

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"
TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL X - CHIRURGIE GENERALĂ II**

MATEESCU TUDOR



TEZĂ DE DOCTORAT

**Perspective Patologice și Calitatea
Vieții în Patologia Colorectală.**

Coordonator științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. LAZAR FULGER

Timisoara

2023

CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE

LISTA DE ABREVIERI

LISTA DE FIGURI

RECUNOAȘTERI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1: ANATOMIA ȘI EMBRIOLOGIA TRACTULUI GASTROINTESTINAL INFERIOR

CAPITOLUL 2: DUPLICAREA CANALULUI ANAL

CAPITOLUL 3: FISTULE ANALE

CAPITOLUL 4: BOALA DIVERTICULARĂ

CAPITOLUL 5: TRAIUL CU BOLI DIGESTIVE CRONICE

PARTEA SPECIALĂ

I. STUDIUL 1: DUPLICAREA CANALULUI ANAL LA O FEMEIE ADULTĂ - RAPORT DE CAZ ȘI GHIDAJ PATOLOGIC

I.1 INTRODUCERE

I.2 RAPORT DE CAZ

I.3 DISCUȚII

I.4 CONCLUZII

II. STUDIU 2: CALITATEA VIETII LEGATĂ DE SĂNĂTATE ȘI TULBURĂRILE LEGATE DE STRES LA PACIENȚII CU BOALĂ DIVERTICULARĂ COMPLICATĂ SUB TRATAMENT CONSERVATOR

II.1 INTRODUCERE

II.1.1 CONTEXT

II.1.2. SCOPUL CERCETĂRII

II.2 MATERIALE ȘI METODE

II.2.1 PROIECTAREA STUDIULUI ȘI CONSIDERAȚII ETICE

II.2.2.2 CHESTIONARE ȘI VARIABILE

II.2.3 ANALIZA STATISTICĂ

II.3 REZULTATE

II.3.1 ANALIZĂ DE FOND

II.3.2 CARACTERISTICI ALE BOLII DIVERTICULARE

II.3.3. ANALIZA CHESTIONARELOR STANDARDIZATE

II.4 DISCUȚII

II.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

II.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI

II.5 CONCLUZII

III. STUDIUL 3: EXPLORAREA CALITĂȚII VIETII LEGATE DE SĂNĂTATE LA PACIENȚII CU FISTULE
ANALE: UN STUDIU CUPRINZĂTOR

III.1 INTRODUCERE

III.1.1 CONTEXT

III.1.2. SCOPUL CERCETĂRII

III.2 MATERIALE ȘI METODE

III.2.1 DESIGNUL STUDIULUI

III.2.2.2 INSTRUMENTE DE STUDIU

III.2.3 ANALIZA STATISTICĂ

III.3 REZULTATE

III.3.1 ANALIZA DE FOND

III.3.2 CARACTERISTICI ALE BOLII

III.3.3.3 ANALIZA CHESTIONARULUI

III.4 DISCUȚII

III.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

III.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI

III.5 CONCLUZII

IV. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE

BIBLIOGRAFIE:

ANEXA

I

STUDIUL 1: DUPLICAREA CANALULUI ANAL LA O FEMEIE ADULTĂ - PREZENTARE DE CAZ ȘI GHIDAJ PATOLOGIC.

CONTEXT

Duplicările canalului anal (ACD) sunt recunoscute ca fiind cele mai rare malformații ale tractului digestiv, fiind identificate și tratate cu precădere în copilărie. Se înțelege că aceste anomalii provin din variații de dezvoltare, fie ca urmare a duplicării cloacei dorsale în timpul unui stadiu embrionar timpuriu, fie din cauza recanalizării unui exces de membrană cloacală în ultima parte a vieții embrionare. Definiția precisă, așa cum a fost propusă de Hoda și colab., limitează ACD la o duplicare singulară a canalului anal. Această definiție exclude cazurile care implică duplicații suplimentare ale canalului posterior sau orice implicare genito-urinară, dar cuprinde unele cazuri cu disgeneză sacrală sau malformații congenitale ano-rectale. În ciuda rarității lor, aproximativ 90 de cazuri de ACD au fost documentate în literatura medicală până în prezent. Cu toate acestea, diagnosticul de ACD poate fi uneori dificil din cauza naturii sale asimptomatice sau pentru că simptomele sale seamănă adesea cu cele ale altor afecțiuni anorectale.

