu afecțiuni cardiopulmonare preexistente

- **Hipoxemia** se instalează prin **3 mecanisme patogenice**:
 1. Alterarea RAPORTULUI V_A/Q – Coexistența zonelor hipoventilate cu zone normo-hiperventilate
 2. Alterarea DIFUZIUNII ALVEOLO-CAPILARE
 3. Apariția ȘUNTULUI ARTERIO-VENOS INTRAPULMONAR
- **Hipocapnia** se instalează prin **hiperventilația reflexă** (compensatorie) în zonele neafectate
- **Insuficiență respiratorie acută GLOBALĂ (HIPERCAPNICĂ)** – în cazul tromboembolismului masiv

1. Hipoxemia prin alterarea RAPORTULUI V_A/Q

▪ Mecanisme PATOGENICE:

a. HIOPERFUZIA alveolară în zona afectată:

- este determinată de *obstrucția vasculară mecanică și vasoconstricția reflexă*
- este responsabilă de:
 - scăderea producției de surfactant a **alveolocitelor de tip II** cu:
 - ✓ *edem alveolar* → *inactivează surfactantul și declanșează colapsul alveolar*
 - leziunea ischemică a peretelui alveolar cu **necroza peretelui alveolar** (infarct pulmonar) responsabilă de:
 - ✓ *hemoragia alveolară* → determină **hemoptizie**
 - ✓ *inflamația pleurei adiacente* → determină **tuse seacă și durere toracică** (*junghi toracic sever, cu caracter pleuritic*)

b. HIPOVENTILAȚIA alveolară acută în zona afectată

- este indusă de:
 - *bronhoconstricția reflexă* – secundară *hipoperfuziei alveolare*
 - *edemul alveolar* – prin *scăderea producției de surfactant*
 - *hemoragiile alveolare* – determinate de *necroza peretelui alveolar*
- este responsabilă de hipoxemie

c. HIPERVENTILAȚIA alveolară reflexă în zonele neafectate

- este indusă de hipoxemie
- determină creșterea travaliului ventilator, care împreună cu bronhoconstricția reflexă, determină:
 - **dispneea acută**
 - **tahipneea instalată în repaus**
- este responsabilă de hipocapnie

2. Hipoxemia prin alterarea DIFUZIUNII ALVEOLO-CAPILARE

▪ Mecanisme PATOGENICE:

- **Scăderea ariei suprafeței de schimb alveolo-capilare (A)** – determinată de *obstrucția vasculară mecanică* (reducerea suprafeței patului capilar care participă la schimburi)

- **Creșterea distanței de difuziune (d) / grosimii suprafeței de schimb alveolo-capilare** – determinată de *edemul alveolar*

3. Hipoxemia prin apariția ȘUNTULUI ARTERIO-VENOS INTRAPULMONAR

▪ Mecanisme PATOGENICE:

- **Colapsul alveolar cu apariția ariilor de ATELECTAZIE** – determinat de:
 - scăderea producției de surfactant prin *hipoperfuzie alveolară*
 - inactivarea surfactantului prin *edem alveolar*
- **HTP acută** – responsabilă de:
 - deschiderea *circulației colaterale* (șunturilor) dintre teritoriul arterial și cel venos pulmonar

10. FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACE

PERFORMANȚA CARDIACĂ – Scurt rapel fiziologic

- **Definiție** – performanța cardiacă poate fi definită la nivel de mușchi cardiac și respectiv, la nivel de pompă cardiacă (inimă):
 - la nivelul **mușchiului cardiac** – performanța cardiacă se exprimă prin capacitatea mușchiului cardiac de a genera **tensiune** (forță) și de a **se scurta activ**
 - la nivelul **pompei cardiace** – performanța cardiacă se apreciază prin capacitatea de a dezvolta o **presiune endocavitară** și a genera **debitul cardiac (DC)**
- **Determinanții majori** – atât la nivel de mușchi cât și la nivel de pompă sunt:
 - A. Presarcina
 - B. Postsarcina
 - C. Inotropismul
 - D. Frecvența cardiacă

De reținut!

Creșterea **presarcinii**, a **inotropismului** și a **frecvenței cardiace** determină **creșterea DC**, în timp ce **creșterea postsarcinii** determină **scăderea DC**.

A. Presarcina

1. Presarcina MUȘCHIULUI CARDIAC

- **Definiție** – **tensiunea** care determină **gradul de întindere** a fibrelor miocardice **în repaus**, respectiv, lungimea sarcomerelor la începutul contracției.
- **Caracteristici:**
 - întinderea mușchiului anterior stimulării/contracției va determina creșterea forței de contracție prin:
 - optimizarea gradului de suprapunere al miofilamentelor cu creșterea *numărul de punți actină-miozină* în cursul sistolei următoare
 - creșterea sensibilității miofilamentelor față de Ca^{2+}
 - la lungimi ale sarcomerelor între **1,6-2,2 μm** tensiunea activă este *direct proporțională cu presarcina*
 - lungimea optimă a sarcomerului la care se dezvoltă **forța maximă** este de **2,2 μm**, după care forța scade

Observație!

Forța dezvoltată de mușchi în timpul contracției este direct proporțională cu *numărul de punți (interacțiuni) acto-miozinice* care, la rândul lor, sunt determinate de *concentrația Ca^{2+} din spațiul interfilamentar*. Așa se explică de ce medicamentele care determină *acumularea Ca^{2+} în spațiul intracelular al fibrelor cardiace* (medicamentele inotrope) sau *creșterea sensibilității miofilamentelor față de Ca^{2+}* (*levosimendan*) conduc la creșterea forței de contracție și sunt denumite **inotrope de tip calcitrop**. Medicația inotropă clasică cuprinde: *digitala* – inhibitor al pompei sodiu-potasiu, *dopamina*, *dobutamina* – beta agoniști și *milrinona* – inhibitor de fosfodiesterază. Cu toate acestea, excesul de calciu la nivel interfilamentar determină efecte nefavorabile prin:

alterarea relaxării miocardice, creșterea consumului de O_2 și un risc aritmogen crescut, acestea nefiind indicate în insuficiența cardiacă (IC) cronică (cu excepția digitalei) ci doar în **IC acută**. În ultimul deceniu, în terapia **IC acute** au fost introduse **inotrope de tip miotrop** care acționează prin activarea directă a miozinei și creșterea formării punților acto-miozinice, ex, *omecantiv mecarbil*.

2. Presarcina POMPEI CARDIACE

- **Definiție** – **tensiunea dezvoltată în pereții ventriculari la sfârșitul DIASTOLEI** (tensiunea parietală diastolică), aproximată cu **volumul telediastolic/end-diastolic (VTD, VED)** sau **presiunea telediastolică/end-diastolică (PTD, PED)** care determină lungimea de repaus a sarcomerelor
- **Factorii determinanți** – Tab. 15.

Tabelul 15. Factorii determinanți ai PRESARCINII pompei cardiace.

| Factorul determinant | Efectul asupra presarcinii |
|--|---|
| 1. Tonusul venos | ▪ Creșterea tonusului venos determină creșterea întoarcerii venoase și a VED |
| 2. Volemia | ▪ Creșterea volemiei determină creșterea întoarcerii venoase și a VED |
| 3. Contractia atrială | ▪ Contribuie cu cca. 20% la VED |
| 4. Distribuția intra- vs. extra-toracică a volumului sanguin | ▪ Clinostatismul, inspirul și efortul fizic determină creșterea VED |
| 5. Complianța ventriculară | ▪ VED scade prin relaxare deficitară în: <ul style="list-style-type: none"> – hipertrofia ventriculară concentrică (ex., HTA și stenoza aortică) – cardiomiopatiile restrictivă și hipertrofică – fibroza miocardică post-infarct întins |

- **Caracteristici:**
 - **relația dintre VED și performanța cardiacă** a fost descrisă de către fiziologii Frank și Starling și este cunoscută sub numele de **curba Frank-Starling** sau **curba funcțională cardiacă**. Aceasta arată că:
 - inima normală în repaus lucrează la o lungime intermediară a sarcomerelor (ex, punctul de funcționare al inimii normale în repaus ce corespunde unui VED = 135 ml și asigură un volum sistolic VS = 70 ml)
 - panta ascendentă a curbei (de la punctul de funcționare în repaus până la vârful curbei) se numește **rezerva funcțională cardiacă** care este mare la inima normală și scade progresiv în insuficiența cardiacă
- **Creșterea DC** se poate produce prin **2 mecanisme:**
 - **creșterea contractilității și a frecvenței cardiace** determinate de *stimularea β_1 -adrenergică* **vor deplasa în sus curba funcțională cardiacă**, acesta fiind mecanismul de adaptare a inimii *normale* la efort
 - **creșterea VED** determinată de mecanismul Frank-Starling **va deplasa în sus punctul de funcționare al inimii pe panta ascendentă a curbei funcționale cardiace**, cu

scăderea rezervei cardiace, acesta fiind mecanismul de adaptare a *inimii insuficiente* la scăderea DC (inițial, la efort, ulterior și în repaus)

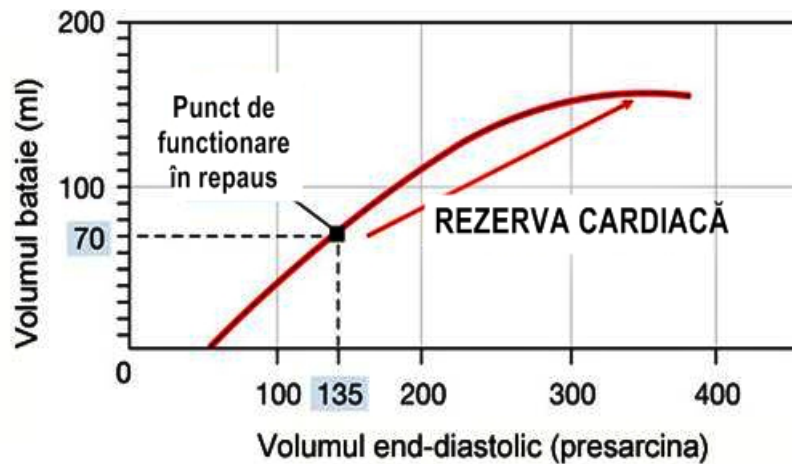


Figura 4. Curba funcțională cardiacă (explicații în text).

De reținut!

În cursul umplerii ventriculare, PED crește ușor pentru valori ale VED care determină alungiri ale sarcomerelor între 1,6 - 2,2 μm , după care PED crește exponențial (miocardul devine rigid) și apar fenomene de stază/congestie retrogradă. Acesta este principalul dezavantaj pe termen lung al adaptării prin creșterea VED, deoarece staza la nivelul capilarelor pulmonare va conduce la ieșirea lichidului din vas în interstițiu cu edem pulmonar acut.

B. Postsarcina

1. Postsarcina MUȘCHIULUI CARDIAC

- **Definiție** – rezistența pe care trebuie să o învingă mușchiul cardiac în cursul contracției

2. Postsarcina POMPEI CARDIACE

- **Definiții:**
 - **tensiunea** de la nivelul pereților ventriculari în cursul sistolei (tensiunea parietală sistolică)
 - **rezistența** pe care trebuie să o învingă miocardul ventricular în cursul sistolei, aproximată cu **presiunea arterială sistolică**:
 - din aortă pentru ventriculul stâng (VS)
 - din artera pulmonară pentru ventriculul drept (VD)
- **Caracteristici:**
 - postsarcina (tensiunea parietală sistolică) este definită clasic drept **stres parietal** (*wall-stress*, σ) și este exprimată ca raportul *tensiune/ unitatea de suprafață*
 - potrivit *relației lui Laplace* pentru o cavitate sferică ($T = P \times r$), stresul parietal (σ) pentru ventriculul stâng este:

$$\sigma = P \times r / 2 h$$

unde: P = presiunea intraventriculară

r = raza cavității

h = grosimea peretelui

- σ crește fie prin creșterea P (în suprasolicitățile de presiune), fie prin creșterea r (în suprasolicitățile de volum ce duc la dilatarea ventriculului - creșterea razei cavității)

De reținut!

În condițiile de **suprasolicitare hemodinamică cronică de presiune sau volum**, creșterea h survine ca un **mecanism compensator** menit să reducă stress-ul parietal deoarece prin creșterea masei ventriculare va scădea forța distribuită pe unitatea de suprafață.

C. Inotropismul (contractilitatea)

- **Definiție** – proprietatea intrinsecă a mușchiului de a se **contracta** și care se poate **modifica** sub **acțiunea agenților farmacologici sau a modificărilor neuro-umorale**, pentru o valoare dată a pre- și postsarcinii
- **Semnificație** – modificările stării contractile se reflectă la nivelul curbei Frank-Starling prin schimbarea *poziției* acesteia:
 - **creșterea inotropismului sub acțiunea agenților farmacologici** (ex., digitala) – deplasează *în sus curba funcțională cardiacă*, determinând creșterea volumul sistolic și a debitului cardiac pentru orice valoare a presarcinii
 - **scăderea inotropismului** (ex., insuficiența cardiacă) – deplasează *în jos curba funcțională cardiacă*, determinând scăderea volumului sistolic pentru orice valoare a presarcinii

D. Frecvența cardiacă

Reprezintă **mecanismul major** de creștere a debitului cardiac în cursul efortului fizic (ca răspuns la creșterea necesarului de O_2)

- **La nivel de MUȘCHI CARDIAC** – creșterea frecvenței de stimulare scurtează timpul disponibil pompei de Ca^{2+} de la nivelul reticulului sarcoplasmatic (SERCA) pentru a recapta Ca^{2+} , ceea ce va duce la creșterea $[Ca^{2+}]$ liber în spațiul interfilamentar, cu **2 consecințe**:
 - efect inotrop pozitiv pe *termen scurt*
 - alterarea relaxării mușchiului cardiac pe *termen lung*
- **La nivel de POMPĂ CARDIACĂ** ($DC = VS \times FC$):
 - la FC până la 140-160 b/min – DC crește pe seama creșterii FC
 - la FC >160 b/min – DC scade pe seama scăderii VS ca urmare a scurtării diastolei și respectiv, a scăderii timpului de umplere ventriculară

INSUFICIENȚA CARDIACĂ (IC)

DEFINIȚII:

- **Definiția fiziopatologică** – sindromul clinic determinat de **incapacitatea inimii de a-și îndeplini funcția de pompă** sub 2 aspecte:
 - **scăderea DC sub necesitățile metabolice ale organismului** → care determină manifestările **anterograde și/sau**
 - asigurarea DC cu prețul **creșterii simptomatice a presiunilor de umplere ale cordului** → care determină manifestările **retrograde**
- **Definiția universală** (Consensul din 2021) – **sindromul clinic** caracterizat prin existența la momentul actual sau în antecedente a următoarelor elemente:
 - **semne și/sau simptome** cauzate de o anomalie cardiacă structurală sau funcțională asociate cu cel puțin unul dintre următoarele criterii:
 - **nivel seric crescut al biomarkerilor IC, peptidele natriuretice**
 - **dovezi imagistice sau hemodinamice de congestie pulmonară sau sistemică**, de cauză cardiacă, în repaus sau în condiții de efort fizic
- ① **Simptomele** tipice de **IC** sunt:
 - pentru **IC stângă** – dispnee de efort sau de repaus, dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee, tuse, astenie/fatigabilitate, toleranță redusă la efort
 - pentru **IC dreaptă** – durere în hipocondrul drept/hepatalgie, balonare, anorexie
- ② **Semnele** tipice de **IC** sunt:
 - **IC stângă** – tahicardie, paloare, transpirații, raluri pulmonare subcrepitante simetrice, deplasarea laterală a șocului apexian
 - **IC dreaptă** – turgescență jugulară, hepatomegalie de stază, reflux hepato-jugular, edeme periferice, revărsate lichidiene pleural/ascitic

De reținut!

IC nu trebuie să fie niciodată singurul diagnostic al unui pacient ci **trebuie să fie însoțită de diagnosticul bolii de bază care a condus, în evoluție, la instalarea IC.**

TERMINOLOGIE:

① IC cronică versus acută:

- **IC cronică, congestivă** – corespunde definiției de mai sus și este forma cea mai des întâlnită în practică
- **IC acută** – descrie:
 - ✓ **IC de novo**, cu debut acut - ex., în cazul unei boli cardiace severe
 - ✓ **decompensarea unei IC cronice** determinată de *factorii precipitanți* (vezi mai jos) și care se poate complica cu *edem pulmonar acut* (EPA) sau *șoc cardiogen*

② IC stângă versus dreaptă/globală:

- **IC stângă** – corespunde afectării primare a ventriculului stâng și predominanței semnelor de *stază/congestie pulmonară*
- **IC dreaptă** – corespunde afectării primare a ventriculului drept și predominanței semnelor de *stază/congestie sistemică*
- **IC globală** – corespunde unei *staze/congestii concomitente sistemice și pulmonare*

CLASIFICARE:**1. Clasificarea FUNCȚIONALĂ NYHA (New York Heart Association) a IC**

- **Clasa I NYHA (IC asimptomatică)** – pacienți cu boală structurală/anomalii funcționale FĂRĂ limitarea activității fizice = fără simptome: dispnee, fatigabilitate, palpitații
- **Clasa II NYHA (IC ușoară)** – pacienți cu limitare **ușoară** a activității fizice obișnuite = simptomele apar la eforturi *uzuale*: urcatul scărilor, grădinarit, măturat, dans
- **Clasa III NYHA (IC moderată)** – pacienți cu limitare **marcată** a activității fizice = simptomele apar la eforturi *mai mici decât cele uzuale*: toaleta zilnică, îmbrăcat, facutul patului
- **Clasa IV NYHA (IC severă)** – simptomele apar în **repaus** și cel mai mic efort agravează simptomele

2. Clasificarea FIZIOPATOLOGICĂ – în funcție de valoarea fracției de ejeție (FE)

FE se calculează ca raportul **Vsistolic/VED x 100** și are **valori normale între 50-70%**.

În funcție de valorile FE, deosebim:

- **IC cu FE redusă (IC-FER)** – caracterizată printr-o anomalie de **contractie** responsabilă de:
 - FE ≤ 40%
 - *disfuncție sistolică* a ventriculului stâng
 - hipertrofie *excentrică*
- **IC cu FE ușor redusă (IC-FEUR)** – caracterizată prin:
 - FE = 41 – 49%
 - *disfuncție sistolică* ușoară asociată cu *disfuncție diastolică* a ventriculului stâng și de regulă, dimensiuni normale ale VS
- **IC cu FE păstrată (IC-FEP)** – caracterizată printr-o anomalie de **relaxare** responsabilă de:
 - FE ≥ 50%
 - *disfuncție diastolică* a ventriculului stâng
 - hipertrofie *concentrică*

ETIOLOGIE:

Insuficiența cardiacă reprezintă **stadiul final evolutiv** al maladiilor cardiovasculare structurale/anomaliilor funcționale cardiace cronice – acestea fiind **cauzele determinante ale IC**. Odată instalată, o serie de factori pot conduce la **agravarea/decompensarea** acesteia – **factorii precipitanți ai IC**.

A. Cauzele DETERMINANTE ale IC sunt prezentate în Tab. 16.

Tabelul 16. Cauzele DETERMINANTE ale IC.

| IC - FER cu disfuncție SISTOLICĂ = IC prin scăderea CONTRACTILITĂȚII | IC - FEP cu disfuncție DIASTOLICĂ = IC prin scăderea UMLERII ventriculare |
|--|--|
| <p>1. Scăderea PRIMARĂ a contractilității miocardice din:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boala coronariană: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Infarctul miocardic acut ✓ Ischemia miocardică cronică – Cardiomiopatia dilatativă – Miocardite (virale, bacteriene, parazitare) | <p>1. Hipertrofia patologică:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Primară: cardiomiopatia hipertrofică ✓ Secundară: HTA <p>2. Cardiomiopatia restrictivă</p> <p>3. Bolile miocardice infiltrative: amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză</p> <p>4. Bolile pericardice - ex., pericardita constrictivă, tamponada cardiacă</p> |
| <p>2. Scăderea SECUNDARĂ a contractilității prin supraîncărcare hemodinamică:</p> <p>a) De PRESIUNE = ↑ postsarcinii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ HTA ✓ Stenozele valvulare - ex., stenoză aortică severă <p>b) De VOLUM = ↑ presarcinii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Insuficiențele valvulare - ex., insuficiență mitrală sau aortică ✓ Șunturile intracardiace - ex., defectele septale necorectate | <p>5. Comorbidități asociate cu inflamație cronică de grad redus:</p> <ul style="list-style-type: none"> – obezitatea/sindromul metabolic – diabetul zaharat – boala renală cronică – BPOC – hepatopatia cronică – apneea în somn – boala canceroasă – gută |
| <p>3. Comorbidități:</p> <ul style="list-style-type: none"> – diabetul zaharat – boala renală cronică – bolile neuromusculare cu afectarea miocardului - ex., distrofia musculară Duchenne, ataxia Friedreich – toxice cardiace - ex., alcool, chimio- (mai ales cu antraciclina, ex. tipic doxorubicina) și radioterapia anticanceră | <p>6. Îmbătrânirea și fibroza cardiacă asociată</p> <p>7. Deconținerea fizică</p> |

B. Factorii PRECIPITANȚI ai IC sunt prezentați în Tab. 17.

Mulți dintre pacienții cu IC sunt asimptomatici o lungă perioadă de timp ca urmare a intrării în funcție a *mecanismelor compensatorii*. O serie de *factori precipitanți* determină însă agravarea/accentuarea simptomatologiei, adică trecerea IC din stadiul compensat în stadiul decompensat.

