



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

ÎNDREPTAR PRACTIC DE FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ II

Ediția a 2-a



COORDONATORI

DANINA M. MUNTEAN

LAVINIA NOVEANU

CLAUDIA BORZA

AUTORI

ADRIAN STURZA
OANA M. ABUREL
ANA LASCU
LAURA A. GHENCIU
MIHAELA I. MARIȘ
ADINA V. FURDUI-LINȚA
DARIUS G. BURIMAN

IOANA M. MOZOȘ
MARIA D. DĂNILĂ
CORINA M. ȘERBAN
THEIA STANCIU-LELCU
IASMINA M. ILINCA
SILVIA GIUCHICI
BOGDAN M. LOLESCU

COLABORATORI

ANCA M. BÎNĂ
MIHAELA IONICĂ

VLAD F. AVRAM
ALINA M. BEȚIU

GHIDURI ȘI ÎNDRUMĂTOARE
DE LABORATOR

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2025

Editura „Victor Babeș”

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

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

<https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/>

Director general: Prof. univ. dr. SORIN URSONIU

Colecția: GHIDURI ȘI ÎNDRUMĂTOARE DE LABORATOR

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. ADRIAN VLAD

Referent științific: Prof. univ. dr. CĂTĂLIN MARIAN

Indicativ CNCIS: 324

© 2025 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: 978-606-786-444-1

ISBN Vol. II: 978-606-786-443-4

CUVÂNT ÎNAINTE

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

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

ÎNDREPTARUL PRACTIC DE FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ, ediția a 2-a revizuită, este structurat de o manieră care să permită însușirea principalelor modalități de investigare ale maladiilor în vederea diagnosticului de laborator și paraclinic pornind de la etiopatogeneza acestora. Manualul corespunde conceptului didactic al echipei noastre de a structura, de o manieră sistematizată și actualizată, testele de laborator și investigațiile paraclinice, clasice și noi, utilizate în practica clinică curentă.

Fiecare capitol precizează obiectivele educaționale propuse în vederea dobândirii unei gândiri medicale analitice și a unui raționament critic bazat pe algoritmi diagnostici ai maladiilor investigate, ambele esențiale în pregătirea studenților pentru practica clinică. Studiile de caz comentate și testele grilă ce încheie capitolele au scopul de a dezbate din punct de vedere fiziopatologic maladiile frecvent întâlnite în practică și respectiv, de a permite autoevaluarea însușirii modificărilor investigațiilor aferente patologiei studiate. Susținem aspectul interactiv al comunicării cu studenții în cadrul laboratoarelor în vederea corelării mecanismelor de producere ale maladiilor (prezentate la curs) cu modificările de laborator și paraclinice pe care acestea le induc, explicate și exemplificate prin studii de caz reprezentative pentru conceptul de fiziopatologie clinică.

Sperăm că acest material didactic actualizat va fi apreciat, în continuare, drept util în formarea gândirii fiziopatologice a studenților mediciști pe parcursul studiilor universitare și ulterior, în practica clinică.

Sincere mulțumiri colegilor clinicieni din diferite specialități care ne-au oferit sugestii cu privire la unele dintre capitolele acestui manual, precum și tuturor celor care vor utiliza instrumentul de lucru pe care îl propunem. Suntem deschiși sugestiilor care vor contribui la continua perfecționare a materialului și având convingerea că un teren științific devine cu adevărat fertil atunci când cititorii și autorii se angajează într-un dialog constructiv.

Autorii

CUPRINS

1. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI ERITROCITARE	4
2. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE	17
3. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEMOSTAZEI	31
4. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ESOFAGULUI, STOMACULUI, INTESTINULUI ȘI A PANCREASULUI EXOCRIN.....	44
5. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEPATO-BILIARE	57
6. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR HIDRO-ELECTROLITICE	68
7. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE.....	77
8. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (I)– TESTE SANGUINE. EXPLORAREA DISFUNȚIEI GLOMERULARE ȘI TUBULARE	86
9. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (II) – EXAMENUL URINII.....	96
10. EXPLORAREA DIABETULUI ZAHARAT ȘI A HIPOGLICEMIILOR.....	106
11. EXPLORAREA DISLIPIDEMIILOR.....	117
12. EXPLORAREA ÎN OBEZITATE	128
13. EXPLORAREA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC.....	137
RĂSPUNSURI STUDII DE CAZ ȘI ÎNTREBĂRI GRILĂ	146
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	152

1. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI ERITROCITARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite investigațiile uzuale necesare formulării diagnosticului de anemie;
2. Interpreteze modificările de laborator generale și specifice principalelor tipuri de anemii întâlnite în practică;
3. Enumere modificările de morfologie eritocitară prezente pe frotiul de sânge periferic în principalele tipuri de anemii întâlnite în practică;
4. Precizeze indicațiile efectuării frotiului medular și să enumere principalele modificări patologice prezente la nivelul acestuia în cele mai frecvente forme de anemii;
5. Solicite investigațiile speciale necesare formulării diagnosticului etiologic al anemiilor.

Afecțiunile seriei eritrocitare cuprind **anemiile** și **policitemiile**. În practica clinică, cel mai frecvent sunt întâlnite anemiile.

ANEMIILE

- **Definiție:** condiții patologice caracterizate prin scăderea: concentrației de hemoglobină - principalul element diagnostic, a hematocritului și a numărului de eritrocite sub valorile de referință corespunzătoare sexului și vârstei.
- **Diagnosticul pozitiv:** se bazează, în principal, pe examenul de laborator.
- **Etapele diagnosticului:**
 - Determinarea hemoleucogramei și studiul frotiului de sânge periferic pentru **clasificarea morfologică**
 - Determinarea reticulocitozei pentru **clasificarea funcțională**
 - Studiul frotiului de sânge medular și investigații speciale pentru **clasificarea etiopatogenică** (vezi curs).

I. HEMOLEUCOGRAMA

Hemoleucograma este un test screening de bază, fiind primul pas în stabilirea statusului hematologic.

Determinarea se face din sângele venos recoltat *à jeun* pe anticoagulant) cu ajutorul unor analizoare automate.

Hemoleucograma completă cuprinde următorii parametri:

- Hemoglobina (Hb)
- Numărul de eritrocite (Nr. E)
- Hematocritul (Ht)
- Indicii eritrocitari: volumul eritocitar mediu (VEM), hemoglobina eritocitară medie (HEM), concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare (CHEM)
- Indicele de distribuție eritocitară (Red Cell Distribution Width, RDW)
- Numărul de leucocite și formula leucocitară

- Numărul de trombocite și indicii trombocitari: volumul trombocitar mediu (VTM) și indicele de distribuție trombocitară (Platelet Distribution Width, PDW)

Prezentarea ultimilor 2 parametri va fi realizată în cadrul următoarelor laboratoare.

A. Determinarea hemoglobinei (Hb)

Hemoglobina este **principalul parametru utilizat în stabilirea diagnosticului de anemie și a gradului de severitate al acesteia**, iar împreună cu indicii eritrocitari și morfologia hematiilor pe frotiul de sânge periferic permite **clasificarea morfologică a anemiilor**.

Valori normale:

15,5 ± 2 g/dL la bărbați
13,5 ± 2 g/dL la femei

Modificări patologice - anemie:

< 13 g/dL la bărbați

< 12 g/dL la femei (non-gravide)

În funcție de valoarea Hb, se definesc următoarele grade de severitate ale unei anemii:

- **ușoară:** Hb = 10 – 13 g/dL la bărbați
Hb = 10 – 12 g/dL la femei
- **moderată:** Hb = 8 – 10 g/dL
- **severă:** Hb < 8 g/dL

B. Determinarea numărului de eritrocite

Numărătoarea eritrocitară reprezintă testul de bază pentru evaluarea eritropoiezei la nivelul măduvei osoase hematogene (MOH). Evaluarea corectă a numărului de eritrocite este efectuată în corelație cu hematocritul.

Numărul de eritrocite este influențat de modificările volumului plasmatic, retenția hidrosalină conducând la hem diluție iar deshidratările la hem concentrație.

Valori normale:

- 4,5 – 6,0 milioane/ μ L la bărbați
- 3,9 – 5,0 milioane/ μ L la femei

C. Determinarea hematocritului (Ht, Packed Cell Volume/PCV, En)

Hematocritul sau **raportul eritro-plasmatic** măsoară procentul ocupat de volumul de eritrocite din volumul sanguin total sau raportul acestora (L/L). Hematocritul depinde de masa eritrocitară, volumul eritrocitar mediu și volumul plasmatic.

De obicei, atunci când hematiile sunt de mărime normală, modificările hematocritului sunt concordante cu cele ale numărului de eritrocite.

Valori normale:

- $45 \pm 5 \%$ ($0,45 \pm 0,5$) la bărbați
- $42 \pm 5 \%$ ($0,42 \pm 0,5$) la femei

Estimarea rapidă a Ht urmează „regula lui 3”:

$$\text{Ht (\%)} = \text{Hb (g/dL)} \times 3$$

Ex., dacă Hb = 10 g/dL x 3, atunci Ht = 30%.

Observații !

În *anemiile posthemoragice acute*, nr. de eritrocite și hemoglobina rămân nemodificate în primele ore datorită pierderii concomitente de plasmă; ele încep să scadă pe măsură ce se produce corecția deficitului volemic.

În *anemiile posthemoragice cronice*, cel mai frecvent prin hemoragii gastro-intestinale oculte, se instalează progresiv anemia feriprivă.

În *anemiile din bolile cronice inflamatorii* volumul sanguin este variabil (normal sau crescut compensator – de ex., în insuficiența cardiacă), iar nr. de eritrocite și hematocritul sunt, de regulă, scăzute, anemia având o etiopatogeneză complexă.

Anemia *relativă (diluțională)* este o condiție caracterizată prin nr. de eritrocite normal, dar cu volum sanguin crescut pe seama *creșterii volumului plasmatic*, de cauză: i) *fiziologică* – ex., în sarcină, când concentrația Hb poate scădea cu 2-3 g/dL (pe fond de hemodiluție) sau ii) *patologică* – ex., în retenția hidrosalină din IC decompensată, BCR în stadiul terminal, de cauză iatrogenă (perfuzii administrate intempestiv) etc.

D. Indicii eritrocitari

Sunt utilizați pentru a aprecia dimensiunea și încărcarea cu hemoglobină a eritrocitelor, ceea ce permite clasificarea morfologică a anemiilor.

În practică, se determină automat următorii indici eritrocitari:

1. Volumul eritrocitar mediu (VEM, Mean Corpuscular Volume/MCV, En) reprezintă volumul ocupat de un singur eritrocit.

Se exprimă în femtolitri (fL).

$$\text{VEM} = \text{Ht (\%)} \times 10 / \text{Nr. eritrocite (mil./mm}^3\text{)}$$

Valori normale: 80 – 100 fL

Modificări patologice:

Scăderea VEM (< 80 fL) definește **anemia microcitară**: ex., anemia feriprivă, anemia sideroblastică, talasemiile, anemia din bolile inflamatorii cronice *la debut*.

- **Creșterea VEM** (> 100 fL) definește **anemia macrocitară** care poate fi:

i) **megaloblastică**: ex., anemia din carența de vitamină B12 sau acid folic

ii) **normoblastică**:

- *anemiile posthemoragice* > 7 zile, datorită prezenței reticulocitelor (de talie mai mare decât eritrocitele)

- *anemiile hemolitice*, datorită reticulocitozei

- anemia din: *hepatopatiile cronice* (cel mai frecvent secundare alcoolismului), *hipotiroidism* sau *anemia indusă medicamentos* de către: citostatice (metotrexat, azatioprină), anticonvulsivante (fenitoin), antibiotice (trimetoprim), datorită interferării cu metabolismul folatului, efectului toxic și/sau modificărilor membranei eritrocitare.

DE REȚINUT !

VEM normal (80 – 100 fL) în prezența anemiei definește **anemia normocitară**: ex., anemiile hemolitice, anemiile posthemoragice (< 7 zile), anemia din bolile cronice inflamatorii (intestinale, reumatismale, colagenoze) *la debut*, anemia din insuficiența cardiacă (IC) și cea din boala cronică de rinichi (BCR) în stadiile inițiale.

Observație !

Anemiile asociate IC și BCR au la bază multiple mecanisme fiziopatologice (vezi curs) și necesită terapie țintită (cu preparate de fier injectabil și respectiv, eritropoietină).

2. Hemoglobina eritrocitară medie (HEM, Mean Corpuscular Hemoglobin/MCH, En) - este o măsură a conținutului mediu de hemoglobină la nivelul unui eritrocit (E). Se exprimă în picograme (pg)/E.

$$\text{HEM} = \text{Hb (g/dL)} \times 10 / \text{Nr. eritrocite (mil./mm}^3\text{)}$$

Valori normale: 27 – 32 pg/E

3. Concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare (CHEM, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration/MCHC, En) - măsoară concentrația medie de Hb dintr-un volum dat de eritrocite. Se exprimă în g/dL.

$$\text{CHEM} = \text{Hb (g/dL)} \times 100 / \text{Ht (\%)} \quad \text{Ht (\%)} = \text{Hematocrit}$$

Valori normale: 32 – 36 g/dL

Modificări patologice ale HEM și CHEM:

Scăderea HEM (< 27 pg) și a **CHEM** (< 32 g/dL) definesc **anemia hipocromă** și au drept etiologie

cauzele enumerate la anemia microcitară, fiind determinate de scăderea sintezei de Hb.

4. Indicele de distribuție eritrocitară (Red Cell Distribution Width/RDW, En) - este un indice eritrocitar ce cuantifică variația mărimii (volumului) eritrocitelor, adică gradul de **anizocitoză**.

Se calculează, sub forma unui coeficient de variație a volumului eritrocitar, cu ajutorul VEM și care se exprimă procentual.

Valori normale: 11 – 15%

Modificări patologice:

- **Creșterea RDW** indică variații majore ale dimensiunilor eritrocitelor și se interpretează împreună cu valorile VEM:
 - **creșterea RDW asociată cu scăderea VEM (microcitoză)** sugerează: anemie feriprivă (RDW crește precoce în deficitul de fier, înaintea scăderii VEM), anemii hemolitice (datorită prezenței schizocitelor)
 - **creșterea RDW asociată cu creșterea VEM (macrocitoză)** sugerează: deficit de folat sau vitamina B₁₂, anemii hemolitice severe (datorită creșterii reticulocitelor)
 - **creșterea RDW asociată cu VEM normal** sugerează: deficit de fier, deficit de folat sau de vitamina B₁₂ (anterior anemiei).

RDW este normal în anemiile în care există o *variație minimă* a dimensiunii eritrocitelor: anemia posthemoragică acută (< 7 zile), anemia din bolile cronice inflamatorii *la debut*, anemia aplastică. Nu există cauze patologice de scădere a RDW.

II. FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

În condițiile unor valori ale Hb sub **8 g/dL**, se recomandă efectuarea frotiului de sânge periferic colorat May-Grünwald-Giemsa (MGG) ce permite

evidențierea modificărilor de *mărime, formă și culoare* ale eritrocitelor, precum și prezența incluziunilor eritrocitare (Tab. 1).

Tabelul 1. Modificările patologice ale eritrocitelor pe frotiul de sânge periferic.

Modificarea eritrocitului	Descriere	Cauze
Modificări de MĂRIME = ANIZOCITOZA		
<i>Microcitoză</i>	Eritrocite mature cu dimensiuni sub valorile normale cu VEM < 80 fL Microcitoza fiziologică nu depășește 20% din totalul eritrocitelor	Anemia feriprivă Anemia sideroblastică Talasemii
<i>Macrocitoză/</i>	Eritrocite mature de talie mare cu	Anemia macrocitară megaloblastică

Modificarea eritrocitului	Descriere	Cauze
<i>Macro-ovalocitoză</i>	VEM > 100 fL Macrocitoza fiziologică nu depășește 20% din totalul eritrocitelor	prin carență de B ₁₂ - ex., anemia pernicioasă (Addison-Biermer) Anemia macrocitară non-megaloblastică prin carență de acid folic - ex., anemia din hepatopatia etanolică Anemiile hemolitice (pe seama creșterii reticulocitelor) Indusă medicamentos (chimioterapice ex. MTX, anticonvulsivante)
Modificări de FORMĂ = POIKILOCITOZA (din Gr., poikilos = diferit)		
<i>Sferocite</i>	Eritrocite sferice	Sferocitoza ereditară
<i>Drepanocite/hematii falciforme</i>	Eritrocite în formă de „seceră”	Siclemia (drepanocitoza, anemia falciformă)
<i>Acantocite („spur” cells)</i>	Eritrocite ce au pe suprafața lor 3-5 spiculi mari, neregulați	Hepatopatiile cronice (ex., ciroza) Sindromul hepato-renal
<i>Echinocite („burr” cells)</i>	Eritrocite ce au pe suprafața lor numeroși (10-15) spiculi mici și regulați	Hepatopatiile cronice (ex., ciroza) Anemiile hemolitice BCR avansată cu uremie
<i>Eritrocite „în semn de tras la țintă” sau codocite</i>	Eritrocite cu repartitia Hb în centru și la periferie, separate de o zonă clară	Talasemiile severe
<i>Schizocite sau schistocite</i>	Fragmente de eritrocite cu forme neregulate (de triunghi, coif - “helmet”)	Anemiile hemolitice CID
Modificări de CULOARE = ANIZOCROMIA		
<i>Hipocromia</i>	Prezența pe frotiu a eritrocitelor slab încărcate cu Hb, cu zona palidă centrală lărgită	Anemia feriprivă Anemia sideroblastică Talasemii
<i>Policromatofilia/Policromazia</i>	Prezența pe frotiu a eritrocitelor tinere, imature, eritroblaști policromatofili și mai ales, reticulocite (ce apar ca macrocite colorate albastru-gri)	Anemiile hemolitice – prin creșterea distrucției periferice a eritrocitelor ce stimulează eritropoeza și eliberarea în periferie a elementelor tinere - nr. de reticulocite este crescut Anemiile mieloftizice – prin infiltrarea MOH cu: țesut <i>tumoral</i> (metastazele tumorilor solide), <i>granulomatos</i> (tuberculoza miliară, sarcoidoză) sau <i>fibros</i> și apariția în periferie a elementelor imature - nr. de reticulocite este normal / redus
INCLUZIUNILE eritrocitare		
<i>Corpii Jolly</i>	Granulații rotunde, dense, albastru închis/violet ce reprezintă condensări de cromatină nucleară rămasă în mod patologic în eritrocit	Anemii megaloblastice Talasemii
<i>Granulațiile bazofile/Punctuațiile bazofile</i>	Granule mici, albastre sau violacee, răspândite pe toată suprafața eritrocitului constituite din agregate ribozomale	Intoxicația cu plumb (saturnism) Talasemii
<i>Inelele Cabot</i>	Formațiuni filiforme purpurii, sunt resturi ale fusului mitotic neresorbit	Anemii megaloblastice Anemii hemolitice severe

Modificarea eritrocitului	Descriere	Cauze
Corpii Heinz	Agregate intraeritrocitare de Hb denaturată oxidativ	Hemoglobinopatii, ex.siclemie Anemia prin deficit de glucoză 6-fosfat-dehidrogenază

BCR – boală cronică de rinichi, CID – coagularea intravasculară diseminată, MOH – măduva osoasă hematogenă, MTX – Metotrexat, VEM – volumul eritrocitar mediu

Clasificarea **MORFOLOGICĂ** a anemiilor

În funcție de valorile *indiciilor eritrocitari* și de aspectul morfologic al eritrocitelor (E) pe *frotiul periferic*, se descriu 3 tipuri de anemii (Tab. 2).

Tabelul 2. Clasificarea morfologică a anemiilor.

Morfologie	Tipul anemiei	Mecanismul fiziopatologic
Anemie microcitară hipocromă - VEM, HEM și CHEM scăzute - Frotiu: hematii mici, cu zona palidă centrală lărgită 	Anemia feriprivă Anemia sideroblastică Talasemii Anemia din bolile cronice inflamatorii <i>avansate</i>	Deficitul de fier în organism Sinteza deficitară a hemului Sinteza deficitară a lanțurilor globinice Sinteza deficitară a Hb prin sechestrarea fierului în macrofage
Anemie macrocitară normocromă - VEM crescut - CHEM normal - HEM normal sau crescut (datorită dimensiunii celulare mari) - Frotiu: hematii mari, macrocite, macro-ovalocite, cu sau fără zonă palidă centrală 	Anemia prin carență de vit. B ₁₂ și acid folic Anemiile hemolitice Anemia din hepatopatiile cronice, mai ales <i>etanolice</i>	Alterarea sintezei de ADN Creșterea nr. de reticulocite Alterarea lipidelor membranei E, efectul toxic al alcoolului Carența de acid folic (și B ₁₂)
Anemie normocitară normocromă - VEM, HEM și CHEM normale - Frotiu: hematii normale, cu zonă palidă centrală clasică 	Anemia din bolile cronice inflamatorii <i>la debut</i> Anemia din BCR <i>stadii inițiale</i> Anemia aplastică Anemia posthemoragică acută (< 7 zile) Anemiile hemolitice Anemiile mieloftizice	Sinteza deficitară a Hb prin sechestrarea fierului în macrofage Scăderea sintezei de eritropoietină Scăderea eritropoiezei de cauză primară sau secundară Nr. de reticulocite %Rt _c < 3% Creșterea distrucției periferice a E Infiltrație sau fibroză medulară

BCR – boala cronică de rinichi, CHEM – concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare, HEM – hemoglobina eritrocitară medie, E – eritrocite, Rt_c – nr. de reticulocite corectat, VEM – volumul eritrocitar mediu

III. DETERMINAREA NUMĂRULUI DE RETICULOCITE

Reticulocitele (Rt) sunt precursori eritrocitari eliberați în circulație și a căror determinare oferă informații despre capacitatea MOH de a produce eritrocite ca răspuns la anemie.