ACD prezintă o disparitate marcată între sexe, fiind de 9 ori mai frecventă la femeie decât la bărbați. În până la 36% din cazuri, ACD este asociată cu alte malformații, subliniind complexitatea și prezentarea variată a acestei afecțiuni. În ceea ce privește simptomatologia, prezentarea ACD variază semnificativ între pacienți. Aproximativ jumătate dintre persoanele diagnosticate cu ACD sunt asimptomatice în momentul diagnosticului, o treime prezintă simptome ușoare, iar aproximativ o cincime din cazuri prezintă complicații.

Pentru a ilustra variabilitatea prezentării ACD, discutăm cazul unei femei tinere care a fost diagnosticată cu această afecțiune la sfârșitul vârstei de 20 de ani. În mod remarcabil, ea nu experimentase niciun simptom semnificativ înainte de această vârstă, în afară de prezența unui orificiu anal secundar și a unei secreții minore de mucus. Acest caz exemplifică modul în care ACD poate rămâne nedetectată timp de ani de zile, fiind adesea descoperită întâmplător sau atunci când apar complicații. Diagnosticul tardiv în cazul acestui pacient evidențiază importanța evaluărilor clinice amănunțite și a conștientizării în rândul specialiștilor din domeniul sănătății cu privire la această afecțiune rară, asigurând un diagnostic și un management corect și la timp.

REZUMAT

O femeie în vârstă de 27 de ani s-a prezentat la clinica chirurgicală ambulatorie cu un al doilea orificiu anal situat posterior canalului anal normal. Trimisă de la un cabinet ginecologic, aceasta a raportat un ușor disconfort ocazional în zonă și secreția unui lichid asemănător cu o mucină, care a ameliorat disconfortul. Nu avea antecedente medicale semnificative și nici episoade anterioare de abcese. Examinarea a relevat o deschidere suplimentară în spatele canalului anal normal, fără durere la palpate sau alte constatări în timpul unui examen rectal digital. Explorarea instrumentală a determinat că tractul avea o lungime de aproximativ 4 cm, fără secreții intraluminale, iar anosopia nu a arătat nicio comunicare între cele două canale.

Pacientul a fost de acord să i se facă fotografii ale leziunii, care semăna cu un mini-anus. După consultarea unui grup de experți, s-a ridicat suspiciunea de duplicare a canalului anal (ACD) și s-a efectuat un RMN pentru o evaluare suplimentară. RMN-ul a confirmat un tract de 4 cm posterior canalului anal, fără structuri de interconectare. Printre diagnosticile diferențiale luate în considerare s-au numărat fistula perianală, chistul dermoid, teratomul presacral, meningocelul lombosacral și spina bifida, dar acestea au fost excluse de RMN.

Pacienta a fost supusă unei intervenții chirurgicale sub anestezie regională, poziționată în poziție jackknife. ACD a fost îndepărtat cu ajutorul electrocauterului, cu o atenție deosebită pentru a evita afectarea sfincterului anal. S-au găsit chisturi mici la capătul proximal al ACD, care a fost extirpat complet, iar pielea a fost închisă cu suturi absorbabile. Recuperarea

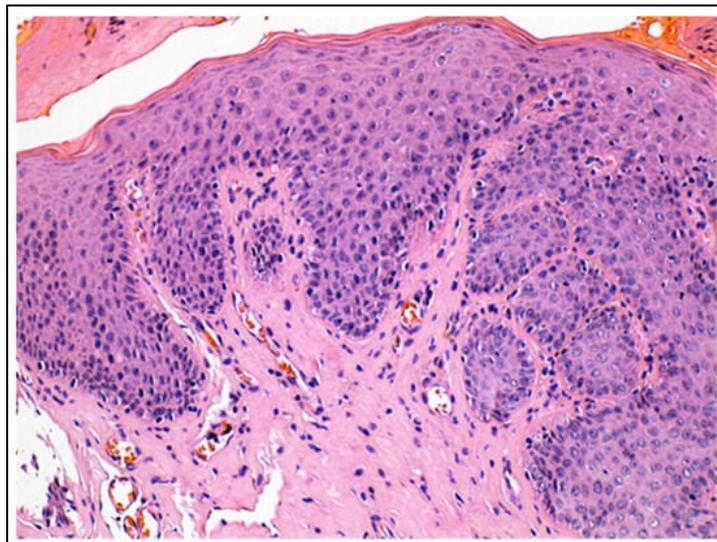
postoperatorie a pacientei a decurs fără probleme, iar aceasta a fost externată în a treia zi după operație.