Tabelul 17. Factorii PRECIPITANȚI ai decompensării IC.

| Factorul precipitant (cauze <i>cardiace</i> și <i>extracardiac</i>) | Mecanismul prin care determină decompensarea IC |
|--|---|
| 1. TULBURĂRILE DE RITM ȘI DE CONDUCERE | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrilația/flutter-ul atrial | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contractia atrială este ineficientă hemodinamic și limitează funcția de pompă secundară a atriilor ▪ Scăderea VED cu cca. 20% determină scăderea DC |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tahicardiile paroxistice supraventriculare | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Scurtarea diastolei determină scăderea timpului de umplere ventriculară ▪ Scăderea volumului sistolic la FC > 160 b/min determină scăderea DC |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bradicardiile severe (FC sub 40/min) ▪ Blocul A-V de gr. III (disociația A-V) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea FC determină scăderea DC (cu toate că diastola este foarte lungă și umplerea ventriculară se face bine, respectiv volumul sistolic este normal) |
| 2. CRIZA HIPERTENSIVĂ | |
| 3. INFARCTUL MIOCARDIC | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea bruscă a postsarcinii ventriculului <i>stâng</i> determină scăderea DC | |
| 4. BOLILE INFECȚIOASE | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecții CARDIACE ex., endocardita infecțioasă, miocardita | <ul style="list-style-type: none"> ▪ În toate bolile infecțioase, <i>febra</i> determină: <ul style="list-style-type: none"> – creșterea necesităților metabolice tisulare – tahicardie compensatorie și creșterea DC ▪ Endocardita determină accentuarea leziunilor valvulare și risc de rupturi valvulare, cu creșterea bruscă presarcinii și suprasolicitare acută de volum ▪ Miocardita determină scăderea suplimentară a contractilității miocardice |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecții PULMONARE ex., pneumonii, bronhopneumonii | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Determină alterarea schimburilor gazoase respiratorii cu hipoxie și alterarea raportului ofertă/necesar de O₂ la nivel miocardic |
| 5. EMBOLIA PULMONARĂ | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea bruscă a postsarcinii ventriculului <i>drept</i> determină scăderea DC | |
| 6. STĂRILE HIPERKINETICE ex., anemii cronice, hipertirodismul, sarcina, fistulele arterio-venoase | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea necesităților metabolice tisulare impune o creștere proporțională a DC | |
| 7. HIPERVOLEMIA ex., insuficiența renală, aport excesiv de sare sau lichide | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea volemiei și a presarcinii | |

| | |
|---|--|
| 8. Consumul crescut de ETANOL | ▪ Deprimarea contractilității miocardice |
| 8. OMITEREA MEDICAȚIEI / NECOMPLIANȚA LA TERAPIE | |

STADIALIZAREA IC:

Conform documentului de consens publicat în 2021, IC prezintă 4 stadii evolutive (Tab. 18).

Tabelul 18. Stadializarea evolutivă a IC.

| Stadiul A (pacient cu risc crescut de a dezvolta IC) | Stadiul B (pre-insuficiență cardiacă) | Stadiul C (insuficiență cardiacă) | Stadiul D (insuficiență cardiacă avansată) |
|--|---|--|---|
| <p>- Pacienți CU factori de risc pentru IC: HTA, DZ obezitate, ATS, expunere la substanțe toxice cardiace, istoric familial sau predispoziție genetică pentru cardiomiopatii</p> <p>- FĂRĂ semne, simptome, modificări structurale sau biomarkeri de IC.</p> | <p>- Pacienți FĂRĂ semne sau simptome, care prezintă UNA dintre următoarele modificări: = Anomalii structurale cardiace (hipertrofie ventricul stâng, anomalii kinetice de perete ventricular, edem sau fibroză miocardică, afectare sistem valvular); = Anomalii funcționale cardiace (funcție sistolică ventriculară scăzută, disfuncție diastolică, presiuni de umplere crescute); = Biomarkeri ai IC crescuți în ser</p> | <p>- Pacienți CU semne/simptome ȘI anomalii structurale/funcționale cardiace</p> | <p>- Pacienții CU semne/simptome severe, în repaus și care: - Necesită spitalizări frecvente, în ciuda tratamentului optim; - Sunt refractari sau intoleranți la tratamentul optim; - Necesită transplant cardiac, suport circulator mecanic sau îngrijiri paliative.</p> |

! Observație:

Deși această stadializare cuprinde 4 categorii individualizate, autorii documentului de consens atrag atenția asupra faptului că IC implică un continuum al procesului fiziopatologic, iar evoluția sa poate fi bidirecțională, fiind influențată de terapie. Astfel, se propune și introducerea unei categorii de pacienți cu *IC cu FE ameliorată* – FE inițială a pacientului era de sub 40%, însă tratamentul a condus la o creștere de cel puțin 10%, iar valoarea la controlaee ulterioare este de peste 40%.

În plus, stadiile A și B, de prezență a factorilor de risc sau a afectării cardiace asimptomatice, reprezintă aproape jumătate dintre cazurile de insuficiență cardiacă. Scopul este definirea acestor stadii premergătoare IC manifeste și contribuie la o abordare preventivă a cazurilor, în vederea controlului evoluției către stadiile de IC simptomatică (stadiul C) și avansată (stadiul D).

Mecanismele COMPENSATORII din IC:

IC evoluează în 2 stadii:

- **IC compensată** – mecanismele compensatorii reușesc să mențină DC la valori adecvate necesităților metabolice tisulare în repaus și să se adapteze la efort prin utilizarea rezervei cardiace
- **IC decompensată** – rezerva cardiacă este epuizată, iar inima *nu poate să satisfacă necesitățile tisulare* nici în condiții de repaus

Mecanismele COMPENSATORII din IC sunt:

- A. Mecanismul Frank-Starling
- B. Mecanismele neuro-umorale
- C. Hipertrofia și remodelarea cardiacă

De reținut!

Mecanismele compensatorii sunt “săbii cu 2 tăișuri”:

- ✓ au rol **adaptativ** pe termen **scurt** - **efecte favorabile**
- ✓ devin **maladaptative** pe termen **lung** - **efecte nefavorabile**

Medicația IC cronice este actualmente adresată reducerii efectelor nefavorabile ale funcționării mecanismelor compensatorii.

A. Mecanismul compensator FRANK-STARLING

a) **Efectul FAVORABIL (compensator) al mecanismului Frank-Starling** constă în creșterea DC pe seama creșterii PRESARCINII (VED).

▪ Mecanisme creșterii PRESARCINII:

În IC scăderea DC determină consecințe ce concură la creșterea presarcinii:

① **Creșterea volumului rezidual/end-sistolic** (VR, VES)

② **Scăderea presiunii arteriale la nivelul baroreceptorilor** (din sinusul carotidian și crosa aortei) determină creșterea tonusului simpatic și scăderea tonusului parasimpatic, cu **3 consecințe**:

- creșterea FC
- creșterea inotropismului
- vasoconstricție (prin stimularea receptorilor α din artere și vene) cu „centralizarea circulației” prin redistribuirea sângelui către *organele vitale* (inimă și creier) unde predomină vasodilatația, în detrimentul *viscerelor, tegumentelor și rinichilor* unde va predomina vasoconstricția

③ **Scăderea perfuziei renale** (care împreună cu vasoconstricția renală indusă de stimularea simpatică) determină **activarea sistemului RAA**:

- All determină creșterea reabsorbției tubulare de Na și H₂O în TCP (tubul contort proximal) și vasoconstricție sistemică
- ALDO determină reabsorbția primară de Na și secundar de H₂O în TCD (tubul contort distal) și TC (tubul colector)
- ambele efecte sunt responsabile de retenție hidrosalină cu creșterea întoarcerii venoase și a presarcinii

- Mecanismul compensator Frank-Starling are la bază **curba funcțională cardiacă** (Fig. 5):

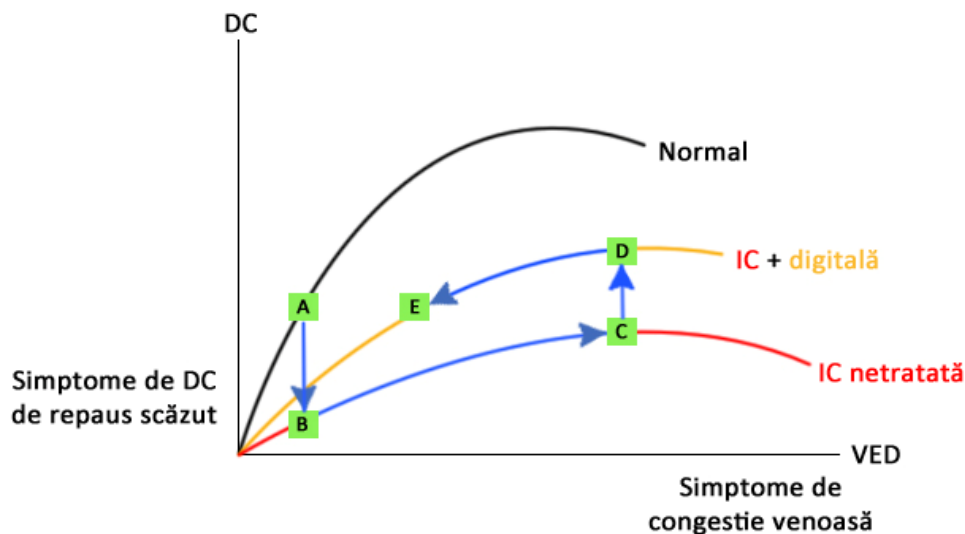


Figura 5. Mecanismul FRANK-STARLING și efectul digitalei în IC.

1. În cazul inimii **normale**, punctul de funcționare se stabilește pe panta ascendentă a curbei (**punctul A**) unde VED asigură **DC de repaus**.
2. În cazul inimii **cu IC**, curba funcțională este deplasată *în jos* cu scăderea DC (**punctul B**), iar inima își realizează DC de repaus (și se adaptează la efort) prin **creșterea VED**. Punctul de funcționare ale inimii se deplasează *în sus și la dreapta* (**din B în C**) pe panta ascendentă a curbei funcționale cardiace, dar cu scăderea rezervei cardiace.
3. Creșterea excesivă a VED cu este combătută prin administrarea de **agenți inotropi pozitivi** (ex. clasic digitala) - indicată la pacienții cu IC prin disfuncție sistolică și FE redusă. Digitala determină:
 - efect inotrop pozitiv via inhibiția Na^+/K^+ -ATPazei (blocarea porțiunii sale extracelulare); creșterea concentrației intracelulare a Na^+ va determina activarea schimbului cu Ca^{2+} cu acumularea secundară de calciu disponibil pentru activarea contracției
 - deplasarea *în sus* a curbei funcționale cardiace - **din C în D**
 - creșterea DC și a perfuziei tisulare sub acțiunea digitalei determină creșterea ratei filtrării glomerulare, eliminare crescută de sodiu și apă, scăderea volемiei și a întoarcerii venoase și respectiv scăderea VED cu deplasarea *în jos și la stânga* a punctului de funcționare pe curba inimii digitalizate - **din D în E**

⇒ inima digitalizată asigură un DC de repaus pe seama unei creșteri *moderate* a VED cu *reducerea fenomenelor congestive*

b) Efectele NEFAVORABILE ale mecanismului Frank-Starling pe termen lung

- **Staza retrogradă cu simptome de CONGESTIE VENOASĂ** – determinate de creșterea excesivă a PED care se va transmite **retrograd** în:
 - *atriul stâng și circulația pulmonară* în IC stângă cu risc de **edem PULMONAR**
 - *atriul drept și circulația sistemică* în IC dreaptă cu risc de **edem PERIFERIC**

- **Alterarea raportului ofertă/necesar de O₂ la nivel miocardic** – în sensul:
 - scăderii ofertei de O₂ datorită creșterii PED și a tensiunii parietale diastolice, cu scăderea gradientului diastolic al presiunii de perfuzie coronariană
 - creșterii necesarului de O₂ datorită distensiei ventriculare, cu creșterea razei cavității și a stresului parietal ("wall-stress").

B. Mecanismele compensatorii NEURO-UMORALE (NEURO-ENDOCRINE)

- **Caracteristici:**
 - constau în **activarea excesivă a unor sisteme nervoase și endocrine:**
 - ✓ sistemul nervos vegetativ simpatic
 - ✓ sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
 - ✓ eliberarea ADH (vasopresinei)
 - ✓ eliberarea endotelinelor
 - ✓ eliberarea peptidelor natriuretice (ANP, BNP, CNP)
 - ✓ eliberarea de mediatorii proinflamatori: citokine de tipul TNF- α , IL-1, IL-6
 - se caracterizează prin **nivele plasmatiche crescute ale substanțelor implicate**

1. Creșterea STIMULĂRII SIMPATO-ADRENERGICE (S-A)

- **Caracteristici** – este mecanismul de adaptare al inimii normale la efortul fizic și **este activat în IC de scăderea DC.**

a) Efectele FAVORABILE ale creșterii stimulării S-A pe termen SCURT sunt:

- Catecolaminele eliberate local la nivelul terminațiilor simpatică (norepinefrina) și din țesutul cromafin al medulosuprarenalei (epinefrina și norepinefrina) acționează asupra următoarelor tipuri de receptori:
 - ① **β_1 -cardiaci** – determină:
 - **efect inotrop și cronotrop pozitiv** cu creșterea DC
 - **efect lusitrop pozitiv** cu accelerarea relaxării miocardice
 - ② **α_1 -vasculari** – determină:
 - **arterioloconstricție** (creșterea tonusului vaselor de rezistență) la nivel *cutanat, splahnic și renal* și creșterea RVP și a TA pe termen scurt în condițiile scăderii DC (TA = DC x RVP)
 - **venoconstricție** (creșterea tonusului vaselor de capacitanță) determină creșterea întoarcerii venoase și a VED cu creșterea DC
 - ③ **β_2 din arterele coronare și cerebrale** – determină **vasodilatație** cu **menținerea perfuziei organelor vitale (inimă și creier)**
 - ④ **β_1 de la nivelul aparatului juxtaglomerular** – determină creșterea eliberării de renină cu activarea **sistemului RAA**

Redistribuirea fluxului sanguin datorită creșterii tonusului arteriolar în *piele și viscere* (via receptorii α_1 -adrenergici) și scăderea tonusului arteriolar în *creier și inimă* (via receptorii β_2 -adrenergici) poartă numele de **centralizarea circulației**.

b) Efectele NEFAVORABILE ale creșterii stimulării S-A pe termen LUNG sunt:

- **Tahicardia cronică** – determină creșterea necesarului de O₂ al miocardului și dincolo de o anumită FC scurtează diastola și scade perfuzia coronariană ⇒ alterarea raportului ofertă/necesar de O₂ la nivelul cardiomiocitelor
- **Efectul proaritmie** – creșterea excitabilității focarelor ectopice ventriculare este responsabilă de riscul crescut de tahiaritmii maligne și moarte subită în IC
- **Efectul toxic direct al produșilor de oxidare ai catecolaminelor** – apare în prezența excesului de radicali liberi de oxigen generați pe fondul de inflamație cronică asociat ATS
- **Efectul proapoptotic** – excesul de catecolamine crește apoptoza cardiomiocitelor
- **Remodelarea matricii extracelulare**
- **Alterarea homeostaziei semnalizării calcice intracelulare:**

①Normal:

- norepinefrina eliberată la nivelul terminațiilor adrenergice cardiace se fixează pe receptorii membranari β_1 -adrenergici cuplați cu proteinele Gs (stimulatoare) și determină *stimularea adenilat-ciclazei și creșterea AMPc*
- creșterea AMPc determină activarea proteinkinazei A responsabilă de efectul inotrop/lusitrop pozitiv prin:
 - ✓ *fosforilarea canalelor lente de Ca²⁺ din sarcolemă și creșterea influxului de Ca²⁺ în faza 2 (de platou) a potențialului de acțiune cu creșterea performanței sistolice*
 - ✓ *fosforilarea canalelor de Ca²⁺ de la nivelul reticulului sarcoplasmatic și creșterea eliberării Ca²⁺ în citoplasmă cu creșterea performanței sistolice*
 - ✓ *fosforilarea fosfolambanului (în forma defosforilată inhibă pompa de Ca²⁺ de la nivelul reticulului sarcoplasmatic, SERCA) care, odată activat, va crește recaptarea Ca²⁺ în reticulul sarcoplasmatic, cu 2 efecte:*
 - *accelerarea relaxării cu îmbunătățirea performanței diastolice*
 - *creșterea depozitelor de Ca²⁺ disponibile pentru următoarea sistolă cu îmbunătățirea performanței sistolice*

- ②**Patologic** – în evoluția IC se produce **scăderea densității membranare a receptorilor β_1 -adrenergici** (*down-regulation*) și **desensibilizarea celor restanți la nivelul cardiomiocitelor** (alterarea transmiterii semnalului intracelular prin decuplarea lor de proteinele Gs cu scăderea generării de AMPc) responsabile de reducerea efectelor favorabile ale stimulării simpatice pe fondul scăderii *rezervei adrenergice a inimii* și a alterării homeostaziei calcice

De reținut!

Nivelul seric crescut al catecolaminelor a fost invers corelat cu rata de supraviețuire a pacienților cu IC. Beta-blocantele sunt administrate în *IC cronică cu FE redusă prin disfuncție sistolică* pentru reducerea efectelor nefavorabile ale creșterii stimulării S-A, având ca efecte: creșterea fluxului sanguin coronarian - prin alungirea diastolei pe fondul scăderii FC, reducerea incidenței aritmiilor, prevenirea progresiunii remodelării ventriculului stâng, reducerea numărului de spitalizări și creșterea calității și duratei vieții pacienților.

2. Activarea SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON (SRAA)

a) Efecte FAVORABILE ale activării SRAA *pe termen SCURT*:

- **Retenția hidrosalină** – creșterea VED și a DC prin mecanism Frank-Starling:
 - retenție de **sodiu și apă** – prin mecanism *direct* = efectul All la nivelul TCP și *indirect* = efectul ALDO la nivelul TCD
 - retenție de **apă** prin stimularea centrului setei și eliberarea ADH
- **Vasoconstricție sistemică** – creșterea RVP și a TA prin mecanism *direct* = efectul All și *indirect* = efectul stimulării S-A și al excesului de ADH

b) Efectele NEFAVORABILE ale activării SRAA *pe termen LUNG*:

- **Retenția hidrosalină** – creșterea progresivă a VED și dilatarea ventriculară determină **creșterea tensiunii parietale diastolice**, dar și **a consumului de oxigen** cu *ischemie cronică* și *scăderea inotropismului*
- **Vasoconstricția continuă** (sub acțiunea All, ALDO, ADH) – determină creșterea *postsarcinii* și *scăderea DC*
- **Stimularea producției de citokine proinflamatorii**, ex., TNF- α , IL-1, IL-6 – agravează *hipertrofia ventriculară*, *apoptoza cardiomiocitelor* și *instalarea cașexiei*
- **Stimularea activității fibroblaștilor din interstițiu cu creșterea depunerii de colagen** sub acțiunea All, ALDO – determină *fibroză miocardică* cu **remodelare cardiacă**

De reținut!

Toate efectele nefavorabile ale activării SRAA în IC sunt consecința stimulării receptorilor AT-1. Antagoniștii farmacologici ai sistemului RAA (inhibitorii enzimei de conversie a All – IECA („*prii*”), blocanții receptorilor All – BRA („*sartan*”) – vezi HTA și antagoniștii receptorilor pentru mineralocorticoizi – ARM, ex. *spironolactona* și *eplerenona*) reprezintă principalele clase de medicamente utilizate în terapia *IC cronice cu FE redusă și disfuncție sistolică*. Efectele lor constau în: *prevenirea remodelării cardiovasculare*, *îmbunătățirea raportului ofertă/necesar de O₂* și *reducerea mortalității*, mai ales în *IC post-infarct*.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie 2021 recomandă utilizarea în **terapia IC cronice (clasele NYHA II-IV) cu FE redusă și disfuncție sistolică** a următoarelor 2 clase de agenți farmacologici, pentru **reducerea riscului de spitalizare și deces**:

- i) **inhibitorul receptorului de angiotensină-nepirilizină** (“Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor”, ARNI, En), medicamentul aflat în uzul clinic fiind *sacubitril/valsartan*. Sacubitrilul este un pro-drug care, în urma activării, acționează ca un inhibitor al neprilizinei, prevenind degradarea peptidelor natriuretice și prelungind astfel efectele lor favorabile. Valsartanul este un blocant al receptorilor de angiotensină și acționează prin blocarea sistemului RAA. Deoarece neprilizina descompune angiotensina II, inhibarea neprilizinei va duce la o acumulare de All. Din acest motiv, un inhibitor de nepirilizină nu poate fi utilizat singur ci trebuie întotdeauna combinat cu un BRA pentru a bloca efectul excesului de All. Medicamentul este recomandat ca înlocuitor al IECA împreună cu alte tratamente standard pentru IC (beta-blocant, ARM).