- **Valori normale:** 0,5 – 2,5% din nr. eritrocitelor
- **Valoare clinică:**

Determinarea numărului de Rt permite:

- **Clasificarea funcțională** a anemiilor în: *regenerative și hipo-/aregenerative*
- **Monitorizarea răspunsului la tratamentul** de substituție cu: *fier, acid folic sau vitamina B₁₂*

- **agenți stimulatori ai eritropoezei** sau după **transplantul medular**.

DE REȚINUT !

În prezența **anemiei**, % de Rt trebuie corectat față de numărul scăzut de eritrocite al pacientului:

$$\% Rt \text{ corectat } (Rt_c) = \% Rt \times Ht \text{ pacientului} / 45$$

(unde 45 = Ht normal)

Interpretare:

- $\% Rt_c \geq 3\%$: anemie **regenerativă** care denotă eritropoeză **eficientă**
- $\% Rt_c < 3\%$: anemie **hipo-/aregenerativă** ce denotă eritropoeză **ineficientă**

Clasificarea **FUNCȚIONALĂ** a anemiilor:

Reticulocitele reprezintă indicatorul cel mai fidel al eritropoezei medulare. În funcție de numărul reticulocitelor, anemiile sunt:

- **Regenerative**, însoțite de **reticulocitoză** (creșterea numărului de reticulocite):
 - anemiile hemolitice
 - anemia posthemoragică acută, după 7 zile de la episodul hemoragic acut
 - anemia feriprivă, la 7 - 10 zile de la instituirea tratamentului cu fier
 - anemia Biermer, la 7 - 14 zile de la instituirea tratamentului cu vit. B₁₂
 - boala cronică de rinichi în cursul tratamentului cu eritropoietină
- **Hipo-/aregenerative**, însoțite de **reticulocitopenie** (scăderea numărului de reticulocite):
 - anemiile prin carența de fier, vit. B₁₂, acid folic *anterior* instituirii tratamentului de substituție
 - anemiile prin deficitul medular primar al eritropoezei în anemia aplastică
 - anemiile din bolile inflamatorii cronice intestinale (b. Crohn) și reumatismale (artrită reumatoidă)
 - anemia din BCR *anterior* instituirii tratamentului cu EPO
 - neoplasmele mielodisplazice (grup heterogen de afecțiuni ale clonale ale celulei stem – multiple defecte moleculare – care debutează frecvent la vârstnici > 65 ani cu anemie normo-/macrocitara care nu răspunde la administrarea de vitamină B₁₂ /acid folic, reflectând hematopoieza ineficientă și displazia medulară)

IV. STUDIUL FROTIULUI MEDULAR

Frotiul medular se obține prin puncție sternală sau la nivelul crestei iliace posterioare cu aspirația conținutului medular.

A. INDICAȚIILE STUDIULUI FROTIULUI MEDULAR

- Evaluarea statusului celularității medulare:
 - hipocelularitate medulară
 - hipercelularitate medulară (hiperplazie sau neoplazie)
- Evaluarea raportului granulocito-eritroblastic:
 - *normal*: raportul dintre precursorii granulocitari și precursorii eritrocitari = 3/1
 - *egalizarea sau inversarea raportului*: hiperplazie pe seria eritrocitară: ex. anemii hemolitice și posthemoragice cronice
 - *creșterea raportului*: hipoplazie eritrocitară (anemia aplastică) sau hiperplazie granulocitară cu sufocarea seriei

eritrocitare (leucemiile mieloide, reacțiile leucemoide)

- Examinarea depozitelor medulare de fier (hemosiderină) din sideroblaști și macrofage prin colorația Perls (cu albastru de Prusia):
 - normal: 20-60% sideroblaști
 - depozite scăzute: anemia feriprivă
 - depozite crescute: anemia sideroblastică
- Evidențierea unei infiltrări medulare cu celule neoplazice (leucemii și metastaze medulare) sau cu plasmocite (mielom multiplu).

B. MODIFICĂRI PATOLOGICE

- **Hipocelularitatea medulară**: se întâlnește în anemiile hipo-/aplastice fiind cauzată de disfuncția, supresia sau distrucția celulelor stem, având drept consecință scăderea producției uneia sau a tuturor liniilor celulare (cu pancitopenie periferică). Etiologia hipocelularității medulare este în 2/3 din cazuri idiopatică, în restul cazurilor fiind incriminați ca

factori etiologici: medicamentele (antibiotice - cloramfenicol, citostatice - doxorubicină), radiațiile ionizante, intoxicațiile cu agenți chimici (benzen, insecticide), bolile autoimune (LES).

- **Hipercelularitatea medulară:** semnifică o creștere a celularității medulare datorată hiperplaziei sau neoplaziei:
 - **Hiperplazia medulară** poate fi :
 - hiperplazie eritocitară în condițiile stimulării eritropoiezei pe fond de:
 - i) hipoxie cronică

- ii) distrucție periferică crescută (în anemiile hemolitice)
- hiperplazie granulocitară – în infecțiile severe, persistente
- hiperplazie megakariocitară – în distrucția periferică de trombocite
- **Neoplazia medulară** survine în:
 - sindroamele mieloproliferative: policitemia vera (proliferarea malignă a seriei eritrocitare)
 - sindroamele mielodisplazice
 - metastazele medulare ale tumorilor solide (sân, prostată, plămân).

V. INVESTIGAȚII SPECIALE ÎN PRINCIPALELE TIPURI DE ANEMII

A. METABOLISMUL FIERULUI

1. Feritina serică: reprezintă forma de stocare ușor mobilizabilă a fierului în organism, fiind indicatorul cel mai fidel al depozitelor (rezervelor) de fier ale organismului. Este totodată și *reactant de fază acută* deoarece valorile ei cresc în inflamațiile acute și cronice.

Valoare clinică: Feritina este testul screening de diagnostic al deficitului de fier din organism.

Valori normale:

- 30 – 300 µg/L (ng/mL) la bărbați
- 15 – 200 µg/L (ng/mL) la femei
- **Valori scăzute:** deficitul de fier, anemia feriprivă
- **Valori crescute:** anemia sideroblastică

DE REȚINUT !

Deoarece feritina este **reactant de fază acută** valorile prag utilizate în practică pentru **diagnosticul deficitului de fier** diferă în funcție de absența sau prezența inflamației.

În absența inflamației, la persoanele sănătoase:
< 30 µg/L – deficit de fier

În prezența inflamației, la pacienții cu: **boli inflamatorii cronice** (intestinale, reumatismale, colagenoze, insuficiență cardiacă, BCR), **cancere** și cu **boli hepatice cronice**, valoarea serică utilizată pentru diagnostic este crescută:
< 100 µg/L – deficit de fier

2. Sideremia: concentrația de fier în plasmă

- **Valori normale:**
 - 60 – 160 µg/dL la bărbați
 - 50 – 150 µg/dL la femei

- **Valori scăzute:** anemia feriprivă
- **Valori crescute:** anemia sideroblastică

3. Capacitatea totală de legare a fierului (CTLF, Total Iron Binding Capacity/ TIBC): este o metodă indirectă de evaluare a nivelului seric de transferină (proteina transportoare a fierului).

- **Valori normale:** 250 – 400 µg/dL
- **Valori scăzute:** anemia sideroblastică
- **Valori crescute:** anemia feriprivă

4. Saturația transferinei (SatT): raportul sideremie/ CTLF x 100

- **Valori normale:** 20 – 45%
- **Valori scăzute:** deficitul de fier, a. feriprivă
- **Valori crescute:** anemia sideroblastică

Valoare clinică: SatT este un parametru mai puțin influențat de inflamație comparativ cu feritina, astfel că **ghidurile actuale** recomandă utilizarea **scăderii SatT < 20%** drept criteriu diagnostic alternativ al deficitului funcțional de fier din **bolile cronice inflamatorii**, ex., BCR și mai ales în **insuficiența cardiacă (IC)**. În IC, scăderea SatT este indicată actual drept **principalul criteriu** pentru **inițierea terapiei cu fier i.v.** cât și cu rol **predictor al prognosticului nefavorabil**.

DE REȚINUT !

Deficitul absolut de fier se caracterizează prin **scăderea depozitelor de fier** (hepatice, medulare) și se diagnostichează pe baza:

- **scăderii feritinei** serice sub:
 - 30 µg/L în **absența inflamației**
 - 100 µg/L în **prezența inflamației**
- și/sau **scăderii SatT sub 20%**

În bolile inflamatorii cronice (ex. boala intestinală inflamatorie) este caracteristic deficitul funcțional de fier deoarece depozitele de fier sunt normale/crescute, fierul fiind sechestrat la nivelul macrofagelor (fără a putea fi eliberat).

Deficitul funcțional de fier este diagnosticat pe:

- **ferritina serică 100–300 µg/L** (sau valori mai mari în bolile inflamatorii cronice severe) cu
- **SatT sub 20%**

Anemia este **normocitară normocromă** dar poate deveni în evoluție **microcitară** dacă se asociază pierderile de fier.

Diagnosticul diferențial al anemiilor microcitare este prezentat în Tab.3.

Tabelul 3. Diagnosticul diferențial al anemiilor microcitare.

INVESTIGAȚIE	Anemia feriprivă	Anemia sideroblastică	Talasemii	Anemia din bolile cronice inflamatorii, IC, BCR
Sideremia	Scăzută	Crescută	Normală	Scăzută
CTLF	Crescută	Scăzută	Normală	Scăzută
Sat. transferinei	Scăzută	Crescută	Normală	Normală sau scăzută
Ferritina	Scăzută	Crescută	Normală	Crescută
Fierul medular în Mf	Absent	Prezent	Prezent	Prezent
Fierul medular în eritroblaști	Absent	Prezent Sideroblaști inelari	Prezent	Scăzut sau absent

BCR – boala cronică de rinichi, CTLF – Capacitatea totală de legare a fierului, IC – insuficiență cardiacă, Mf – macrofage

B. VITAMINA B₁₂ ȘI ACIDUL FOLIC

A. Dozarea vitaminei B₁₂ (cobalaminei) serice

- **Valori normale:** 160 – 925 ng/L
- **Valori scăzute:** anemia pernicioasă Addison-Biermer

Observație!

Holotranscobalamina este fracția „activă” a cobalaminei, iar dozarea serică a acesteia este considerată de către unii cercetători drept un indicator superior al deficitului de vitamină B₁₂.

B. Dozarea acidului folic

- **Valori normale:** 4 – 18 µg/L
- **Valori scăzute:** carența de folat din alcoolismul cronic, dietă deficitară (ex., la bătrâni tărăși).

DE REȚINUT !

În **hepatopatiile cronice etanolice macrocitoza poate fi prezentă și în absența/anterior anemiei**, datorită **efectului toxic al alcoolului** (și al metabolitului său, acetaldehida) asupra lipidelor membranei eritrocitare.

Anemia asociată alcoolismului cronic este macrocitară și devine megaloblastică în condițiile instalării carenței de folat, alcoolismul cronic fiind **principala cauză a acesteia**.

3. Dozarea metaboliților: homocisteină și acid metil-malonic:

- în **carența de vitamină B₁₂ ambii metaboliți cresc** proporțional cu severitatea deficitului vitaminic
- în **carența de acid folic doar nivelul seric al homocisteinei este crescut**.

4. Anticorpilor anti-factor intrinsec (FI) și anti-celule parietale gastrice

- **Ac anti-FI sunt specifici pentru diagnostic** dar sunt prezenți în ser la 30-50% din pacienții cu anemie pernicioasă Addison-Biermer
- **Ac anti-celule parietale gastrice** sunt prezenți la 80-90% din pacienții cu anemie pernicioasă dar sunt **nespecfici** (fiind prezenți și în alte boli autoimune, precum și la unele persoane vârstnice sănătoase).

Interpretarea valorilor crescute ale Ac se face întotdeauna în asociere cu alte teste specifice.

DE REȚINUT !

Anemia pernicioasă este **prototipul de anemie megaloblastică** determinată de **lipsa factorului intrinsec** (secretat de celulele parietale gastrice) secundar unei **gastrite cronice autoimune** responsabilă de atrofia mucoasei gastrice. **Diagnosticul de certitudine** presupune **evidențierea modificărilor histologice la biopsia gastrică** din cursul gastroscopiei.

5. Creșterea LDH și a bilirubinei neconjugate (indirecte, BN sau BI) – reflectă eritropoieza inefficientă (creșterea nr. de eritroblaști distruși intramedular. Creșterea BI determină icterul scleral/tegumentar și paloarea cu tentă galben-pai în anemia prin carență de vit. B12, spre deosebire de paloarea clasică din anemia feriprivă.

DE REȚINUT !

În **anemiile megaloblastice**, frotiul periferic prezintă **macrocite/macro-ovalocite** în asocieră cu **hipersegmentarea nucleului neutrofilelor**, acesta având ≥ 6 lobi, (normal, 3-5 lobi).

C. EVIDENȚIEREA HEMOLIZEI PATOLOGICE

Anemiile hemolitice se caracterizează prin **creșterea distrucției eritrocitare** (scăderea duratei de viață a eritrocitelor) responsabilă de **hiperplazie medulară compensatorie** pe seria eritocitară și **reticulocitoză**.

- **Hemoliza EXTRAVASCULARĂ** este *frecventă*, fiind cea *fiziologică* care se desfășoară la nivelul **macrofagelor tisulare din splină, ficat** (denumire veche, sistemul reticulo-endotelial, SRE), **măduva osoasă** și prezintă următoarele caracteristici:
 - creșterea nivelului seric al **bilirubinei neconjugate (BN)** ce poate conduce la **icter hemolitic**
 - **absența bilirubinei neconjugate în urină** este denumită **icter acoluric**
 - creșterea **ușoară** a nivelului seric al lactat-dehidrogenazei (LDH)
- **Hemoliza INTRAVASCULARĂ** este *rară*, întotdeauna *patologică* și se caracterizează prin:
 - **scăderea nivelului seric al haptoglobinei** cu rol de legare a Hb libere (secundar fagocitării complexului haptoglobină-Hb de către macrofagele SRE)
 - prezența de **Hb liberă** în plasmă = **hemoglobinemie**
 - parte din Hb liberă este oxidată sub formă de **metHb = methemoglobinemie** (parte va disocia în hem și globină)

- scăderea **hemopexinei** serice, proteina cu rol de fixare a **hemului**
- **methemalbuminemie** formată prin legarea hemului oxidat de albumină (în condițiile scăderii hemopexinei)
- creșterea **marcată** a **LDH** seric datorită lizei eritrocitelor în circulație
- prezența de hemosiderină în urină = **hemosiderinurie** (identificată în sedimentul urinar prin *reacția Perls*)
- prezența de Hb liberă în urină = **hemoglobinurie** (în formele severe).

Diagnosticul de laborator al hemolizei extra- și intravasculară este prezentat în Tab. 4.

D. ELECTROFOREZA hemoglobinei

Este folosită în diagnosticul hemoglobino-patiilor pentru identificarea hemoglobinelor cu structură/funcție anormală sau prezente în cantitate crescută:

- HbS prezentă în siclemie
- HbF și HbA2 crescute în beta-talasemie

E. TESTUL COOMBS

Se utilizează în diagnosticul **anemiilor imunohemolitice** în care hemoliza este determinată de **anticorpii antieritrocitari**. Acest test are la bază proprietatea serului antiglobulinic (care conține anticorpi preparați pe iepure prin injectare de globulină umană) de a aglutina eritrocitele pe suprafața cărora sunt prezenți anticorpii anti-eritrocitari.

Există **2 variante tehnice**:

- **Testul Coombs direct**: identifică anticorpii antieritrocitari **fixați pe eritrocite**. Se bazează pe proprietatea unui ser polivalent (anti-IgG, anti-IgM) de a aglutina eritrocitele pacientului, dacă acestea sunt acoperite de anticorpi.
- **Testul Coombs indirect**: identifică anticorpii antieritrocitari **liberi din ser**, care reacționează cu eritrocitele sănătoase.

Tabelul 4. Diagnosticul de laborator al hemolizei extra- și intravasculare.

Parametri de laborator	Extravasculară	Intravasculară
HEMATOLOGIC		
Frotiul de sânge periferic	Policromatofilie	Policromatofilie
Numărul de reticulocite	Crescut	Crescut
Frotiul medular	Hiperplazie eritrocitară	Hiperplazie eritrocitară
PLASMĂ/SER		
Bilirubină neconjugată (indirectă)	Mult crescută	Crescută
Haptoglobină	Normală / Scăzută	Foarte scăzută / Absentă
Hemoglobină liberă	Normală / Ușor crescută	Foarte crescută
Lactat-dehidrogenază (LDH)	Ușor crescută	Foarte crescută
URINĂ		
Bilirubină	Absentă	Absentă
Hemosiderină	Absentă	Prezentă
Hemoglobină	Absentă	Prezentă (în cazuri severe)

STUDIU DE CAZ 1

O pacientă în vârstă de 17 ani se prezintă la medic pentru, fatigabilitate, vertij, palpitații. Afirmativ pacienta a urmat timp de 8 luni un regim strict vegetarian. Examenul obiectiv evidențiază paloare tegumentară intensă și tahicardie.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemograma:

Nr. Eritrocite = 3,2 milioane/ μ L (mm^3)

Hb = 7,8 g/dL

Ht = 34%

VEM = 67 fL

HEM = 23 pg/E

CHEM = 28 g/dL

RDW = 23%

% Reticulocite corectat (R_{tc}) = 2%

Parametrii serici ai fierului:

Sideremie = 42 μ g/dL

CTLF = 454 μ g/dL

Saturația transferinei = 13%

Feritina serică = 10 μ g/L

Frotiul de sânge periferic: microcitoză, eritrocite hipocrome

***1. Care este cel mai probabil diagnostic?**

- A. Anemie aplastică
- B. Anemie feriprivă
- C. Anemie hemolitică
- D. Anemie Biermer
- E. Talasemie

***2. Care dintre următorii parametri este indicatorul cel mai fidel al deficitului eritropoiezei medulare?**

- A. Concentrația de hemoglobină
- B. Hematocritul
- C. % Reticulocite corectat
- D. Numărul de eritrocite
- E. CTLF

***3. Care dintre următorii parametri este testul screening care reflectă depozitele de fier ale organismului în cazul dat?**

- A. Sideremia
- B. CTLF
- C. Saturația transferinei

D. Feritina serică

E. RDW

***4. În care din următoarele anemii, poate apărea o valoare a % R_{tc} ca cea obținută în cazul dat?**

- A. Anemia din boala cronică de rinichi, în cursul tratamentului cu eritropoietină
- B. Anemiile hemolitice
- C. Anemiile aplastice
- D. Anemia posthemoragică acută, după 7 zile de la episodul hemoragic acut
- E. Anemia feriprivă, la 7 – 10 zile după instituirea tratamentului cu fier

***5. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?**

- A. Anemia este regenerativă
- B. Eritropoieza este eficientă
- C. Frotiul de sânge periferic este sugestiv pentru anemia Biermer
- D. Cel mai fidel indicator al deficitului de fier este sideremia
- E. Anemia este severă

STUDIU DE CAZ 2

O pacientă în vârstă de 64 de ani, se prezintă la medic pentru fatigabilitate accentuată progresiv în ultimele luni, scădere ponderală neintenționată (6 kg în ultima lună). Examenul obiectiv evidențiază icter scleral.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemograma:

Nr. Eritrocite = 2,9 milioane/ μ L (mm^3)

Hb = 8,4 g/dL

Ht = 36%

VEM = 120 fL

HEM = 33 pg/E

CHEM = 32 g/dL

RDW = 26%

% Reticulocite corectat (Rt_c) = 1%

Nivel seric vitamina B_{12} = 145 pg/mL

Ac serici anti-factor intrinsec: prezenți

Întrebarea 1

Care dintre modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru diagnosticul de anemie pernicioasă?

.....

.....

Întrebarea 2

Care metaboliți ai vitaminei B_{12} pot fi determinați în ser? Precizați modificările acestora în deficitul de vitamină B_{12} .

.....

.....

Întrebarea 3

Care este investigația de laborator necesară pentru confirmarea modificărilor evidențiate de hemogramă?

.....

.....

Întrebarea 4

Care este investigația paraclinică obligatorie pentru a confirma diagnosticul de anemie pernicioasă?

.....

.....

Întrebarea 5

După inițierea tratamentului de substituție, ce analiză se poate efectua pentru monitorizarea răspunsului la tratament și de ce?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE !

1. Care din următoarele anemii sunt microcitare hipocrome?

- A. Anemia feriprivă
- B. Anemia sideroblastică
- C. Anemia aplastică
- D. Talasemia
- E. Anemia prin carență de vitamină B₁₂

*2. Termenul ce definește modificările de mărime ale eritrocitelor este:

- A. Anizocitoza
- B. Hipocromia
- C. Anizocromia
- D. Policromatofilia
- E. Poikilocitoza

3. În ce tipuri de anemie se modifică ELFO Hb?

- A. Anemia pernicioasă
- B. Talasemie
- C. Anemie aplastică
- D. Anemia prin carență de acid folic
- E. Siclemie

4. În care din următoarele condiții apare reticulocitoza?

- A. Tratatamentul cu fier în anemia feriprivă
- B. Tratatamentul cu vit. B₁₂ în anemia pernicioasă
- C. Anemia aplastică
- D. Anemia din bolile inflamatorii cronice
- E. Anemia din boala cronică de rinichi, în cursul tratamentului cu eritropoietină

*5. În ce tip de anemie anticorpii anti-factor intrinsec sunt pozitivi?