Examinarea histologică a țesutului extirpat a evidențiat prezența epitelului scuamos stratificat și a epitelului din zona de tranziție care conține celule caliciforme izolate sau grupate. Acestea erau suprapuse peste fragmente de țesut conjunctiv și adipos, inclusiv fascicule de celule musculare netede, canale anale și glande anale cu mici focare de metaplazie scuamoasă. Constatările au confirmat diagnosticul de duplicare a canalului anal, susținând intervenția chirurgicală întreprinsă.

Figura 1 - Deschidere mediană suplimentară pe linia mediană posterioară anusului normal.



Figura 2 - Epiteliu scuamos stratificat hiperplastic.



CONCLUZII

ACD este o afecțiune foarte rară la adulți, care poate trece neobservată, dar o deschidere mediană posterioară anusului ar trebui să ridice întotdeauna suspiciunea unui canal anal secundar. Intervenția chirurgicală este singurul remediu pentru această afecțiune, cu rezultate bune după un antrenament preoperator adecvat pentru a descoperi alte malformații simultane. Diagnosticul definitiv trebuie să fie susținut de raportul de patologie,

confirmând prezența epitelului de tip scuamos și de tip zonă de tranziție, a fibrelor musculare netede și, uneori, a glandelor anale. Acest lucru ar putea explica secreția de mucus și lichid. Lipsa antecedentelor de abces perianal la un pacient tânăr ar trebui să determine acest diagnostic diferențial.

STUDIUL 2: CALITATEA VIEȚII ȘI STRESUL RESIMȚIT DE PACIENȚII CU BOALĂ DIVERTICULARĂ COMPLICATĂ SUB TRATAMENT CONSERVATOR.

CONTEXT

Boala diverticulară reprezintă un spectru de condiții clinice, de la diverticuloza asimptomatică la diverticulita simptomatică mai severă, definită prin prezența diverticulilor - proeminențe mici, asemănătoare unor punji - în colon. În ultimele decenii, prevalența acestei boli a fost în creștere, ceea ce face din ea o problemă de sănătate publică din ce în ce mai importantă. Este esențial să înțelegem epidemiologia și factorii de risc ai bolii diverticulare pentru a dezvolta strategii eficiente de prevenire și gestionare. Boala diverticulară poate fi clasificată în trei tipuri: diverticuloza asimptomatică, boala diverticulară simptomatică necomplicată (SUDD) și boala diverticulară complicată (diverticulită acută). În timp ce diverticuloza asimptomatică se caracterizează prin prezența diverticulilor fără simptome, SUDD implică dureri abdominale intermitente fără inflamație. Diverticulita acută, cea mai gravă formă, presupune inflamarea sau infectarea diverticulilor, putând duce la complicații precum abcese, perforații sau formarea de fistule. Această boală reprezintă o preocupare globală, cu rate de prevalență diferite în țările occidentale și asiatice.

Boala diverticulară afectează profund calitatea vieții (QoL) și bunăstarea psihologică a pacienților. SUDD, în ciuda faptului că este mai puțin severă decât boala diverticulară complicată, poate afecta considerabil calitatea vieții datorită simptomelor sale de durere și disconfort abdominal. În schimb, diverticulita acută, cu potențialul său de complicații severe, poate afecta drastic calitatea vieții pacienților. Pacienții cu diverticulită complicată tind să aibă scoruri mai mici ale QoL, timpi de recuperare mai lungi și rate mai mari de reinternare. Impactul psihologic al bolii diverticulare, inclusiv anxietatea și depresia, în special în rândul pacienților vârstnici cu forme complicate ale bolii, a fost recunoscut din ce în ce mai mult.

Studiul actual are ca scop evaluarea și compararea calității vieții legate de sănătate (HRQoL) atât la pacienții vârstnici, cât și la pacienții adulți mai tineri cu boală diverticulară complicată. Acest lucru va fi realizat cu ajutorul unor chestionare validate, cum ar fi Short Form-36 (SF-36) și Indexul calității vieții gastrointestinale (GIQLI). În plus, prevalența tulburărilor legate de stres, inclusiv a anxietății și depresiei, va fi evaluată cu ajutorul unor instrumente de screening precum Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) sau Perceived Stress Scale (PSS-10).