- ii) **inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2)** – ex., *empagliflozin*, *dapagliflozin*, antidiabetice utilizate la pacienții cu diabet zaharat (DZ) de tip II, sunt indicate actual a fi adăugate terapiei cu IECA/ARNI/beta-blocant/ARM, la pacienții cu **IC-FER**, indiferent dacă aceștia prezintă sau nu DZ.

Mai mult, această clasă de compuși este indicată și la pacienții cu **IC cu FE păstrată**, efectele lor benefice (parțial elucidate) ținând, în principal metabolismul cardiac, respectiv, *îmbunătățirea utilizării substratelor energetice și reducerea producerii de specii reactive de oxigen la nivel mitochondrial*.

3. Eliberarea hormonului ANTIDIURETIC (ADH, vasopresină)

- **Caracteristici** – secreția este stimulată de *hipovolemie* și *hiperosmolaritate* pe fondul scăderii DC
- **Efecte:**
 - a) **Creșterea volemiei** – via receptorii V2 renali crește reabsorbția de APĂ la nivelul NEFRONULUI DISTAL (tubilor colectori)
 - **Efect FAVORABIL:** prin creșterea întoarcerii venoase determină pe termen scurt creșterea VED și a DC
 - **Efect NEFAVORABIL: RETENȚIA HIDRO-SALINĂ**
 - b) **Vasoconstricție sistemică** – via receptorii V1 VASCULARI:
 - **Efect FAVORABIL:** prin creșterea RVP determină pe termen scurt creșterea TA
 - **Efect NEFAVORABIL: creșterea POSTSARCINII** determină pe termen lung de scăderea DC
- **Semnificație clinică:**
 - ADH crește în IC cronică severă, în special la pacienții tratați cu diuretice, iar concentrația crescută de ADH precipită hiponatremia, care este un indicator prognostic nefavorabil.

Observație!

Antagoniștii selectivi ai receptorilor V2 (tolvaptan) pot fi indicați în IC acută cu șoc cardiogen (mai ales dacă este însoțit și de șoc septic).

4. Eliberarea ENDOTELINELOR

- **Caracteristici:**
 - endotelinele (ET-1, 2, 3, 4) sunt sintetizate de către *celulele endoteliale și cardiomiocite* și acționează pe două tipuri de receptori (ET-A și ET-B)
 - nivelul seric de ET-1 este crescut la pacienții cu IC - sub acțiunea AII, NE, ADH și a distensiei parietale fiind responsabil de **progresiunea disfuncției ventriculare**
- **Efecte** – ET-1 se fixează pe *receptorii de tip ET-A* a căror expresie este crescută în IC și determină:
 - efect inotrop negativ
 - efect proaritmie
 - amplificarea eliberării de ALDO și a retenției hidrosaline
 - vasoconstricție sistemică cu creșterea RVP

- vasoconstricție pulmonară cu **HT pulmonară secundară**
- proliferarea fibroblaștilor și a musculaturii netede vasculare cu **remodelare cardiovasculară**

Observație!

Nivelele plasmatiche crescute de ET-1 se corelează cu severitatea tulburărilor hemodinamice, astfel încât la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă administrarea acută intravenoasă de antagoniști de ET a ameliorat tulburările hemodinamice.

Cu toate acestea, trial-urile clinice care au utilizat antagoniști ai receptorilor ET-1 (bosentan) în terapia IC nu au fost asociate cu un efect benefic asupra supraviețuirii pacienților.

5. Eliberarea PEPTIDELOR NATRIURETICE

▪ **Tipuri:**

- **ANP** (*Atrial Natriuretic Peptide*) secretat de **atrii**
- **BNP** (*Brain Natriuretic Peptide*) și precursorul acestuia, **NT-proBNP** (N-terminal proBNP) secretați de **ventriculi**
- **CNP** (*C type Natriuretic Peptide*) eliberat la nivelul **endoteliului vascular și SNC**

▪ **Caracteristici:**

- secreția este stimulată de *distensia atrială și ventriculară* prin creșterea stress-ului parietal și de activarea mecanismelor neuro-umorale: stimularea S-A, a sistemului RAA și creșterea ET-1
- rolul lor este de a *contracara efectele NE, AII, ADH și ET-1*

▪ **Efecte:**

- stimulează natriureza/diureza prin creșterea ratei filtrării glomerulare și scăderea reabsorbției tubulare de sodiu/apă
- determină vasodilatație arteriolară prin blocarea vasoconstricției AII, NE, ET-1 și ADH
- au efect antiproliferativ la nivel cardiac și vascular
- inhibă eliberarea de ADH

▪ **Semnificație clinică:**

- Nivelul seric al ANP se corelează cu clasa funcțională, cu prognosticul și cu statusul hemodinamic.
- Nivelele serice de BNP și NT-proBNP se corelează cu stresul parietal ventricular și cu severitatea insuficienței cardiace, fiind astfel markeri predictorii de evenimente cardiovasculare și de mortalitate; totuși, monitorizarea nivelelor lor serice nu se folosește actual de rutină pentru ghidarea tratamentului insuficienței cardiace.

6. Eliberarea CITOKINELOR PROINFLAMATORII

▪ **Caracteristici:**

- în IC crește concentrația serică a unor citokine produse de către cardiomiocite și monocitele/macrofagele activate: **TNF- α , IL-1, IL-6**
- nivelele crescute de **TNF- α** și a **receptorilor solubili tip 1 și 2 ai TNF- α** din serul pacienților cu IC cronică sunt responsabile de **inflamația cronică persistentă** și au fost asociate cu:
 - ✓ *agravarea remodelării cardiace*

- ✓ accelerarea apoptozei
- ✓ agravarea disfuncției endoteliale și a hipoxiei musculare
- ✓ anorexie și cașexie în stadiile terminale ale IC

Observație!

Administrarea terapiei anticitokine (ex., inhibitorii TNF-alfa - ex., etanercept, infliximab sau ai IL-1, anakinra) nu a determinat beneficii clinice la pacienții cu IC cronică (în ciuda scăderii nivelului seric al markerilor inflamatori).

C. HIPERTROFIA ȘI REMODELAREA CARDIACĂ**DEFINIȚII:**

- **Hipertrofia** = creșterea **grosimii peretelui ventricular** pe seama creșterii:
 - ✓ dimensiunii cardiomiocitelor (creșterea numărului și dimensiunilor sarcomerelor) și a
 - ✓ numărului celulelor non-cardiomiocitare (fibroblaști) de la nivel interstițial
- **Remodelarea** = proces progresiv prin care se modifică dimensiunea, forma și funcția ventriculară în urma influenței unor factori mecanici, neurohormonali și posibil genetici din diferite boli, inclusiv infarct miocardic, cardiomiopatie, hipertensiune arterială și boli valvulare.
 - Elementele definitorii ale remodelării sunt **hipertrofia, pierderea miocitelor și fibroza miocardică crescută**.
 - Procesul de remodelare continuă luni de zile după leziunea inițială, iar modificarea formei ventriculului poate determina consecutiv scăderea funcției cardiace globale.

a) Efectele FAVORABILE (compensatorii) ale HIPERTROFIEI VENTRICULARE

- este mecanismul compensator în **IC cronică**
- hipertrofia este declanșată de **creșterea tensiunii parietale pe unitatea de suprafață** (σ , stres parietal, „wall-stress”, En) la nivelul miocardului ventricular și rolul ei este de a **reduce stress-ul parietal**, conform relației $\sigma = P \times r/2h$
- **creșterea stress-ului parietal** ($\sigma = T/\text{unitatea de suprafață}$, unde $T = P \times r$, conform legii lui Laplace) se poate produce prin:
 - ✓ supraîncărcare de presiune (creșterea P) responsabilă de *hipertrofia concentrică*
 - ✓ supraîncărcare de volum (creșterea r) responsabilă de *hipertrofia excentrică*
- **creșterea h** (grosimea peretelui) **va readuce σ la normal într-o primă fază - de hipertrofie adaptativă** după care creșterile de presiune sau volum nu vor mai putea fi compensate prin creșterea grosimii peretelui ventricular - de *hipertrofie maladaptativă* și remodelare cardiacă

1. Hipertrofia CONCENTRICĂ

- **Caracteristici:**
 - apare în supraîncărcarea de **presiune** (ex., HTA, stenoza aortică)
 - tensiunea parietale **sistolice** (postsarcina) **este crescută**
 - se formează noi sarcomere dispuse **în paralel** cu cele existente
 - complianța ventriculară este **scăzută**
 - performanța diastolică este **scăzută** deoarece peretele ventricular devine rigid, iar fenomenele de congestie, stază și riscul de edem apar *precoce*

2. Hipertrofia EXCENTRICĂ

▪ Caracteristici:

- apare în supraîncărcarea de **volum** (ex., insuficiența aortică)
- tensiunea parietală **diastolică** (presarcina) **este crescută**
- se formează noi sarcomere dispuse **în serie** cu cele existente și apare un proces de despiralare al fasciculelor și benzilor miocardice, care accentuează dilatarea cavității ventriculare
- complianța ventriculară este **normală** sau **crescută**
- performanța diastolică este **crescută**, iar fenomenele de stază și riscul de edem apar *tardiv*

b) Efectele NEFAVORABILE ale HIPERTROFIEI VENTRICULARE (evidente mai ales în hipertrofia concentrică)

- **Creșterea tensiunii parietale sistolice** (postsarcina) – cu scăderea vitezei de scurtare și a forței de eiecție (scăderea DC)
- **Creșterea necesarului (consumului) de O₂** – datorită creșterii masei contractile
- **Scăderea ofertei de O₂** – prin alterarea difuziunii O₂
- **Proliferarea necontrolată a fibroblaștilor cu sinteză crescută de colagen** – proces de **fibroză difuză** care rigidizează pereții ventriculari cu:
 - alterarea lusitropismului și scăderea suplimentară a complianței diastolice cu agravarea stazei/congestiei venoase
 - alterarea conducerii impulsurilor responsabilă de dis-sincronismul funcției contractile
- **Stimularea procesului de apoptoză** – sub acțiunea citokinelor proinflamatorii - mai ales, TNF α
- **Modificări complexe ale geometriei ventriculare cu remodelare cardiacă**

FORMELE CLINICE de IC:

După cavitatea afectată, IC se clasifică în:

- IC stângă
- IC dreaptă
- IC globală

Insuficiența cardiacă STÂNGĂ

Definiție – scăderea performanței *ventriculului stâng (VS)*

Clasificare – în funcție de valoarea FE există **2 tipuri majore în practică** (Tab. 19).

- **IC cu FE redusă ($\leq 40\%$)** – IC-FER
- **IC cu FE păstrată ($\geq 50\%$)** – IC-FEP

la care s-a adăugat și entitatea IC cu FE ușor redusă – IC-FEUR.

Tabelul 19. Caracteristicile fiziopatologice ale IC stângi cu FE redusă vs. păstrată.

| IC cu FE <u>REDUSĂ</u> (IC-FER) | IC cu FE <u>PĂSTRATĂ</u> (IC-FEP) |
|--|--|
| Disfuncție ventriculară sistolice și alterarea funcției de pompă | Disfuncție ventriculară diastolică și scăderea umplerii ventriculare |
| Scăderea <i>primară/secundară</i> a contractilității (inotropismului) | Scăderea <i>relaxării ventriculare</i> (lusitropismului) |
| Hipertrofie ventriculară excentrică | Hipertrofie ventriculară concentrică |
| Mecanisme: ① Activarea susținută a mecanismelor neuro-umorale cu modificări structurale ce constau în remodelarea ventriculară excentrică și dilatarea cavității VS: <ul style="list-style-type: none"> – apoptoză și necroză responsabile de pierderea de cardiomiocite – fibroză ventriculară cu depozitarea de colagen – sinteza de proteine contractile anormale prin activarea unor gene fetale | Mecanisme: ① Creșterea matricii extracelulare prin <i>producție crescută</i> de colagen de tip I rigid și <i>degradare redusă</i> (deficit de metaloproteinaze matriciale) ② Anomalii ale proteinelor citoscheletului – predominanța <i>izoformei rigide a titinei</i> ③ Disfuncție vasculară asociată cu rigidizarea pereților arteriali ④ Incapacitatea SERCA de a îndepărta Ca²⁺ din sp. interfilamentar – cu scăderea complianței, relaxarea anormală a ventriculului stâng și creșterea PED |

Manifestările IC stângi:

- *anterograde* determinate de scăderea performanței SISTOLICE a ventriculului stâng
- *retrograde* determinate de scăderea performanței DIASTOLICE a ventriculului stâng

a) Manifestări ANTEROGRADE

- **Cauza** – *scăderea FE și a debitului sistolic* al ventriculului stâng determină scăderea volumului arterial efectiv (care umple sistemul arterial)
- **Tulburare majoră** – scăderea **perfuziei tisulare**
- **Consecințe:**
 - scăderea perfuziei musculaturii striate scheletale – determină *astenie de efort*
 - scăderea perfuziei renale – activarea SRAA cu *oligurie*
 - scăderea perfuziei cerebrale – creșterea stimulării S-A cu *tahicardie, agitație, confuzie*

b) Manifestările RETROGRADE

- **Cauză** – *creșterea VED al ventriculului stâng* pe fondul creșterii întoarcerii venoase
- **Tulburare majoră** – creștere **presiunii intraventriculare care se transmite retrograd** în atricul stâng, venele și capilarele pulmonare
- **Consecințe** – staza și congestie pulmonară este răspunzătoare de **manifestările clinice ale IC stângi:**
 - dispnee de efort

- ortopnee
- dispnee paroxistică nocturnă sau tuse nocturnă
- astm cardiac
- **edem pulmonar acut - forma cea mai gravă**, ce apare când IC stângă se instalează brusc/se decompensează

Edemul PULMONAR ACUT (EPA)

- **Factor DETERMINANT** – creșterea **presiunii hidrostatice** la nivelul **capilarului pulmonar**
- **Factorii FAVORIZANȚI:**
 - scăderea presiunii oncotice plasmatică datorită hipoalbuminemiei
 - creșterea presiunii oncotice interstițiale datorită hiperpermeabilizării capilare
 - scăderea drenajului limfatic pulmonar
- **Faze** – EPA evoluează în **2 faze:**
 - ① **Faza de edem INTERSTIȚIAL**
 - este declanșată de **creșterea presiunii hidrostatice în circulația pulmonară > 20 mmHg** (normal cca. 7 mmHg)
 - acumularea lichidului în interstițiu stimulează receptorii de distensie „J” care declanșează *tahipnee reflexă* în scopul creșterii drenajului limfatic
 - edemul se constituie când filtrarea lichidului în interstițiu depășește capacitatea drenajului limfatic
 - lichidul se acumulează inițial în spațiile pericapilare și apoi urcă în cele peribronhovasculare
 - edemul interlobular determină apariția pe radiografie a *liniilor Kerley B (infiltrarea septurilor interlobulare pulmonare și îngroșarea lor din cauza edemului pulmonar)*
 - ② **Faza de edem ALVEOLAR**
 - este declanșată de ruperea joncțiunilor strânse dintre celulele epitelului alveolar și lichidul de edem pătrunde în alveole, substituind treptat gazele sanguine
 - ruperea capilarelor determină în fazele avansate trecerea de hematii în alveole și explică hemoptizia (sputa rozată și aerată)
- **Consecințe** – EPA determină **2 mari tipuri de tulburări:**
 - ① **Tulburări HEMODINAMICE**
 - redistribuirea fluxului sanguin pulmonar în sensul **scăderii perfuziei zonelor bazale și creșterii perfuziei zonelor apicale** ca urmare a compresiunii vaselor bazale prin lichidul de edem și a arterioloconstricției declanșată reflex de hipoxie
 - ② **Tulburări RESPIRATORII**
 - alterarea **ventilației pulmonare** prin obstrucția bronhiilor mici prin lichidul de edem interstițial, scăderea complianței pulmonare și creșterea travaliului ventilator
 - alterarea **schimburilor gazoase** prin **tulburări de difuziune:**
 - ✓ în faza de edem interstițial: scade PaO₂ (hipoxemie) și scade PaCO₂ (alcaloză respiratorie)
 - ✓ în faza de edem alveolar: scade PaO₂ (hipoxemie) și crește PaCO₂ (acidoză respiratorie)

Insuficiența cardiacă DREAPTĂ

Definiție – scăderea performanței *ventriculului drept*

Cauze:

- **Cardiace**
 - Insuficiența cardiacă stângă congestivă = principala cauză
 - Stenoza pulmonară
 - Infarctul ventriculului drept
- **Pulmonare PARENCHIMALE**
 - Bolile pulmonare cronice (BPOC) și cord pulmonar cronic (CPC)
 - Afecțiunile pulmonare interstițiale (ex., sarcoidoza)
 - Sindromul de detresă respiratorie a adultului
- **Pulmonare VASCULARE**
 - Embolia pulmonară
 - Hipertensiunea pulmonară primară

De reținut!

În BPOC, hipoventilația alveolară determină hipoxie, iar prin reflexul de adaptare a perfuziei la ventilație se produce arterioloconstricția teritoriului hipoventilat. Creșterea rezistenței în circulația pulmonară și a postsarcinii ventriculului drept determină supraîncărcarea cronică de presiune a ventriculului drept care devine insuficient și apare **cordul pulmonar cronic (IC dreaptă de cauză pulmonară)**.

Manifestările IC drepte:

- *anterograde* determinate de scăderea performanței SISTOLICE a ventriculului drept
- *retrograde* determinate de scăderea performanței DIASTOLICE a ventriculului drept

a) Manifestări ANTEROGRADE

- **Cauza** – *scăderea FE a ventriculului drept* și consecutiv a umplerii ventriculului stâng determină scăderea debitului ventriculului stâng cu **ischemie periferică** (musculară, renală și cerebrală)
- **Consecințe** – manifestări anterograde *identice* cu cele din IC stângă

b) Manifestări RETROGRADE

- **Cauza** – *creșterea VED a ventriculului drept* determină creșterea PED care se transmite retrograd în atrium drept și în cele 2 vene cave
- **Consecințe** – stază și congestie venoasă sistemică răspunzătoare de **manifestările clinice ale IC drepte:**
 - turgescența jugulară
 - stază și congestie hepatică cu *hepatomegalie dureroasă și reflux hepato-jugular*
 - stază în venele renale cu *oligurie, hematurie și proteinurie*
 - stază în venele mezenterice cu *anorexie, disconfort abdominal/balonare, malabsorbție de proteine și hipoalbuminemie*
 - stază în venele membrelor inferioare cu **edem cardiac periferic, decliv și cianotic**
 - stază generalizată cu *ascită și hidrotorax*

De reținut!

La nivelul ficatului sângele se acumulează în venele suprahepatice care se varsă în vena cavă inferioară. Rezultă hepatomegalie cu stază în venele centrolobulare și durere la nivelul hipocondrului drept. În formele severe și prelungite de IC se produce hipoxie și necroză pericentrolobulară cu remanierea citoarhitecturii lobulilor hepatici care duce la **ciroză cardiacă**.

Edemul CARDIAC PERIFERIC

- **Cauze** – în producerea edemului cardiac intervin **2 procese majore**:
 - retenția crescută de sodiu și apă în organism
 - alterarea repartiției apei între spațiul intravascular și interstițial, cu acumularea apei în interstițiu

1. Retenția de APĂ și de SODIU

- **Cauza** – scăderea volumului arterial efectiv cu ischemie renală și ischemie cerebrală (creșterea stimulării S-A), ambele fiind responsabile de activarea sistemului RAA
- **Mecanisme PATOGENICE**:
 - scăderea filtrării glomerulare (vasoconstricție renală)
 - creșterea reabsorbției tubulare (în TCP și ansa Henle)
 - hiperaldosteronism secundar (activarea sistemului RAA)
 - hipersecreția de ADH (determinată reflex de scăderea presiunii de umplere a atrului stâng)

2. Alterarea REPARTIȚIEI APEI și acumularea ei în INTERSTIȚIU

- **Factor DETERMINANT** – creșterea **presiunii hidrostatice** la nivelul **capilarului sistemic**
- **Factorii FAVORIZANȚI**:
 - scăderea presiunii oncotice plasmatică prin hipoalbuminemie determinată de **3 factori**:
 - ✓ leziuni hepatice cu scăderea capacității de sinteză a albuminelor
 - ✓ pierderi renale de albumine datorită stazei și hiperpermeabilizării secundare hipoxiei
 - ✓ scăderea absorbției intestinale a aminoacizilor datorită edemului interstițial (explicând scăderea absorbției medicamentelor și necesitatea creșterii dozelor la acești bolnavi)
 - creșterea presiunii oncotice interstițiale datorită hiperpermeabilizării endoteliului capilar pe fond de hipoxie și acidoză
 - scăderea drenajului limfatic datorită stazei în venele cave cu creșterea presiunii venoase centrale și împiedicarea drenajului limfatic
 - factorul gravitațional favorizează localizarea declivă, simetrică a edemelor

Observație!

Datorită efectelor gravitației, edemul este mai pronunțat la nivelul extremităților inferioare în ortostatism și la nivelul ariei presacrate în clinostatism. Chiar și în absența edemului vizibil apare creșterea în greutate a bolnavului, de aceea la bolnavii cu IC congestivă se măsoară zilnic greutatea în vederea ajustării terapiei diuretice.