- A. Anemia prin deficit de acid folic
- B. Anemia aplastică
- C. Anemia feriprivă
- D. Anemia pernicioasă
- E. Talasemia

6. Care din următoarele anemii sunt normocitare normocrome?

- A. Anemia aplastică
- B. Anemia prin deficit de acid folic
- C. Anemia posthemoragică acută (< 7 zile)
- D. Anemia hemolitică
- E. Anemia sideroblastică

*7. Testul Coombs se utilizează în diagnosticul:

- A. Anemiei feriprive
- B. Anemiei pernicioase
- C. Anemiei aplastice
- D. Anemiei drepanocitare
- E. Anemiilor imunohemolitice

*8. Termenul care definește modificările de formă ale eritrocitelor este:

- A. Anizocitoza
- B. Anizocromia
- C. Poikilocitoza
- D. Microcitoza
- E. Policromatofilia

*9. Monitorizarea răspunsului unei anemii la tratamentul de substituție cu fier, acid folic sau vitamină B₁₂ se face cu ajutorul:

- A. Hematocritului
- B. Feritinei serice
- C. Metaboliților (homocisteină, acid metil-malonic)
- D. Numărului de reticulocite
- E. Frotiului medular

*10. Ce caracteristică prezintă frotiul medular în anemiile hemolitice?

- A. Hiperplazie pe seria granulocitară
- B. Hiperplazie pe seria eritocitară
- C. Hiperplazie megakariocitară
- D. Hipocelularitatea seriei eritrocitare
- E. Pancitopenie

2. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Cunoască și interpreteze modificările cantitative ale seriei leucocitare;
2. Solicite investigațiile necesare formulării diagnosticului leucemiilor acute și cronice;
3. Discute diagnosticul diferențial al leucemiilor acute și cronice;
4. Solicite investigațiile necesare formulării diagnosticului limfoamelor și al neoplasmelor limfo-plasmocitare.

Modificările **cantitative** (ale numărului) și **calitative** (ale funcției) elementelor seriei leucocitare se întâlnesc într-o varietate de afecțiuni hematologice, în principal, în hemopatiile maligne, dar și în infecții, stări inflamatorii (acute și cronice), boli metabolice și endocrine.

Datorită faptului că leucocitele pot fi afectate de un număr semnificativ de maladii, investigația de rutină a tuturor pacienților include *numărătura leucocitelor* urmată, atunci când există indicații, de *studiul frotiului de sânge periferic și al frotiului medular*.

I. NUMĂRĂTOAREA LEUCOCITELOR

Numărătura leucocitelor se face în cadrul hemoleucogramei cu ajutorul unor analizoare automate prin metoda citometriei în flux (dependent de volumul celular, gradul de segmentare al nucleului și densitatea granulațiilor citoplasmice). Valorile normale (orientative) se regăsesc în Tab. 1.

Tabelul 1. Leucograma normală.

Parametri	Valori normale
Nr. total de leucocite	4 000 – 11 000 / μL (mm^3)
Neutrofile segmentate (NeS)	50 – 70 %
Neutrofile neselementate (NeNS, <i>band forms</i> , En)	1 – 3 %
Eozinofile (Eo)	1 – 4 %
Bazofile (Ba)	< 1 %
Limfocite (Ly)	20 – 40 %
Monocite (Mo)	2 – 8 %

II. FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

Examenul frotiului de sânge periferic oferă informații cu privire la morfologia leucocitelor. În funcție de morfologia lor, pe frotiul de sânge periferic pot fi identificate cinci tipuri de leucocite circulante mature:

- *granulocite neutrofile*
- *granulocite eozinofile*
- *granulocite bazofile*
- *limfocite*
- *monocite*

Apariția pe frotiul de sânge periferic a celulelor imature (precursorii seriei granulocitare,

prezenți în mod normal strict la nivelul MOH) este considerată întotdeauna patologică (Tab. 2).

DE REȚINUT !

Prezența excesivă în sângele periferic a **granulocitelor imature (neutrofilele neselementate) și a precursorilor seriei granulocitare (metamielocite și mielocite)** determină așa-numita **deviere la stânga a formulei leucocitare** („left shift”, En). Este răspunsul MOH la stresul indus de infecții bacteriene, inflamații și hemoragii severe etc.

Tabelul 2. Modificările leucocitelor pe frotiul de sânge periferic.

Modificare	Descriere	Cauze
Neutrofile hipersegmentate	Nucleul cu ≥ 6 lobi	Anemiile megaloblastice Sindroamele mielodisplazice
Blaști (elemente tinere)	Mieloblaști, promielocite atipice, monoblaști Limfoblaști <i>Prezența lor în sângele periferic este întotdeauna patologică.</i>	Leucemia mieloidă acută (LMA) Leucemia limfoidă acută (LLA)
Corpui Auer	Incluziuni sub forma unor bastonașe azurofile în citoplasma mieloblaștilor și a promielocitelor (rezultate prin fuziunea granulațiilor primare azurofile). <i>Prezența lor denotă prognostic infaust.</i>	Leucemia mieloidă acută – sunt patognomonici ! <i>Sunt absenți în leucemia limfoidă acută.</i>
Umbrele nucleare Gumprecht	Limfocite lezate la întinderea frotiului pe lamă (semn de fragilitate celulară).	Leucemia limfoidă cronică
Plasmocite	Celule cu citoplasmă intens bazofilă, vacuolară și nucleu excentric cu cromatina cu aspect în „spite de roată”.	Mielomul multiplu (plasmocitom) Infecții bacteriene și virale cronice Mononucleoză infecțioasă Colagenoze Alergii, hipersensibilizări, imunizări (condiții asociate cu gama-globuline serice crescute)
Limfocite atipice (celulele Downey) Sunt limfocite T reactive.	Celule mari (asemănătoare monocitelor sau celulelor imature), cu nucleu oval și citoplasmă abundentă cu multiple granulații azurofile, prezente în proporție de peste 10% din totalul limfocitelor . <i>În proporție de până la 10% pot fi prezente la persoanele sănătoase.</i>	Mononucleoza infecțioasă Infecții virale (hepatită A, rujeolă, rujeolă, varicelă, SIDA) Reacții alergice, post-vaccinare Boli autoimune Infecții cronice cu germeni intracelulari (tuberculoză, sifilis, toxoplasmoză)
Celule păroase („hairy cells”) Sunt limfocite B maligne.	Celule mononucleare, gri/albastru-deschis, cu margini neregulate (dantelate, zdrențuite), nucleu mare cu cromatină fină.	Leucemia cu celule „păroase” („hairy cell leukemia”, En) – este un subtip de leucemie limfatică cronică.

III. CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE

- **Afecțiunile NON-MALIGNE** care cuprind:
 - **Modificări cantitative:** alterarea numărului de celule:
 - **Leucocitoze** = creșterea numărului
 - **Leucopenii** = scăderea numărului

- **Modificări calitative:** alterarea funcției celulare (în principal, a chemotaxiei și fagocitozei)
- **Afecțiunile MALIGNE** care cuprind:
 - **Afecțiunile mieloproliferative**
 - **Afecțiunile limfoproliferative**

IV. AFECȚIUNILE LEUCOCITARE NON-MALIGNE

A. LEUCOCITOZELE

- **Definiție:** creșterea numărului de leucocite peste 11 000/ μ L.

1. Neutrofilia

- **Fiziologică** – prin *mobilizarea neutrofilelor din compartimentul vascular marginal (periferic)* cu trecerea în cel circulant în:
 - Sarcină (trimestrul III)
 - Temperaturi extreme
 - Eliberarea crescută de catecolamine: stres acut, efort fizic intens, intervenții chirurgicale
- **Patologică:**
 - Prin **creșterea eliberării celulelor din rezervele medulare** cu creșterea numărului de NeNS $\geq 10\%$ și **devierea la stânga** a formulei leucocitare în:
 - **Inflamații acute:** apendicită, infarct miocardic acut, pancreatită acută, glomerulonefrită acută, atac de gută, AVC, postoperator
 - **Infecții bacteriene acute (coci, bacili):** ex, pneumonie francă lobară
 - Hemoragii acute
 - Arsuri
 - Corticoterapie
 - Sindrom Cushing
 - Prin **hiperplazie medulară pe seria granulocitară** în:
 - **Inflamații cronice** în puseu de acutizare: colagenoze, artrite
 - **Infecții bacteriene cronice**
 - Boli endocrine, metabolice, renale digestive severe / decompensate: hipertiroidism, ceto-acidoză, gută, uremie, ciroză
 - **Afecțiuni mieloproliferative:** leucemia mieloidă cronică, policitemia vera
 - Preeclampsie
 - Postsplenectomie

Reacția LEUCEMOIDĂ

- **Definiție:** creșterea persistentă a numărului de leucocite peste 50 000/ μ L (valori sugestive pentru leucemie) dar reversibilă după tratarea condiției de bază.
- **Cauze:** este o leucocitoză reactivă

tranzitorie, ce apare ca o reacție exagerată de apărare a MOH la citokinele proinflamatorii – prin hiperplazie medulară reactivă, în:

- **infecții bacteriene severe - frecvent:**
 - = meningită, apendicită perforată, tuberculoză, pneumonie → determină **leucocitoză cu neutrofilie**
 - = tuse convulsivă → determină **leucocitoză cu limfocitoză** (toxina bacteriană redistribuie limfocitele în compartimentul circulant)
- **necroze de organ:** ex., colon (colită ischemică) sau **cancere metastatice**, cu eliberarea în circulație de produși toxici
- **hemoragii severe** (ex., retroperitoneale – pancreatita acută)
- **intoxicații și efecte secundare medicamentoase** (corticoizi, factori de creștere etc.)
- **Caracteristici:**
 - creșterea se realizează în principal pe seama **neutrofilelor mature** (NeS și NeNS) și posibil, apariția în periferie a **elementelor intermediare (metamielocite, mielocite)** și mai rar, a elementelor *tinere* (promielocite, mieloblaști) ale seriei granulocitare (precursori prezenți doar în măduvă)
 - **fosfataza alcalină leucocitară (FAL)** este crescută (prezentă normal în neutrofilele mature)
 - **vitamina B₁₂** în ser este normală sau ușor crescută
 - **absența cromozomului Philadelphia** (Ph¹, cromozomul 22 scurt)

Aceste criterii sunt utilizate pentru a diferenția reacția leucemoidă de **leucemia mieloidă cronică (LMC)** unde există o **hiperplazie medulară malignă = o neoplazie a seriei mieloide (granulocitare)** cu:

- apariția în sângele periferic, în proporții variabile, a **tuturor precursorilor imaturi (metamielocite, mielocite, promielocite, mieloblaști)**
- FAL foarte scăzută sau absentă
- **vitamina B₁₂** și **transcobalamina** în ser mult crescute
- **prezența cromozomului Philadelphia** - test citogenetic obligatoriu pt. diagnostic

- **prezența genei de fuziune BCR-ABL1** - test de biologie moleculară **obligatoriu** pt. diagnostic

2. Eozinofilia

• Cauze:

- Afecțiuni **alergice**: rinită, astm, urticarie
- **Reacții alergice medicamentoase**: antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice (cefalosporine, peniciline), alopurinol, fenitoin. Sunt **principala cauză la pacienții spitalizați!**
- Afecțiuni **parazitare**: trichineloză, giardioză (lambliaza), infestații cu helminți
- Afecțiuni **maligne**: **LMC**, limfom Hodgkin, tumori metastazate/necrozate
- Sindroamele **hipereozinofilice**: sindrom Loeffler - afecțiune acută asociată, cel mai frecvent, cu infestațiile parazitare cu helminți, manifestată prin triada: pneumonie, eozinofilie sanguină, infiltrate pulmonare cu eozinofile
- **Deficitul hormonilor corticosteroizi** (hipocorticism) în boala Addison (prin eliberarea eozinofilelor de la nivelul ganglionilor limfatici)

3. Bazofilia

• Cauze:

- Afecțiuni **alergice**: astm extrinsec, urticarie, șoc anafilactic
- Afecțiuni **maligne**, mai ales cele **mieloproliferative**: **LMC**, policitemia vera, mielofibroza (bazofilie persistentă)
- Inflecții **cronice**: colită ulcerativă, poliartrită reumatoidă

4. Limfocitoza

• Cauze:

- Infecții **virale acute**: mononucleoză infecțioasă, hepatitele virale, parotidită epidemică
- Infecții **bacteriene cronice**: TBC, sifilis
- Afecțiuni **endocrine**: insuficiență cortico-suprarenală, tireotoxicoză
- Afecțiuni **maligne**: leucemie limfoidă cronică (LLC), limfoame leucemizate

5. Monocitoza

• Cauze:

- **Infecții**:
 - **Virale acute**: mononucleoză infecțioasă

- **Bacteriene cronice**: endocardita bacteriană subacută, bruceloză, TBC

- **Inflecții cronice granulomatoase**: sarcoidoză, boala Crohn

- Afecțiuni **maligne**: leucemiile acute monocitare și mielo-monocitare, LMC, neoplasme de sân, ovar, rinichi, digestive

MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

- **Definiție**: afecțiune limfoproliferativă *benignă* produsă de infecția cu *virusul Epstein-Barr* (VEB, *herpes virusul 4*), cu transmitere pe cale orală prin saliva infectată („boala sărutului”) și care afectează *adolescenții și adulții tineri*.

• Mecanisme patogenice:

- *Infectarea limfocitelor B* (la nivelul țesutului oro-faringian) cu 2 *consecințe*:
 - distrugerea limfocitelor B infectate și incorporarea virusului în cele indemne cu persistența infecției și risc de recurențe
 - proliferarea limfocitelor B, transformarea lor în plasmocite și producția de **anticorpi heterofili** cu rol diagnostic
- *Activarea limfocitelor T citotoxice* de către antigen (la nivelul ganglionilor limfatici și a splinei) cu apariția în sângele periferic a **limfocitelor atipice (celulele Downey)** – **limfocite reactive de dimensiuni mari cu citoplasmă abundentă bazofilă** („ballerina skirt”, En). Procentul de **peste 10%** din totalul limfocitelor este sugestiv pentru diagnostic.

- **Manifestări clinice**: febră, adenopatii (cervicale posterioare, tipic), faringită, hepato-/splenomegalie

• Diagnostic paraclinic:

- **limfocitoză marcată cu monocitoză** pe hemoleucogramă
- **prezența limfocitelor T atipice (celule Downey) $\geq 10\%$** pe frotiul de sânge periferic
- **pozitivarea testelor serologice** - **testul rapid Monospot** (derivat din testul Paul-Bunell) de evidențiere a **anticorpilor heterofili** (Ac anti-VEB capabili să aglutineze eritrocitele altei specii)
- **detectarea anticorpilor specifici anti-VEB** (dacă testul Monospot e negativ sau echivoc) care sunt de 2 tipuri:

- anticorpii din clasa IgM și IgG **anti-VCA** (*Viral Capsid Antigen*) – **prezenți în faza acută**
- anticorpii din clasa IgG **anti-EBNA** (*EBNA- Epstein-Barr Nuclear Antigen*) – **absenți în faza acută**; ei apar tardiv (2-4 luni de la debut) și persistă toată viața
- frecvent, apare **hepatocitoliză acută cu creșterea transaminazelor** (ASAT, ALAT) fără a constitui însă un criteriu de dg. pozitiv

B. LEUCOPENIILE

- **Definiție:** scăderea numărului de leucocite sub 4 000/ μ L.

1. Neutropenia

- **Definiție:** scăderea neutrofilelor < 1.500/ μ L și care este întotdeauna *patologică*. **Agranulocitoza este scăderea granulocitelor < 500/ μ L în sângele periferic** și se asociază cu risc crescut de deces prin **infecții bacteriene și fungice severe**.
- **Cauze:**
 - **Scăderea producției medulare:**
 - Afecțiuni **ereditare:** neutropenia familială sau ciclică (rare)
 - Afecțiuni **dobândite:** anemia aplastică (înlocuirea MOH cu țesut adipos), anemia mielofizică (infiltrarea MOH cu țesut tumoral, granulomatos)
 - **Indusă medicamentos:** chimioterapia cu agenți alkilanți și antimetaboliți ce induc supresie medulară, neutropenia fiind asociată cu anemie și trombocitopenie (pancitopenie)
 - **Hematopoieză inefectivă:** anemiile megaloblastice în care eritropoeza inefectivă se asociază cu granulocitopoieză și trombocitopoieză inefectivă (granulocitele și megacariocitele gigante sunt distruse și ele la nivel medular)
 - **Creșterea distrucției și/sau utilizării periferice:**
 - Mediată imun prin formare de autoAc anti-neutrofile: *bolile autoimune* (LES)
 - Afecțiuni asociate cu splenomegalie, sechestrare splenică & distrucția neutrofilelor: sarcoidoză, sindrom Felty -caracterizat prin triada: artrită

reumatoidă, splenomegalie, neutropenie

- Consum exagerat în: infecții bacteriene (febră tifoasă, TBC miliară) sau fungice severe
- **Creșterea aderenței și deplasarea din compartimentul circulant în cel periferic în septicemii/șocul septic** (endotoxinele bacteriene activează moleculele de adeziune).
- **Manifestări clinice:** determinate de scăderea fagocitozei: infecții, ulceratii ale mucoaselor, risc de septicemie.

2. Limfopenia

- **Cauze:**
 - a) **Acută:** infarct miocardic acut, septicemii, pneumonii, stres
 - b) **Cronică:**
 - **Scăderea producției:**
 - Imunodeficiențe B, T și mixte
 - Post-radioterapie sau indusă medicamentos (citostatice)
 - Boli maligne: aplazii medulare
 - **Creșterea distrucției:** SIDA, boli autoimune (LES)
 - **Sechestrare la nivelul ganglionilor limfatici:** excesul de hormoni corticosteroizi

3. Eozinopenia

- **Cauze:**
 - Excesul hormonilor corticosteroizi: administrare terapeutică sau sindrom Cushing (prin sechestrarea eozinofilelor la nivelul ganglionilor limfatici)
 - Stări de stres: intervenții chirurgicale, șoc, arsuri, traumatisme

4. Monocitopenia

- **Cauze:**
 - Excesul hormonilor corticosteroizi: administrare terapeutică sau sdr. Cushing
 - Anemii aplastice
 - Leucemii acute

Observație !

Actual, valorile leucocitelor și trombocitelor sunt utilizate în cercetare pentru calculul unor rapoarte, de ex.:

- raportul neutrofile-limfocite** (RNL, Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, NLR, En) – VN = 1-3
- raportul trombocite-limfocite** (RTL, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, PLR, En) – VN = 90-120

pentru rolul lor potențial de *biomarkeri* ai: *gradului de severitate* și al *prognosticului* maladiilor cardiovasculare, metabolice, reumatismale, neoplaziilor etc.

V. AFECȚIUNILE LEUCOCITARE MALIGNE

A. AFECȚIUNILE MIELOPROLIFERATIVE

- **Definiție:** afecțiuni clonale dobândite ale *celulei stem pluripotente* caracterizate prin modificări cantitative și calitative variabile ale tuturor elementelor figurate aparținând *seriilor leucocitară, eritrocitară și trombocitară*.
- **Clasificare:**
 - Leucemia mieloidă acută
 - Neoplasmele mielodisplazice
 - Neoplasmele mieloproliferative:
 - Leucemia mieloidă cronică
 - Policitemia vera
 - Trombocitemia/trombocitoza esențială
 - Mielofibroza primară

Diagnosticul de laborator al neoplasmelor mieloproliferative este prezentat în Tab. 3.

Tabelul 3. Diagnosticul diferențial al neoplasmelor mieloproliferative.

	Nr. L	Nr. E/Ht	Nr. Tr.
LMC	↑↑	N	N sau ↑
Policitemia vera	N sau ↑	↑↑	N sau ↑
Trombocitemia esențială	N sau ↑	N	↑↑
Mielofibroza primară	N, ↓, ↑	↓	↓, N, ↑

LMC - leucemia mieloidă cronică

Observație !

Atât neoplasmele mielodisplazice cât și neoplasmele mieloproliferative pot evolua spre leucemie mieloidă acută (LMA).

B. AFECȚIUNILE LIMFOPROLIFERATIVE

1. Leucemiile limfoide acute și cronice
2. Limfoamele
3. Neoplasmele limfo-plasmocitare

1. LEUCEMIILE

- **Definiție:** proliferarea clonală excesivă a precursorilor seriei leucocitare (granulocite sau limfocite) la nivelul măduvei hematogene cu descărcarea lor în circulația periferică și invadarea variabilă a țesuturilor/organelor.

• Clasificare:

- După *debut și evoluția clinică*:
 - Leucemii **acute** (LA)
 - Leucemii **cronice** (LC)
- După *tipul celular* care proliferază:
 - Leucemii **meloide (granulocitare)**
 - Leucemii **limfoide (limfocitare)**

• Diagnosticul de laborator:

- **Hemoleucograma:** după *numărul de celule în sângele periferic* sunt descrise:
 - Forme **hiperleucemice:** leucocitoză > 50 000/μL și prezența celulelor blastice (atipice) în periferie
 - Forme **leucemice:** leucocitoză > 20 000/μL și prezența celulelor blastice (atipice) în periferie
 - Forme **subleucemice:** leucocitoză între 7 000 – 20 000/μL și prezența celulelor blastice (atipice) în periferie
 - Forme **aleucemice:** număr normal de leucocite, blaști rari sau absenți

– Diagnosticul morfologic:

- **Examenul frotiului de sânge periferic:** celule *imature* (blaști) în leucemiile acute sau leucocite *maligne mature* în leucemiile cronice
- **Examenul histopatologic al frotiului medular:** hiper celularitatea medulară (neoplazie) și permite identificarea celulelor maligne

– Diagnosticul imunofenotipic:

- **Citometria în flux (flow-cytometry):** permite imunofenotiparea probelor *lichidiene* (aspirat medular, sânge periferic), respectiv identificarea antigenelor de suprafață („cluster of differentiation”, CD) ale populației de leucocite cu ajutorul anticorpilor monoclonali marcați fluorescent (leucocitele maligne în leucemiile acute pot avea morfologie identică dar au imunofenotip diferit). Este **obligatorie** atât pentru **diagnostic** cât și pentru **terapie** - stabilirea curelor de chimioterapie.