REZULTATE

La studiu au participat 75 de pacienți adulți cu boală diverticulară complicată, alături de 53 de pacienți vârstnici cu diverticulită acută și 52 de controale cu boală diverticulară simptomatică necomplicată, fiind analizate diverse variabile de fond. Printre acestea s-au numărat vârsta, sexul, zona de reședință, statutul de fumător, obezitatea, dieta, constipația cronică și scorul indicelui de comorbiditate Charlson (CCI). Vârsta medie pentru grupurile de adulți, vârstnici și de control a fost de 52,1, 69,6 și, respectiv, 63,7 ani. Studiul nu a constatat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește distribuția pe sexe, reședința urbană, statutul de fumător, prevalența obezității, aderența la dieta săracă în fibre, constipația cronică sau scorurile CCI mai mari de 3 între aceste grupuri.

De asemenea, au fost examinate caracteristicile bolii diverticulare în cohorta de studiu, concentrându-se pe mișcările intestinale, mișcările intestinelor moi și dure pe săptămână și zilele de durere pe săptămână. Nu au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește mișcările intestinale pe zi, zilele pe săptămână de mișcări intestinale libere sau dure. Cu toate acestea, zilele de durere pe săptămână au fost semnificativ mai mari atât la grupul de adulți, cât și la cel de vârstnici, în comparație cu grupul de control. Studiul a evaluat, de asemenea, opțiunile de tratament, inclusiv antibiotice intravenoase (IV) și orale, medicamente

antiinflamatorii, diete lichide, înmuierie a scaunelor și lichide intravenoase. Au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește utilizarea antibioticelor intravenoase, a antibioticelor orale și a medicamentelor antiinflamatorii în rândul grupurilor.

Studiul a mai analizat chestionare standardizate la diagnostic și la șase luni de urmărire. La diagnostic, grupul de adulți a avut scoruri fizice și mentale medii mai mici la chestionarul SF-36 în comparație cu grupurile de vârstnici și de control, cu diferențe semnificative din punct de vedere statistic. În mod similar, scorurile Indexului calității gastrointestinale a vieții (GIQLI) au fost cele mai scăzute în grupul de adulți. La șase luni de urmărire, atât scorurile fizice, cât și cele mentale din chestionarul SF-36 au prezentat îmbunătățiri în toate grupurile, dar diferențele au rămas semnificative din punct de vedere statistic. Scorurile GIQLI s-au îmbunătățit, de asemenea, pentru toate grupurile, cu diferențe semnificative observate între grupurile de adulți și vârstnici la diagnostic, dar nu și la monitorizarea la șase luni.

Analiza de comparație perechi a evidențiat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește scorurile fizice și mentale pentru grupul de adulți la șase luni de urmărire în comparație cu scorurile obținute la momentul diagnosticului. Grupul de vârstnici a prezentat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor fizice și a scorurilor totale, dar nu și a scorurilor mentale. Nu au existat schimbări semnificative în niciunul dintre scoruri pentru grupul de control. Analiza chestionarului Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a indicat scoruri de anxietate mai mari pentru adulți în comparație cu grupul de control la momentul diagnosticului, dar nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește scorurile de anxietate sau depresie între grupuri la monitorizarea la șase luni.

În cele din urmă, studiul a evaluat stresul perceput cu ajutorul unui chestionar standardizat. La momentul diagnosticului, adulții au avut scoruri medii mai mari pentru stresul perceput pozitiv în comparație cu vârstnicii și grupurile de control, cu diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Pacienții vârstnici au avut scoruri mai mari pentru stresul perceput negativ. La șase luni de urmărire, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește scorurile de stres perceput pozitiv sau negativ între grupuri. Cu toate acestea, au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește scorurile de stres perceput între grupurile de adulți și vârstnici la momentul diagnosticului pentru stresul perceput negativ și la monitorizarea la șase luni pentru stresul perceput pozitiv.

Figura 3 - Analiza chestionarului SF-36 la diagnostic.