11. FIZIOPATOLOGIA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI ENDOCRINE

HORMONII – Scurt rapel fiziologic

Glandele endocrine clasice cuprind: *hipofiza* (integrată în sistemul hipotalamo-hipofizar) și *glandele periferice* (tiroida, paratiroidale, suprarenalele, gonadele, precum și pancreasul endocrin) a căror secreție este reglată de glanda hipofiză. Produsul de secreție al glandelor endocrine sunt **hormonii**. Aceștia sunt eliberați direct în sânge și transportați la nivelul *celulelor „țintă”*, unde își exercită acțiunea prin legarea de *receptori specifici*.

a) **SECREȚIA HORMONALĂ** – este controlată prin 3 *mecanisme*:

- **Endocrin** (feed-back hormonal) – activitatea secretorie a unei glande endocrine periferice este controlată de *axul hipotalamo-adenohipofizar*. În cadrul acestuia, nucleii mijlocii ai **hipotalamusului** secretă *hormoni de eliberare* (*“Releasing Hormones”, RH*) sau **„liberine”** care stimulează secreția de către **adenohipofiză** a hormonilor de tip **„trop”**. Aceștia la rândul lor, stimulează secreția glandelor endocrine periferice, conform următoarei secvențe:
 - **TRH (tireoliberina)** stimulează eliberarea de **TSH (hormon tireotrop)**, iar acesta stimulează secreția de **hormoni tiroidieni** - axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian
 - **CRH (corticoliberina)** stimulează eliberarea de **ACTH (corticotropina)**, iar acesta stimulează secreția de **cortizol și hormoni sexuali androgeni** de către **corticosuprarenală** - axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian
 - **GnRH (gonadolibarina)** stimulează eliberarea de **FSH și LH (gonadotropine)**, iar acestea stimulează secreția de **hormoni sexuali** la nivelul **gonadelor** - axul hipotalamo-hipofizo-gonadic

Observație!

În cadrul mecanismului de control de tip feed-back negativ, nivelul hormonului în sânge reglează secreția hipotalamică de „liberină” (feed-back lung) și a hormonului „trop” hipofizar (feed-back scurt), iar nivelul hormonului „trop” în sânge reglează secreția hipotalamică de „liberină” (feed-back ultracurt). Creșterea nivelului hormonilor în periferie (endogeni sau administrați în scop terapeutic) va determina o reducere a eliberării de hormoni la nivel hipofizar și respectiv, hipotalamic.

- **Chimic** (feed-back umoral) – nivelul unei constante biochimice în sângele periferic reglează activitatea secretorie a unei glande endocrine (ex, nivelul **glicemiei** controlează secreția de **insulină** a pancreasului endocrin, nivelul **calcemiei** controlează secreția de **PTH** a glandelor paratiroide).
- **Nervos** – nivelul activității sistemului nervos vegetativ controlează activitatea secretorie a unei glande endocrine periferice (ex, nivelul activității simpatice controlează secreția de catecolamine a medulosuprarenalei).

b) **TRANSPORTUL SANGUIN al hormonilor** – depinde de structura acestora:

- **Hormonii hidrosolubili**: sunt *peptide* (STH, insulina, PTH), *polipeptide* (liberinele, ACTH, calcitonina, glucagonul, ADH, oxitocina), *glicoproteine* (TSH, FSH, LH) sau *amine* (catecolaminele) care circulă în plasmă sub *formă liberă*, acționează pe receptori membranari și au efecte de scurtă durată.
- **Hormonii liposolubili**: sunt *amine* (h. tiroidieni) sau *steroizi* (h. CSR și ai gonadelor) care circulă în plasmă în principal *fixați pe proteine transportoare* (globuline specifice, albumine) și în mică măsură sub *formă liberă*, acționează pe receptori nucleari (h.tiroidieni) și intracitoplasmatici (h. CSR și ai gonadelor) și au efecte de lungă durată.

De reținut!

Fracțiunea liberă este *fracțiunea biologic activă*, responsabilă de efectele hormonale. Această fracțiune este ulterior inactivată prin metabolizare hepatică sau eliminare renală.

c) **RĂSPUNSUL CELULELOR „țintă” la acțiunea hormonilor** – poate fi:

- **Direct:** modificări ale funcției celulare care rezultă prin acțiunea hormonului asupra receptorilor celulari specifici și activarea unor mecanisme de semnalizare postreceptor, cum ar fi:
 - activarea căilor de semnalizare intracelulară, cu producție de mesageri secundari
 - activarea enzimelor intracelulare
 - modificarea activității factorilor nucleari de transcripție și a expresiei genice
 - sinteza de proteine celulare specifice
- **Permisiv:** facilitarea răspunsului maximal din partea unei celule (ex, insulina favorizează transportul intracelular al glucozei la nivelul mușchiului striat scheletic).
- **Bifazic:** dependent de concentrația hormonală (ex, ADH în doze fiziologice stimulează reabsorbția renală a apei, iar în concentrații crescute are efect vasoconstrictor).

Mecanismele PATOGENICE GENERALE ale AFECȚIUNILOR ENDOCRINE

A. Alterarea FUNCȚIEI SECRETORII a glandelor endocrine

Alterarea funcției secretorii poate fi consecința: i) afectării *directe* a glandei endocrine și/sau ii) alterării mecanismului *feed-back de control* al secreției hormonale.

1. Afecțiunile PRIMARE – sunt determinate de modificarea secreției **hormonilor sanguini** prin afectarea **DIRECTĂ** a unei glande endocrine periferice

- **Hipofuncția endocrină PRIMARĂ = deficitul hormonal:**
 - **Cauze:**
 - *lezarea/distrușterea glandei:* mecanism autoimun, infecție/inflamație, ischemie/hipoxie, proliferare malignă, traumatism
 - *scăderea numărului de celule secretorii:* degenerescență secundară procesului de îmbătrânire, postiradiere, medicamentoasă sau de cauză idiopatică
 - *defecte genetice:* lipsa/dezvoltarea defectuoasă a glandei, deficitul uneia dintre enzimele implicate în sinteza hormonală
 - **Consecința:** **creșterea** prin mecanism feed-back negativ a nivelului *hormonului „trop” hipofizar* și a *„liberinei hipotalamice”*, dar glanda endocrină periferică *nu poate răspunde* la acțiunea mecanismului feed-back de control.
- **HIPERfuncția endocrină PRIMARĂ = excesul hormonal:**
 - **Cauza:** *hiperplazia glandulară* (creșterea aberantă a numărului de celule secretorii), cel mai frecvent în adenoame
 - **Consecința:** **scăderea** prin mecanism feed-back negativ a nivelului *hormonului „trop” hipofizar* și a *„liberinei” hipotalamice*, dar glanda endocrină periferică *nu răspunde* la acțiunea mecanismului feed-back de control (secreția glandulară devine autonomă)

2. Afecțiunile SECUNDARE – sunt determinate de modificarea secreției **hormonilor „tropi” hipofizari**, având drept consecință fie o **hiperstimulare** - **HIPERfuncție endocrină SECUNDARĂ**, fie o **hipostimulare** - **hipofuncție endocrină SECUNDARĂ** a glandei endocrine periferice

3. Afecțiunile TERȚIARE – sunt consecința unei **disfuncții la nivelul hipotalamusului**, situație în care atât hipofiza cât și glandele periferice sunt **hipostimate - hipofuncție endocrină TERȚIARĂ**

Observație !

Afectarea endocrină funcțională secundară poate surveni și în absența unei maladii endocrine propriu-zise, așa cum se întâmplă în *boala cronică de rinichi, insuficiența hepatică sau insuficiența cardiacă*. De exemplu, în boala cronică de rinichi, deficitul de activare al vitaminei D la nivel renal (determinat de scăderea nr. nefronilor funcționali) și hiperfosfatemia (determinată de scăderea ratei filtrării glomerulare) sunt responsabile de *hipocalcemie*, care va conduce în timp la *hiperparatiroidism secundar*.

B. Alterarea TRANSPORTULUI SANGUIN al hormonilor

- **HIPERfuncția endocrină** – este consecința *creșterii fracțiunii libere hormonale* datorită:
 - *scăderii nivelului proteinei transportoare* prin scăderea sintezei proteice (ex, ciroză hepatică, malnutriție) sau pierderea de proteine transportoare pe cale renală (ex, sindrom nefrotic)
 - *deficitului de inactivare hormonală* prin scăderea degradării hepatice (ex, în insuficiența hepatică) sau a eliminării renale (ex, în insuficiența renală)
- **Hipofuncția endocrină** – este consecința *prezenței inhibitorilor circulanți ai hormonilor* (ex, auto-Ac circulanți).

C. Alterarea RĂSPUNSULUI CELULELOR „ȚINTĂ” la acțiunea hormonilor

- **HIPERfuncția endocrină** – se datorează:
 - unei secreții *tumorale* ectopice care nu este supusă mecanismului de control feed-back negativ
 - prezenței de Auto-Ac anti-receptor cu rol *stimulator* al secreției hormonale
- **Hipofuncția endocrină** – se datorează scăderii răspunsului celulelor „țintă” prin:
 - scăderea numărului receptorilor
 - deficitul de legare hormon-receptor (scăderea afinității pentru un anumit hormon)
 - defecte de semnalizare postreceptor

AFECȚIUNILE GLANDEI TIROIDE

TIROIDA și HORMONII TIROIDIENI: Scurt rapel fiziologic și biochimic

Unitatea morfo-funcțională a glandei tiroide este **foliculul tiroidian**. Acesta este delimitat la exterior de un strat de **celule epiteliale foliculare** numite **tireocite** care sintetizează hormonii tiroidieni sub acțiunea **TSH**. Tireocitele captează și concentrează intracelular **iodura plasmatică** (I⁻) și sintetizează o glicoproteină bogată în resturi de tirozină numită **tireoglobulină** (TG). Ambele sunt apoi secretate la polul apical al tireocitului în lumenul foliculului tiroidian ce conține **coloidul folicular**. La nivelul coloidului folicular au loc:

- reacția de oxidare a iodurii în prezența enzimei **tireoid- peroxidază** (TPO)
- iodurarea resturilor de tirozină ale TG cu formarea hormonilor tiroidieni: **T4 - tiroxina** (97%) și respectiv, **T3 - triiodotironina** (3%)
- captarea coloidului folicular la polul apical și eliberarea T4 și T3 în circulație la polul bazal al tireocitelor

TSH este hormonul trop sintetizat și stocat de adenohipofiză care se leagă de receptorii TSH (TSH-R) de la nivelul tireocitelor determinând:

- eliberarea hormonilor tiroidieni stocați la nivelul coloidului folicular
- creșterea sintezei hormonilor tiroidieni
- hipertrofia glandei tiroide (cu apariția gușii) în cazul stimulării cronice

Eliberarea TSH este stimulată de **TRH** (produs și stocat la nivelul hipotalamusului, eliberat în sistemul port hipotalamo-hipofizar și transportat la nivelul adenohipofizei).

Hormonii tiroidieni circulă în plasmă sub **2 forme**:

- **legați de proteine**: în principal de *globulina transportoare a tiroxinei* („Tyroxine-Binding-Globulin”, TBG)
- **forma liberă** (free, F): cuprinde FT4 și FT3, dar la nivelul țesuturilor, forma liberă FT4 este convertită sub acțiunea **deiodinazei** în **forma FT**.

FT3 este **fracțiunea biologic activă** care:

- se fixează pe **receptori nucleari** și este responsabilă de **efectele hormonilor tiroidieni**
- asigură controlul *feed-back negativ* al secreției de hormoni tiroidieni în cadrul *axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian*

CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR TIROIDIENE

1. În funcție de NIVELUL PLASMATIC AL HORMONILOR – se descriu:

▪ **Nivel hormonal CRESCUT:**

- *Hipertiroidismul*: sinteza crescută de hormoni tiroidieni, cu creșterea nivelului plasmatic de T3, T4

▪ **Nivel hormonal SCĂZUT:**

- *Hipotiroidismul*: deficitul sintezei de hormoni tiroidieni, cu scăderea nivelului plasmatic de T3, T4

2. În funcție de TIPUL HIPERTROFIEI GLANDULARE – se descriu:

- **Gușa TIROIDIANĂ** – hipertrofie **difuză** glandulară determinată de *acțiunea prelungită a TSH*, care se poate asocia cu hipo-, hiper- sau eutiroidie
- **Nodulul TIROIDIAN** – hipertrofie **localizată** la nivelul unei porțiuni din glandă, cauzată de o *tumoră benignă sau malignă*

3. În funcție de ETIOLOGIE – afectarea tiroidiană poate fi:

- **Afectare tiroidiană PRIMARĂ**: alterarea primară a nivelului **hormonilor tiroidieni**, cu efect de *feed-back negativ* asupra secreției de TSH
 - Hipertiroidismul PRIMAR (cresc T4, T3) → scade TSH
 - Hipotiroidismul PRIMAR (scad T4, T3) → crește TSH
- **Afectare tiroidiană SECUNDARĂ**: alterarea primară a nivelului de **TSH hipofizar**
 - TSH crescut → Hipertiroidism SECUNDAR (cresc T4, T3)
 - TSH scăzut → Hipotiroidism SECUNDAR (scad T4, T3)
- **Afectare tiroidiană TERȚIARĂ**: alterarea primară a nivelului de **TRH hipotalamic**
 - TRH scăzut → scade TSH → Hipotiroidism TERȚIAR (scad T4, T3)

HIPERTIROIDISMUL

DEFINIȚII:

- **HIPERTIROIDISMUL:** HIPERFUNCȚIA parenchimului tiroidian (în întregime sau numai a unei porțiuni) responsabilă de **secreția EXCESIVĂ de hormoni TIROIDIENI**
- **TIREOTOXICOZA:** **sindromul clinic** determinat de **EXCESUL de hormoni tiroidieni ÎN PERIFERIE** și caracterizat printr-o **stare HIPERMETABOLICĂ**

ETIOPATOGENEZA hipertiroidismului precum și cele mai frecvente cauze de tireotxicoză sunt prezentate în Tab. 20.

Tabelul 20. Etiopatogeneza HIPERTIROIDISMULUI și a TIROTOXICOZEI.

| Cauze | Mecanisme PATOGENICE |
|--|--|
| A. HIPERTIROIDISM PRIMAR – tiroidian | |
| 1. Boala Graves-Basedow | ▪ Mecanism: AUTOIMUN , producția de autoAc anti-receptorii pentru TSH (TSH-R) cu efect stimulator al secreției de T4, T3 (efect de tip TSH) |
| 2. Adenomul unic toxic (tireotxicoza solitară) | ▪ Mecanism: SECREȚIE TIROIDIANĂ AUTONOMĂ de hormoni tiroidieni T4, T3 |
| 3. Gușa <i>multinodulară</i> toxică (tireotxicoza multinodulară) | |
| 4. Tiroiditele infecțioase Ex. tiroidita subacută virală (boala De Quervain) (tireotxicoză tranzitorie) | ▪ Mecanism: INFLAMAȚIA ACUTĂ glandulară de tip GRANULOMATOS , frecvent declanșată post-infecție virală respiratorie |
| B. HIPERTIROIDISM SECUNDAR – hipofizar | |
| 1. Adenomul hipofizar | ▪ Mecanism: Hipersecreția de TSH de către adenohipofiză |
| C. TIREOTOXICOZĂ IATROGENĂ (de cauză EXOGENĂ) | |
| 1. Tiroidita indusă medicamentos (ex, interferon, amiodarona, antineoplazice) | ▪ Mecanisme variate dependente de clasa medicamentoasă |
| 2. Tireotxicoza factitia | ▪ Ingestie crescută de hormoni tiroidieni (levotiroxina: <i>Euthyrox</i>) |

Boala GRAVES-BASEDOW

DEFINIȚIE: hipertrofie tiroidiană **DIFUZĂ (gușă)** de cauză **AUTOIMUNĂ** determinată de producția de **auto-anticorpi (autoAc) anti-receptorii pentru TSH (TSH-R)** cu efect **stimulator**, cu apariția:

- **HIPERTIROIDISMULUI PRIMAR** – caracterizat prin:
 - T4 crescut, T3 crescut (nivel seric crescut datorită creșterii sintezei lor)
 - TSH scăzut (supresie prin feed-back negativ)
- **gușei:** difuze, omogene
- **tireotxicozei:** stare HIPERmetabolică determinată de excesul hormonilor tiroidieni

Este cea mai **frecventă formă clinică de hipertiroidism** (50-80% din cazuri).

Este de 5 ori mai frecventă la femei decât la bărbați și poate apărea la orice vârstă, cu un vârf de incidență între 20-40 de ani.

ETIOLOGIE: multifactorială, fiind determinată de efectele combinate ale factorilor genetici și de mediu

- **Factorii GENETICI** – dețin rolul major în susceptibilitatea de a dezvolta boala:
 - **susceptibilitatea genetică** – dovedită de:
 - agregarea familială a bolii
 - prezența la pacienți și/sau la rudele acestora a altor maladii autoimune *endocrine* (ex, boala Addison, diabet zaharat de tip I) sau *non-endocrine* (ex, *miastenia gravis*, anemia pernicioasă, lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, sindromul Sjögren)
 - **sexul F** – hormonii estrogeni favorizează evoluția bolii autoimune prin *stimularea limfocitelor B* (pe când hormonii androgeni o inhibă)
- **Factorii DE MEDIU** – contribuie la declanșarea bolii:
 - **fumatul** – este asociat cu prezența bolii la bărbații mari fumători
 - **stress-ul psihic** (șocuri emoționale)
 - **excesul de iod:** administrarea de **medicamentele ce conțin iod** (ex, amiodarona), interferon, tratament anti-retroviral
 - **sarcina, perioada postpartum**

PATOGENEZĂ: este o reacție de **hipersensibilitate de tip II** la nivelul glandei tiroide caracterizată prin **defectul limfocitelor T reglatoare** care permit **limfocitelor Th2** să inducă **activarea și proliferarea limfocitelor B autoreactive** = infiltrat tiroidian cu limfocite B secretante de **autoAc anti-TSH-R**

MANIFESTĂRI CLINICE:

1. **Gușa:** difuză, omogenă, cuprinde ambii lobi tiroidieni, hipervascularizată

2. **Oftalmopatia - exoftalmia:**

- este consecința unei **reacții autoimune locale** mediată de:
 - **limfocite T citotoxice autoreactive** împotriva unor antigene exprimate de **fibroblaști și fibrele musculaturii extrinseci a globilor oculari** → eliberarea de *citokine proinflamatorii* este responsabilă de *inflamația și edemul* țesuturilor retroorbitale și a musculaturii extrinseci
 - **limfocite B autoreactive** care produc **auto-Ac anti-TSH-R** împotriva receptorilor TSH exprimați la nivelul **fibroblaștilor** situați retroorbital → *proliferarea țesutului conjunctiv retroorbital* cu protruzia globilor oculari

Consecințe:

- inflamația/edemul și proliferarea țesutului conjunctiv retroorbital → **exoftalmie**
- inflamația/edemul și formarea unui infiltrat limfocitar în musculatura extrinsecă → **diplopie**
- în formele severe:
 - retracția palpebrală superioară permanentă → **fotofobie și ulcerații corneene**
 - compresiunea nervului optic → **orbire**

- este agravată de **fumat** (interzis în boala Graves) și de **terapia cu iod radioactiv**
- corespunde cu cele mai mari nivele serice de **autoAc anti-TSH-R**, existând o *corelație directă* între *nivelul de anticorpi* și *severitatea afectării oculare*

3. Manifestările CARDIOVASCULARE:

- **Cauza:** creșterea numărului/afinității pentru catecolamine a receptorilor beta-adrenergici cardiaci → potențarea efectelor cardiace ale catecolaminelor
- **Consecințe:**
 - **Tulburări de ritm:**
 - = **tahicardie sinusală** constantă (100-130 b/min)
 - = **tahiaritmii** : extrasistole atriale, tahicardie supraventriculară, frecvent **fibrilație atrială**, când **conversia la ritm sinusal se obține prin controlul funcției tiroidiene!**
 - **Creșterea DC** → insuficiență cardiacă cu DC crescut (prin stare hiperkinetică)
 - **HTA secundară** cu creșterea TA diferențiale:
 - TAS crescută prin creșterea DC (efect cronotrop și inotrop pozitiv)
 - TAD scăzută prin scăderea RVP (vasodilatație indusă de activarea termolizei)

4. Dermatopatia:

Se manifestă prin:

- **piele caldă și umedă** determinată de:
 - *creșterea metabolismului bazal* → ↑ temperaturii cutanate cu termofobie (intoleranță la cald)
 - *activarea mecanismelor termolizei* → vasodilatația cutanată și creșterea sudorației
- **păr subțire, alopecie difuză**
- **edem pretibial** (mixedem circumscris pretibial)
 - depunere de țesut conjunctiv la nivel pretibial → pielea devine îngroșată, eritematoasă, cu aspect de „coajă de portocală”
 - este asociată cu *nivel seric crescut al autoAc anti-TSH-R*

5. Manifestări NERVOASE:

- *tulburări de comportament:* iritabilitate, insomnii, labilitate psihică, psihoze
- *hiperexcitabilitate neuromusculară:* tremurături fine ale extremităților, reflexe hiperactive

6. Manifestări MUSCULARE:

- slăbiciune musculară, astenie fizică pe fondul atrofiei musculare
- afectarea musculaturii respiratorii cu reducerea capacității vitale

7. Manifestări OSOASE: osteopenie, osteoporoză

8. Manifestări DIGESTIVE:

- scădere ponderală cu apetit păstrat (datorită creșterii ratei metabolice)
- tranzit intestinal accelerat (diaree)

9. Afectarea FERTILITĂȚII:

- tulburări ale ciclului menstrual la femei (oligomenoree sau amenoree)
- astenie sexuală și impotență la bărbați

10. Criza TIROIDIANĂ (furtuna tiroidiană)

- **Definiție:** manifestarea MAJORĂ cu RISC VITAL a hipertiroidismului NETRATAT
- **Factori declanșatori:** stres-ul psihic (traume emoționale), nașterea, infecțiile, intervențiile chirurgicale (chirurgia tiroidei hiperactive), diabetul zaharat dezechilibrat, infarctul miocardic acut, terapia cu iod radioactiv
- **Manifestări CLINICE:**
 - *cardiovasculare:* tahicardie, angină
 - *neurologice:* febră, agitație extremă, delir, comă
 - *digestive:* grețuri, vărsături, diaree

HIPOTIROIDISMUL**DEFINIȚII:**

- **HIPOTIROIDISMUL:** hipofuncția parenchimului tiroidian (globală) responsabilă de secreția REDUSĂ a hormonilor TIROIDIENI
- **MIXEDEMUL:** sindromul clinic determinat de **DEFICITUL** hormonilor tiroidieni **ÎN PERIFERIE** și caracterizat printr-o stare **hipometabolică** care conduce la infiltrarea țesuturilor periferice

ETIOPATOGENEZA hipotiroidismului și a mixedemului sunt prezentate în Tab. 21.