– **Diagnosticul citogenetic:**

- *Cariotiparea (tehnica clasică de bandare G)* evidențiază **anomalii cromozomiale** (deleții, translocatii, inversiuni), fiind și ele **obligatorii** atât pentru triplul rol: **diagnostic**, **prognostic** (de unde termenii de citogenetică 'favorabilă' și 'adversă'), precum și **predictiv** al răspunsului la tratament.
- *Tehnica FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)* evaluează celule în interfază fiind utilă pentru caracterizarea tumorilor cu creștere lentă și este utilizată pentru identificarea anomaliilor cromozomiale cu rol **prognostic** în mielomul multiplu.
- *Tehnicile de genetică moleculară (PCR)* permit evidențierea mutațiilor genice punctiforme cu rol **prognostic** (ex., mutația genei FLT3 în LMA are prognostic prost).

– **Diagnosticul biochimic:**

- LDH
- Beta2- microglobulina
- Paraproteinele serice (Ig, lanțuri ușoare (vezi Mielomul multiplu))

Observație !

Actual citometria în flux și testele de genetică moleculară (qPCR) sunt folosite pentru detectarea **bolii minime reziduale** caracterizată printr-un număr foarte mic de celule maligne în sângele periferic și diferite anomalii genetice, ex., gene de fuziune (ex., gena BCR-ABL în LMC) și rearanjamente genice (ex., ale receptorului celulelor T în LAL) - care permite reorientarea terapiei.

a) Leucemiile ACUTE

• **Caracteristici:**

- Debut *brusc*, evoluție **rapidă**
- Proliferare crescută a **formelor celulare imature, blastice** - precursorii seriilor mieloidă sau limfoidă la nivel medular cu **blocarea diferențierii și a maturării celulare**.
- Infiltrarea **rapidă** a măduvei cu suprimarea hematopoiezei și apariția insuficienței medulare manifestată la nivelul sângelui periferic prin **triada clasică** a leucemiilor acute:

- **anemie** rapid instalată și cu evoluție progresivă, responsabilă de **astenia/fatigabilitatea severă**
- **granulocitopenie** responsabilă de **sindromul infecțios**: infecții recurente, mai ales cu bacterii Gram (-), ulcerații ale mucoaselor, febră
- **trombocitopenie** responsabilă de **sindromul hemoragipar**: purpură cutanată, gingivoragii, epistaxis.

1. Leucemia MIELOIDĂ acută (LMA)

- **Definiție:** formă de leucemie acută caracterizată prin **proliferarea malignă a precursorilor seriei mieloidă (granulocitare)** la nivel medular
- **Clasificarea actuală:** se face în funcție de **anomaliile citogenetice care au valoare diagnostică și prognostică majoră**

Observație!

Clasificarea veche (French-American-British/FAB) cuprinde 8 **subtipuri morfologice** notate M0-M7, unde subtipul M3 era leucemia acută promielocitară.

• **Diagnosticul de laborator:**

- **Imunofenotipare** din **aspirat medular/sânge periferic prin citometrie în flux** – obligatorie pentru **diagnosticul tipului de leucemie**
- **Teste citogenetice și de biologie moleculară** pentru detectarea anomaliilor genetice necesare clasificării, stadializării, **stabilirea conduitei terapeutice și a prognosticului**
- **Frotiul de sânge periferic** evidențiază **hiatusul leucemic** – prezența excesivă în sângele periferic a **blaștilor alături de un număr redus de elemente mature**, fără elementele intermediare (mielocite și metamielocite) care sunt prezente constant în periferie în leucemia mieloidă cronică
- **Frotiul medular** evidențiază un **număr crescut > 20% de blaști** și un **număr scăzut de celule mature**.

DE REȚINUT !

Leucemia acută promielocitară se complică frecvent cu **coagulare intravasculară diseminată (CID)** deoarece promielocitele maligne eliberează cantități mari de factor tisular cu activarea primară a coagulării și secundară a fibrinolizei.

2. Leucemia LIMFOIDĂ acută (LLA)

- **Definiție:** cea mai frecventă hemopatie malignă la copii și tineri, caracterizată prin proliferarea malignă a precursorilor seriei limfoide (*limfoblaștii*) în măduva osoasă, descărcare în periferie și posibil, infiltrarea țesuturilor limfoide. În **80% din cazuri** proliferază celulele precursorale ale liniei B și **au cel mai bun prognostic la copii**.
- **Clasificarea actuală:** se face în funcție de anomalile genetice care au valoare diagnostică și prognostică majoră.

Observație!

Clasificarea veche (French-American-British/FAB) cuprinde 3 **subtipuri morfologice** notate L1-L3.

- **Diagnosticul de laborator:**
 - **Imunofenotiparea** din aspirat medular/sânge periferic prin citometrie în flux – obligatorie pentru **diagnosticul tipului de leucemie**
 - **Teste citogenetice și de biologie moleculară** pentru detectarea anomaliilor genetice necesare clasificării, stadializării, **stabilirea conduitei terapeutice și a prognosticului**
 - **Frotiul medular** evidențiază un număr crescut > 20% de limfoblaști.
- **Investigații suplimentare:**
Pe lângă investigațiile necesare pentru confirmarea diagnosticului de leucemie acută se recomandă efectuarea de analize suplimentare în vederea orientării tratamentului:
 - *Acidul uric*
 - *Evaluarea funcției renale și hepatice*
 - *Evaluarea funcției cardiace* - în cazul recomandării unor chimioterapice cu potențial cardiotoxic - ex. doxorubicina
 - *Identificarea posibilei infecții concomitente cu HIV, virusul hepatitei B sau C*
 - *Analiza lichidului cefalorahidian* în cazul tuturor pacienților cu LLA datorită riscului mare de afectare a sistemului nervos central
 - *Investigarea coagulării* în special în cazul LA promielocitară pentru evaluarea prezenței CID
 - *Tipizarea HLA* - pentru situațiile în care se are în vedere transplantul medular.

b) Leucemiile CRONICE

• Caracteristici:

- Debut **insidios** cu transpirații și febră, scădere în greutate (ca urmare a creșterii ratei metabolice) și splenomegalie manifestată prin disconfort abdominal
- Evoluție **mai lentă** datorită unei infiltrări progresive a măduvei osoase cu celule maligne; prognosticul depinde de tipul celular
- Proliferare crescută a **formelor mature, bine diferențiate** (tipul celular poate fi identificat) dar sunt celule maligne

1. Leucemia LIMFOIDĂ cronică (LLC)

- **Definiție:** creșterea proliferării medulare a limfocitelor aparent mature cu **limfocitoză B monoclonală persistentă în sângele periferic**
- **Diagnosticul de laborator:**
 - **Hemoleucograma:** leucocitoză variabilă cu limfocitoză ≥ 5.000 limfocite B/ μ L – **prag diagnostic clasic** (deoarece în 95% din cazuri proliferază limfocitele B, doar în 5% din cazuri proliferază limfocitele T)
 - **Frotiul de sânge periferic** evidențiază **limfocite bine diferențiate** cu caracteristicile morfologice ale **limfocitelor B mature și umbre nucleare Gumprecht** (leucocite fragile ce se rup la întinderea frotiului)
 - **Frotiul medular** – măduva este infiltrată cu **limfocite mici** (metaplazie monomorfă).

2. Leucemia MIELOIDĂ cronică (LMC)

- **Definiție:** neoplasm mieloproliferativ clonal al celulei stem hematopoietice, caracterizat prin **proliferarea necontrolată a seriei mieloide, prezența cromozomului Philadelphia (Ph+)** și a **genei de fuziune BCR-ABL1**, elementele definitorii de diagnostic.
- **Diagnosticul de laborator** - depinde de faza evolutivă:
 - i) **Faza cronică – mieloproliferativă a bolii:**
 - **Hemoleucograma:**
 - **leucocitoză (zeci sau sute de mii/ μ L)** cu **deviație la stânga** a formulei leucocitare
 - **bazofilie < 10%**
 - **numărul de trombocite normal sau crescut (trombocitoză)**

- **Frotiul de sânge periferic** evidențiază creșterea marcată a granulocitelor cu prezența tuturor elementelor seriei mieloide, mai ales formele intermediare: mielocite și metamielocite
- **Frotiul medular** relevă:
 - hipercelularitate marcată cu proliferarea precursorilor seriei *mieloide* și a *megakariocitelor* (afecțiune mieloproliferativă a celulei stem)
 - **mieloblaști < 10%**
- **Prezența cromozomului Philadelphia** (peste 95% din cazuri) dar *fără alte anomalii cromozomiale*
- **Alte modificări de laborator:**
 - ✓ scăderea/absența *FAL leucocitare* (la nivelul granulocitelor maligne)
 - ✓ creșterea nivelului seric al vitaminei B_{12}
- ii) **Faza accelerată – progresivă a bolii:**
- **Hemoleucograma:**
 - leucocitoză (sute de mii/ μ L – este cea mai leucemică dintre leucemii)
 - bazofilie $\geq 20\% \pm$ eozinofilie
 - trombocitopenie
 - anemie progresivă
- **Frotiul medular** evidențiază:
 - mieloblaști între 10% - 19%
- **Apariția de noi anomalii citogenetice în celulele Ph+ pozitive**
- **Alte modificări de laborator:**
 - ✓ hiperuricemie cu risc de gută și calculoză renală
- iii) **Criza blastică – de acutizare a bolii:**
- creșterea numărului de blaști $\geq 30\%$ la nivel medular și în sângele periferic – **elementul diagnostic principal**
- **infiltrare extramedulară cu blaști:** ggl. limfatici, tegumente, alte țesuturi
- leucocitoză persistentă marcată cu bazofilie $\pm$ eozinofilie
- manifestările leucemiei acute: anemie, trombocitopenie (risc hemoragic), infecții
- prognostic rezervat în ciuda tratamentului (supraviețuire sub 1 an)

2. LIMFOAMELE

- **Definiție:** limfoamele sunt **tumori solide ale țesutului limforeticular** (proliferări neoplazice ale celulelor rezidente în țesuturile limfatice și respectiv, ale formațiunilor limfatice de la nivelul țesuturilor moi), *fără prezența celulelor maligne în sângele periferic* (de regula) la debutul bolii.
 - **Clasificarea inițială** a cuprins 2 forme clasice:
 1. **Limfomul Hodgkin (LH)**
 2. **Limfomul non-Hodgkin (LNH)**
- Actualmente, distincția dintre leucemii-limfoame a devenit mai puțin evidentă deoarece numeroase limfoame se asociază de la început cu descărcare periferică – limfom leucemizat, ceea ce a condus la utilizarea termenului de **neoplasme limfoide**.
- **Clasificarea actuală OMS a neoplasmelor limfoide** pe baza elementelor de diagnostic morfologic, imunofenotipic, citogenetic și clinic, cuprinde:
 1. **Leucemiile limfoide acute**
 2. **Leucemii limfatice cronice**
 3. **Neoplasmele celulelor B mature**
 4. **Neoplasmele celulelor T mature și ale limfocitelor natural killer (NK)**
 5. **Limfomul Hodgkin**
 6. **Neoplasmele celulelor B cu diferențiere plasmocitară:**
 - **Mielomul multiplu**
- Entitățile 3 și 4 corespund clasificării anterioare de *limfoame non-Hodgkin*.
- Investigațiile diagnostice în LIMFOAME:**
- **Examenul sângelui periferic**
 - **Scop:** **diagnostic pozitiv și diferențial** (excluderea unei proliferări reactive și a altor afecțiuni)
 - **Include:** hemoleucograma completă, teste funcționale hepatice și renale, acidul uric, calcemia și fosfatemia, VSH, LDH
 - **Biopsia ganglionară**

Biopsia presupune recoltarea unui ganglion modificat (biopsie excizională - preferabil) sau a unui fragment dintr-un ganglion limfatic modificat (biopsie incizională).

 - **Scop:** permite **diagnosticul de certitudine**
 - **Include:**
 - **Imunohistochimia** biopsiei este **obligatorie** pt. **precizarea tipului de limfom**.
 - **Examenul histopatologic** evidențiază **tipul morfologic** (în funcție de gradul alterării arhitecturii ganglionare) și **tipul**

citologic (în funcție de celulele maligne care proliferază).

- **Citometria în flux:** permite **imunofenotiparea** leucocitelor din fragmentul de biopsie recoltată, fiind **obligatorie** pentru stabilirea **subtipului de limfom** și respectiv, alegerea conduitei terapeutice.
- **Testele citogenetice** completează diagnosticul molecular cu evidențierea anomaliilor cromozomiale.
- **Puncția-biopsie medulară**
 - **Scop:** este efectuată în vederea diagnosticului și ulterior, pentru a monitoriza progresiunea bolii. Examenul frotiului medular permite diferențierea între o leucemie acută și un limfom. Dacă în măduvă sunt **peste 20% blaști**, diagnosticul cel mai probabil este acela de **leucemie acută**. Particularitățile morfologice permit diagnosticul tipului de leucemie.
- **Investigații imagistice:**
 - **Radiografia de torace:** permite vizualizarea **adenopatiilor mediastinale** în LH și pentru LNH cu debut mediastinal.
 - **Computer tomografia (CT) sau PET/CT:** este **investigația imagistică de elecție ce permite diagnosticul și stadializarea bolii Hodgkin**.
 - **Alte investigații:** rezonanța magnetică nucleară (RMN), limfangiografia.

3. NEOPLASMELE LIMFO-PLASMOCITARE

- **Definiție:** afecțiuni caracterizate prin apariția în ser a unor proteine patologice – **paraproteine** – de unde și denumirea de **paraproteinemii**, absente în serul normal și care sunt produse de o **clonă de limfocite patologice** determinând apariția pe ELFO a unei benzi unice denumite **bandă M** (monoclonală) – de unde și denumirea de **gamapatii monoclonale**.

MIELOMUL MULTIPLU

- **Mielomul multiplu (plasmocitomul multiplu)** este un neoplasm plasmocitar unde

paraproteinele secretate sunt cel mai frecvent din clasele **IgG** sau **IgA**.

- **Investigațiile diagnostice:**

- **Analize de laborator:**

- **Hemoleucograma:** evidențiază anemia (responsabilă de paloare, fatigabilitate), leucopenia și trombocitopenia în formele severe
- **Proteinemia:** proteinele totale sunt normale sau crescute
- **Electroforeza proteinelor serice:** evidențiază paraproteina sub forma benzii M
- **Imunoelectroforeza (electroforeza cu imunofixare):** evidențiază subtipul de Ig patologică: **IgG** în majoritatea cazurilor, urmată de **IgA** (foarte rar, IgD, IgE, IgM) și **scăderea Ig normale** = „paralizie imună”, cu risc crescut de infecții
- **Determinarea lanțurilor uşoare libere în ser ale Ig (FLC, Free light chains, En):** kappa și lambda, cu calcularea raportului lor (normal 1:1) - **test diagnostic important**
- **Electroforeza proteinelor urinare** NU este indicată de rutină, în condițiile identificării lanțurilor uşoare în ser. Este utilizată actual, în principal, pentru confirmarea remisiunii complete sau progresiei bolii și pentru identificarea paraproteinuriei Bence Jones ce constă în eliminarea urinară de strict de lanțuri uşoare ale imunoglobulinelor ,cu risc de precipitare și nefropatie tubulară.

Observație! Istoric, această proteină a fost identificată pe baza termolabilității (formează un precipitat când urina este încălzită la 50 – 60°C care dispare total sau parțial când temperatura se apropie de punctul de fierbere și reapare la răcire.

- **Calciul seric:** **hipercalcemie**. pe fond de osteoliză
- **Creatinina serică:** crescută, definește severitatea afectării renale
- **Beta-2 microglobulina serică:** crescută Este un **criteriu de stadializare și un marker de activitate a bolii** (valorile crescute indică stadiu avansat și turnover celular crescut). Are deopotrivă un rol **prognostic** (valorile serice mari la debutul bolii au fost asociate cu o rată scăzută de supraviețuire) și de **monitorizare a răspunsului terapeutic** (scăderea valorilor în cursul terapiei indică controlul procesului malign)

- *VSH*: crescut, marker inflamator nespecific care crește și pe fond de hipervâscozitate
- *PCR*: crescută, marker de activitate a bolii, cu rol *prognostic superior VSH-ului*
- *LDH seric*: rol *prognostic*, nivelul crescut în momentul diagnosticului este marker de agresivitate a bolii și de prognostic nefavorabil (reflectă turnover celular rapid și eliberare din celulele distruse)
- **Examenul MOH (puncția-biopsie medulară):**
Biopsia medulară este obligatorie pentru diagnostic și permite:
 - evidențierea pe frotiul medular a *plasmocitelor mielomatoase* (imuno-histochimie)
 - calculul *procentului de plasmocite* din aspiratul medular (citometrie în flux) - normal sub 10%. În **mielom plasmocitele sunt $\geq 10\%$ din celularitate** (mielomul asimptomatic 10-60%, mielomul simptomatic $\geq 60\%$)
 - analiza citogenetică a măduvei osoase (tehnica FISH) necesară pentru *stadializare și prognostic*.
- **Examele imagistice:**
 - Examenul radiologic (schelet), **CT (whole body low dose – preferat actual)**, PET-CT, RMN evidențiază *prezența leziunilor osoase: zone de osteoliză* la nivelul coloanei vertebrale, craniului sau *fracturi patologice* la nivelul oaselor lungi, coastelor, secundar infiltrării medulare și creșterii activității osteoclastice.
 - hipercalcemie ≥ 11 mg/dL
 - afectare renală - creatinina serică > 2 mg/dL (sau scăderea clearance-ului)
 - anemie - Hb < 10 g/dL
 - leziuni osteolitice osoase - una sau mai multe leziuni cu diametrul ≥ 5 mm evidențiată la investigațiile imagistice

Observație!

Producerea de paraproteine se întâlnește și alte forme particulare gamapatii monoclonale, ex. **gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată** (En, MGUS - Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), **macroglobulinemia Waldenstrom** (în care paraproteinele secretate aparțin clasei IgM), precum și în afecțiunile limfoproliferative de tipul: LLC, limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

DE REȚINUT !

Mielomul multiplu simptomatic, activ prezintă 4 elemente de dg. paraclinic reunite sub acronimul CRAB (hyperCalcemia, Renal dysfunction, Anemia, and Bone lytic lesions/pain, En):

STUDIU DE CAZ 1

Un pacient în vârstă de 41 de ani se prezintă la medic pentru fatigabilitate accentuată, scădere ponderală, inapetență, cefalee, vertij agravate progresiv. De 3 zile afirmativ prezintă epistaxis și sângerări gingivale la periajul dentar. Examenul obiectiv evidențiază paloare tegumentară și febră.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemoleucograma completă:

Nr. Eritrocite = 3,4 milioane/ μ L

Hb = 8,8 g/dL

Ht = 38%

VEM = 87 fL

HEM = 28 pg/E

CHEM = 33 g/dL

Nr. Leucocite = 68 000/ μ L

Nr. Trombocite = 35 000/ μ L

% Reticulocite corectat (Rt_c) = 1%

Frotiul de sânge periferic: mieloblaști, promielocite cu corpi Auer, scăderea nr. de elementelor mature

Frotiu medular: 31% promielocite atipice

***1. Care este cel mai probabil diagnostic?**

- A. Leucemie limfoidă cronică
- B. Leucemie mieloidă acută promielocitară, formă hiperleucemică
- C. Leucemie mieloidă cronică
- D. Leucemie acută limfoblastică
- E. Leucemia mieloidă acută promielocitară, formă subleucemică

***2. Care este investigația obligatorie în vederea imunofenotipării și a stabilirii diagnosticului tipului de leucemie?**

- A. Frotiul de sânge periferic
- B. Numărul de leucocite
- C. Frotiul medular
- D. Citometria în flux
- E. Testele citogenetice

***3. Care este semnificația hiatusului leucemic?**

- A. Prezența excesivă în sângele periferic a blaștilor alături de un număr redus de elemente mature, fără elementele intermediare
- B. Prezența celulelor atipice mature în sângele periferic
- C. Prezența excesivă în sângele periferic a blaștilor alături de un număr redus de elemente mature, împreună cu elementele intermediare
- D. Prezența mielocitelor și metamielocitelor în sângele periferic

- E. Prezența redusă în sângele periferic a blaștilor alături de un număr redus de elemente mature, împreună cu elementele intermediare

4. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate în cazul dat?

- A. Pacientul prezintă o reacție leucemoidă
- B. Pacientul are o anemie aregenerativă
- C. Frotiul medular evidențiază hipocelularitate
- D. Pentru diagnostic este obligatorie determinarea cromozomului Philadelphia
- E. Pentru stabilirea conduitei terapeutice sunt obligatorii testele citogenetice

***5. Care dintre următoarele este cea mai severă complicație a bolii în cazul dat?**

- A. Scăderea numărului de elemente mature responsabilă de riscul infecțios
- B. Reticulocitopenia, responsabilă de sindromul hemoragipar
- C. Coagularea intravasculară diseminată, prin eliberarea unei cantități mari de factor tisular
- D. Trombocitopenia severă, responsabilă de hemoragii
- E. Anemia normocitară normocromă, secundară pierderilor cronice de sânge prin epistaxis și sângerări gingivale la periajul dentar

STUDIU DE CAZ 2

Un pacient în vârstă de 68 de ani, se prezintă la medic pentru fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală neintenționată (8 kg în ultimele 2 luni), dureri intense lombare și la nivelul membrelor inferioare, bilateral.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți întrebări.

Hemoleucograma:

Nr. eritrocite = 3,7 milioane/ μ L

Hb = 8,6 g/dL

Ht = 35%

VEM = 82 fL

HEM = 32 pg/E

CHEM = 35 g/dL

Nr. leucocite = 3 800/ μ L

Nr. trombocite = 113 000/ μ L

% Reticulocite corectat (Rt_c) = 1%

Frotiu de sânge periferic: plasmocite frecvente

ELFO proteine serice: Albumine = 40%; α 1-globuline = 5%; α 2-globuline = 8%; β -globuline = 11%; γ -globuline = 36%.