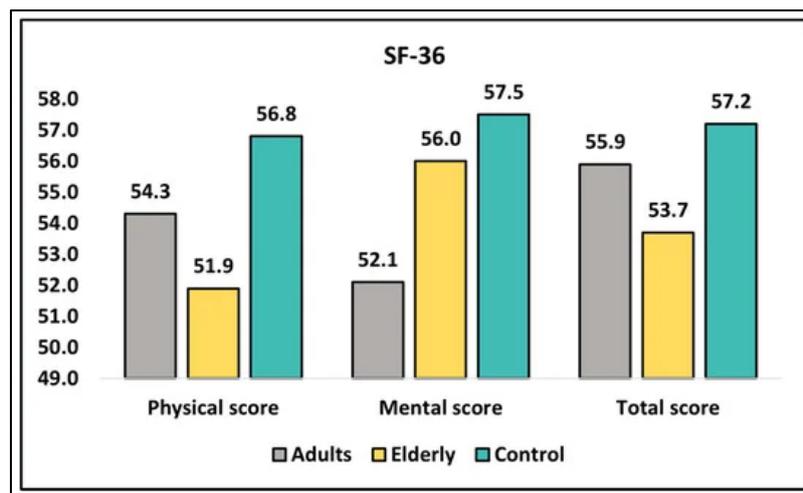
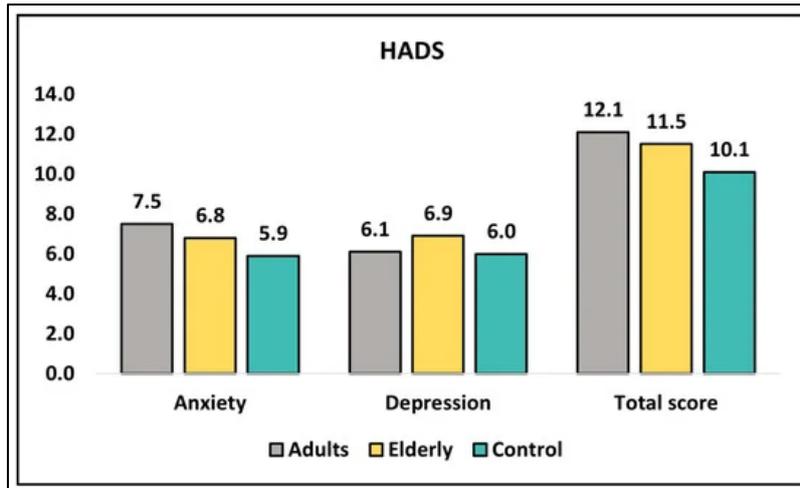


Figura 4 - Analiza chestionarului HADS la momentul diagnosticului.



CONCLUZII

În concluzie, studiul nostru a constatat că pacienții cu boală diverticulară complicată, indiferent de vârstă, au scoruri mai mici de HRQoL în timpul evenimentului acut în comparație cu pacienții cu boală diverticulară necomplicată, sugerând că complexitatea diverticulitei are un impact mai semnificativ asupra HRQoL decât vârsta. Prin urmare, medicii ar trebui să fie conștienți de potențialul impact negativ al bolii diverticulare complicate asupra calității vieții pacienților și să ofere sprijin și îngrijiri adecvate pentru a le îmbunătăți starea de bine. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua efectele pe termen lung ale bolii diverticulare complicate asupra HRQoL și pentru a explora potențialele strategii de optimizare a gestionării și tratamentului acestor pacienți.

STUDIUL 3: EXPLORAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU FISTULE ANALE.

CONTEXT

Fistulele anale, marcate de un tract inflamator anormal între piele și canalul anal, reprezintă o afecțiune dureroasă care poate afecta profund viața de zi cu zi a unei persoane. Această afecțiune este legată de diverse boli, cum ar fi infecțiile criptoglandulare, cancerul și bolile inflamatorii intestinale (IBD), ceea ce duce la un disconfort fizic semnificativ, suferință psihologică și perturbarea activităților de rutină. În consecință, calitatea vieții pacienților care suferă de fistule anale poate fi grav afectată.

Conceptul de calitate a vieții legate de sănătate (HRQOL) este o măsură vitală pentru înțelegerea impactului mai larg al bolilor cronice, care se extinde dincolo de sănătatea fizică pentru a cuprinde bunăstarea mentală, emoțională și socială. Fistulele anale, o afecțiune frecventă, nu au fost explorate pe scară largă în ceea ce privește impactul lor asupra HRQOL, lăsând o lacună în înțelegerea noastră privind modul în care această afecțiune afectează bunăstarea generală a pacienților. Pentru pacienții cu BII, cum ar fi boala Crohn și colita ulcerativă, fistulele anale pot apărea ca o complicație, adăugând la povara fizică și psihologică și afectând și mai mult HRQOL. Cu toate acestea, impactul specific al IBD asupra HRQOL a pacienților cu fistule anale rămâne neclar.