Tabelul 21. Etiopatogeneza HIPOTIROIDISMULUI și a MIXEDEMULUI.

| Cauze | Mecanisme PATOGENICE |
|--|---|
| I. Hipotiroidism PRIMAR – tiroidian (95% din cazuri) | |
| 1. Tiroidita cronică autoimună Hashimoto | ▪ Mecanism AUTOIMUN: distrucția glandei tiroide |
| 2. Ablazia tiroidiană | ▪ Chirurgicală (posttiroidectomie) ▪ Postradioterapie în cancerele gâtului ▪ Postiradiere cu iod radioactiv în hipertiroidism |
| 3. Hipotiroidism IATROGEN (litiu, amiodaronă, antineoplazice) | ▪ Inhibiția sintezei / eliberării hormonilor tiroidieni |
| II. Hipotiroidism SECUNDAR – hipofizar | |
| 1. Afecțiuni hipofizare | ▪ Deficitul izolat al secreției de TSH sau hipopituitarism |
| III. Hipotiroidismul TERȚIAR | |
| 2. Afecțiuni hipotalamice | ▪ Deficitul izolat al secreției de TRH |
| IV. Sindromul de rezistență periferică la hormonii tiroidieni | |

Tiroidita cronică autoimună HASHIMOTO

DEFINIȚIE: hipofuncție tiroidiană de cauză **AUTOIMUNĂ** caracterizată prin distrucția progresivă a glandei tiroide de către **autoAc anti-tireoglobulină (anti-TG)** și **anti-tiroid peroxidază (anti-TPO)** cu apariția:

- **hipotiroidismului PRIMAR:** T4 scăzut, T3 scăzut, TSH crescut

- **gușei:**
 - **inițial:** gușă difuză prin hiperplazie glandulară indusă de creșterea TSH
 - **în stadiile avansate:** glandă atrofică, fibroasă (fermă și neregulată)
- **mixedemului:** stare hipometabolică cu scăderea metabolismului bazal

Factori FAVORIZANȚI:

- **genetici:** prezența HLA DR3, DR4, DR5
- **sexul F:** prin efectul stimulator al estrogenilor asupra clonelor de limfocite autoreactive
- **infecții virale** (ex, rubeola): prin mimetism molecular
- **exces de iod:** prin declanșarea procesului autoimun și/sau toxicitate tiroidiană directă

PATOGENEZĂ:

- defectul limfocitelor **T reglatoare** permite:
 - **limfocitelor T helper 1 (Th₁)** să inducă activarea și proliferarea **limfocitelor T citotoxice autoreactive** capabile să determine necroza (prin perforine) și apoptoza (via eliberarea de citokine - TNF α , IL1, IFN γ) unor tireocite care exprimă antigene *non-self*
 - **limfocitelor T helper 2 (Th₂)** să determine proliferarea **limfocitelor B autoreactive** și **diferențierea în plasmocite** secretante de autoAc îndreptați împotriva antigenelor eliberate de tireocitele lezate → **auto-Ac anti-TG și AutoAc anti-TPO**
- **infiltratul inflamator cronic** determină **tiroidită limfocitară cronică** cu distrucția glandulară progresivă:
 - **puseele de distrucție glandulară** se manifestă prin **tireotoxicoză tranzitorie** datorită eliberării în circulație de hormoni tiroidieni stocați la nivelul coloidului folicular
 - există un **stadiu preclinic** când **T4, T3 au valori normale, TSH este crescut, iar autoAc anti-TG și anti-TPO sunt pozitivi** → foarte important pentru **diagnosticul precoce al bolii !**
 - **hipotiroidismul devine clinic manifest** când **90% din glanda tiroidă este distrusă**

MANIFESTĂRI CLINICE:

- **Caracteristici:**
 - stare **hipometabolică** indusă de deficitul hormonal → intoleranță la frig și scăderea secreției sudorale
 - infiltrarea **mixedematoasă** a țesutului conjunctiv prin acumularea de **mucopolizaharide + apă:**
 - *edem periferic* (mâini, picioare) → edem dur, dureros, nu lasă godeu
 - *edem periorbital, palpebral* → facies „pufos” inexpresiv
 - *edem lingual* → macroglosie
 - *edem faringian + laringian* → îngroșarea vocii, voce răgușită

1. Manifestări NEUROLOGICE:

- letargie, somnolență, scăderea memoriei și a capacității de concentrare

2. Manifestări MUSCULARE:

- slăbiciune musculară (miopatie periferică)

- miopatia musculaturii respiratorii → hipoventilație alveolară și sindrom de apnee în somn obstructivă

3. Manifestări CARDIOVASCULARE:

- cord mixedematos - cardiomegalie cu reducerea contractilității și a FC
- pericardită mixedematoasă
- hipotensiune arterială - prin scăderea DC

4. Manifestări DIGESTIVE:

- atrofie gastrică
- constipație prin reducerea motilității gastro-intestinale
- creștere în greutate în prezența unui apetit redus

5. Modificări ALE FANERELOR:

- păr aspru, rar, uscat, alopecie difuză, sprâncene rare (în 1/3 externă), creșterea lentă a unghiilor

6. Modificări HEMATOLOGICE:

- anemie macrocitară datorită reducerii absorbției de vitamină B12

7. Alterarea FERTILITĂȚII: menoragie, cicluri anovulatorii

8. Coma MIXEDEMATOASĂ:

- **Definiție:** manifestare MAJORĂ cu RISC VITAL în stadiile avansate de HIPOTIROIDISM CRONIC
- **Factori FAVORIZANȚI:** vârstnici, expunerea la frig, afecțiuni acute cardio-respiratorii, medicamente - anestezice, sedative, hipnotice, analgezice (acumulare datorită deficitului de metabolizare), ascita
- **Manifestări CLINICE:**
 - hipotensiune → *colaps cardiovascular*
 - hipoventilație globală → *hipoxemie și hipercapnie*
 - dezechilibre metabolice → *acidoză lactică, hipoglicemie*
 - *hipotermie*

AFECȚIUNILE CORTICOSUPRARENALEI (CSR)

CSR și HORMONII CORTICOSUPRARENALIENI – Scurt rapel fiziologic și biochimic

Corticosuprarenala (CSR) prezintă 3 zone care secretă: **mineralocorticoizi (aldosteron), glucocorticoizi (cortizol) și hormoni sexuali androgeni (dehidroepiandrosteron)** - Tab.22.

Cortizolul circulă în plasmă în proporție de 96% legat de o globulină transportoare ("Corticosteroid-Binding-Globulin", CBG sau transcortină). Restul de 4% este liber, fiind fracțiunea activă fiziologic.

Nivelul seric este supus controlului exercitat de *axul hipotalamo-adenohipofizo-corticosuprarenalian*. **ACTH** controlează atât secreția bazală de cortizol, cât și pe cea indusă de stress. La rândul său, ACTH-ul este eliberat sub acțiunea **CRH**. Creșterea nivelului seric de cortizol exercită un feed-back negativ asupra eliberării de ACTH și CRH.

Tabelul 22. Hormonii secretați de CSR.

| Zonă | Tip hormon | Controlul secreției |
|-------------|---|------------------------|
| GLOMERULARĂ | Aldosteron <i>Rol:</i> – Echilibru electrolitic – Reglarea TA | Angiotensina II și III |
| FASCICULATĂ | Cortizol <i>Rol:</i> – Catabolizant – Adaptarea la stress-ul cronic | ACTH |
| RETICULATĂ | Dehidroepiandrosteron <i>Rol:</i> – Anabolizant – Caractere sexuale secundare | ACTH |

CLASIFICAREA afecțiunilor CSR:**1. În funcție de NIVELUL SECREȚIEI:**

- **Hipercorticism** – cuprinde:
 - *Hipercortizolemie*: exces de cortizol în sânge
 - *Hiperaldosteronism*: exces de ALDO în sânge
- **Hipocorticism** – cuprinde:
 - *Hipocortizolemie*: deficit de cortizol în sânge
 - *Hipoaldosteronism*: deficit de ALDO în sânge

2. În funcție de ZONELE AFECTATE:

- **Afectare globală** – toate zonele CSR
- **Afectare parțială** – limitată la o zonă a CSR

HIPERFUNCȚIA CSR**Sindromul CUSHING**

DEFINIȚIE: sindromul Cushing este expresia clinică a **excesului cronic de CORTIZOL** indiferent de cauză

CLASIFICARE:

- **Sindroame Cushing independente de ACTH:**
 - **Tumoral**: tumori benigne (adenoame) sau maligne (carcinoame) ale CSR
 - **Iatrogen**: corticoterapie prelungită
- **Sindroame Cushing dependente de ACTH**
 - **Boala Cushing**: adenom hipofizar hipersecretant de ACTH – *cea mai frecventă formă clinică* (80% din cazuri)
 - **Sindromul de ACTH ectopic**: determinat de tumori maligne (cancere pulmonare, bronșice, gastrice, pancreatice, timice) secretante de substanțe „ACTH-like”

PATOGENEZĂ:

- creșterea secreției de **cortizol** (Tab. 23.) se asociază cu:
 - pierderea ritmului circadian fiziologic al secreției de ACTH și cortizol (maxim la ora 8, minim la ora 24)
 - lipsa secreției de ACTH și cortizol în prezența unui stimul stressor
 - ± alterarea mecanismului feed-back negativ de control

Tabelul 23. Nivelul secreției de cortizol și ACTH în tipurile de sindrom Cushing.

| Sindrom Cushing | Nivelul secreției de cortizol | Nivelul de ACTH |
|---|--|-----------------|
| Sindrom Cushing tumoral | Hipersecreție autonomă de cortizol | ↓↓ |
| Sindrom Cushing iatrogen | Scăderea secreției de cortizol endogen | ↓ |
| Boala Cushing | Hipersecreție de cortizol și hormoni sexuali androgeni prin hiperplazia bilaterală a CSR | ↑ |
| Sindrom Cushing ectopic (sindrom de ACTH ectopic) | Hipersecreție de cortizol și hormoni sexuali androgeni | ↑↑ |

MANIFESTĂRI CLINICE:**1. Efecte METABOLICE**

a) **Metabolismul PROTEIC:** cortizolul este un **hormon PROTEOLITIC** care *mobilizează aminoacizii din țesuturile extrahepatice*

▪ **Consecințe:**

- **mușchi scheletici** → *atrofia musculaturii proximale a membrilor (miopatie proximală), slăbiciune musculară, hipotonia mușchilor abdominali*
- **oase** → *osteoporoză*
- **piele:** *inhibiția fibroblaștilor determină pierderea de colagen și țesut conjunctiv → vergeturi purpurii la nivelul flancurilor abdominale (ruptura fibrelor de colagen cutanate permite vizualizarea vaselor cutanate prin tegumentele subțiri), purpură și echimoze la traumatisme minime (pierderea țesutului conjunctiv perivascular), vindecare dificilă a plăgilor, piele subțire, ridată*
- **țesut limfatic** → *deprimarea imunității, creșterea riscului de infecții fungice*

b) **Metabolismul GLUCIDIC:** cortizolul este **hormon HIPERGLICEMIANȚ** care *stimulează neoglucogeneza pe baza aminoacizilor eliberați din țesuturile extrahepatice*

▪ **Consecințe:**

- **stimularea secreției de insulină** prin creșterea glicemiei (cortizolul este un hormon de contrareglare a glicemiei)
- **insulinorezistență** prin scăderea afinității pentru insulină a receptorilor de la nivelul mușchilor și a țesutului adipos → **diabet zaharat (DZ) de tip 2 suprarenalian**

c) **Metabolismul LIPIDIC:** cortizolul este un **hormon LIPOLITIC** care *mobilizează lipidele din depozite și determină redistribuția țesutului adipos în funcție de raportul dintre densitatea receptorilor pentru cortizol (care cresc lipoliza) și respectiv, insulină (care crește lipogeneza)*

- **Consecință:** obezitatea de tip „cushingoid” caracterizată prin:
 - ① **în zonele cu număr mare de receptori pentru insulină** – predomină **lipogeneza**
 - facies → *facies rotund, cu aspect de „lună plină”*
 - abdomen (perivisceral) → *obezitate abdominală*
 - torace → *acumulare de țesut adipos în regiunea cervicală posterioară („buffalo hump” - cocoașa de bizon)*
 - ② **în zonele cu număr redus de receptori pentru cortizol** – predomină **lipoliza**
 - membre superioare și inferioare → *membre subțiri*

2. Osteoporoza:

▪ Mecanisme PATOGENICE:

- ① Creșterea RESORBȚIEI OSOASE și scăderea MINERALIZĂRII OSTEODULUI prin inhibiția hidroxilării hepatice a vitaminei D determină:
 - **hipocalcemie + hipofosfatemie** prin scăderea absorbției digestive și a reabsorbției renale
 - **hiperparatiroidism secundar hipocalcemiei**
- ② Scăderea PRODUCȚIEI DE OSTEOD
 - *direct* prin ↑ catabolismului proteic osos
 - *indirect* prin ↓ secreției de estrogeni

3. Manifestări CARDIOVASCULARE:

▪ HTA secundară prin:

- retenție hidrosalină (cortizolul stimulează secreția de ADH și are proprietăți mineralocorticoide)
- creșterea reactivității la catecolamine
- stimularea sistemului RAA

4. Manifestări NEUROLOGICE:

- iritabilitate, insomnie, labilitate emoțională

5. Manifestări DIGESTIVE:

- **ulcer peptic** prin creșterea secreției clorhidro-peptice și reducerea secreției de mucus gastric (scade PGE₂)
- **creșterea apetitului**

6. Tulburări SEXUALE:

▪ Sex F:

- *efect virilizant (exces de hormoni androgeni):* hirsutism, acnee, seboree
- *prin inhibiție gonadotropă:* amenoree

- **Sex M** (prin inhibiție gonadotropă): ginecomastie

HIPOFUNCȚIA CSR

DEFINIȚIE: scăderea sintezei hormonilor CSR cu **insuficiență CSR**

CLASIFICARE:

- a) **Insuficiența PRIMARĂ** – leziunea la nivelul **CSR** cu:
scăderea secreției de cortizol și aldosteron de cauză:
 - **autoimună = boala Addison**, cea mai frecventă formă la sexul F
 - **infecțioasă = TBC (suprarenalita TBC)**, cea mai frecventă formă la sexul M
- b) **Insuficiența SECUNDARĂ** – leziunea la nivel **hipofizar** cu:
scăderea secreției de ACTH responsabilă de scăderea secreției de cortizol, în condițiile:
 - chirurgiei adenomului hipofizar
 - hipofunției hipofizare globale
 - corticoterapiei prelungite – care suprimă secreția hipofizară de ACTH și duce la atrofia CSR
- c) **Insuficiența TERȚIARĂ** – leziunea la nivel hipotalamic (rar), cu:
scăderea secreției de CRH responsabilă de scăderea secreției de ACTH și de cortizol

Boala ADDISON

DEFINIȚIE: deficit primar **GLOBAL** prin mecanism **AUTOIMUN** al secreției de **glucocorticoizi** (hipocortizolism) și **mineralocorticoizi** (hipoaldosteronism)

PATOGENEZĂ:

- activarea **limfocitelor T citotoxice autoreactive** față de Ag din CSR → necroza/apoptoza celulelor CSR
- activarea **limfocitelor B autoreactive** față de Ag din CSR → producția de **autoAc anti-CSR și autoAc anti-21 α-hidroxilază**
- **infiltratul inflamator cronic** contribuie la distrugerea CSR prin eliberare de *citokine proinflamatorii*:
 - există un **stadiu preclinic** când **cortizolul și aldosteronul seric au valori normale, ACTH este crescut, iar autoAc anti-CSR și anti-21 alfa-hidroxilază sunt pozitivi** → foarte important pentru **diagnosticul precoce al bolii !**
 - boala Addison devine **clinic manifestă** când **90% din CSR este distrusă**

MANIFESTĂRI CLINICE:

1. Efectele HIPOCORTICISMULUI:

- **tulburări nervoase:** astenie, adinamie inițial vespérală, ulterior permanentă, accentuate de perioadele de stres
- **melanodermie:** generalizată pe tegumente și mucoase, determinată de excesul de ACTH
- **hipotensiune arterială** accentuată în ortostatism → stări lipotimice, colaps vascular (puls mic, rapid, uneori aritmii)

- **manifestări digestive:** anorexie, scădere ponderală, dureri abdominale violente, greață, vărsături, diaree în criza addisoniană
- **tulburări metabolice:** hipoglicemie prin scăderea gluconeogenezei
- **tulburări sexuale:**
 - Sex M: astenie sexuală, tulburări de spermatogeneză
 - Sex F: tulburări de ciclu menstrual

2. Efectele HIPOALDOSTERONISMULUI: dezechilibru hidroelectrolitic și hemodinamic SEVER

- hipovolemie
- hipotensiune arterială
- hiponatremie
- hiperpotasemie

3. Criza ADDISONIANĂ:

- **Definiție:** manifestare MAJORĂ cu RISC VITAL a insuficienței ACUTE a CSR la un pacient cu boală Addison
- **Cauze:**
 - evoluția finală a bolii
 - suspendarea bruscă a tratamentului
 - decompensare în stările de stress, deshidratări și infecții severe, post-intervenții chirurgicale
- **Manifestări CLINICE:**
 - astenie și adinamie severă
 - deshidratare severă cu oligoanurie
 - hipoTA → colaps vascular
 - hiponatremie
 - hiperpotasemie

12. FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI CALCIULUI, FOSFAȚILOR ȘI AL MAGNEZIULUI

I. REGLAREA METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC – Scurt rapel fiziologic și biochimic

- **Reglarea metabolismului fosfo-calcic** are drept rol menținerea în limite normale a **calcemiei** și **fosfatemiei** ca expresie a echilibrului dintre: i) *aportul digestiv*, ii) *distribuția între sectorul extracelular și sectorul intracelular și iii) excreția renală* a calciului și fosfatului
- **Mecanisme de reglare:**
 - **mecanisme endocrine:** nivelul calcemiei și a fosfatemiei sunt reglate de către: **parathormon, calcitonină și vitamina D** (cu rol de hormon) prin acțiune asupra: **osului, rinichiului și a intestinului**
 - **mecanisme renale:** excreția calciului și a fosfatului este reglată de nivelul calcemiei și al fosfatemiei

1. Parathormonul (PTH)

a) **Sursă:** PTH este secretat de către *celulele principale* ale **glandelor paratiroide** care au receptori sensibili la calciu și la vitamina D.

b) **Efecte:** PTH determină **HIPERCALCEMIE** și **hipoFOSFATEMIE** prin acțiune la nivel osos, renal și intestinal

- **La nivel OSOS** acțiunea PTH necesită un nivel seric normal de Mg^{2+} și constă în:
 - crește **numărul și activitatea osteoclastelor** (crește resorbția osului mineralizat) – răspuns rapid
 - crește **eliberarea Ca^{2+} din os**
 - crește **eliberarea de fosfați din os** (urmată de creșterea excreției renale pentru prevenirea formării complexelor insolubile de fosfat tricalcic care precipită în țesuturi)
- **La nivel RENAL** acțiunea PTH este potențată de vitamina D și constă în:
 - crește **reabsorbția calciului și magneziului**
 - crește **excreția fosfaților**
 - stimulează hidroxilarea și activarea **vitaminei D** prin activarea $1\ \alpha$ -hidroxilazei
- **La nivel INTESTINAL** acțiunea PTH necesită un nivel normal de vitamină D și constă în:
 - crește absorbția calciului și a fosfaților prin intermediul vitaminei D – răspuns mai lent

c) **Reglarea SECREȚIEI** – este dependentă de următorii factori:

- **Calcemia:** este factorul **principal** care reglează **rapid** (secunde) secreția de PTH
Mecanism: celulele principale paratiroidiene prezintă **receptori-senzori de calciu** („*Calcium sensing receptors*”, CaSR) și reglează eliberarea de PTH în plasmă prin **mecanism feed-back negativ**:
 - *creșterea concentrației de Ca^{2+} în plasmă:* activează CaSR și scade eliberarea de PTH în plasmă
 - *scăderea concentrației de Ca^{2+} în plasmă:* reduce activarea CaSR și crește eliberarea de PTH în plasmă
- **Magnezemia:** reglează secreția de PTH într-o manieră similară cu cea a Ca^{2+} , respectiv prin acțiune asupra CaSR care au afinitate scăzută și pentru Mg^{2+} plasmatic \Rightarrow hipomagneziemia poate suprima răspunsul normal al PTH la hipocalcemie.
- **Vitamina D activă:** *inhibă* sinteza de PTH prin *creșterea calcemiei*
- **Hiperfosfatemia:** *stimulează* secreția de PTH prin *scăderea calcemiei* (formarea de complexe inactice de fosfat tricalcic)

2. Vitamina D

a) **Surse:**

- **sinteza cutanată:** razele ultraviolete transformă 7-dehidrocolesterolul în colecalciferol (produs inactiv)
- **dietă:** aport sub formă de *vitamină D_2* (ergocalciferol) din surse vegetale și de *vitamină D_3* (colecalciferol) din surse animale

De reținut!**Activarea vitaminei D necesită 2 procese:**

- I. Colecalciferolul este transportat de albuminele plasmatiche și depozitat la nivelul **ficatului** unde are loc *prima hidroxilare* sub acțiunea *25-hidroxilazei* → **25-hidroxi-colecalciferol sau calcidiol**
- II. La nivel **rinichiului (TCP)** are loc a *doua hidroxilare* sub acțiunea **1- α -hidroxilazei** care:
 - generează **1,25 dihidroxi-colecalciferol sau calcitriol = vitamina D activă**
 - este supusă unui **mecanism de control feed-back negativ** al 1,25-dihidroxivitaminei D3 (etapa limitativă)

b) Efecte: vitamina D activă determină **HIPERCALCEMIE** și **HIPERFOSFATEMIE** prin acțiune la nivel intestinal (în principal), renal și osos:

- **La nivel INTESTINAL:** crește absorbția de calciu și fosfat
- **La nivel RENAL:** crește reabsorbția de calciu și fosfat
- **La nivel OSOS:** acțiunea vitaminei D depinde de nivelul calcemiei:
 - în condiții de *normocalcemie* – asigură mineralizarea osului în cadrul procesului de creștere/dezvoltare a oaselor la copii și de remodelare osoasă la adult
 - în condiții de *hipocalcemie* – „sensibilizează” osul la acțiunea PTH, determinând demineralizare osoasă

c) Reglarea PRODUCȚIEI: este stimulată de PTH, **hipocalcemie** și **hipofosfatemie** care activează *1- α -hidroxilaza* renală.