Imunoelectroforeza: Ig anormale din clasa IgG

Calciu seric = 12,8 mg/dL

Creatinină = 2,2 mg/dL

Acid uric seric = 9,1 mg/dL

Radiografie coloană vertebrală și membre inferioare: 2 leziuni osteolitice la nivelul coloanei vertebrale L1-L4 și 5 leziuni osteolitice la nivel tibial și peronier, bilateral.

Frotiul medular: 63% plasmocite în aspiratul medular

VSH = 55 mm/h

Proteina C reactivă = 24 mg/L

Întrebarea 1

Care din modificările investigațiilor de laborator/paraclinice sunt sugestive pentru diagnosticul de mielom multiplu?

Întrebarea 2

Care investigație este obligatorie pentru confirmarea diagnosticului?

Întrebarea 3

Care este utilitatea determinării VSH-ului și a PCR pentru cazul dat?

Întrebarea 4

Care este semnificația determinării beta-2 microglobulinei serice în mielomul multiplu?

Întrebarea 5

Care este semnificația determinării nivelului seric al lanțurilor libere în mielomul multiplu?

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

1. Care dintre următoarele pot fi cauze de limfocitoză?

- A. Infecția bacteriană acută
- B. Infecția bacteriană cronică
- C. Infecția virală acută
- D. LMA
- E. LLC

2. Care dintre următoarele sunt modificări ale formulei leucocitare în reacțiile alergice?

- A. Neutrofilie
- B. Neutropenie
- C. Limfocitoza
- D. Eozinofilie
- E. Bazofilie

*3. În care dintre următoarele este prezent cromozomul Philadelphia în peste 95% din cazuri?

- A. LMC
- B. LLC
- C. Plasmocitomul
- D. LLA
- E. Limfomul Hodgkin

*4. Pentru ce tip de leucemie este tipică apariția hiatusului leucemic?

- A. LMA
- B. LLA
- C. LMC
- D. LLC
- E. Niciuna din variante

*5. Care investigație este necesară pentru diagnosticul de certitudine în limfoame?

- A. Frotiul de sânge periferic
- B. Frotiul medular
- C. Testele citogenetice
- D. Tomografia computerizată
- E. Biopsia ganglionară

6. Care este triada clasică din leucemiile acute?

- A. Scăderea în greutate
- B. Sindromul anemic
- C. Transpirațiile profuze
- D. Sindromul infecțios
- E. Sindromul hemoragipar

7. Care din următoarele sunt caracteristici ale leucemiilor cronice?

- A. Debutul insidios
- B. Prognosticul dependent de tipul celular
- C. Creșterea proliferării formelor imature, blastice
- D. Infiltrarea rapidă a măduvei hematogene
- E. Numărul crescut de blaști (> 20%) pe frotiul de sânge periferic

8. Ce poate decela tipic ELFO serică cu imunofixare în plasmocitom?

- A. Paraproteine din clasa IgM
- B. Paraproteine din clasa IgG
- C. Paraproteine din clasa IgA
- D. Prezența lanțurilor grele κ și λ
- E. Prezența proteinei Bence Jones

9. Care din următoarele sunt caracteristici ale reacției leucemoide?

- A. FAL foarte scăzută
- B. Leucocitoză reactivă în principal pe seama neutrofilelor mature
- C. Proliferare malignă a precursorilor granulocitari
- D. Absența cromozomului Philadelphia
- E. Nivel seric scăzut al vitaminei B₁₂

10. Care din următoarele sunt criterii de diagnostic al mononucleozei infecțioase?

- A. Limfo-monocitoza pe hemoleucogramă
- B. Prezența limfocitelor B atipice pe frotiul de sânge periferic
- C. Pozitivarea testului rapid Monospot
- D. Leucocitoza și neutrofilie pe hemoleucogramă
- E. Prezența obligatorie a hepatocitolizei, responsabilă de creșterea transaminazelor

3. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEMOSTAZEI

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite analizele de laborator utilizate în explorarea hemostazei primare și să interpreteze modificările acestora;
2. Solicite analizele de laborator utilizate în explorarea hemostazei secundare (procesul de coagulare) și să interpreteze modificările acestora în principalele coagulopatii;
3. Solicite analizele de laborator utilizate în explorarea fibrinolizei și să interpreteze modificările acestora;
4. Solicite investigațiile utilizate în monitorizarea terapiei anticoagulante și să interpreteze modificările acestora.

I. HEMOSTAZA – SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

Hemostaza reprezintă **oprirea spontană a unei hemoragii** care se desfășoară cu participarea a 3 grupe de factori: **vasculari, trombocitari (plachetari) și plasmatici**.

Descrierea tradițională a hemostazei **ex vivo** cuprinde 2 etape: **primară și secundară** și este utilă strict pentru înțelegerea explorării hemostazei.

A. Hemostaza PRIMARĂ (timpul VASCULO-PLACHETAR)

- **Definiție:** formarea **trombului alb trombocitar** cu participarea *factorilor vasculari și trombocitari*.
- **Etape:**
 - **Vasoconstricția (timpul vascular)** – inițiată de *leziunea endotelială* și determină *scăderea fluxului sanguin prin vasul lezat*.
 - **Formarea trombului alb trombocitar (timpul plachetar)** cuprinde: i) **aderarea** trombocitelor la structurile subendoteliale (membrana bazală și fibrele de collagen) evidențiate de leziune, proces realizat cu ajutorul *factorului von Willebrand (f.vW) de la nivel endotelial și a receptorului glicoproteina (GP) Ib de la nivel plachetar*; ii) **activarea** trombocitelor cu **eliberarea conținutului granulelor** secretorii dense (ADP, serotonină) și a granulelor alfa (FP4, fibrinogen, f.vW, trombospondină etc), proces care conduce la modificări conformaționale ale receptorului plachetar GP IIb/IIIa ce îi permit legarea de fibrinogen; iii) **agregarea** plachetară (stimulată de ADP și tromboxan TxA2) are loc prin intermediul punților create de către fibrinogenul legat de receptorii GP IIb/IIIa ai trombocitelor adiacente. Acest proces conduce la

formarea **trombului alb trombocitar** și definitivarea **hemostazei primare**.

DE REȚINUT !

Hemostaza **PRIMARĂ** determină oprirea hemoragiilor la nivelul **vaselor mici**.

Alterarea hemostazei PRIMARE determină **sindroame hemoragice sau PURPURE VASCULARE și TROMBOCITARE** caracterizate prin:

- hemoragii spontane sau cu debut **imediat** după leziune
- hemoragii **superficiale cutanate** sub formă de **peteșii, purpură, echimoze și ale mucoaselor** (nazală, bucală, digestivă, urinară, genitală etc.)

B. Hemostaza SECUNDARĂ (COAGULAREA propriu-zisă)

- **Definiție:** formarea **trombului roșu de fibrină** cu participarea *factorilor plasmatici* ai coagulării. Prezentarea clasică a hemostazei secundare, cu căile extrinsecă și intrinsecă ce converg spre calea finală comună, corespunde descrierii coagulării *in vitro* și este utilizată în scop didactic, în vederea descrierii testelor ce explorează hemostaza (Fig. 1).
- **Etape:**
 - **Calea extrinsecă** – este inițiată de contactul sângelui cu factori prezenți la nivel **extravascular - factorul tisular** (F. III, tromboplastina tisulară) exprimat de către celulele subendoteliale. Este **cea mai importantă** pentru coagularea *in vivo*, atât în condiții fiziologice cât și patologice.

- **Calea intrinsecă** – este inițiată de contactul factorilor prezenți la nivel **intravascular** cu suprafețe încărcate negativ (*in vitro*, sticla, *in vivo*, heparan-sulfatul de la nivel subendotelial, suprafața trombocitelor activate) și include factorii **XII, XI, IX, VIII**.
- Ambele căi de activare converg spre **calea finală comună** ce debutează cu **activarea factorului X**. Factorul Xa împreună cu F.Va, ionii de Ca^{2+} și fosfolipidul plachetar (FP3) formează complexul numit **protrombinază** responsabil de conversia enzimatică a **protrombinei** (F.II) în **trombină** (F.IIa). Trombina este **proteaza centrală a cascadei coagulării** responsabilă de scindarea **fibrinogenului** (F.I) în **fibrină monomer** care devine ulterior **fibrină polimer, solubilă**, iar în final, generarea unei **rețele de fibrină insolubilă, stabilă**, sub acțiunea factorului XIIIa.

DE REȚINUT !

Hemostaza **SECUNDARĂ** determină oprirea hemoragiilor la nivelul **vaselor medii și mari**.

Alterarea hemostazei SECUNDARE (coagulării) determină **sindroame hemoragice PLASMATICE** sau **COAGULOPATII** caracterizate prin:

- hemoragii cu debut **tardiv** după leziune
- hemoragii **profunde** de tip **hematoame, hemartroze, hemoragii interne**.

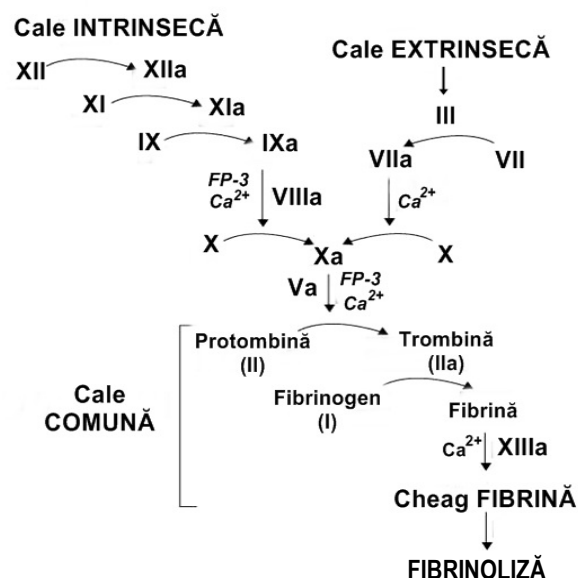


Figura 1. Cascada COAGULĂRII (diagramă relevantă pentru explorarea hemostazei).

Observații!

- Paradigma actuală a hemostazei *in vivo* are la bază „modelul celular” potrivit căruia aceasta este un proces activ localizat *pe suprafața celulelor* (nu o succesiune de cascade enzimatică derulate în paralel în plasmă) care cuprinde 3 etape intricate: *inițiere, amplificare și propagare* ce concurează simultan la formarea fibrinei.
- Termenul de **tromb** este utilizat pentru a defini rețeaua de fibrină formată *intravascular* la o persoană în viață.
- Termenul de **cheag** este utilizat pentru a defini rețeaua de fibrină formată: i) la nivel *extravascular* (la locul unei leziuni) la o persoană în viață, ii) *in vitro* și iii) la persoanele decedate.

II. EXPLORAREA HEMOSTAZEI PRIMARE

A. Numărătoarea TROMBOCITELOR

Numărătoarea trombocitelor, componentă a **hemoleucogramei**, reprezintă un **test screening** în evaluarea **timpului plachetar** al hemostazei primare.

- **Indicații:**
 - evidențierea nr. **scăzut** de trombocite = **trombocitopenie** care este cauză de **hemoragii**:
 - **cutanate:** peteșii, purpură, echimoze
 - **mucoase:** epistaxis, gingivoragii (ex., după o extracție dentară)
 - **profunde:** digestive (hematemeză, hematochezie), renale (hematurie), genitale (meno-metroragie)

- evidențierea nr. crescut de trombocite = **trombocitoză (trombocitemie)** care poate determina **tromboze**.
- **Valori normale:** 150 000 – 400 000/μL
- **Modificări patologice:**
 - **Trombocitopenia** < 150 000/μL poate avea drept cauze:
 - **scăderea producției în:**
 - anemii aplastice
 - anemii mielofizice
 - radio-/chimioterapie
 - carența de vitamină B₁₂
 - **creșterea distrucției / consum excesiv / sechestrare în:**
 - coagularea intravasculară diseminată (CID)

- trombocitopeniile imune și cele induse medicamentos (heparină)
- splenomegalie și hipersplenism

Manifestările trombocitopeniilor sunt prezentate în Tab. 1.

Tabel 1. Manifestările clinice ale trombocitopeniei.

Numărătoarea trombocitelor (/μL)	Efect clinic
150 000 – 100 000	Fără efect clinic
100 000 – 50 000	Hemoragie moderată post-traumatică
50 000 – 20 000	Purpură posibilă Hemoragie severă post-traumatică sau post-intervenție chirurgicală
< 20 000	Purpura ca manifestare comună Hemoragii spontane

- **Trombocitoza** > 400 000/μL poate fi:
 - *primară*: în neoplasmele mielo-proliferative, tipic în trombocitemia esențială
 - *secundară (reactivă)*: în cancere, post-splenectomie, infecții/ inflamații

Observații !

În prezența unui număr redus de trombocite din **sângele venos** se recomandă repetarea probei din **sângele capilar**, în vederea excluderii unei *pseudotrombocitopenii* (determinată de agregarea plachetelor în analizoarele automate în cazul sângelui recoltat pe EDTA).

În condițiile persistenței trombocitopeniei se solicită în continuare efectuarea **frotiului de sânge capilar** (numărătoarea de trombocite pe lamă) care va confirma/infirma prezența acesteia.

B. Indicii TROMBOCITARI

1. Volumul plachetar mediu (VPM, Mean Platelet Volume, MPV, En)

- **Valori normale:** 8 - 13 fL (μm³)
- **Modificări patologice:**
- **Creșterea VPM** este prezentă în:
 - trombocitopeniile din: carența de vitamină B₁₂ sau acid folic, creșterea distrucției periferice
 - trombocitozele din neoplasmele mieloproliferative
 - trombocitopatii: alterarea *funcției* trombocitelor, dar cu nr. normal al acestora

(ex, prin defect de aderare din sindromul Bernard-Soulier)

- hipertiroidism
- diabetul zaharat (necontrolat)
- ATS (pe fondul inflamației cronice care stimulează producție de trombopoietină cu eliberarea de trombocite tinere, mari)
- **Scăderea VPM** este prezentă în:
 - anemia aplastică
 - post-chimioterapie

2. Indicele de distribuție plachetară (Platelet Distribution Width, PDW) - este un indice plachetar ce cuantifică variația mărării (volumului) trombocitar. Se calculează sub forma unui coeficient de variație cu ajutorul MPV și se exprimă procentual.

- **Valori normale:** 8 - 16%

• Modificări patologice:

- **Creșterea PDW** semnifică variații mari ale mărării trombocitelor, fiind marker al activării acestora și al unui prognostic nefavorabil în:
 - boli cronice inflamatorii: cardio-metabolice, intestinale, reumatismale
 - afecțiuni maligne: leucemii, limfoame
 - afecțiuni acute: embolie pulmonară
- **Scăderea PDW** denotă uniformitatea populației trombocitare și a fost descrisă în:
 - anemia aplastică
 - infecții severe și sepsis
 - anemia feriprivă severă
 - post-chimioterapie

C. Frotiul de SÂNGE PERIFERIC

• Indicații:

- Confirmarea anomaliilor cantitative ale trombocitelor identificate prin numărătoarea trombocitelor:**
 - în *trombocitopenie*, trombocitele sunt rare și izolate
 - în *trombocitoză*, plachetele au tendința de a forma grămezi
 - în cazul *alterării funcției plachetare*, apar anomalii de formă și de mărime: anizocitoză, trombocite gigante în sindromul Bernard – Soulier
- Studiul morfologiei eritrocitelor și leucocitelor** – poate evidenția:
 - prezența macrocitelor și a neutrofilelor hipersegmentate în asocieră cu trombocitopenie în anemia megaloblastică

- prezența blastilor leucocitari în asociere cu trombocitopenia din leucemii

D. Teste plachetare SPECIALE

Sunt efectuate pentru diagnosticul defectelor de aderare și agregare plachetară și constau în determinarea factorului von Willebrand și agregometrie.

1. Determinarea factorului von Willebrand

- **Factorul von Willebrand (FvW)** este o glicoproteină multimerică cu dublu rol:
 - în hemostaza *primară* - rol în **aderarea** (și secundar în agregarea) **plachetară**
 - în hemostaza *secundară* - rol de **transport și stabilizare pentru factorul F.VIII al coagulării** (FvW previne degradarea rapidă și favorizează activitatea sa procoagulantă).
- În practică se determină:
 - **antigenul vW** (FvW:Ag) - test **cantitativ**, identifică scăderea variabilă a cantității de FvW în boala von Willebrand – *deficitul cantitativ este cel mai frecvent în practică*
 - **activitatea plasmatică a FvW** (de cofactor al ristocetinei, FvW:RCo) - test **calitativ**, ce măsoară *funcția* FvW
- **Modificări patologice:**
 - Activitatea plasmatică **scade** în:
 - deficiența **congenitală** cantitativă sau calitativă numită **boala von Willebrand**. Este cea mai frecventă afecțiune hemoragică ereditară, mai ales la *femei*, cu debut la vârstă *tânără/adultă*, ce asociază *defectul de aderare plachetară* (alterarea hemostazei primare) cu *scăderea activității F.VIII* (alterarea hemostazei secundare), determinând un *sindrom hemoragipar mixt* (hemoragii

superficiale - cutanate și mucoase asociate cu cele profunde)

- deficiența **dobândită**, *foarte rară*, la *vârstnici* diagnosticați cu: boli autoimune, afecțiuni limfoproliferative, neoplazii
- Activitatea plasmatică **crește** în:
 - inflamații, infecții, traumatisme, arsuri - FvW este reactant de fază acută
 - boli cardiovasculare cu disfuncție endotelială: ATS, HTA, diabet
 - stări protrombotice: tromboembolism venos, COVID-19 sever
 - sarcină și administrarea de estrogeni (inclusiv contraceptive orale)

2. Agregometria

- Este utilizată în unități speciale în diagnosticul trombocitopatiilor congenitale sau dobândite (defectele de aderare, agregare și ale reacției de eliberare plachetară), fiind de regulă, efectuată doar în laboratoare de profil.

Observație !

Timul de sângerare (TS, Bleeding time, En) a fost utilizat ca *test screening* pentru evaluarea globală a hemostazei primare (*timul vasculo-plachetar*) permițând diferențierea *sindroamelor hemoragice vasculare și trombocitare - unde era alungit, de coagulopatii - unde era normal*. Actual, a fost eliminat din practică deoarece este nespecific (nu prezice cu acuratețe sângerarea chirurgicală), are o mare variabilitate (rezultatele depind de operator) și reproductibilitate redusă (lipsa de standardizare a tehnicii).

E. Frotiul de SÂNGE MEDULAR

- **Indicație:** aprecierea producției de trombocite la nivelul măduvei hematogene pentru determinarea mecanismului trombocitopeniei:
 - **creșterea numărului de megacariocite** este sugestivă pentru trombocitopeniile prin **creșterea distrucției periferice**
 - **scăderea numărului de megacariocite** este sugestivă pentru trombocitopeniile prin **scăderea producției medulare**

III. EXPLORAREA HEMOSTAZEI SECUNDARE (COAGULAREA)

- **Indicații:**
 - Identificarea riscului de sângerare anterior efectuării de proceduri chirurgicale, obstetricale, stomatologice
 - Identificarea cauzelor de sângerare în caz de: hemoragii profunde, hematoame, hemartroze, hemoragii intracraniene
 - Identificarea deficitelor congenitale ale factorilor coagulării
 - Monitorizarea tratamentului anticoagulant

A. Timpul de tromboplastină parțială activat (Activated Partial Thromboplastin Time, aPTT)

- **Definiție:** timpul de coagulare a plasmei deplachetizate recoltate pe anticoagulant în prezența unui fosfolipid, a calciului și a unui activator de contact.

Observație!

Termenul de tromboplastină parțială denotă faptul că în vederea declanșării coagulării (activarea protrombină - trombină) se utilizează fracțiunea fosfolipidică a unui extract tisular (factorul tisular fiind absent *in vitro*). Fosfolipidul cel mai utilizat este *cefalina* (fosfatidil-etanolamina) iar rolul ei este să "mimeze" efectul FP3 (plasma folosită fiind deplachetizată). Activatorul de contact cel mai frecvent folosit este *caolinul* în vederea activării F.XII Hageman (coagularea pe cale intrinsecă).

• Valoare clinică / Indicații:

1. Test screening de evaluare a factorilor din:
 - calea **INTRINSECĂ**: f. XII, XI, IX, VIII
 - calea comună: f. X, V, II, I.
2. Test de identificare a prezenței în plasmă a inhibitorilor căii intrinseci și ai celei comune.

Alungirea aPTT semnifică **deficitul** sau **inhibarea** acestor factori ai coagulării.

3. Test de **monitorizare a tratamentului** cu **HEPARINĂ standard**. Ținta tratamentului este alungirea aPTT de **1,5-2,5 ori**.

• Valori normale: 25 - 35 sec.

• Modificări patologice:

- aPTT este alungit în:
 - deficitul congenital sau dobândit de factori ai coagulării din **calea intrinsecă sau comună**, cele mai frecvente fiind:
 - hemofilia **A** = deficitul factorului **VIII**
 - hemofilia **B** = deficitul factorului **IX**
 - tratamentul cu heparina **standard** (sau nefracționată)
 - coagularea intravasculară diseminată (CID)
- aPTT este scurtat în stările de hipercoagulabilitate.

DE REȚINUT !

Testul **NU** este modificat de terapia cu **heparina fracționată**, termen folosit pentru a defini **heparinele cu greutate moleculară mică**, ex. fraxiparin, enoxaparin, dalteparin etc.

Testul este **normal în deficitul factorului VII** din calea extrinsecă.