Cercetările privind fistulele anale s-au axat în principal pe rezultatele clinice și pe strategiile de management, punând mai puțin accentul pe impactul lor nuanțat asupra HRQOL, o măsură crucială centrată pe pacient. Având în vedere natura cronică a fistulelor anale și potențialul lor de recurență, obținerea unei înțelegeri cuprinzătoare a HRQOL în acest context este esențială. Studiul de față își propune să examineze HRQOL la pacienții cu fistule anale, analizând în special dacă prezența BII afectează în mod diferențiat calitatea vieții acestora. Obiectivul principal este de a compara scorurile privind calitatea vieții între pacienții cu și fără BII, iar obiectivele secundare includ identificarea aspectelor specifice ale calității vieții cel mai mult afectate și explorarea variabilelor potențiale care influențează HRQOL la acești pacienți.

REZULTATE

În cadrul studiului, au fost analizați 94 de pacienți cu afecțiuni inflamatorii și 81 cu afecțiuni neinflamatorii. Analiza s-a axat pe vârstă, sex, zona de reședință, statutul de fumător, obezitate, obiceiuri intestinale și scorul indicelui de comorbiditate Charlson (CCI). Vârstele medii ale grupurilor inflamatorii și neinflamatorii au fost de 46,1 și, respectiv, 48,3 ani, fără diferențe semnificative de vârstă. Femeile au constituit aproximativ 47% din ambele grupuri și nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește reședința urbană, statutul de fumător sau obezitatea între cele două grupuri. Frecvența diareei a fost mai mare în grupul inflamator, în timp ce constipația a fost mai frecventă în grupul neinflamator.

Studiul a examinat, de asemenea, caracteristicile bolii, cum ar fi poziția fistulei, complexitatea și localizarea în raport cu sfincterul extern. Apariția fistulelor intersfincteriene, transsfincteriene, suprasfincteriene și extrasfincteriene nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Cu toate acestea, fistulele complexe au fost mai frecvente în grupul inflamator, iar fistulele simple au fost mai frecvente în grupul neinflamator. Locația fistulei în raport cu sfincterul extern a fost semnificativ diferită între cele două grupuri, fistulele joase fiind mai frecvente în grupul neinflamator.

Analiza chestionarului SF-36, care măsoară starea de sănătate și calitatea vieții, a arătat că, la testul inițial, scorul fizic mediu a fost ușor mai mic în grupul inflamator în comparație cu grupul neinflamator. Post-intervenție, scorurile fizice, mentale și totale s-au îmbunătățit în ambele grupuri. Cu toate acestea, creșterea scorului fizic a fost mai semnificativă în grupul inflamator. Rezultatele Indexului calității gastrointestinale a vieții (GIQLI) au indicat, de asemenea, scoruri inițiale mai mici în grupul inflamator, dar ambele grupuri au prezentat îmbunătățiri după intervenție.

Rezultatele chestionarului Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) au arătat că, la testul inițial, grupul inflamator a avut un scor mediu de anxietate semnificativ mai mic decât grupul neinflamator. După intervenție, atât scorurile de anxietate, cât și cele de depresie au scăzut în ambele grupuri, grupul inflamator prezentând o reducere mai substanțială a scorurilor de anxietate. Scorurile totale post-intervenție au arătat o scădere în ambele grupuri, dar schimbarea a fost mai semnificativă în grupul inflamator.

În cele din urmă, rezultatele chestionarului Organizației Mondiale a Sănătății privind calitatea vieții (WHOQOL-BREF) au indicat scoruri medii mai mici în toate domeniile pentru grupul inflamator la testul inițial. Post-intervenție, scorurile privind sănătatea fizică și psihologică s-au îmbunătățit în grupul inflamator, dar au rămas mai mici decât în grupul neinflamator. Scorurile din domeniul relațiilor sociale și al mediului au prezentat schimbări minime, grupul inflamator raportând o ușoară creștere în domeniul mediului. Diferența în ceea ce privește schimbările medii între testul inițial și post-intervenție a fost semnificativă în domeniile sănătății fizice și psihologice pentru grupul inflamator....

Figura 5 - Diferența medie la chestionarul SF-36 după intervenție.