3. Calcitonina (rol redus la adult)

a) Sursă: hormon polipeptidic secretat de către *celulele parafoliculare* tiroidiene

b) Efecte: calcitonina determină **hipoCALCEMIE** și **hipoFOSFATEMIE** prin acțiune la nivel osos și renal:

- La nivel OSOS:
 - stimulează depunerea calciului în os
 - scade resorbția osoasă prin inhibiția osteoclastelor (indusă de PTH și vitamina D)
- La nivel RENAL:
 - scade reabsorbția de calciu și fosfat

Observație! Totuși, nu s-au observat efecte semnificative asupra scheletului nici în cazul excesului de calcitonină (observată în carcinomul medular tiroidian) și nici în deficitul acesteia consecutiv tiroidectomiei.

4. Factorul de creștere fibroblastică 23 (Fibroblast growth factor 23, FGF-23) - constituie un reglator important al concentrației serice de fosfat, alături de PTH.

a) Sursă: secretat de către *osteocite* ca răspuns la hiperfosfatemie

b) Efecte - la nivel RENAL:

- **scade reabsorbția de fosfat** (independent de PTH) la nivelul tubilor contorți proximali (TCP) cu **fosfaturie**
- **reduce sinteza de 1,25(OH)₂D** prin *inhibarea 1 α -hidroxilazei*

La pacienții cu **boală cronică de rinichi (BCR)** retenția de fosfat duce la *creșterea sintezei de FGF-23* cu scăderea consecutivă a concentrației 1,25(OH)₂D și alterarea absorbției calciului; hiperfosfatemia și hipocalcemia sunt responsabile de apariția *hiperparatiroidismului secundar* în BCR.

II. ALTERAREA METABOLISMUL CALCIULUI**Metabolismul calciului – Scurt rapel fiziologic și biochimic**▪ **Repartiția calciului în organism**

Calciul este *cea mai abundentă substanță minerală* din organism și are următoarea **distribuție**:

- **99% la nivelul osului** (calciu liber și sub formă de cristale de hidroxiapatită) – este sursa principală de Ca²⁺ care poate fi mobilizată pentru menținerea în limite normale a calciului extracelular

- ~1% intracelular – participă la funcțiile celulare
- 0,1-0,2% în plasmă – reprezintă calcemia
- **Calcemia** = cantitatea totală de calciu din plasmă
 - valoare normală: **8,5-10,5 mg/dL (2,2-2,67 mmol/L)**
 - se prezintă sub **3 forme**:
 1. **Calciu nedifuzibil** – legat de albuminele plasmatice - 45%
 2. **Calciu complexat** – fixat pe anioni plasmatice, în special pe fosfat, sulfat și citrat - 5%
 3. **Calciu ionizat (Ca²⁺) – fracțiunea biologic activă** - 50%:
 - poate părăsi liber compartimentul vascular, îndeplinind rolurile calciului în organism
 - participă la schimburi cu **osul, rinichiul și tubul digestiv** și contribuie la menținerea calcemiei

Distribuția calciului plasmatic sub cele 3 forme depinde de **3 factori**:

- **nivelul albuminelor plasmatice**: scăderea albuminelor plasmatice determină *scăderea calciului fixat pe albumine* (calciu nedifuzibil) și a *calcemiei*, dar NU modifică nivelul calciului ionizat
- **pH-ul plasmatic**: creșterea pH-ului - **alcaloza** determină *scăderea calciului ionizat* prin **creșterea fixării calciului pe proteine**, dar NU modifică nivelul calcemiei
- **nivelul fosfaților plasmatice**: creșterea fosfatemiei determină *scăderea calciului ionizat și creșterea calciului complexat* (fosfat tricalcic) care precipită în țesuturi
- **Bilanțul calciului în organism depinde de**:
 1. **Aportul alimentar**: 800-1000 mg/zi (mai ales sub formă de lapte și produse lactate)
 2. **Absorbția digestivă**: are loc în *duoden și jejunul superior* (30-50% din aportul zilnic de calciu) și este:
 - stimulată de vitamina D
 - inhibată de calcitonină
 - favorizată de aciditatea sucului gastric (mai ales pentru carbonatul de calciu)
 - defavorizată de aportul crescut de fosfați (formarea de complexe neabsorbabile)
 3. **Eliminarea calciului din organism** – are loc pe **2 căi**:
 - **digestivă** – prin secrețiile glandelor digestive și materii fecale
 - **renală** = calciurie (100-300 mg/zi). Ca²⁺ filtrat glomerular este reabsorbit în:
 - TCP (65%): pasiv, paracelular
 - Ansa Henle (15-20%): pasiv, paracelular, dependent de gradientul electric creat de cotransportul Na⁺/K⁺/2Cl⁻ - **diureticele de ansă (ex, furosemid) îl inhibă** și scad reabsorbția Ca²⁺ cu **hipocalcemie**
 - TCD (5-10%): activ, transcelular, dependent de schimbătorul 3Na⁺/1Ca²⁺ - **diureticele tiazidice (ex., hidroclorotiazidă, indapamid) îl stimulează** și cresc reabsorbția Ca²⁺ cu **hipercalcemie** (fiind aflat sub controlul PTH și al vitaminei D)
- **Rolurile Ca²⁺ în organism**:
 - Reglarea excitabilității neuro-musculare - nivelul Ca²⁺ extracelular influențează valoarea potențialului prag
 - Reglarea activității cardiace - nivelul Ca²⁺ extracelular influențează durata fazei 2 a potențialului de acțiune
 - Contrakția musculară
 - Mineralizarea osoasă
 - Factor al coagulării sângelui
 - Mesager intracelular

HIPOCALCEMIA

DEFINIȚII:

- **Hipocalcemia**: scăderea calcemiei < **8,5 mg/dL** în prezența unei **albuminemii normale** → hipocalcemie **simptomatică** deoarece **fracțiunea ionizată** a calciului este **scăzută**.
- **Pseudohipocalcemia**: scăderea calcemiei < **8,5 mg/dL** în prezența unei **albuminemii scăzute** → hipocalcemie **asimptomatică** deoarece **fracțiunea ionizată** a calciului este **normală**.

ETIOLOGIE:**1. Boala cronică de rinichi BCR (definită prin RFG < 60 ml/min/1,73 m²) – principala cauză de hipocalcemie****▪ Mecanisme:**

- **scăderea eliminării renale de fosfați cu hiperfosfatemie** → *hipocalcemie* prin legarea Ca²⁺ plasmatic sub formă de complexe insolubile
- **inhibiția 1 α-hidroxilazei cu hipovitaminoză D** → *hipocalcemie* prin scăderea absorbției intestinale și a reabsorbției renale a Ca²⁺

▪ Consecințe:

- hiperfosfatemia și hipocalcemia determină **hiperPTH secundar**
- hiperPTH și hipovitaminoza D determină **osteodistrofie renală**

De reținut!

Administrarea de vitamină D în BCR corectează hipocalcemia, hiperPTH și ameliorează osteodistrofia renală.

2. Reducerea MOBILIZĂRII Ca²⁺ din OS – în:**▪ Hipoparatiroidismul (hipoPTH) primar cu scăderea secreției de PTH din:**

- *extirparea accidentală sau traumatizarea glandelor paratiroide în timpul intervențiilor chirurgicale: ex, post-tiroidectomie, extirparea adenomului paratiroidian – determină hipocalcemie frecventă, dar tranzitorie*
- *boli autoimune: producția de autoanticorpi antiparatiroidieni la pacienții care prezintă alte endocrinopatii autoimune, cum este diabetul zaharat tip 1 sau boala Graves-Basedow*

▪ Pseudo-hipoparatiroidismul: sindromul rezistenței la a PTH prin deficit de recunoaștere a PTH de către receptorii periferici (mutație a proteinei Gs1 cuplată cu receptorii pentru PTH)**▪ Hipomagneziemia severă:**

- hipomagneziemia induce un **hipoPTH funcțional** prin creșterea „rezistenței osului” la acțiunea PTH (deși PTH este crescut, el nu determină hipercalcemie)

Mecanism: Mg²⁺ este cofactor al *adenilatciclazei* cuplată cu receptorul pentru PTH, iar în condiții de hipomagneziemie scade *activitatea adenilatciclazei* → osul devine „rezistent” la acțiunea PTH

3. Deficitul de VITAMINĂ D activă (calcitriol)**▪ Caracteristici:** este o cauză *importantă* de hipoCa care afectează în principal depozitele osoase, având efecte semnificative asupra *osului*, conducând la **rahitism la copil și osteomalacie la adult****▪ Cauze:**

- **aport alimentar redus:** diete exclusiv vegetariene
- **expunere insuficientă la radiații ultraviolete**
- **malabsorbție lipidică:** afecțiuni biliare obstructive, insuficiența pancreatică
- **alterarea metabolismului hepatic al vitaminei D:**
 - *deficit de activare hepatică:* ciroza hepatică

- *inhibiția activării hepatice*: medicația anticonvulsivantă (ex, fenitoina), corticoterapia
- *creșterea catabolismului hepatic*: alcoolism cronic
- **deficit de activare renală**: boala cronică de rinichi (BCR)

4. Formarea de COMPLEXE INACTIVE cu scăderea fracțiunii ionizate a Ca^{2+} – prin:

- **Fixarea pe albuminele plasmatică în condițiile creșterii pH-ului plasmatic** (alcaloze)
- **Combinarea cu agenți chelatori**:
 - *fosfații în concentrații crescute* în BCR
 - *acizii grași liberi (AGL) în concentrații crescute* din:
 - = *consumul cronic de alcool*: crește producția hepatică de AG
 - = *pancreatita acută*: inflamația pancreasului determină eliberarea de enzime lipolitice care cresc concentrația de AGL la nivelul pancreasului și determină „sechestrarea” Ca^{2+} la nivelul pancreasului
 - citratul din sânge în transfuziile masive

MANIFESTĂRI CLINICE:

- În hipocalcemia **ACUTĂ**: predomină **manifestările neuromusculare și cardiovasculare**, precipitate de:
 - *prezența alcalozei*: vărsături, administrare de bicarbonat, hiperventilație
 - *creșterea excreției renale de Ca^{2+}* : administrarea diureticelor de ansă
- În hipocalcemia **CRONICĂ**: predomină **manifestările osoase și tulburările trofice**

1. Manifestările NEUROMUSCULARE - TETANIA

- **Definiție**: sindrom clinic și electric caracterizat prin **hiperexcitabilitate neuromusculară** determinată de **scăderea nivelului Ca^{2+} în plasmă, celula nervoasă și musculară**
- **Mecanism**: **scăderea valorii potențialului prag** cu posibilitatea declanșării unui răspuns la stimuli cu intensitate subprag
- **Consecințe**: depind de cauză, severitate, rapiditatea instalării, dezechilibrele electrolitice asociate și pH și constau în:

a. **Manifestări SENZORIALE**: paretezii la nivelul buzelor, limbii, degetelor

b. **Crampe / spasme MUSCULARE SPONTANE**:

– **la nivelul musculaturii SOMATICE**:

- *tetanie manifestă*: spasm carpedal dureros
- *tetanie latentă*: semnul Chvostek și Trousseau pozitiv

– **la nivelul musculaturii VISCERALE**:

- spasm faringo-esofagian (senzația de nod în gât)
- laringospasm (stridor laringian la copii)
- spasm bronșic (crize pseudo-astmatice)
- spasmul arterelor coronare (crize anginoase)
- spasm piloric sau gastric (dureri epigastrice)
- spasme la nivelul intestinului subțire și colonului (colici abdominale)

c. **Crize CONVULSIVE**: în hipocalcemia severă

2. Manifestările CARDIOVASCULARE

- **Mecanism:** alungirea fazei 2 a potențialului de acțiune a fibrei miocardice de lucru
- **Consecințe:**
 - **modificare ECG:** *alungirea intervalului QT* cu riscul apariției tulburărilor de ritm, cel mai frecvent *extrasistole și tahicardie paroxistică supraventriculară* - manifestate prin palpitații și jenă precordială
 - **în hipoCa acută severă apar:**
 - **aritmii severe:** blocuri, fibrilație ventriculară
 - **efect inotrop negativ:** hipotensiune arterială, semne de insuficiență cardiacă
 - **lipsa de răspuns la medicația inotropă calciu-dependentă** (ex, norepinefrină, dopamină)

3. **Manifestări OSOASE:** corespund manifestărilor osoase ale *deficitului de vitamină D* (rahitism la copii, osteomalacie la adult) cu **dureri, deformări, fracturi osoase**

4. **Tulburări TROFICE:** unghii și păr friabile, leuconichie, parodontopatii și edentație precoce

HIPERCALCEMIA

DEFINIȚIE: creșterea calcemiei > 10,5 mg/dL în prezența unei **albuminemii normale**.

ETIOLOGIE:

1. **Creșterea MOBILIZĂRII Ca²⁺ din OASE (a RESORBȚIEI OSOASE)** – în:

- **hiperPTH primar:** adenom paratiroidian (> 80% din cazuri), hiperplazie glandulară difuză (15-20 % din cazuri), carcinom paratiroidian (< 1% din cazuri)
- **hipercalcemia paraneoplazică:** caracterizează *stadiile terminale al afecțiunilor maligne* care produc metastaze osoase (în prezența hipercalcemiei prognosticul este rezervat) și este determinată de *creșterea resorbției osoase* (creșterea activității osteoclastelor) sub acțiunea:
 - **PTHrP** („*PTH related proteins*”) – proteine cu acțiune PTH-like secretate de *tumorile solide* ex., cancerul pulmonar, mamar, renal
 - **citokinelor osteolitice** (IL-17, IL-1, TNF- α) – secretate în *mielomul multiplu*

2. **Creșterea ABSORBȚIEI INTESTINALE a Ca²⁺** – în:

- **hipervitaminoza D** – care poate fi:
 - *exogenă:* intoxicația cu vitamină D
 - *endogenă:* afecțiuni granulomatoase (ex, sarcoidoză, tuberculoză) datorită producției crescute de 1- α -hidroxilază de către macrofagele activate din structura granulomului
- **excesul preparatelor cu calciu:** frecvent la femei, în cadrul tratamentului *osteoporozei*
- **excesul de lapte și medicație antiacidă absorbabilă** (care conține CaCO₃)

3. **Scăderea ELIMINĂRII RENALE a Ca²⁺** – în:

- **tratamentul cu diuretice tiazidice** – cresc reabsorbția Ca²⁺ la nivelul tubului contort distal

- **tratamentul cu săruri de litiu** (tratamentul tulburărilor maniaco-depresive) – stimulează secreția de PTH

MANIFESTĂRI CLINICE:

1. Manifestări NEUROMUSCULARE:

- **Mecanism:** creșterea *valorii potențialului prag*
- **Consecințe:**
 - *manifestări MUSCULARE:* slăbiciune musculară, ataxie, hipotonie musculară, atrofie musculară
 - *manifestări NEUROLOGICE:* letargie, psihoză acută, stupor, comă
 - *manifestări GASTROINTESTINALE:* anorexie, greață, vărsături, constipație

2. Manifestări CARDIOVASCULARE:

- **Mecanism:** scurtarea fazei 2 a potențialului de acțiune a fibrei miocardice de lucru
- **Consecințe:**
 - *efect batmotrop pozitiv:* aritmii ventriculare, stop cardiac
 - *creșterea sensibilității la digitală:* creșterea riscului toxicității digitale
 - *modificare ECG:* scurtarea intervalului QT

3. Manifestări RENALE:

- **Scăderea capacității rinichiului de a CONCENTRA URINA** – determină **diabetul insipid NEFROGEN** manifestat prin *poliurie, polidipsie, hipovolemie*
- **Precipitarea Ca²⁺** – determină:
 - formarea de calculi (oxalat, fosfat de calciu) → **litiază renală** complicată cu **colică renală**
 - depozitare renală generalizată (parenchimală, tubulară) → **nefrocalcinoză** și evoluție spre **BCR**

4. Manifestări DIGESTIVE:

- **Reducerea motilității tubului digestiv** – determină anorexie, constipație, grețuri, vărsături
- **Excesul de Ca²⁺** – determină:
 - creșterea secreției de gastrină → **ulcer peptic**
 - calcificări ectopice în ductele pancreatice → **pancreatită**

5. Manifestări OSOASE:

- **Manifestările osoase ale hiperPTH primar** – osteodistrofia FIBRO-CHISTICĂ ce presupune:
 - demineralizare generalizată (osteoporoză) prin creșterea activității osteoclastelor
 - pierdere de masă osoasă care este înlocuită cu țesut fibros (fibroză) și chiste osoase multiple (osteoliză)

6. Crizele de HIPERCALCEMIE:

- apar în creșterile **rapide** ale calcemiei din **bolile maligne și hiperPTH**
- se manifestă prin: poliurie, depleție volemică (cu azotemie prerenală), febră, aritmii cardiace (risc de stop cardiac), alterarea stării de conștiență

ALTERAREA METABOLISMULUI FOSFAȚILOR

Metabolismul fosfaților – Scurt rapel fiziologic și biochimic

▪ Repartiția fosfaților în organism:

Fosfații sunt principalii *anioni intracelulari* și au următoarea **distribuție**:

- **85% în oase**: sub forma *cristalelor de hidroxipatită*
- **1% în lichidul extracelular**: predominant sub formă de *fosfat anorganic* ($\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$)
- **14% intracelular**: predominant sub formă de *fosfor organic* în compoziția ATP, a acizilor nucleici, fosfolipidelor membranare, etc.