B. Timpul de PROTROMBINĂ (Prothrombin Time, PT) sau timpul Quick

- **Definiție:** timpul de coagulare a plasmei deplachetizate recoltate pe anticoagulant în prezența tromboplastinei tisulare (factorul tisular & fosfolipide) și a calciului.

• Valoare clinică / Indicații:

1. Test screening de evaluare a factorilor din:
 - calea **EXTRINSECĂ**: f. VII și
 - calea comună: f. X, V, II, I
2. Test screening de evaluare a factorilor **vitamino-K dependenți**: II, VII, IX, X
Alungirea PT semnifică **deficitul** sau **inhibarea** acestor factori ai coagulării.
3. Test de **monitorizare a tratamentului** cu **ANTICOAGULANTE ORALE indirecte** care sunt denumite **antivitamine K (AVK)**:
 - **acenocumarol**
 - **warfarina**

Observație !

În România nu există warfarină, fiind autorizate doar preparatele pe bază de acenocumarol (Trombostop, Sintrom).

• Valori normale: 11 - 14 sec.

(fiecare laborator stabilește intervalul său de valori normale)

• Modificări patologice:

- PT este alungit dacă nivelul plasmatic al f. II, VII, IX și X este **< 40%** din normal în:
 - Hepatopatiile cronice (sindrom hepatopriv)
 - Carența de vitamină K
 - CID
- PT este scurtat în stările de hipercoagulabilitate.

Testul Koller permite diagnosticul diferențial al cauzei deficitului de factori dependenți de vitamina K. În condițiile unui PT alungit, se determină PT înainte și după administrarea de vitamină K:

- dacă PT se scurtează/normalizează, deficitul factorilor coagulării este determinat de **carența de vitamină K**
- dacă PT nu se normalizează, deficitul factorilor coagulării este determinat de o **hepatopatie cronică**.

În monitorizarea terapiei cu AVK se utilizează preferențial **INR** (nu PT).

International Normalized Ratio (INR)

- **Definiție:** exprimarea standardizată a PT potrivit unei formule care ține cont de *sensibilitatea* diferitelor preparate comerciale de tromboplastină folosite în laboratoare.
- **Valoare clinică:** permite **stabilirea dozei optime de anticoagulant oral** independent de reactivul utilizat (tromboplastinele comerciale au sensibilități diferite și influențează valoarea PT).
- **Valori normale: INR = 0,8 - 1,2** (în absența tratamentului cu AVK)
Valori optime: INR = 2,0 - 4,0 la pacienții tratați cu anticoagulante de tip AVK.

IMPORTANT ÎN PRACTICĂ !

În cazul pacienților tratați cu anticoagulante orale de tip AVK, controlul complianței la tratament trebuie făcut prin **determinarea INR minimum 1 dată pe lună** - ideal o dată la 3 săptămâni.

- Dacă **INR scade sub 1,5** există risc de **tromboză** și trebuie *creșcută* doza de anticoagulant sau eliminate din alimentație sursele de vitamină K (ex., varza).
- Dacă **INR crește peste 5** există risc de **hemoragie** și trebuie *scăzută* doza de anticoagulant.

C. Timpul de trombină (Thrombin Time, TT)

- **Definiție:** timpul de coagulare a **plasmei** recoltate pe anticoagulant în prezența unei cantități cunoscute de **trombină** și a calciului. Testul șuntează căile intrinsecă și extrinsecă ale coagulării, **măsurând direct capacitatea trombinei de a transforma fibrinogenul în fibrină**.
- **Valoare clinică / Indicații:**
 - Evaluarea fact. **căii COMUNE: X, II, V, I.**
 - Test de identificare a prezenței în plasmă a **inhibitorilor polimerizării fibrinei:**
 - produșii de degradare ai fibrinei (PDF)
 - paraproteinele în mielomul multiplu
- **Valori normale: 14 - 21 sec.**
- **Modificări patologice:**
 - **TT este alungit în:**
 - deficitul *primar* de **fibrinogen:** fibrinoliza primară
 - deficitul *secundar* de **fibrinogen:** CID
 - prezența în plasmă a **inhibitorilor polimerizării fibrinei**, în principal PDF

- prezența în plasmă a **inhibitorilor trombinei:**
 - **heparina standard** (efect indirect via antitrombina III)
 - **inhibitorii direcți ai trombinei cu adm. injectabilă:** ex, argatroban

DE REȚINUT !

TT **NU** este recomandat pentru monitorizarea terapiei cu anticoagulantele orale directe care sunt inhibitori direcți ai factorilor IIa (dabigatran) și Xa (rivaroxaban, apixaban).

Testul **NU** diferențiază fibrinoliza primară de CID (fibrinoliză secundară).

Observații !

Deoarece alungirea aPTT, PT sau TT poate deriva din *deficitul factorilor coagulării* descriși anterior sau din *prezența în plasmă a unor inhibitori ai coagulării*, se pot efectua *teste de corecție* ce constau în adăugarea unei cantități de plasmă normală peste plasma pacientului. Lipsa corectării aPTT, PT sau TT semnifică *prezența în plasmă a inhibitorilor coagulării*.

D. Dozarea fibrinogenului

- **Definiție:** Fibrinogenul este o glicoproteină de origine hepatică și plachetară, reprezentând totodată factorul I al coagulării (F.I) prezent *în cea mai mare cantitate în plasmă* și care intervine în hemostaza:
 - **primară**, prin favorizarea agregării plachetare
 - **secundară**, unde reprezintă substratul acțiunii trombinei (care transformă fibrinogenul în fibrină)
- **Valoare clinică / Indicații:**
 - **reactant de fază acută** care crește în afecțiuni asociate cu *inflamație* și *distrucții tisulare*
 - **test screening al hemostazei** (alături de aPTT, PT și TT), cu rol **diagnostic și de monitorizare** în afecțiuni asociate cu risc de *tromboză* = fibrinogen crescut sau de *hemoragie* = fibrinogen scăzut
 - **test diagnostic în CID** unde consumul factorilor coagulării, conduce la *scăderea marcată a fibrinogenului* (a tuturor factorilor coagulării)
- **Valori normale: 200–400 mg/dL**
- **Modificări patologice:**
 - **CREȘTEREA fibrinogenului și risc de TROMBOZE** în:

- inflamații/infecții acute și cronice: pneumonie, TBC, artrită reumatoidă
- infarct miocardic acut
- cancere: mielom multiplu, limfom Hodgkin
- eclampsie
- consumul de contraceptive orale
- **SCĂDEREA fibrinogenului și risc de HEMORAGII** apare în:
 - afecțiuni hepatice cronice severe
 - CID (fibrinoliză secundară)
 - fibrinoliza primară
 - hipofibrinogenemii primare și congenitale (rare)

DE REȚINUT !

CID constă în **activarea primară a coagulării și secundară a fibrinolizei**, fiind cea mai severă **coagulopatie de consum** caracterizată prin formarea generalizată de trombi la nivelul microcirculației.

Principalele cauze sunt: infecții severe, ex. cu SARS CoV2, septicemii cu germeni Gram negativi, neoplazii (LMA promielocitară), pancreatită acută severă, sindroame obstetricale, șoc prelungit, arsuri severe, politraumatisme etc.

Activarea primară a coagulării conduce la **consumul trombocitelor și consumul factorilor coagulării** în microtrombi cu **trombocitopenie** și respectiv, **alungirea aPTT, PT, TT**. Aceasta explică **coexistența microtrombozelor cu hemoragii** cutaneo-mucoase difuze, la locurile de puncție venoasă sau interne, gastrointestinale, hematurie.

Activarea secundară a fibrinolizei conduce la liza rețelei fibrinei cu creșterea PDF și a **D-dimerilor - care se determină curent în practică**.

Observație!

CID poate conduce la **anemie hemolitică microangiopatică** în care are loc liza eritrocitelor la traversarea rețelei de fibrină de la nivelul vaselor mici cu **aparitia schizocitelor** (fragmente de eritrocite).

E. Determinarea activității individuale a factorilor coagulării

Indicații:

- în scop diagnostic al deficitului izolat al unor factori ai coagulării, în condițiile unui aPTT sau PT prelungit
- monitorizarea terapiei pacienților diagnosticați cu deficitul selectiv al unor factori, cel mai frecvent, hemofiliile A și B

IV. EXPLORAREA STĂRILOR DE HIPERCOAGULABILITATE

Trombofiliile reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin **hipercoagulabilitate primară sau secundară** și **risc crescut de tromboze recurente**.

Diagnosticul lor presupune efectuarea de teste speciale, după cum urmează:

- **dozarea factorilor anticoagulanți solubili**: proteina S, C și antitrombina III
- **teste genetice pentru evidențierea mutației genei factorului V (factorul V Leiden, FVL) – rezistența la proteina C activată** este principalul factor de risc al **trombofiliilor ereditare**, fiind responsabil de tromboze **venoase** recurente
- **teste sanguine de evidențiere a prezenței anticorpilor antifosfolipidici – sindromul antifosfolipidic** este principalul factor de risc al **trombofiliilor dobândite**, fiind responsabil de tromboze **arteriale** și **venoase** recurente și de **avorturi spontane** repetate. Diagnosticul sindromului antifosfolipidic necesită pozitivarea unuia sau mai multor anticorpi

(Ac) antifosfolipidici **de cel puțin 2 ori, la un interval ≥ 12 săptămâni**:

- **Ac anticardiolipină**: anticorpi IgG sau IgM detectați prin legarea de **cardiolipină**
- **Ac anti- $\beta 2$ -glicoproteina 1**: Ac IgG, IgM, IgA detectați prin legarea de **$\beta 2$ -glicoproteina 1** ce interacționează cu fosfolipidele membranare
- **Anticoagulantul lupic**: Ac antifosfolipidic IgG, IgM a cărei denumire („anticoagulant”) derivă din faptul că *in vitro* interacționează cu complexe fosfolipide-proteine, cu alungirea aPTT. *In vivo*, anticoagulanții de tip lupic manifestă un **efect procoagulant major**, prezența lor fiind asociată cu un risc mai mare de tromboze comparativ cu celelalte două tipuri de Ac.

Observație !

În ciuda denumirii, anticoagulantul lupic nu reprezintă un test specific pentru diagnosticul luposului eritematos sistemic (LES), ci denumirea sa derivă de la faptul că anticoagulanții de tip lupic au fost inițial identificați la pacienții cu LES.

V. EXPLORAREA FIBRINOLIZEI

Fibrinoliza este procesul de remanierare a trombului de fibrină sub acțiunea **plasminei**.

Aceasta scindează **fibrina** și **fibrinogenul** cu eliberarea în plasmă a:

- produșilor de degradare ai fibrinei (PDF)
- D-dimerilor

1. Producții de degradare a fibrinei (PDF, Fibrin Degradation Products, FDP)

- **Definiție:** produși de degradare *cu greutate moleculară mare* ai **fibrinogenului** și **fibrinei** **solubile**.
- **Valori normale:** < 10 mg/L
- **Modificări patologice:**
Valori crescute se întâlnesc în:
 - tromboză venoasă profundă
 - embolia pulmonară
 - infarct miocardic acut (primele 24-48 h)
 - CID
 - șoc septic
 - terapia trombolitică

2. D-dimerii (DD)

- **Definiție:** produși de degradare *cu greutate moleculară mică* ai **fibrinei** **insolubile** (legată covalent în rețea stabilă), considerați actual cu o **specificitate diagnostică superioară** PDF.
- **Valoare clinică / Indicații:**
 1. Test screening pentru **trombo-embolismul pulmonar și tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare** unde are **valoare predictivă negativă** – adică, obținerea unui

rezultat normal la pacienții suspecți de aceste afecțiuni exclude prezența lor (într-un procent de > 95% din cazuri)

2. **Test screening** pentru **CID (fibrinoliză secundară)** unde creșterea D-dimerilor reprezintă **markerul activării fibrinolizei**
 3. Test util în **monitorizarea gradului de liză a trombului în cursul terapiei trombolitice** (ex., în boala coronariană)
 4. Test util pentru diagnosticul **trombofiliei subclinice** la pacienții cu infertilitate primară sau secundară.
- **Valori normale:** < 500 μg/L
 - **Modificări patologice:**
Valori crescute se întâlnesc în:
 - sarcină
 - persoane vârstnice
 - arsuri
 - afecțiuni cardiovasculare: fibrilație atrială cronică, insuficiență cardiacă
 - cancere, ex., neoplasm mamar
 - infecții acute, ex., **SARS CoV2** – unde **creșterea DD a fost marker de severitate a bolii și predictor de mortalitate**
 - **CID, unde DD au rol diagnostic, prognostic și de monitorizare a terapiei**

DE REȚINUT !

Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază a inclus **D-dimerii, timpul de protrombină, fibrinogenul și nr. trombocitelor** într-un scor de **diagnostic pozitiv al CID**.

VI. MODIFICĂRILE TESTELOR SCREENING ÎN ALTERĂRILE HEMOSTAZEI

Testele screening utilizate curent în diagnosticul de laborator al alterărilor hemostazei sunt prezentate în Tab. 2, urmate de cele mai frecvente modificări ale acestora.

Tabelul 2. Testele screening de hemostază.

Test	Explorează
• Nr. de trombocite	• Timpul plachetar
• aPTT	• Calea intrinsecă
• PT/INR	• Calea extrinsecă
• TT	• Calea comună

După efectuarea testelor screening, pot apărea următoarele situații:

- **aPTT ↑ și PT normal**
Deficit: factori **VIII, IX, XI, XII**
Cauze: hemofilie A sau B, boală von Willebrand, inhibitori nespecifici ai acestor factori (ex., anticorpii antifosfolipidici în LES), tratament cu heparină standard
- **PT ↑ și aPTT normal**
Deficit: factori **VII, X, II**
Cauze: hepatopatie cronică, deficit de vitamina K, tratament cu AVK
- **PT normal și aPTT normal în prezența sângerării**

Deficit: factor XIII

Cauze: alterarea hemostazei primare, deficit izolat de factor XIII, tratament cu heparine cu GM mică

- **CID:** nr. trombocite ↓, fibrinogen ↓, aPTT ↑, PT ↑, TT ↑, PDF ↑, **D-dimeri** ↑

- **Fibrinoliza primară:** nr. trombocite **N**, fibrinogen ↓, aPTT ↑, PT ↑, TT ↑, PDF ↑, **D-dimeri N** (absența trombilor de fibrină)

Observație !

În prezența unor doze mari de AVK se va alungi și aPTT (F. IX este vitamino-K dependent), dar deoarece F.VII are cea mai scurtă durată de viață, scade primul și va modifica PT.

VII. MONITORIZAREA TERAPIEI ANTICOAGULANTE

A. Heparina standard (nefracționată)

- **Indicații:**
 - Profilaxia și tratamentul tromboembolismului pulmonar:
 - Profilaxia trombozei venoase profunde post-operatorii la pacienții cu intervenții chirurgicale majore sau care prezintă alți factori de risc pentru dezvoltarea bolii tromboembolice
 - Profilaxia și tratamentul emboliei pulmonare
 - Fibrilația atrială cu risc de embolizare
- **Mecanism de acțiune:** creșterea **efectului inhibitor al antitrombinei III (ATIII)** asupra **trombinei** (F.IIa) și F.Xa (precum și asupra F.IXa, XIa și XIIa).
- **Monitorizare:**
 - **aPTT**
 - Ținta terapeutică: alungirea aPTT de 1,5-2,5 ori
 - **Numărătoarea trombocitelor**
 - Monitorizare seriată pentru **detectarea trombocitopeniei induse de heparină (TIH)** – apare între ziua 5 și 14
 - În caz de scădere a numărului de trombocite cu 30-50% se suspectează diagnosticul de TIH, se oprește heparinoterapia (antidotul este sulfatul de protamină) și se va utiliza pentru anticoagulare un inhibitor direct al trombinei injectabil (ex., argatroban).
 - **Evitarea consumului concomitent de aspirină sau alte AINS.** Aspirina inhibă ireversibil funcția plachetară și crește riscul de sângerare la pacienții tratați cu heparină.

B. Heparinele fracționate sau heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM):

enoxaparina (*Clexane*), nadroparina (*Fraxiparina*), dalteparina, reviparina,

tinzaparina și un compus înrudit structural, fondaparina (*Arixtra*)

- **Indicații:** profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos (administrare subcutanată)
- **Mecanism de acțiune:** HGMM determină creșterea **efectului inhibitor al antitrombinei III** asupra **F.Xa - inhibiția factorului Xa**
- **Monitorizare:** determinarea activității F.Xa (**aPTT nu se alungește** decât în supradozaj):
 - nu este necesară la pacienții fără complicații
 - este necesară la copii, obezi, subnutriți, în caz de nefropatie, tratament îndelungat, sarcină, în caz de hemoragii sau tromboză.

C. Antivitaminele K (AVK): acenocumarol, warfarină

- **Indicații:**
 - Tratamentul trombozei arteriale sau venoase pentru prevenirea emboliei
 - Profilaxia bolii tromboembolice în fibrilație atrială, valve cardiace mecanice, trombofilie și intervenții chirurgicale cu risc tromboembolic crescut
- **Mecanism de acțiune:**
 - Inhibarea activării (dependente de vitamina K) a factorilor II, VII, IX, și X
 - Necesită 2-7 zile până la atingerea nivelului terapeutic
- **Monitorizare: INR țintă:**
 - 2,0 – 3,0 pentru pacienții cu: fibrilație atrială, embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă
 - 2,5 – 3,5 pentru pacienții cu: proteze valvulare sau embolie sistemică recurentă.

D. Inhibitorii direcți INJECTABILI ai trombinei:

argatroban și bivalirudina

- **Indicații:** înlocuitori ai heparinei în caz de TIH suspectată sau confirmată
- **Monitorizare:** aPTT țintă: alungirea de 1,5 - 3 ori.

E. Anticoagulante directe ORALE (DOAC – Direct Oral Anticoagulants) sunt:

1. Inhibitorii direcți ORALI ai trombinei (F.IIa): dabigatran (*Pradaxa*)

2. Inhibitorii direcți ORALI ai F.X ('Xabani'): apixaban (*Eliquis*), rivaroxaban (*Xarelto*), edoxaban (*Roteas*).

- **Indicații:** DOAC sunt considerate actual superioare față de anticoagulantele orale indirecte (tip AVK) și utilizate pe scară largă în:
 - Profilaxia și tratamentul tromboemboliei venoase în **chirurgia ortopedică** (protezare de șold sau genunchi)
 - Profilaxia și tratamentul AVC și al emboliei sistemice în **fibrilația atrială non-valvulară**, mai ales cea recent instalată
- **Monitorizare:** nerecomandată de rutină.

medicație antidot: pentru dabigatran - Idarucizumab (*Praxbind*) iar pentru 'xabani' - Andexanet alfa (*Ondexxya*).

3. Inhibitorii **DIRECȚI** ai F.XIa ('XI-ani') cu administrare *orală* - asundexian, milvexian sau s.c./i.v. - anticorpi monoclonali, ex. abelacimab (care este anti-FXIa și anti-F.XI).

Sunt cele mai noi medicamente aflate în studii de fază 3, pentru aceleași indicații ca și ale DOAC - cu care sunt comparați:

- Profilaxia tromboembolismului venos în chirurgia ortopedică - efect demonstrat la pacienții supuși artroplastiei de genunchi
- Profilaxia riscului de AVC a pacienților cu fibrilație atrială
- Profilaxia tromboembolismului la pacienții cu boală renală terminală supuși hemodializei.

Observație !

Deoarece un dezavantaj major al terapiei cu DOAC este reprezentat de riscul hemoragiilor spontane există și

STUDIU DE CAZ 1

O pacientă în vârstă de 22 ani, vegetariană de 3 luni, se prezintă la medic pentru epistaxis recurent și prelungit. Din anamneză reținem durata ciclului menstrual de 6-7 zile, apariția de echimoze la nivelul membrilor după la traumatisme minore și o sângerare prelungită după o extracție dentară în urmă cu o lună.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemoleucograma:

Nr. eritrocite = 4,8 milioane/ μ L

Hb = 14,2 g/dL

Ht = 42%

Nr. leucocite = 7 800/ μ L

Nr. trombocite = 255 000/ μ L

Testele de hemostază:

PT = 13 sec.

aPTT = 40 sec.

Fibrinogen seric = 385 mg/dL

***1. Care este cel mai probabil diagnostic?**

- A. Trombocitopenie
- B. Boală von Willebrand
- C. Hemofilie B
- D. Deficit de vitamina K
- E. Hemofilie A

***2. Care din următoarele investigații este indicată pentru confirmarea diagnosticului?**

- A. Antigenul vW – test cantitativ pentru identificarea deficitului de factor von Willebrand
- B. Activitatea plasmatică a factorului IX
- C. Testul Koller
- D. Timpul de trombină
- E. Agregometria – test de rutină

***3. Care dintre următoarele este cea mai frecventă cauză în practică de deficit al factorului von Willebrand ?**

- A. ATS
- B. Bolile autoimune
- C. Infecțiile și inflamațiile
- D. Stările protrombotice
- E. Boala von Willebrand

***4. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?**

- A. Nivelul fibrinogenului seric favorizează tromboza
- B. Nivelul fibrinogenului seric favorizează hemoragia
- C. Valoarea aPTT semnifică afectarea căii intrinseci a coagulării
- D. Valoarea PT semnifică afectarea căii extrinseci a coagulării
- E. Valoarea trombocitelor explică epistaxisul recurent și prelungit

***5. Care dintre următoarele poate fi o altă cauză responsabilă pentru alungirea aPTT?**

- A. Afecțiunea hepatică cronică
- B. Carența de vitamină K
- C. Trombofilia
- D. Hemofilia B
- E. Stările de hipercoagulabilitate

STUDIU DE CAZ 2

Un pacient în vârstă de 68 ani, cunoscut potator cronic de peste 20 ani, este adus de urgență pentru durere abdominală în bară cu iradiere posterior stânga, vărsături, confuzie. Examenul obiectiv arată febră (39°C), tahicardie, hipotensiune arterială, distensie abdominală, purpură și peteșii la nivelul toracelui și a membrelor superioare, extremități reci, marmorate. Diagnosticul clinic este de pancreatită acută severă. În proba de urină recoltată este prezentă hematuria macroscopică.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemoleucograma completă:

Nr. eritrocite = 3,5 milioane/ μ L

Hb = 11,9 g/dL

Ht = 36%

VEM = 105 fL

HEM = 34 pg/E

CHEM = 33 g/dL

Nr. leucocite = 28 000/ μ L

Nr. trombocite = 105 000/ μ L

Test RT PCR SARS-Cov-2: pozitiv

VSH = 145 mm/h

Proteina C reactivă = 225 mg/L

Teste de hemostază:

aPTT = 44 sec

PT = 18 sec

TT = 30 sec

Fibrinogen = 120 mg/dL

D-dimeri = 1350 μ g/L

Întrebarea 1

Care din modificările investigațiilor de laborator sunt sugestive pentru diagnosticul pozitiv de coagulare intravasculară diseminată (CID)?