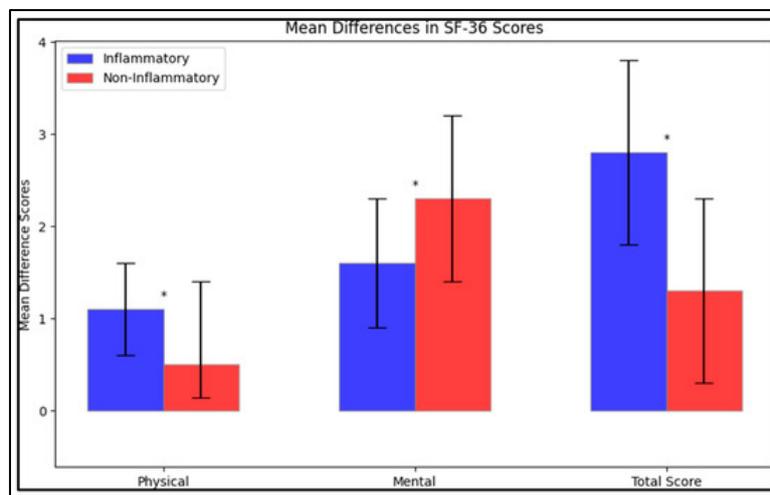
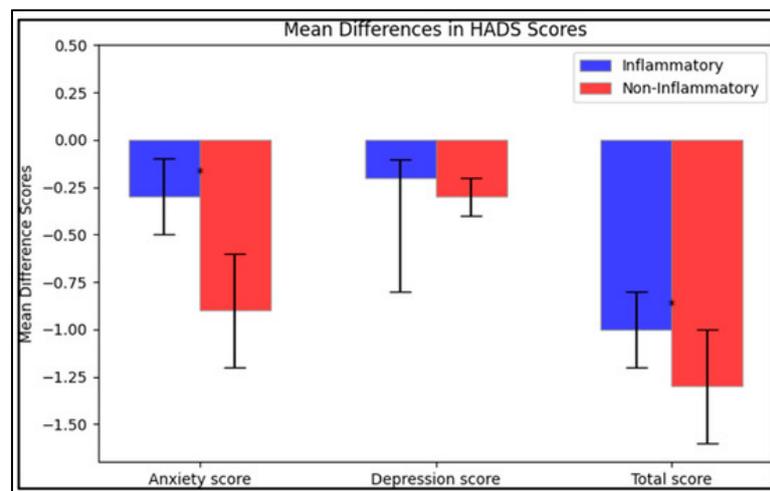


Figura 6 - Diferența medie la chestionarul HADS după intervenție.



CONCLUZII

Studiul actual servește ca o explorare preliminară a schimbărilor în calitatea vieții legate de sănătate la pacienții cu fistule anale după tratament, subliniind faptul că pacienții cu fistule anale cauzate de BII prezintă niveluri mai ridicate de stres și o calitate a vieții mai

scăzută decât alți pacienți cu fistule anale. Cu toate acestea, atât grupul inflamator, cât și cel neinflamator au înregistrat îmbunătățiri în ceea ce privește starea de sănătate și calitatea vieții după intervenție, așa cum indică diverse chestionare de sănătate (SF-36, GIQLI, HADS și WHOQOL-BREF). Cu toate acestea, grupul inflamator a demonstrat câștiguri semnificativ mai mari în ceea ce privește scorurile fizice, mentale și totale ale chestionarului SF-36 și o creștere mai substanțială a scorurilor GIQLI, în comparație cu grupul neinflamator. În schimb, în timp ce ambele grupuri au înregistrat o reducere a scorurilor de anxietate și depresie pe HADS post-intervenție, scăderea a fost mai pronunțată în grupul neinflamator. Pentru WHOQOL-BREF, grupul inflamator a înregistrat îmbunătățiri minime în toate domeniile, cu excepția domeniului mediu, unde s-a observat o creștere, în timp ce grupul neinflamator a înregistrat ușoare îmbunătățiri în majoritatea domeniilor, dar o scădere în domeniul mediu. Constatările indică îmbunătățiri marginale în diverse domenii într-o perioadă de trei luni. Cu toate acestea, o urmărire mai lungă este justificată pentru a înțelege în mod cuprinzător traiectoria îmbunătățirilor calității vieții, în special la pacienții cu IBD, unde obținerea remisiunii poate fi mai îndelungată.