▪ Fosfemia = cantitatea totală de fosfați din plasmă

- valoare normală la adult: **2,5-4,5 mg/dL (0,8-1,5 mmol/L)**

▪ Bilanțul fosfaților în organism – depinde de:

1. **Aportul alimentar**: 1200 mg/zi, sub formă de lapte, carne, fructe, legume

2. **Absorbția digestivă**: are loc la nivelul jejunului (80% din aportul alimentar)

- stimulată de vitamina D
- diminuată de aportul crescut de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} (fixează fosfații în complexe)

3. **Eliminarea renală** = fosfaturie

Fosfații filtrați glomerular sunt reabsorbiți în **tubul proximal** în funcție de nivelul fosfemiei:

- vitamina D crește reabsorbția (crește fosfemia)
- PTH și calcitonina inhibă reabsorbția (scad fosfemia)

▪ Rolurile fosfaților în organism:

– *Sinteza ATP cu rol în:*

- activitatea neuromusculară
- rezistența osmotică a eritrocitelor
- funcția normală a leucocitelor și trombocitelor

– *Sinteza de compuși organici:*

- acizi nucleici, fosfolipide membranare
- enzime necesare metabolismului intermediar al glucidelor, lipidelor și proteinelor
- formarea 2,3-DPG (reglarea afinității hemoglobinei pentru O_2)

– *Reglarea echilibrului acido-bazic*

- sistem tampon plasmatic și urinar

HIPOFOSFATEMIA

DEFINIȚIE: scăderea fosfatului seric **< 2,5 mg/dL** la adult

ETIOLOGIE:

1. Scăderea ABSORBȚIEI INTESTINALE a fosfaților:

- *exces de antiacide* care conțin hidroxid și carbonat de aluminiu, precum și carbonat de calciu (pot fi utilizate pentru reducerea fosfemiei în BCR)
- *exces de laxative* (cu diaree severă)
- *corticoterapie*
- *hipovitaminoza D*

2. Creșterea EXCREȚIEI RENALE de fosfați:

- *hiperPTH*
- *corticoterapie*

3. Migrarea INTRACELULARĂ a fosfaților:

- **Hiperalimentația parenterală cu glucoză** → creșterea necesarului de fosfați pentru metabolizarea intracelulară a glucozei
- **Administrarea de insulină în cetoacidoza diabetică** → creșterea captării intracelulare a glucozei și a necesarului de fosfați pentru metabolizarea glucozei

MANIFESTĂRILE CLINICE:

- **Cauză principală:** depleția depozitelor intracelulare de ATP

1. Manifestări NEUROMUSCULARE → apar în hipofosfatemiile acute și constau în:

- *Neuropatie periferică:* tremor, parestezii, astenie musculară
- *Encefalopatie metabolică:* iritabilitate, confuzie, comă

2. Manifestări HEMATOLOGICE → apar în hipoP severe (0,1-0,2 mg/dL) și constau în:

- *Microsferocitoză, eritrocite rigide* → anemie hemolitică
- *Afectarea chemotactismului și a fagocitozei leucocitare* → creșterea susceptibilității la infecții
- *Disfuncție plachetară* (afectarea agregării plachetare) → sindrom hemoragipar

3. Manifestări OSOASE → apar în hipofosfatemiile cronice și constau în tulburări de mineralizare osoasă (osteoporoză)

HIPERFOSFATEMIA

DEFINIȚIE: creșterea fosfatului seric > 4,5 mg/dL la adult

ETIOLOGIE:

1. Scăderea EXCREȚIEI RENALE de fosfați:

- BCR avansată (când scăderea RFG < 30-50 ml/min)
- hipoPTH

2. Aport EXOGEN CRESCUT de fosfați:

- exces de laxative care conțin fosfați
- intoxicația cu vitamină D

3. Migrarea EXTRACELULARĂ a fosfaților:

- *Citoliză masivă:* metastaze osteolitice, traumatisme masive, rabdmioliză, sindromul de liză tumorală

De reținut!

Sindromul de liză tumorală este o tulburare metabolică care apare după inițierea terapiei citostatice și cuprinde:

- *hiperpotasemie* și *hiperfosfatemie* acută prin liză celulară rapidă
- *hipocalcemie* datorită hiperfosfatemiei acute
- *hiperuricemie* prin degradarea nucleotidelor purinice

MANIFESTĂRILE CLINICE:

1. Determinate de consecințele formării și precipitării complexelor de fosfat tricalcic:

- *Hipcalcemie*: manifestări neuromusculare (parestezii, tetanie) și cardiovasculare (aritmii cardiace)
- *Calcificări ectopice*: precipitarea fosfatului de calciu la nivelul țesuturilor moi sau a țesuturilor cu un turnover redus:
 - articulații → artralгии, limitarea mișcărilor
 - piele → prurit
 - vase → ATS
 - cardiace → aritmii

2. Determinate de inhibarea 1- α -hidroxilazei:

- *Hipovitaminoză D*: osteoporoză, osteomalacie

ALTERAREA METABOLISMULUI MAGNEZIULUI

Metabolismul magneziului – Scurt rapel fiziologic și biochimic

▪ Repartiția magneziului în organism:

Magneziul este *al doilea cation intracelular* ca importanță după K^+ și are următoarea **distribuție**:

- 50-60% în oase
- 40-50% în lichidul intracelular
- 1% în lichidul extracelular

▪ **Magneziemia**: cantitatea totală de magneziu din plasmă

– valoare normală: **1,8-2,7 mg/dL (0,7 – 1,1 mmol/L)**

– se prezintă sub **3 forme**:

- *magneziu nedifuzabil*: legat de proteine (20-30%)
- *magneziu complexat*: complexat cu fosfați sau al alți anioni (40-65%)
- *magneziu ionizat*: fracțiunea biologic activă (15-30%) care participă la schimburile cu **osul și rinichiul**

▪ **Bilanțul magneziului în organism:**

1. **Aport alimentar**: 350 mg/zi (legumele verzi, cereale, nuci, carne, fructe de mare etc.)
2. **Absorbție intestinală**: jejun (25-65% din aportul de Mg)
 - nereglată hormonal
 - redusă de aportul excesiv de Ca^{2+} prin competiție la nivelul unor transportori comuni
3. **Eliminare renală**: magneziul filtrat glomerular este reabsorbit tubular în funcție de nivelul magneziemiei și calcemiei:
 - în TCP (20%): pasiv, paracelular
 - în ansa Henle (70%): pasiv, paracelular, în funcție de gradientul electric creat de activitatea cotransportul $Na^+/K^+/2Cl^-$ (**diureticele de ansă** îl inhibă și scad reabsorbția Mg^{2+})
 - în TCD (10%): prin mecanism activ stimulat de PTH

▪ **Rolurile Mg^{2+} în organism:**

- *Cofactor al enzimelor intracelulare implicate în generarea de ATP* – Mg^{2+} este necesar pentru activarea glicolizei
- *Scăderea conductanței canalelor membranare de Ca^{2+}* (din placa motorie, miocard) și respectiv, a *canalelor de K^+* (miocard, celule tubulare renale) – Mg^{2+} este blocantul natural al canalelor de Ca^{2+} și K^+
- *Blocarea receptorilor NMDA cerebrali* – Mg^{2+} are efect anticonvulsivant (este utilizat în tratamentul toxemiei gravidice sau a preeclampsiei la gravide) și neuroprotector (este utilizat în tratamentul sindromului convulsiv la copii)
- *Reglarea secreției de PTH și a „sensibilității” osului la acțiunea PTH* – deficitul de Mg^{2+} este responsabil de hipoPTH funcțional

HIPOMAGNEZIEMIA

DEFINIȚIE: scăderea magneziemiei < 1,8 mg/dL

ETIOLOGIE:

1. Scăderea APORTULUI EXOGEN și ABSORBȚIEI DIGESTIVE:

- malnutriție, alcoolism cronic
- diaree, abuz de laxative
- aport excesiv de Ca (competiție Ca-Mg la nivelul unor transportori comuni în cadrul procesului de absorbție)

2. Creșterea EXCREȚIEI RENALE a Mg²⁺:

- hipoPTH
- diuretice de ansă
- cetoacidoza diabetică
- medicamente nefrotoxice: antibiotice, imunosupresoare

3. Migrarea INTRACELULARĂ a Mg²⁺:

- **Hiperalimentația parenterală cu glucoză, administrarea i.v. rapidă de insulină** → utilizarea Mg²⁺ pentru metabolizarea glucozei
- **Alcaloza:** crește schimbul H⁺/Mg²⁺, similar schimbului H⁺/K⁺ (H⁺ părăsește celula, K⁺ și Mg²⁺ pătrund în celulă)

MANIFESTĂRILE CLINICE:

Apar când hipomagneziemia este **severă** și sunt determinate de hipocalcemia și hipopotasemia asociate.

- **Hipocalcemia** – apare prin:
 - scăderea eliberării de PTH și hipoPTH funcțional (hipoMg reduce efectului PTH asupra osului)
 - migrarea intracelulară a Ca²⁺ la schimb cu Mg²⁺
- **Hipopotasemia** – hipomagneziemia reduce capacitatea rinichiului de conservare a K⁺ (crește conductanța pentru K⁺ a celulelor tubulare renale)

De reținut!

Hipocalcemia și hipopotasemia răspund la tratament numai DUPĂ CORECTAREA hipomagneziemiei.

1. Manifestări NEUROMUSCULARE:

- hipomagneziemia reduce blocajul canalelor de Ca²⁺ presinaptice și crește eliberarea de acetilcolină la nivelul plăcii motorii cu risc de hiperexcitabilitate neuro-musculară (tetanie)

2. Manifestări CARDIOVASCULARE:

- hipomagneziemia reduce blocajul canalelor de Ca²⁺ miocardice/vasculare – **creșterea Ca²⁺ intracelular** este responsabil de apariția aritmiilor ventriculare și a toxicității digitalice

- hipomagneziemia reduce blocajul canalelor de K^+ miocardice – **scăderea K^+ intracelular** este responsabil de apariția aritmiilor ventriculare și a toxicității digitale

3. Manifestări OSOASE:

- factor de risc pentru **osteoporoză/osteomalacie** la pacienții cu: *alcoolism cronic, diabet zaharat și sindrom de malabsorbție*

HIPERMAGNEZIEMIA

DEFINIȚIE: creșterea magneziemiei $> 3 \text{ mg/dL}$

- este **rară**, datorită abilității rinichiului de a excreta Mg^{2+} în exces
- riscul este mai mare la **vârstnici**, datorită *reducerii funcției renale și abuzului de antiacide, suplimente minerale sau laxative*

ETIOLOGIE:

1. Aport EXCESIV de Mg^{2+} :

- antiacide, suplimente minerale, laxative
- tratamentul toxemiei gravidice (preeclampsie) cu sulfat de magneziu i.v. (acțiune spasmolitică pe uterul gravid, anticonvulsivantă și sedativă)

2. Reducerea EXCREȚIEI RENALE de Mg^{2+} :

- Stadiul terminal al BCR (de insuficiența renală)

3. Migrarea EXTRACELULARĂ a Mg^{2+} :

- distrugerii tisulare în *arsuri, traumatisme* – se asociază cu **hiperpotasemie și hiperfosfatemie**

MANIFESTĂRILE CLINICE: apar când hipermagneziemia este SEVERĂ

1. Manifestări NEUROMUSCULARE:

- creșterea blocajului canalelor de Ca^{2+} presinaptice determină scăderea eliberării de ACh de la nivelul plăcii motorii → **hipoexcitabilitate neuro-musculară** (hiporeflexie, slăbiciune musculară, paralizie musculară, afectarea musculaturii respiratori)

2. Manifestări CARDIOVASCULARE:

- creșterea blocajului canalelor de Ca^{2+} miocardice/vasculare determină **scăderea Ca^{2+} intracelular** riscul apariției de aritmii ventriculare (interval QT alungit) și stop cardiac (la valori $> 15 \text{ mEq/L}$)

13. FIZIOPATOLOGIA ȘOCULUI

DEFINIȚIE: Șocul reprezintă o condiție patologică cu risc vital caracterizată prin **scăderea severă și generalizată a perfuziei tisulare** responsabilă de:

- hipoxie și tulburări metabolice celulare
- reacție inflamatorie sistemică în evoluție

CLASIFICARE etiopatogenică:

În funcție de **cauza responsabilă de scăderea perfuziei tisulare**, se descriu 3 tipuri principale de șoc (în evoluția șocului acestea pot coexista):

- Șocul *CARDIOGEN* – scăderea primară a DEBITULUI CARDIAC (DC)
- Șocul *HIPOVOLEMIC* – scăderea primară a VOLUMULUI CIRCULANT EFECTIV
- Șocul *DISTRIBUTIV (VASOGEN)* – scăderea primară a REZISTENȚEI VASCULARE PERIFERICE (RVP)

STADIALIZAREA ȘOCULUI:

Indiferent de etiologie, șocul evoluează în **3 stadii**:

I. Șocul COMPENSAT sau PRECOCE:

- **Cauză:** prezența factorului etiologic responsabil de reducerea perfuziei tisulare
- **Caracteristici:**
 - intervenția eficientă a mecanismelor compensatorii
 - **menținerea TA și a perfuziei tisulare**
- **Clinic:** simptomatologie nespecifică (datorată intervenției mecanismelor compensatorii): tahicardie, respirație rapidă și superficială, senzația de sete, agitație, confuzie, anxietate, midriază, oligurie, tegumente reci, umede (! excepție, șocul septic)

Mecanismele compensatorii care intervin pentru menținerea perfuziei tisulare în șocul circulator sunt:

- mecanisme **nervoase** – **activarea simpato-adrenergică** care are drept scop **refacerea TA**
- mecanisme **hormonale** – activarea sistemului RAA și creșterea ADH ce au drept scop **refacerea VOLEMIEI**

La acestea din urmă se adaugă și **refacerea volemiei pe seama redistribuirii LICHIDULUI EXTRACELULAR** deoarece pe fondul scăderii perfuziei tisulare scade presiunea hidrostatică (Ph) în capilarele sistemice → scade presiunea de filtrare la capătul arteriolar al capilarelor și crește presiunea de reabsorbție la capătul venular al acestora.

II. Șocul DECOMPENSAT sau PROGRESIV:

- **Cauze:** persistența factorului etiologic, ineficiența terapiei sau a mecanismelor compensatorii
- **Caracteristici:**
 - depășirea mecanismelor compensatorii
 - **hipotensiune arterială cu hipoperfuzie tisulară:**
 - ✓ reducerea perfuziei **renale**, cu agravarea oliguriei → risc de leziune renală acută (LRA) cunoscută sub denumirea de *rinichi de șoc*

- ✓ reducerea perfuziei **cerebrale** → alterarea statusului mental
- ✓ reducerea perfuziei **coronariene** → semne de ischemie miocardică
- **acidoză metabolică lactică**
- **Clinic:** agravarea tahicardiei și tahipneei, reducerea presiunii pulsului (diferența TAS-TAD, normal 40 mmHg, în șoc scade sub 25% din TAS), tegumente cianotice și tulburări senzoriale, stare de obnubilare, prostrație, comă

III. Șocul IREVERSIBIL sau REFRACTAR:

- **Cauze:** progresiunea șocului (șoc depășit)
- **Caracteristici:**
 - **hipoxie tisulară difuză** cu **insuficiența microcirculației**
 - prezența unor **mecanisme feed-back pozitiv de agravare/perpetuare a stării de șoc:**
 1. Lipsa de răspuns a sistemului vascular la catecolamine (vasoconstricția este înlocuită cu vasodilatație) → **tulburări HEMODINAMICE** cu **COLAPS circulator** → agravarea hipoperfuziei tisulare
 2. Lezarea endoteliului vascular + eliberarea mediatorilor proinflamatori → **REAȚIE INFLAMATORIE SISTEMICĂ**
 3. Alterarea echilibrului fluido-coagulant → **COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)**
 4. Instalarea **tulburărilor METABOLICE CELULARE** responsabile de leziuni tisulare **ireversibile** cu insuficiența mai multor organe → **sindromul disfuncției multiorgan (SDMO)**
 - evoluție spre deces, în ciuda măsurilor terapeutice
- **Clinic:** hipotensiune marcată, bradicardie, reducerea frecvenței respiratorii cu scăderea volumului curent, tegumente cianotice, reci, diaforeză marcată, risc de tahiaritmii severe, alterarea statusului mental și comă

INSUFICIENȚA MICROCIRCULAȚIEI ÎN ȘOC:

- **Patogeneză:**
 - a) În primul stadiu al șocului, stimularea intensă simpato-adrenergică produce un **spasm generalizat la nivelul microcirculației (arteriole, sfinctere pre- și postcapilare, venule)** care pe termen scurt are efect compensator (menține perfuzia tisulară) dar pe termen lung conduce la ischemie și hipoxie celulară, activarea glicolizei anaerobe și **acidoză lactică** consecutivă.
 - b) În cea de-al doilea stadiu al șocului, **acidoza determină relaxarea sfincterelor precapilare** (care sunt mai sensibile la acidoză) dar cele **postcapilare/venulare** (mai rezistente la acidoză), rămân **contractate** → sângele pătrunde la nivelul microcirculației și se acumulează în capilare → insuficiența microcirculației.
- **Staza la nivelul microcirculației determină:**
 - **lezarea endoteliului vascular**
 - **hiperpermeabilizarea capilarelor** → formarea unui exudat în interstițiu, având drept consecințe:

- ✓ reducerea volumului circulant, a întoarcerii venoase, a DC și TA
- ✓ agravarea șocului

▪ **Consecințe:**

Insuficiența microcirculației conduce la inițierea unor **bucle de feed-back pozitiv** care sunt responsabile de **autoîntreținerea șocului** cu: agravarea hipoperfuziei, instalarea tulburărilor metabolice celulare și progresiunea spre stadiul ireversibil (refractor).

1. Scăderea progresivă a VOLUMULUI CIRCULANT

- **Cauza:** agravarea hipoperfuziei tisulare și hiperpermeabilizarea capilară
- **Efecte:**
 - agravarea hipoxiei celulare → scăderea sintezei de ATP → alterarea funcției ATP-azelor și moarte celulară
 - agravarea disfuncției endoteliale → extravazare accentuată a lichidelor → agravarea hipovolemiei → scăderea întoarcerii venoase și a presarcinii → scăderea DC

2. Activarea COAGULĂRII și a FIBRINOLIZEI

- **Cauza:** lezarea endoteliului vascular și/sau leziunile tisulare
- **Efecte:**
 - activarea aderenței și agregării plachetare cu formarea trombilor albi trombocitari → **consumul trombocitelor** → **trombocitopenie**
 - evidențierea structurilor subendoteliale cu activarea coagulării pe cale **intrinsecă**
 - eliberarea factorilor tisulari cu activarea coagulării pe cale **extrinsecă** ⇒ **formarea necontrolată de trombină** în torentul circulator cu:
 - ✓ **generarea rețelei de fibrină**
 - ✓ **consumul factorilor coagulării și hipofibrinogenemie**
 - **activarea secundară a fibrinolizei** cu generarea produșilor de degradare ai fibrinei (PDF, D dimerii)
 - riscul instalării **coagulării intravasculare diseminate** (coagulopatie de consum)

3. Ischemia MUCOASEI INTESTINALE

- **Cauza:** hipoperfuzia la nivelul tubului digestiv
- **Efecte:**
 - sechestrarea lichidelor în lumenul intestinal
 - creșterea permeabilității mucoasei intestinale cu:
 - ✓ translocarea bacteriilor cu absorbția toxinelor acestora
 - ✓ invadarea organismului de către toxinele bacteriene → declanșarea REACȚIEI INFLAMATORII SISTEMICE cu eliberarea/activarea mediatorilor celulari și plasmatici

4. Eliberarea ENZIMELOR LIZOZOMALE

- **Cauza:** activarea fagocitelor sub acțiunea toxinelor bacteriene - în șocul septic
- **Efecte:**
 - autodigestia celulară

- activarea transformării *kininogen* (precursor inactiv) → *bradikinină* (*kinină vasoactivă*) ce determină perpetuarea: vasodilatației, hiperpermeabilizării capilare, activării coagulării

5. Declanșarea REACȚIEI INFLAMATORII SISTEMICE

▪ Cauze:

- Disfuncția endotelială
- Eliberarea citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1 etc.)
- Generarea excesivă a oxidului nitric (NO)
- Stresul oxidativ și nitrozativ (anionul superoxid formează cu NO anionul peroxinitrit cu toxicitate crescută)

▪ Efecte:

- Risc de instalare a sindromului disfuncției MULTIPLE de organ (SDMO)

TULBURĂRI METABOLICE CELULARE ÎN ȘOC:

Insuficiența microcirculației, odată instalată, este responsabilă de alterarea severă a utilizării oxigenului la nivel periferic și instalarea tulburărilor metabolice celulare. Tabloul general este al unei stări cu **catabolism crescut** ce contribuie la autoîntreținerea șocului.