.....

.....

Întrebarea 2

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

.....

.....

Întrebarea 3

Care este utilitatea determinării D-dimerilor în CID și în COVID-19?

.....

.....

Întrebarea 4

Care este semnificația clinică a TT în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 5

Care este cea mai probabilă cauză a CID în cazul dat?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următoarele teste se utilizează pentru monitorizarea tratamentului cu anticoagulante orale de tip antivitamine K?**

- A. INR
- B. aPTT
- C. TS
- D. TT
- E. Număratoarea de trombocite

***2. Care este testul utilizat pentru monitorizarea tratamentului cu heparină standard?**

- A. Timpul de sângerare
- B. Timpul de protrombină
- C. Timpul de trombină
- D. Timpul de tromboplastină parțială activat
- E. Numărul de trombocite

***3. Care dintre următoarele sunt adevărate despre anticoagularea cu heparină standard?**

- A. aPTT trebuie să crească de 1,5-2,5 ori
- B. PT trebuie să crească de 1,5-2,5 ori
- C. aPTT nu este modificat de heparina standard
- D. aPTT trebuie să fie între 2 și 3
- E. PT trebuie să fie între 2 și 3

***4. Care test explorează calea intrinsecă a coagulării?**

- A. Timpul de sângerare
- B. Timpul de trombină
- C. INR
- D. aPTT
- E. Toate cele mai de sus

***5. Testul D-dimerilor este principalul test folosit în diagnosticul de excludere (valoare predictivă negativă) a:**

- A. Trombozei venoase profunde a membrelor inferioare
- B. Coagulării intravasculare diseminate (CID)
- C. Trombofiliei sublinice, la pacienții cu infertilitate primară sau secundară
- D. Fibrilației atriale cronice
- E. Bolii canceroase (ex, neoplasmul mamar)

***6. Număratoarea trombocitelor la pacienții tratați cu heparină standard poate identifica:**

- A. Tromboembolismul pulmonar
- B. Trombocitopenia indusă medicamentos
- C. Tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare
- D. Trombocitoza indusă medicamentos
- E. Splenomegalie cu hipersplenism

7. Care din următoarele pot fi cauza unui aPTT alungit și a unui timp de protrombină normal?

- A. Tratamentul cu heparină standard
- B. Tratamentul cu heparină fracționată
- C. Avitaminaza K
- D. Tratamentul cu anticoagulante orale
- E. Hemofilia

8. Care din următoarele sunt adevărate despre INR?

- A. Dacă scade sub 1,5 există risc de hemoragie
- B. Dacă crește peste 5 există risc de tromboză
- C. Reprezintă exprimarea standardizată a timpului de protrombină în funcție de sensibilitatea tromboplastinei utilizate
- D. Permite stabilirea dozei optime de heparină standard
- E. Se determină minimum o dată pe lună pentru o monitorizare corectă a tratamentului cu anticoagulante orale tip AVK

9. Care dintre următoarele teste explorează hemostaza primară?

- A. Numărul de trombocite
- B. Agregometria
- C. Timpul de protrombină
- D. aPTT
- E. Timpul de trombină

10. Care dintre următoarele sunt adevărate despre fibrinogen?

- A. Crește în fibrinoliza primară
- B. Creșterea se asociază cu risc de hemoragii
- C. Crește în CID
- D. Creșterea se asociază cu risc de tromboză
- E. Este reactant de fază acută

4. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ESOFAGULUI, STOMACULUI, INTESTINULUI ȘI ALE PANCREASULUI EXOCRIN

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După parcurgerea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze investigațiile paraclinice în afecțiunile esofagiene, gastrice și intestinale;
2. Solicite și interpreteze testele de identificare și monitorizare a tratamentului infecției cu *Helicobacter pylori*
3. Solicite și interpreteze testele de explorare a sindroamelor de malabsorbție;
4. Solicite investigațiile recomandate pentru depistarea precoce a cancerului colo-rectal;
5. Solicite și interpreteze testele enzimatice și secretorii pancreatice ce identifică insuficiența pancreatică exocrină.

I. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR ESOFAGULUI

- **Indicații:** se efectuează la pacienții care prezintă:
 - **pirozis** (senzația de arsură retrosternală) sau **durere retrosternală**
 - **regurgitații acide**
 - **disfagie** (degluțiție dificilă)
 - **odinofagie** (degluțiție dureroasă)
- Explorarea afecțiunilor esofagului cuprinde:
 - **Esofagoscopia**
 - **Examenul radiologic cu substanță de contrast (SDC) iodată sau bariu**
 - Teste speciale: **pH-metria** și **manometria esofagiană**

- Disfagie
- Odinofagie
- Scădere în greutate
- Anemie
- Hemoragie digestivă superioară
- Istoric familial de cancer de tract digestiv superior

Observație!

La pacienții tineri și fără semne de alarmă, nu se începe cu explorarea endoscopică, ci de *primă intenție* rămâne *proba terapeutică* cu inhibitorii de pompă de protoni (IPP).

B. Ex. RADIOLOGIC CU SDC/BARIU

- **Valoare clinică:**
 - oferă date despre *conturul esofagului* și despre *raporturile cu mediastinul*
 - permite aprecieri în legătură cu *rapiditatea* și *calitatea tranzitului esofagian* în:
 - *acalazie*
 - *spasme esofagiene*
 - *stenoze esofagiene*
 - este util în diagnosticul **herniei hiatale** dacă examenul se efectuează în *poziție Trendelenburg* (decubit dorsal și capul în poziție declivă)

Observație!

Examenul radiologic cu SDC iodată/bariu al segmentelor tubului digestiv a fost în mare parte înlocuit actual cu **endoscopia digestivă superioară (eso-gastro-duodenoscopia)** sau alte modalități imagistice (CT, RMN).

A. ESOFAGOSCOPIA

- **Valoare clinică:**
 - permite **vizualizarea directă** a leziunilor esofagiene din:
 - *esofagita de reflux*: mucoasă friabilă, prezența unor eroziuni sau ulceratii și stadializarea acestora în 4 grade de severitate progresivă (de la A → D, potrivit clasificării Los Angeles)
 - *stenozele esofagiene benigne* (cicatriceale) sau *maligne* (carcinom)
 - *varicele esofagiene*
 - *acalazie*
 - permite prelevarea de **biopsii**, obligatorii pentru diagnosticul **esofagului Barrett** și a **cancerului esofagian**
- **Indicații:**
Semnele de alarmă în caz de reflux gastro-esofagian care impun examinarea endoscopică (pentru excluderea unui posibil cancer esofagian) sunt:

C. Teste SPECIALE

Investigațiile speciale sunt actual rar folosite și doar în serviciile de specialitate pentru cazuri selecționate.

1. pH-metria ESOFAGIANĂ

- **Principiu:** se monitorizează pH-ul esofagian (la 5 cm deasupra sfîcterului esofagian inferior) timp pe 24 ore cu ajutorul unui monitor portabil
- **Valoare clinică:**
A fost considerat *standardul de aur* în diagnosticul **refluxului gastro-esofagian** - scăderea pH-ului < 4 este un indicator de **reflux acid**
- **Indicații:**
Deși pH-metria este **testul cel mai sensibil** pentru depistarea **refluxului gastro-esofagian (RGE)**, ea este indicată doar anumitor cazuri:
 - pacienți cu **simptome tipice de RGE care nu au răspuns la tratamentul cu IPP**
 - pacienți cu **simptome atipice de RGE** (tuse cronică iritativă, răgușeală)
 - pacienții **postchirurgie anti-reflux**

2. Manometria ESOFAGIANĂ

- **Principiu:** se măsoară direct, cu ajutorul unui manometru, presiunea esofagiană în repaus și în timpul deglutiției
- **Valori normale:**
 - *presiunea de repaus:* între +2 și -2 cmH₂O

– *presiunea în timpul deglutiției:* între +40 și + 80 cmH₂O

- **Valoare clinică:**
 - permite identificarea *tulburărilor motorii esofagiene* responsabile de unele dintre simptomele sindromului dispeptic
 - a fost considerată *standardul de aur* în diagnosticul **acalaziei**, maladie care se caracterizează prin:
 - hipertonia sfîcterului esofagian inferior în repaus
 - absența undelor peristaltice la nivelul esofagului inferior
 - relaxare incompletă a sfîcterului esofagian inferior în timpul deglutiției
- **Indicații:**
 - pacienți cu suspiciunea de *tulburare motorie esofagiană*: acalazie, spasm difuz
 - anterior *intervenției chirurgicale anti-reflux*

DE REȚINUT !

În **boala de RGE** manometria **nu se recomandă de rutină**, ci este rezervată cazurilor care **nu răspund la terapia empirică cu IPP și au aspect normal la endoscopia digestivă superioară**.

II. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR STOMACULUI ȘI DUODENULUI

- **Indicații:**
Se efectuează la pacienții care prezintă:
 - **dispepsie organică sau funcțională:** dureri epigastrice/pirozis, grețuri, vărsături, senzația de plenitudine, balonare sau disconfort postprandial
 - **hemoragie digestivă superioară**
 - **scădere ponderală**
- Explorarea afecțiunilor stomacului și duodenului cuprinde:
 - **Gastroscopia**
 - **Ex. radiologic cu SDC/tranzitul baritat**
 - **Identificarea infecției cu Helicobacter pylori**
 - **Determinarea hemoragiilor oculte în scaun** – pentru suspiciunea de hemoragie digestivă
 - **Determinarea gastrinемiei** – pentru suspiciunea de sindrom Zollinger-Ellison (gastrinom pancreatic)

A. GASTROSCOPIA

- **Valoare clinică:**
 - este **principala investigație** utilizată actual în **diagnosticul și evaluarea tratamentului afecțiunilor stomacului și duodenului**
 - permite simultan **biopsia de mucoasă gastrică**
- **Indicații:**
 - gastritele acute și cronice
 - ulcerale gastro-duodenale
 - RGE persistent/recurent
 - vărsături persistente/recurente
 - durere epigastrică de etiologie neprecizată
 - sindromul anemic de etiologie neprecizată
 - anemia Biermer (periodic la 6-12 luni)
 - hemoragia digestivă superioară (+ în scop terapeutic)

- **Prelevarea unei biopsii de mucoasă gastrică este obligatorie** pentru:
 - excluderea caracterului malign al leziunilor în ulcerul gastric unde diagnosticul anatomo-patologic (AP) este obligatoriu spre deosebire de ulcerul duodenal localizat cel mai frecvent proximal, la nivelul **bulbului duodenal** (unde biopsia și diagnosticul AP nu se impun de rutină)
 - detectarea **leziunilor displazice**
 - evidențierea **infecției cu H. pylori (HP)**

Observație!

Ulcerele identificate la nivelul **duodenului distal** ridică suspiciunea:

- **originii ischemice a acestora**
- **bolii Crohn**
- **sindrom Zollinger - Ellison**

B. EXAMENUL RADIOLOGIC CU SDC/ TRANZITUL BARITAT

Utilizat tot mai rar în prezent, examenul radiologic cu substanță de contrast este poate fi efectuat la pacienții cu suspiciune de **tulburare de evacuare gastrică: gastropareză sau stenoză pilorică** când se evidențiază: hipotonie cu dilatare gastrică, lichid gastric abundent, evacuare gastrică încetinită.

C. IDENTIFICAREA INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (HP) este agentul etiologic al majorității ulcerelor gastro-duodenale, iar **identificarea sa prin teste invazive sau neinvazive este un element diagnostic obligatoriu al oricărei patologii peptice.**

1. **Teste INVAZIVE – necesită endoscopie** și presupune prelevarea unor **biopsii gastrice** din care infecția cu HP poate fi determinată prin:
 - **testul rapid al ureazei** din proba bioptică - modificarea culorii unui indicator de pH în prezența HP care produce o cantitate mare de urează

- **examenul histopatologic:** colorația Giemsa și prin imunohistochimie (cu anticorpi anti-HP)
- **realizarea de culturi** (pe medii speciale)

2. Teste NEINVAZIVE – cuprind:

a) Testul respirator cu UREE

- actual este considerat **testul non-invaziv cu acuratețea maximă pentru identificarea infecției cu HP** și poate fi folosit și pentru **monitorizarea eficienței tratamentului** (testul se efectuează la minimum 4 săptămâni de la finalul terapiei) dar are un cost ridicat
- utilizează izotopul radioactiv C^{13} cu ajutorul căruia se marchează o mostră de **uree** care va fi înghițită de pacient
- HP secretă **urează** care scindează ureea marcată radioactiv cu generarea de $^{13}CO_2$ care se absoarbe și poate fi dozat în aerul expirat

b) Dozarea antigenului HP fecal

- actual **este cel mai utilizat test** pentru:
 - i) **diagnosticul pozitiv al infecției cu HP** și
 - ii) **monitorizarea eficienței tratamentului**, respectiv confirmarea eradicării sau nu a infecției după tratament
- are o acuratețe diagnostică de peste 95% și este mai puțin costisitor față de testul respirator cu uree

c) Testele serologice pentru identificarea anticorpilor anti-HP din ser

- Au **acuratețe diagnostică mai redusă** deoarece:
 - un rezultat pozitiv indică fie o infecție *curentă*, fie o infecție *în antecedente*
 - pacienții cu infecție acută în stadiu *precoce* pot avea nivele nedetectabile de IgG anti-HP
 - NU există *nicio corelație* între titrul anticorpilor IgG anti-HP și severitatea infecției cu HP
- testul **NU** poate fi folosit pentru **monitorizarea eficienței tratamentului**, deoarece anticorpii IgG anti-HP persistă în ser timp îndelungat (până la 1 an pentru ca nivelul seric să scadă la 50% după eradicarea infecției)

III. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR INTESTINULUI SUBȚIRE

- **Indicații:** Se efectuează la pacienții care prezintă:
 - **sindrom coprologic:** diaree de fermentație sau de putrefacție, acută sau cronică
 - **sindrom de malabsorbție:** sindrom dispeptic gazos (balonări, eructații, flatulență), crampe abdominale, diaree cronică ± steatoree, modificări ale senzației de foame și apetitului, scădere ponderală
 - **sindrom carențial:** deficit de fier, vitamine (B₁₂ și acid folic, vitamine liposolubile A, D, K), deficit hidric și mineral (calciu, magneziu, potasiu), scădere ponderală (moderată până la emaciare)
- Cauzele sindromului de malabsorbție sunt:
 - **Afecțiuni DIGESTIVE** însoțite de malabsorbție:
 - Prin alterarea digestiei intraluminale:
 - insuficiență pancreatică
 - deficit de săruri biliare în intestin
 - Prin alterarea absorbției intestinale:
 - afecțiuni *primare* ale mucoasei intestinale - ex., intoleranța ereditară la lactoză, enteropatia glutenică
 - afectarea *secundară* a mucoasei intestinale în bolile intestinale inflamatorii cronice - ex., boala Crohn (ileita regională)
 - **Afecțiuni ENDOCRINE și METABOLICE** însoțite de malabsorbție:
 - diabet zaharat
 - hipertiroidism
 - insuficiența corticosuprarenaliană
- **Explorarea afecțiunilor intestinului subțire și a sindroamelor de malabsorbție cuprinde:**
 - **ECOGRAFIA abdominală:** utilă în cazul suspiciunii de **ocluzie intestinală**, unde ansele intestinale apar dilatate și pline de lichid, cu perete intestinal îngroșat.
 - **Teste STATICE** – care:
 - contribuie la **diagnosticul etiologic** al sindromului de malabsorbție:
 - **Examenul coprologic**
 - Prezența sindromului inflamator (leucocitoză, VSH, PCR crescute) – în *bolile intestinale inflamatorii*
 - Determinarea anticorpilor: *anti-gliadină*, *anti-transglutaminază tisulară* și *antiendomisiu* (aceștia fiind cei mai specifici) – în *enteropatia glutenică*
 - apreciază **consecințele metabolice și nutriționale** ale sindromului de malabsorbție *cronic* prin:
 - **Teste sanguine**
 - Radiografii osoase și osteodensitometrie (osteoporoză, osteomalacie)
 - **Tranzitul baritat intestinal** – explorează motilitatea intestinală
 - **Teste care explorează proliferarea bacteriană intestinală**
 - **Evaluarea microbiomului intestinal**
 - **Biopsia de mucoasă intestinală:**
 - se obține prin endoscopia tubului digestiv superior (duodenoscopia, enteroscopia cu balon)
 - este **obligatorie** pentru **diagnosticul de certitudine** al etiologiei sindromului de malabsorbție
 - **Endoscopia virtuală computerizată (enterocapsula)** – test util dar costisitor (de aceea rar utilizat în practică) pentru:
 - *diagnosticul* hemoragiilor *gastro-intestinale* la care gastroscopia și colonoscopia nu au relevat etiologia, a *tumorilor de intestin subțire* și a *bolilor intestinale inflamatorii oculte*
 - este contraindicată în suspiciunea de stricturi intestinale.

A. TESTELE STATICE

1. Examenul COPROLOGIC

a) Examenul MACROSCOPIC – identifică:

- modificările de aspect, culoare, miros
- prezența elementelor patologice: mucus, puroi, sânge, resturi alimentare nedigerate - **lienterie**, paraziți intestinali

b) Examenul MICROSCOPIC – evidențiază:

- **Fibre musculare – creatoree:**
 - prezența în cantitate mare a **fibrelor musculare nedigerate** se numește **creatoree** și semnifică:
 - insuficiența pancreatică sau
 - tranzit intestinal accelerat

- **Grăsimi – steatoree:**

- sunt prezente în cantități reduse sau sunt absente în scaunul normal (2-6 g/zi la un aport lipidic de 100 g)
- apar în scaun sub formă de *grăsimi neutre* (colorate roșu-portocaliu cu reactivul Sudan III) sau sub formă de *acizi grași* (colorate albastru închis cu albastru de Nil)
- **creșterea cantității de grăsimi în scaun > 7 g/zi** se numește **steatoree** și apare în:
 - *afecțiuni hepatice* – scăderea sintezei sărurilor biliare
 - *icter mecanic* – absența sărurilor biliare în intestin
 - *afecțiuni pancreatice* – scăderea secreției lipazei pancreatice
 - *afecțiuni intestinale* – scăderea absorbției lipidelor secundar proliferării bacteriene crescute, rezecțiilor intestinale, lezării mucoasei intestinale etc.

- **Amidon:**

- se evidențiază cu soluția Lugol (amidonul nedigerat apare colorat în albastru, iar cel parțial digerat în violet negricios)
- există în cantități foarte mici în scaunul normal
- **cantități crescute de amidon nedigerat** indică *insuficiența pancreatică*

- **Celuloză:**

- se întâlnește în scaun sub formă *digestibilă* (complet digerată în colon) și *nedigestibilă* (care scapă acțiunii florei microbiene)
- prezența celulozei digestibile în scaun semnifică un deficit de masticatie sau tranzit intestinal accelerat

- **Elemente celulare:**

- *hematii*: digerate (în caz de hemoragie digestivă superioară) sau nedigerate (în caz de hematochezie)
- *leucocite*: semnifică procese inflamatorii intestinale și reprezintă indicație pentru efectuarea coproculturii
- *ouă de paraziți*: reprezintă indicație pentru efectuarea examenului parazitologic - sunt obligatorii minimum 3 probe recoltate la interval de 2-3 zile

c) Examenul CHIMIC – cuprinde:

- **Determinarea pH-ului:**

- se efectuează cu hârtie de turnesol și este în mod normal *neutru* sau *ușor alcalin*

- reacția **acidă** este dată de predominanța proceselor de *fermentație*
- reacția **alcalină** caracterizează scaunele de *putrefacție*

- **Determinarea HEMORAGIILOR OCULTE**

1. Testul FOBT (Fecal Occult Blood Test, En) pentru depistarea hemoragiilor oculte în scaun, pe bază de *guaiac*:

- este unul dintre testele de depistare a subiecților cu indicație de colonoscopie
- se recomandă **efectuarea sa anuală la persoanele peste 45-50 de ani**
- are la bază o reacție de culoare - proprietatea Hb de a facilita reacția de culoare dintre H₂O₂ și hârtia impregnată cu guaiac
- *necesită o pregătire prealabilă a pacientului* cu 2-3 zile înainte de determinare:
 - ✓ pacientul este supus unui „*regim alb*”, fără carne roșie (conține mioglobina) și vegetale (conțin clorofilă)
 - ✓ pacientul trebuie să evite consumul de aspirină/AINS, suplimente cu fier sau vitamina C (rezultate fals pozitive)
 - ✓ testul NU se efectuează în perioada menstruală și la pacienții cu sângerări active cauzate de hemoroizi

2. Testul FIT (Fecal Immunochemical Test, En), test *imunochimic* pentru depistarea hemoragiilor oculte în scaun:

- are la bază identificarea **hemoglobinei (Hb)** prin utilizarea de **anticorpi anti-Hb**
- pacientul *NU trebuie supus* unui „*regim alb*”.