1. Scăderea ofertei și utilizării OXIGENULUI

Hipoxemia și hipoxia tisulară sunt responsabile de devierea către **metabolismul anaerob** → **glicoliza anaerobă** devine principala sursă energetică cu **2 efecte**:

- Deficit energetic celular:** scăderea producției de ATP responsabilă de scăderea activității ATP-azelor membranare, ex., a pompei Na^+/K^+ → alterarea gradientilor ionici:
 - intrarea Na^+ (+ H_2O) în celule → edem celular și citoliză osmotică a celulei afectate
 - ieșirea K^+ → depolarizarea parțială a celulelor miocardice/neuronilor cu scăderea potențialului de repaus
- Acidoză lactică progresivă:**
 - *intracelulară* → cu scăderea activității / inhibiția sistemelor enzimatic
 - *extracelulară* → cu acidoză metabolică (scăderea primară a bicarbonatului plasmatic) și scăderea afinității Hb pentru O_2 în vederea cedării tisulare a acestuia (devierea la dreapta a curbei de disociație a oxiHb)

2. Metabolismul GLUCIDIC:

- Reducerea **aportului de glucoză** la nivel tisular în cazul scăderii severe a perfuziei tisulare → deficit de substrat energetic
- În șocul septic inițial apare **hiperglicemie** determinată de:
 - scăderea utilizării glucozei de către celule datorită insulinorezistenței secundare bacteriemiei și endotoxinelor bacteriene
 - creșterea producției de glucoză prin glicogenoliză și neoglucogeneză datorită creșterii hormonilor de contrareglare
- Activarea **glicolizei anaerobe** cu hiperproducție de lactat și **acidoză metabolică**:
 - **compensată** RESPIRATOR prin hiperventilație → scăderea secundară a PaCO_2
 - **corectată** RENAL → prin creșterea reabsorbției / generării de bicarbonat

- **decompensată**, în cazul evoluției nefavorabile a șocului, fiind agravată de:
 - ✓ scăderea metabolismului hepatic al lactatului – pe fondul *ficatului de șoc*
 - ✓ scăderea eliminării renale a lactatului – pe fondul *rinichiului de șoc*

3. Metabolismul LIPIDIC:

- Activarea lipolizei la nivelul țesutului adipos cu hidroliza trigliceridelor sub efectul catecolaminelor → eliberarea acizilor grași în circulație

4. Metabolismul PROTEIC:

- Activarea **catabolismului** proteic sub efectul cortizolului → eliberarea de alanină și glutamină (aminoacizi glucoformatori) → activarea neoglucogenezei
- În **șocul septic** are loc **degradarea preferențială a:**
 - *albuminelor serice*, ce va determina hipoalbuminemie cu scăderea presiunii oncotice plasmatice și reabsorbției lichidiene la capătul venos al capilarelor → buclă feed-back pozitiv de agravare a hipovolemiei
 - *imunoglobuline*, ce va determina scăderea capacității de apărare specifică → risc infecțios crescut și vindecarea întârziată a plăgilor
 - *proteinelor musculare*, ce va determina topirea maselor musculare → astenie extremă

MECANISMELE MORȚII CELULARE ÎN ȘOC:

1. DISFUNCȚIA MITOCONDRIALĂ

- **Cauza:** inhibiția transferului de electroni la nivelul lanțului respirator mitocondrial pe fondul deficitului de oxigen (acceptorul final al electronilor)
- **Efecte:**
 - scăderea nivelului energetic celular (de ATP)
 - blocarea transportului ionic transmembranar
 - imposibilitatea menținerii integrității structurii membranelor celulare

2. Leziuni membranare produse de ACTIVAREA COMPLEMENTULUI

- **Cauza:** activarea complementului pe cale clasică (reacțiile Ag-Ac în șocul anafilactic) sau alternativă (toxinele bacteriene în șocul septic)
- **Efecte:** liza membranelor celulare via complexul de atac membranar

3. Eliberarea ENZIMELOR LIZOZOMALE responsabile de autodigestia celulară

FORMELE ETIOPATOGENICE de ȘOC:

I. Șocul CARADIOGEN

DEFINIȚIE: scăderea perfuziei tisulare determinată de **scăderea primară a DC** prin:

- scăderea funcției contractile a miocardului în șocul NON-MECANIC
- deficit de umplere ventriculară / al funcției de pompă în șocul MECANIC

De reținut !

Pentru evaluarea șocului cardiogen este utilizat indexul cardiac (IC), unde $IC = DC/SCT$, iar SCT reprezintă suprafața corporală totală. Valorile normale ale $IC = 2,5-4 \text{ L/min/m}^2$; în șocul cardiogen, IC scade $< 2,2 \text{ L/min/m}^2$.

ETIOLOGIE:**1. Șocul cardiogen NON-MECANIC** apare în:

- **Infarctul miocardic întins (necroza > 40% din miocardul VS) – principala cauză**
- Tahiaritmiile ventriculare maligne (tahicardia și fibrilația ventriculară)
- Cardiomiopatiile dilatativă și hipertrofică în stadiile finale
- Intervențiile prelungite pe cord
- Stările septicе grave cu eliberare de citokine (TNF- α , IL-1, IL-6) de către celulele inflamatorii, NO de către celulele endoteliale, a unui peptid de la nivelul pancreasul ischemiat denumit MDF (Myocardial Depressant Factor) - ce deprimă secundar funcția miocardului

2. Șocul cardiogen de CAUZĂ MECANICĂ se mai numește și **ȘOC OBSTRUCTIV** și apare în:

- Embolia pulmonară masivă sau HT pulmonară severă → risc de IC dreaptă acută
- Tamponada cardiacă
- Pericardita constrictivă
- Cardiomiopatia restrictivă
- Pneumotoraxul sub tensiune (cu supapă)

! Observații:

Embolia pulmonară masivă și HT pulmonară severă conduc la **șoc OBSTRUCTIV vascular pulmonar** caracterizat prin scăderea debitului ventriculului drept datorită unei „bariere” la trecerea fluxului sanguin în circulația pulmonară.

Celelalte cauze de șoc obstructiv mecanic se prezintă clinic ca un șoc hipovolemic cauzat de o presarcină scăzută prin întoarcere venoasă redusă spre atriul drept sau printr-o umplere ventriculară dreaptă insuficientă.

II. Șocul HIPOVOLEMIC

DEFINIȚIE: scăderea perfuziei tisulare determinată de **scăderea primară a volumului circulant efectiv** (cu > 15%).

ETIOLOGIE:

Șocul hipovolemic este determinat de:

- **Pierderi de sânge - șoc HEMORAGIC**, prin hemoragii acute, externe sau interne, în:
 - contuzii sau traumatisme penetrante, politraumatisme
 - afecțiuni vasculare: ruptura unui anevrism de aortă
 - afecțiuni gastro-intestinale: hemoragie digestivă superioară sau inferioară
 - afecțiuni obstetricale: sarcină extrauterină ruptă
 - hemoragie intra- și postoperatorie
 - hemoragie postpartum: uterină sau vaginală
- **Pierderi de lichid extracelular - șoc NON-HEMORAGIC:**
 - pe cale gastrointestinală: diaree, vărsături
 - pe cale renală: poliuria din diabetul zaharat, diabetul insipid
 - pe cale cutanată: plasmoragia din arsurile severe (grd. III, IV)

- sechestrare de lichide în cavitățile organismului sau cu formarea celui de-al 3-lea spațiu: ocluzie intestinală, peritonită, pancreatită acută (hematom retroperitoneal)

În funcție de severitate, șocul hemoragic cuprinde 4 stadii conform clasificării ATLS (Tab. 24).

Tabelul 24. Clasificarea ATLS (Advanced Trauma Life Support) a ȘOCULUI HEMORAGIC.

| criterii | CLASA I (Stadiul compensat) | CLASA II (Stadiul compensat) | CLASA III (Stadiul progresiv) | CLASA IV (Stadiul refractar) |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Pierderile sanguine | < 15% (≤ 750 ml) | 15 - 30% (750 – 1500 ml) | 30 - 40% (1500-2000 ml) | > 40% > 2000 ml |
| FC | < 100 /min | > 100/min | > 120/min | > 140/mim |
| TA sistolică | Normală | Normală | < 100 | < 70 |
| Reumplere capilară (s) | < 2 | 2-3 | 3-4 | > 5 |
| Frecvența respiratorie | 14 - 20 /min | 20 - 30/min | 30 - 40/min | > 40/min |
| Debitul urinar | > 30 ml/h | 20-30 ml/h | 5-10 ml/h | Neglijabil |
| Statusul mental | Anxietate ușoară | Anxietate moderată | Alterat (confuzie, agitație) | Alterat (confuzie, letargie) |
| Tegumente | Palide | Reci, umede | Diaforeză | Diaforeză, tegumente marmorate |

Observație!

În practică unii pacienți cu șoc hemoragic prezintă *bradicardie* (răspuns simpatic redus la bătrâni, cu comorbidități, tratați cu beta-blocante).

III. Șocul DISTRIBUTIV (VASOGEN)

DEFINIȚIE: scăderea severă a perfuziei tisulare determinată de **scăderea primară a RVP** – de unde și denumirea de **șoc normovolemic, hipovolemia relativă**.

ETIOLOGIE:

1. **Șocul septic** – cea mai frecventă formă de șoc distributiv
2. **Șocul neurogen**
3. **Șocul anafilactic**

1. Șocul SEPTIC

DEFINIȚII:

- **SEPSISUL**: răspunsul imun anormal al gazdei la infecție care determină **disfuncție de organ** cu risc vital
- **ȘOCUL SEPTIC**: subgrupă a sepsisului în care răspunsul imun anormal al gazdei la infecție determină **disfuncție MULTIPLĂ de organ** cu risc vital

Caracteristicile șocului septic:

- scăderea perfuziei tisulare determinată de **scăderea primară a RVP** ca urmare a unei **REAȚII INFLAMATORII SISTEMICE**
- prezența **tulburărilor HEMODINAMICE** obiectivată prin **hipotensiune arterială persistentă** definită prin scăderea presiunii arteriale medii (PAM) ≤ 65 mmHg în ciuda resuscitării volemice adecvate și necesitatea suportului vasopresor
- prezența tulburărilor **METABOLICE CELULARE** obiectivată prin creșterea lactatului seric > 2 mmol/L
- prezența la pacienții cu infecție cunoscută a 3 variabile (identificabile rapid la patul bolnavului): frecvența respiratorie ≥ 22 respirații/minut, status mental alterat, TAS ≤ 100 mmHg
- sindromul **disfuncției MULTIPLE de organ** (SDMO, "Multiorgan Dysfunction Syndrome", MODS, En) este principala cauză de deces

Observație!

Reacția inflamatorie sistemică a înlocuit termenul de „sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS)” a care a fost definit prin **prezența a două sau mai multe** dintre următoarele:

- Temperatura $> 38,5^{\circ}\text{C}$ sau $< 36^{\circ}\text{C}$
- FC > 90 b/min
- Frecvența respiratorie > 20 resp/min sau $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- Nr. leucocite $> 12.000/\text{mm}^3$ sau $< 4.000/\text{mm}^3$ sau $> 10\%$ forme imature ("band forms")

Acești parametri au fost utilizați în definirea sepsisului în prezența unei infecții suspectate sau documentate dar actual s-a renunțat la utilizarea lor, fiind folosite variabilele menționate mai sus.

ETIOLOGIE:

A. Factorii determinanți:

1. Cauze infecțioase:

- Infecții bacteriene cu germeni:
 - **Gram (-)**: E. Coli, Pseudomonas → care eliberează **endotoxine** (lipopolizaharidul membranelor)
 - **Gram (+)**: Stafilococ aureus, Streptococ → care eliberează **exotoxine** (acidul lipoteicoic)
- Infecții virale, fungice, cu protozoare, rickettsii

2. Cauze non-infecțioase:

- politraumatisme
- arsuri
- pancreatită acută
- reacții medicamentoase
- reacții hemolitice posttransfuzionale

B. Factorii favorizanți:

- **vârstele extreme:** nou-născuții și vârstnicii > 65 ani
- **pacienții cu sepsis în antecedente**
- **pacienții cu patologie cronică pre-existentă:** DZ, insuficiență renală cronică
- **pacienții cu afecțiuni medicale de determină imunosupresie:** SIDA, ciroză, boli autoimune, asplenism
- **pacienții imunodeprimați iatrogen prin terapii imunosupresoare,** inclusiv corticoterapie sistemică
- **pacienții cu dispozitive medicale permanente ce permit o cale de acces a germenilor:** cateterism venos, sondele urinare, intubația traheală
- **gravidele**
- **dependenții de alcool sau droguri i.v.**

PATOGENEZĂ:

Șocul septic de cauză infecțioasă are ca și punct de plecare un focar de infecție localizat (pulmonar, urinar, digestiv) de unde bacteriile pot:

- i) *prolifera local* și elibera în sânge **endo- sau exotoxine** sau
- ii) *pătrunde în torrentul circulator*, determinând **bacteriemie** (documentată prin pozitivarea hemoculturilor).

Pattern-urile moleculare asociate patogenilor (PAMPs, "Pathogen-Associated Molecular Patterns") includ componente ale agenților infecțioși (bacterieni, virali, fungici) care sunt recunoscute de către receptori specifici aflați: i) pe suprafața (ex., receptori Toll-like) și în citosolul (ex., receptori NOD-like unde NOD - Nucleotide-binding Oligomerization Domain, En) celulelor apărării native (macrofage/celule dendritice, microfage, limfocite natural killer). Efectele constau în creșterea expresiei genelor responsabile de sinteza citokinelor proinflamatorii, (TNF-alfa, IL-1, IL-6 etc.) care determină:

- i) creșterea apărării imune înnăscute prin activarea fagocitozei și formarea de *capcane neutrofilice extracelulare* (NETs, "Neutrophil Extracellular Traps") în vederea limitării propagării infecției (inclusiv fragmente de ADN, proteine, enzime antibacteriene și bacterii); NETs au fost prezente în număr crescut la nivelul circulației pulmonare la autopsia pacienților decedați cu COVID-19;
- ii) eliberarea de microparticule ce conțin lipide și proteine pro-oxidante și procoagulante și a factorilor tisulari care determină apariția *fenomenului de „imnotromboză”*, prin care agenții microbieni sunt prinși în microtrombi favorizând perpetuarea atragerii și activării leucocitelor, autoîntreținerea hiperinflamației sistemice și în final, instalarea insuficienței microcirculației, a CID și a SDMO.

Eliberarea masivă în circulație a mediatorilor celulari (primari și secundari) și a celor plasmatici (sistemul complementului, kininele, factorii coagulării) este evenimentul central în instalarea șocului septic la care se adaugă reacția de fază acută prin stimularea sintezei hepatice a proteinelor de fază acută sub acțiunea IL-6.

Un rol esențial în patogeniza *vasodilatației* marcate cu *hipotensiune severă* a fost atribuit:

- citokinelor proinflamatorii **TNF- α** și **IL-1** cu un efect toxic direct la nivel endotelial

- **oxidului nitric (NO)** care, eliberat excesiv, determină leziuni celulare mediate de formarea radicalilor liberi de oxigen și azot (anionul peroxinitrit)

În cantități mari, **atât citokinele cât și NO exercită un efect de deprimare a contractilității miocardice** (care este însă reversibilă), **favorizând instalarea șocului ireversibil.**

2. Șocul NEUROGEN

DEFINIȚIE: scăderea perfuziei tisulare determinată de **scăderea primară a RVP** ca urmare a **alterării controlului vegetativ asupra tonusului vascular.**

ETIOLOGIE:

- **Inhibiția stimulării simpatice** din: traumatismele măduvei spinării
- **Creșterea stimulării parasimpatice** din: traumatisme cranio-cerebrale cu lezarea centrului vasomotor bulbar, supradozajul în anestezie, intoxicații cu barbiturice

Clinic, pe fondul alterării controlului tonusului vegetativ, în stadiul de șoc decompensat hipotensiunea se poate însoți de **semne ale activității parasimpatice excesive:** bradicardie, vasodilatație cu tegumente *calde, hiperemice* (spre deosebire de tahicardia și tegumentele reci caracteristice formelor de șoc descrise anterior).

3. Șocul ANAFILACTIC

DEFINIȚIE: scăderea perfuziei tisulare determinată de **scăderea primară a RVP** ca urmare a **eliberării masive în torentul circulator a mediatorilor reacției inflamatorii.**

ETIOLOGIE:

- este cea mai severă formă de reacție anafilactică (reacție de hipersensibilitate de tip I), cu risc vital (este o urgență medicală)
- apare în condițiile expunerii unui pacient sensibilizat la alergeni de tipul: *veninuri de insecte, medicamente (ex, penicilina), alimente (fructe de mare, arahide)*

Riscul vital este asociat **obstrucției căilor respiratorii superioare, cu bronhospasm, stridor și risc de asfixie prin edem glotic.** Clinic, se mai asociază: **hipotensiune severă** (prin vasodilatația severă și extravazarea lichidiană secundară hiperpermeabilizării vasculare), **urticarie generalizată cu prurit, anxietate, vertij, grețuri, vărsături și crampe abdominale.**

COMPLICAȚIILE ȘOCULUI:

Principalele complicații ale șocului sunt reprezentate de:

1. **Plămânul de șoc – sindromul de detresă respiratorie acută** (EPA non-cardiogen)
2. **Rinichiul de șoc – leziune renală acută**
3. **Ulcerul de stress**
4. **Sindromul disfuncției multiple de organ**

SINDROMUL DISFUNCȚIEI MULTIPLE DE ORGAN (SDMO)

DEFINIȚIE: **disfuncția progresivă a ≥ 2 organe** (plămân, rinichi, ficat, cord, creier) cu evoluție spre insuficiență acută de organ.

ETIOLOGIE:

- **șocul septic - principala cauză, inclusive cel asociat COVID-19**
- traumatisme severe asociate cu hipotensiune prelungită
- intervenții chirurgicale majore
- arsuri întinse
- pancreatită acută

Factori favorizanți:

- vârsta > 65 de ani, alcoolismul cronic, malnutriția
- patologie severă pre-existentă: cancer, diabet zaharat, BRC avansat, disfuncție hepatică
- leziunile tisulare masive: hematoame, țesuturi necrozate, arsuri severe
- comă la internare sau resuscitare tardivă

SDMO este cea mai frecventă cauză de deces în secțiile de terapie intensivă, cu o rată a mortalității între 30 - 70% în funcție de numărul de organe afectate.

Observație!

În ultimii ani, unul dintre cele mai intens studiate mecanisme în sepsis/șocul septic este reprezentat de disfuncția mitocondrială acută. Astfel, la pacienții ventilați mecanic, este prezentă asocierea dintre scăderea funcției energetice și alterarea dinamicii mitocondriale (în sensul unei fragmentări crescute prin predominanța proceselor de fisiune față de cele de fuziune a mitocondriilor) la nivelul fibrelor musculare diafragmatice; în plus, prezența hiperglicemiei induce o „toxicitate” mitocondrială care a fost asociată cu creșterea mortalității acestor pacienți în secțiile de terapie intensivă.

Actual, refacerea/prezervarea funcției mitocondriale la pacienții critici reprezintă o nouă țintă terapeutică, intens studiată la nivel internațional - similar interesului descris pentru disfuncția mitocondrială în cazul patologiei cardiovasculare (în principal, insuficiența cardiacă și boala coronariană) și a celei metabolice (obezitate și diabet zaharat).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Ali J, Summer WR, Levitzky MG.** *Pulmonary Pathophysiology. A Clinical Approach*, 3rd Ed., McGraw Hill-Lange, 2010.
- Banasik JL, Copstead LE.** *Pathophysiology*, Elsevier, 7th Ed, 2021.
- Brown DA et al.** *Mitochondrial Function as Therapeutic Target in Heart Failure - Expert Consensus Statement.* Nat Rev Cardiol 2017;14(4):238-250.
- Borza, C., Muntean, D., Noveanu, L., Duicu, O., Sturza, A.** *Fiziopatologie. Manual de curs pentru asistentele medicale.* Ed. „Victor Babeș”, Timișoara, 2015.
- Cristescu A,** *Fiziopatologia sistemelor cardiovascular, respirator, hematologic, imunologic*, Ed. Fleming Timișoara, 2003.
- Cristescu A,** *Fiziopatologia sistemelor digestiv, renal, a apărării nespecifice și a metabolismelor*, Ed. Fleming Timișoara, 2004.
- Cursurile disciplinei de Fiziopatologie, Facultatea de Medicină** actualizate anual pe platforma de e-learning Moodle a UMFVBT.
- Feather A, Randall D, Waterhouse M.** *Kumar și Clark - Medicină clinică*, Leonard Azamfirei, Anca Dana Buzoianu, Dan Ionuț Gheonea – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 10-a, Ed. Hipocrate, București, 2021
- Ganti L., Lebowitz D., Rosario J., Vera A.** *Sinopsis de medicină*, Cristina Oana Mărginean, Cătălina Poiană – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 5-a, Ed. Hipocrate, București, 2021.
- GINA 2022 Guideline.** Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
- Ginghină C, Vinereanu D, Popescu B. (sub red.).** *Manual de cardiologie.* Ed. Medicală, București, 2020.
- GOLD Guideline 2022 Report.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf
- Hammer GD, McPhee SJ.** *Pathophysiology of Disease. An Introduction to Clinical Medicine.* McGraw Hill Medical, 8th Ed., 2019.
- Huether SE, McCance KL.** *Understanding Pathophysiology*, Elsevier, Mosby Saunders, 7th Ed., 2019.
- Konstantinides SV et al.** *2019 ESC Guidelines on the Diagnostic and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society.* Eur Heart J 2020; 41(4): 543-603.
- Lammers MM, Haagmans BL.** *SARS-CoV2 Pathogenesis.* Nat Rev Microb. 2022; 20: 270-284.

- Lawrence PF.** *Chirurgie generală și specialități chirurgicale*, Octavian Crețu, Viorel Jinga, Viorel Scripcariu – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 6-a, Ed. Hipocrate, București, 2021.
- Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt D, Solomon SD, Braunwald E.** *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Elsevier 12th Ed., 2021.
- Lilly LS et al.** *Pathophysiology of Heart Disease. A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 7th Ed., 2020.
- McDonagh T et al.** *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.
- Muntean D, Noveanu L, Duicu O, Sturza A.** *Fiziopatologia sistemelor respirator și cardiovascular – Ed. a II-a*, Ed. „Victor Babeș” Timișoara, 2016.
- Muntean D, Noveanu L, Duicu O, Sturza A, Dănilă M, Lascu A, Mariș M, Lelcu T, Lungu A, Avram V, Ionică M.** *Îndreptar practic de fiziopatologie clinică*, Ed. „Victor Babeș”, Timișoara, 2016.
- Schwemmlin J, Maack C, Bertero E.** *Mitochondria as Therapeutic Targets in Heart Failure.* Curr Heart Failure Rep 2022; 19: 27-37.