2. Testele SANGUINE

- **Hemoleucograma** – evidențiază **anemia** care poate fi **microcitară** sau **macrocitară**

- dacă anemia este microcitară se determină: *feritina serică, sideremia, CTLF și saturația transferinei* pentru diagnosticul **anemiei feriprive**
- dacă anemia este macrocitară se determină: *nivelul seric al vitaminei B₁₂ și al acidului folic* pentru diagnosticul **anemiei megaloblastice macrocitare**

- **Ionograma plasmatică** – indică o scădere a electrolitelor sanguini în afecțiunile intestinale asociate cu *boală diareică cronică*, respectiv:

- *hipocalcemia*: asociată cu creșterea FAL

sugerează prezența osteomalaciei pe fondul carenței de vitamină D

- hipomagnezemia
- hipopotasemia

- **Determinarea proteinelor plasmatiche** – constituie un indicator al stării de nutriție:
 - *hipoproteinemia* și *hipoalbuminemia* apar în stadiile avansate ale oricărui sindrom de malabsorbție
- **Testele de coagulare** – *alungirea timpului de protrombină* (PT) indică carența de vitamină K din malabsorbția de lipide
- **Profilul lipidic** – evidențiază *hipolipidemia* și *hipocolesterolemia* din malabsorbția de lipide

B. TRANZITUL INTESTINAL BARITAT

- **Valoare clinică:**
 - evaluează **indirect motilitatea intestinului subțire** prin urmărirea parcursului substanței de contrast
 - permite decelarea de **leziuni ale peretelui jejunului sau ileonului** sau de **obstrucții** prin proces inflamator sau proliferativ

C. TESTE PENTRU PROLIFERAREA BACTERIANĂ

Actual sunt utilizate curent în practica clinică două investigații standardizate pentru diagnosticul:

- proliferării bacteriene crescute intestinale** și a
- intoleranței la lactoză**

care au la bază **măsurarea în dinamică hidrogenului** (și uneori a metanului) **în aerul respirat** ("Hydrogen Breath Test", En).

Principiu (comun): bacteriile intestinale fermentează carbohidrații dintr-o soluție administrată pe cale orală cu **eliminarea crescută a hidrogenului** (și a metanului uneori) **în aerul respirat care sunt monitorizate în dinamică.**

1. Testarea hidrogenului în aerul expirat pentru PROLIFERAREA BACTERIANĂ

- **Valoare clinică:** diagnosticul **sindromului de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire/Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO, En)**
- **Principiu:**
 - se administrează *per os* 50 g de **glucoză** care este va fi degradată și absorbită rapid dacă **bacteriile sunt prezente patologic în**

exces la nivelul intestinului subțire proximal (care normal este steril), cu **creșterea precoce a hidrogenului ≤ 90 minute** (de obicei chiar la 30–60 min)

- **Interpretare:**

Diagnosticul pozitiv al SIBO cuprinde:

- **creșterea precoce a hidrogenului, în primele 90 min, în aerul expirat ≥ 20 ppm** comparativ cu valoarea bazală
- apariția simptomelor digestive: colici abdominale, balonare, flatulență, diaree cu scaune hiperacide

2. Testarea hidrogenului în aerul expirat pentru INTOLERANȚA LA LACTOZĂ

- **Valoare clinică:** diagnosticul **intoleranței la lactoză secundară deficitului de lactază**

- **Principiu:**

- se administrează *per os* 50 g de **lactoză** care nu poate fi degradată la nivelul intestinului subțire în cazul **deficitului de lactază** (enzimă prezentă la nivelul marginii în perie a enterocitelor care metabolizează lactoza în glucoză și galactoză, monohazaride absorbabile) și va fi ajunge în colon unde va fi supusă acțiunii florei colonice de fermentație

- **Interpretare:**

Diagnosticul pozitiv al intoleranței la lactoză se pune pe:

- **creșterea tardivă a hidrogenului, la 60–120 minute, în aerul expirat ≥ 20 ppm** comparativ cu valoarea bazală
- apariția simptomelor digestive: colici abdominale, balonare, flatulență, diaree cu scaune hiperacide

Observație!

Existența **SIBO** poate determina un test fals pozitiv pentru lactoză (bacteriile prezente în număr mare la nivelul intestinului proximal pot fermenta lactoza). **La pacienții cu intoleranță la lactoză SIBO trebuie exclus** (testul cu glucoză trebuie efectuat anterior celui cu lactoză).

D. EVALUAREA MICROBIOMULUI INTESTINAL

- **Definiție și caracteristici:**

Microbiomul sau **microbiota** cuprinde *totalitatea microorganismelor ce populează tractul digestiv uman (bacterii saprofite și patogene, fungi)*. Microbiomul este prezent majoritar la nivelul colonului, fiind alcătuit în proporție de 70-90% din bacteriile obligatoriu anaerobe aparținând claselor

Firmicutes și *Bacteroidetes*, urmate în procent mai redus de clasele *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* și *Proteobacteria*. La nivelul scaunului sunt decelabile speciile: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Prevotella* etc. În funcție de specia bacteriană predominantă sunt descrise actual 3 enterotipuri ale microbiomului uman, dar există o mare variabilitate inter-individuală a acestora.

Microbiomul intestinal are următoarele caracteristici: i) este specific (atât cantitativ cât și calitativ) fiecărui individ (similar amprentelor), ii) are o compoziție relativ stabilă pe durata vieții, iii) în condiții fiziologice, prezintă o mare diversitate și iv) este capabil de autoregenerare după episoade scurte de agresiune (ex., antibioterapie intempestiv, utilizarea cronică a inhibitorilor de pompă de protoni).

Microbiomul deține un rol central în: i) menținerea integrității structurale a barierei intestinale, ii) metabolizarea nutrienților, iii) sinteza de vitamine, iv) prevenirea colonizării cu agenți patogeni și modularea proceselor inflamatorii și imune în cadrul apărării organismului.

• Modificări patologice:

Disbioza sau **dismicrobismul** se definește drept *totalitatea modificărilor cantitative și calitative ale microbiomului intestinal*, fiind evidențiată prin studii complexe de genetică moleculară, metagenomică și bioinformatică care sunt utilizate preponderent în cercetare.

Disbioza constă într-o **reducere a numărului și diversității bacteriilor intestinale comensale** și a fost asociată cu numeroase maladii:

- ✓ bolile intestinale inflamatorii cronice: boala Crohn și colita ulcerativă
- ✓ cancerle digestive: colo-rectal, pancreatic
- ✓ bolile hepatice: boala ficatului gras asociată disfuncției metabolice ("Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)
- ✓ bolile respiratorii: alergii pe teren atopic, bronșită, astm (inclusiv la copii)
- ✓ afecțiunile metabolice și renale: obezitate și diabet, boala cronică de rinichi

- ✓ boli neurologice: boala Alzheimer și Parkinson
- ✓ afecțiuni psihice: depresia majoră, tulburările bipolare și cele obsesiv-compulsive, hiperactivitatea și deficitul de atenție – toate au la bază dereglarea axei microbiota-intestin-creier.

Disbioza intestinală este responsabilă și de creșterea permeabilității mucoasei intestinale pentru metaboliții bacterieni și toxinele bacteriene de tipul lipopolizaharidului, conducând la așa-numitul "leaky gut" syndrome care la rândul lui, întreține inflamația cronică sistemică, favorizând progresiunea patologiei cardiometabolice.

Actual există un intensă activitate de cercetare pentru analiza modificărilor microbiomului intestinal fecal în cadrul patologiilor specifice cu ajutorul tehnologii moderne, de tipul NGS ("Next Generation Sequencing") care oferă informații complexe asupra *diversității și abundenței microbiene, compoziției taxonomice (proporția bacteriilor pe genuri și specii), indicii de disbioză (markeri ai dezechilibrului florei intestinale), markeri specifici în relație cu disbioza (ex., zonulina pentru permeabilitatea intestinală, prezența acizilor grași cu lanț scurt) etc.*

Toate aceste teste nu sunt deocamdată standardizate pentru a fi incluse în practica clinică, fiind considerate doar analize informative care nu înlocuiesc investigațiile existente, ex., colonoscopia cu biopsie, testele de laborator validate, pentru diagnostic și deciziile terapeutice.

Observație !

Microbiota intestinală metabolizează nutrienții alimentari (colină, fosfatidilcolină și L-carnitină) cu generarea unui metabolit numit trimetilamină, care va fi oxidată la nivel hepatic sub acțiunea unei flavin-monooxygenaze cu generarea de trimetilamină N-oxid (TMAO). **Creșterea nivelului seric al TMAO a fost asociată cu riscul progresiunii/complicațiilor bolilor cronice: cardio-vasculare** (factor de risc pentru ATS, insuficiență cardiacă, AVC), metabolice (diabet zaharat tip 2, complicația favorizată fiind retinopatia diabetică), **renale** (boală cronică de rinichi), și **neurodegenerative** (progresiunea bolilor Alzheimer și Parkinson), precum și cu unele forme de **cancere digestive**.

IV. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR INTESTINULUI GROS

- **Indicații:** Se efectuează la pacienții care prezintă:
 - **dureri abdominale**
 - **tulburări de tranzit:** constipație, diaree
 - **hemoragii oculte**
 - **rectoragie:** prezența sângelui proaspăt, de culoare roșie în materiile fecale
 - **hematochezie:** prezența sângelui parțial digerat, vișiniu, cu cheaguri, în scaun
- Explorarea afecțiunilor intestinului gros cuprinde:
 - **Radiografia abdominală simplă**
 - **Colonoscopia**
 - **Irigoscopia**
 - **Determinarea calprotectinei în materiile fecale**

1. Radiografia abdominală simplă

- **Evidențiază:**
 - *aerocolia*: prezența excesivă a aerului în colon
 - *nivelele hidroaerice*: ocluzia intestinală
 - *corpi străini radioopaci*: obiecte înghițite (în pediatrie) sau introduse intrarectal
 - *interpoziția colonului între ficat și diafragm* (*sindromul Chilaiditi*)

2. Colonoscopia

- Poate fi:
 - **completă:** până la valva ileo-cecală, vizualizează întregul colon cu ajutorul colonoscopului
 - **sigmoidoscopie:** *flexibilă* (poate vizualiza colonul distal până la flexura splenică) sau *rigidă* (poate vizualiza ultimii 20-25 cm ai colonului) se adresează în special pacienților cu diaree sau simptome abdominale inferioare (ex., rectoragie)
- **Valoare clinică:**
 - are deopotrivă scop **diagnostic** – prin efectuarea de **biopsii**, dar și **terapeutic** – deoarece permite efectuarea: *polipectomiei*, a *hemostazei* leziunilor sângerânde, *dilatației stenozelor*, *inserției de stenturi* în obstrucțiile critice cu ocluzie intestinală etc.
 - este **standardul de aur** în **diagnosticul precoce al cancerului de colon** la subiecții cu **hemoragii oculte depistate prin testele FOBT sau FIT**.

Observație !

Colonoscopia virtuală realizată prin CT presupune insuflarea de CO₂ în colonul (pregătit prin clismă evacuatorie) și constituie o alternativă la colonoscopia clasică pentru vizualizarea maselor tumorale.

3. Irigoscopia (clisma baritată)

- **Principiu:**
 - se execută prin opacifierea colonului cu pastă baritată care se introduce prin rect, cu prudență
 - se urmărește sub un ecran radiologic progresia substanței radioopace și se obțin multiple imagini în diverse incidențe
- **Valoare clinică:**
 - poate evidenția leziuni tumorale (polipi benigni sau cancere), leziuni ulcerative și stenoze
 - este o metodă mai puțin sensibilă decât colonoscopia, mai ales pentru detectarea leziunilor de dimensiuni mai mici (aproximativ un sfert dintre formațiunile tumorale cu un diametru mai mic de 1 cm nu sunt vizualizate de irigografie)
 - *irigografia în dublu contrast* (insuflare cu aer după evacuarea bariului) este utilă pentru aprecierea reliefului mucoasei colonice

Observație!

Atât colonoscopia cât și irigoscopia necesită o **pregătire prealabilă a pacientului** (regim alimentar, purgative, clisme evacuatorii) de care depinde reușita procedurii.

4. Determinarea calprotectinei în materiile fecale

- **Definiție:** *proteină abundentă în citoplasma PMN neutrofile* cu proprietăți *antimicrobiene* (prin legarea calciului și zincului) și *antiproliferative*, *eliberată din neutrofile în cursul activării și/sau degradării acestora în cadrul inflamației intestinale cronice*.
- **Valori normale adult:** < 50 μg/g mat. fecale
- **Valoare clinică:** **marker non-invaziv de inflamație intestinală cronică**
- **Indicații:**
 - test **screening** pentru diferențierea **sindromului de colon iritabil** (tulburare funcțională) de **bolile inflamatorii intestinale** unde nivelul de calprotectină este crescut, de regulă peste 200 μg/g

- stabilirea gradului de **activitate a bolii**, a **stadiului de vindecare a mucoasei** și a riscului de recădere la pacienții cu **boli intestinale inflamatorii**
- monitorizarea **răspunsului la tratament al copiilor cu boli inflamatorii intestinale** (procedurile invazive sunt greu de efectuat și necesită anestezie generală).

V. EXPLORAREA FUNCȚIEI EXOCRINE A PANCREASULUI

Se efectuează la pacienții cu **afecțiuni pancreatice acute și cronice** și cuprinde determinări ale enzimelor pancreatice, teste secretorii și examenul coprologic

A. Dozarea nivelului seric al lipazei și amilazei pancreatice:

- reprezintă unul dintre **criteriile de diagnostic pozitiv în pancreatită acută**
- se **asociază** pentru diagnostic cu cu tehnici imagistice: ecografia, tomografia computerizată, rezonanță magnetică care evidențiază direct, neinvaziv și rapid gradul distrucției organului
- sunt **neconcludente** în **pancreatita cronică** în afara perioadelor de acutizare

C. Teste secretorii – evaluează *rezerva funcțională* a pancreasului la pacienții cu **insuficiență pancreatică**

D. Examenul coprologic – investigație utilă pentru identificarea **insuficienței pancreatice** la pacienții cu pancreatită cronică

A. DETERMINĂRI ENZIMATICE ÎN AFECȚIUNILE PANCREATICE

1. Amilazemia

- **Valori normale:** 25 – 125 U/L
- **Valori crescute:**
 - **Boli pancreatice:** pancreatita acută sau puseele de **acutizare ale celor cronice**:
 - creșterile sunt de tipic ≥ 3 ori limita superioară a normalului
 - creșterile sunt **rapide** (6-12 ore de la debutul simptomatologiei, ating un maxim la 24-48 ore) și **transitorii** - revin la normal în **3-5 zile**
 - **persistența creșterii ei denotă un proces activ** (inflamație persistentă) sau **apariția unei complicații** (necroză, chist pancreatic)
 - **Boli extrapancreatice:** ulcer perforat cu peritonită, ocluzie intestinală, infarctul mezenteric, insuficiența renală, afecțiunile biliare acute, patologia gladelor salivare

2. Lipaza serică

- **Valori normale:** 10 - 60 U/L
- **Valorile crescute:** pancreatita acută
 - creșterile sunt de tipic ≥ 3 ori limita superioară a normalului (uneori poate crește de 5-10 ori)
 - creșterile sunt **rapide** (4-8 ore de la debutul simptomatologiei, ating un maxim la 24-48 ore) și **persistente** - revin la normal în **7-14 zile**
 - are **specificitate mai mare pentru pancreas** comparativ cu amilaza serică
 - actual este **testul diagnostic inițial** recomandat în **cazul suspiciunii de pancreatită acută** datorită specificității, sensibilității superioare și a ferestrei diagnostice mai lungi
 - după stabilirea diagnosticului, **monitorizarea în dinamică lipazei nu este recomandată**, deoarece valorile nu se corelează cu severitatea bolii sau cu evoluția clinică

Diagnosticul de pancreatită acută se stabilește dacă sunt **prezente 2 din următoarele 3 criterii**: i) durere severă, persistentă în zona epigastriacă cu iradiere uneori în spate, ii) creșterea în ser de peste 3 ori a enzimelor pancreatice (lipaza, amilaza) și iii) imagistică sugestivă pentru pancreatită acută (edem pancreatic, colecții peripancreatice, necroză) la ecografie, CT cu substanță de contrast sau RMN.

Observație!

În pancreatita acută se poate determina și **amilaza urinară** care crește la 12-24 ore după debut, atinge un maxim la 2-3 zile și **rămâne crescută până la 7-10 zile** (datorită unui defect renal tranzitor care împiedică reabsorbția sa tubulară). Actual, în condițiile pozitivării lipazei serice, amilaza urinară nu este recomandată pentru diagnosticul pancreatitei acute, deoarece dinamica sa (creștere tardivă și o persistență prelungită comparativ cu amilaza serică) nu au relevanță pentru severitatea sau prognosticul bolii.

3. Alte investigații

Explorarea pancreasului cuprinde totodată:

- analize **biochimice**: hemoleucograma, PCR, glicemia, creatinina, ionograma, parametrii echilibrului acido-bazic, probe hepatice

- investigații imagistice: ecografia abdominală, CT cu substanță de contrast fiind „standardul de aur” pentru detectarea afecțiunilor pancreatice (sau RMN în cazurile în care CT este contraindicat).

B. TESTE SECRETORII PANCREATICE

1. Testul elastazei fecale (Fecal Elastase-1, FE-1)

- **Principiu:** elastaza-1 (E1) este o *enzimă pancreatică stabilă* care străbate intestinul subțire fără a fi degradată, *concentrându-se în materiile fecale*
- **Valori normale:** > 200 µg/g materii fecale
- **Valori scăzute:**
Secreția de elastază este redusă în insuficiența pancreatică, rezultând o scădere a concentrației sale în materiile fecale:
 - 100-200 µg/g materii fecale în formele *ușoare-moderate*
 - < 100 µg/g materii fecale în formele *severe*

• Valoare clinică:

- depistarea **precoce** a **insuficienței pancreatice exocrine** mai ales la copiii cu **fibroza chistică** (confirmarea dg.)

C. EXAMENUL COPROLOGIC

1. Examenul macroscopic – evidențiază:

- scaune abundente (peste 300 g), moi, lutoase, de culoare galben-deschis, lucioase, cu aspect unsuros și miros rânțed (steatoree)
- prezența resturilor alimentare nedigerate = *lienterie*

2. Examenul microscopic – evidențiază:

- picături de grăsimi neutre (colorație Sudan III)
- fibre musculare nedigerate (createe)
- reacția alcalină a scaunului

3. Dozarea azotului fecal

- malabsorbția proteică induce o creștere a azotului fecal denumită *azotoree*
- ca și steatoreea și createe, azotoreea apare doar în stadiile avansate ale insuficienței pancreatice (peste 70% din parenchim afectat)

STUDIU DE CAZ 1

Pacient în vârstă de 45 de ani se prezintă în urgență pentru un episod de hematemeză și durere epigastrică agravată în ultimele 3 zile. Afirmativ, durerea datează de cca. 2 luni, Inițial, durerea se accentua pe parcursul nopții și la 2-3 ore postprandial, dar ceda la ingestia de alimente sau antiacide. De aproximativ 3 zile durerea a devenit continuă. Afirmativ, pacientul este fumător de 20 de ani (1 pachet/zi) și a prezentat în urmă cu un an o infecție *Helicobacter pylori* pentru care a urmat tratament antiinfecțios.

Analizați datele obținute pe baza anamnezei și răspundeți la întrebări.

***1. Care dintre următoarele diagnostice este cel mai puțin probabil în cazul acestui pacient?**

- A. Gastrita cronică infecțioasă
- B. Acalazia
- C. Cancerul gastric
- D. Ulcerul peptic
- E. Esofagita de reflux

***2. Care dintre următoarele este cel mai recomandat test pentru evaluarea eficienței tratamentului antimicrobian anti-*Helicobacter pylori* (HP) în cazul dat?**

- A. Testul respirator cu uree
- B. Realizarea de culturi (pe medii speciale) din proba bioptică de mucoasă gastrică
- C. Testul rapid al ureazei
- D. Determinarea antigenului HP fecal
- E. Endoscopie și prelevarea unei biopsii gastrice

***3. Care este investigația recomandată pentru identificarea cauzei hematemezei la acest pacient?**

- A. Testul FOBT (fecal Occult Blood Test)
- B. Testul FIT (Fecal Immunochemical Test)
- C. Endoscopia digestivă superioară
- D. pH-metria esofagiană
- E. Manometria esofagiană

***4. Care din următoarele afirmații referitoare la endoscopia digestivă superioară cu biopsie este adevărată?**

- A. Are o valoare diagnostică inferioară față de examenul radiologic baritat, care este principala investigație utilizată în afecțiunile stomacului și duodenului

- B. La descoperirea unui ulcer gastric, biopsia de mucoasă nu se impune de rutină
- C. La descoperirea unui ulcer duodenal, biopsia de mucoasă este obligatorie
- D. Pentru excluderea caracterului malign al unei leziuni gastrice, prelevarea unei biopsii în vederea examenului anatomopatologic este obligatorie
- E. Evidențierea unor leziuni displazice ale mucoasei gastrice nu necesită efectuarea biopsiei

***5. Care din următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?**

- A. Pentru diagnostic este obligatorie și efectuarea gastrinemiei, cu valoare diagnostică dacă este scăzută
- B. Pentru identificarea infecției cu HP sunt obligatorii și testele invazive din proba bioptică de mucoasă gastrică, cum ar fi testul respirator la uree
- C. Dacă se dovedește că infecția cu HP a recidivat, aceasta este cel mai probabil implicată în dezvoltarea manifestărilor clinice
- D. Determinarea anticorpilor anti-HP din ser ar fi utilă pentru diagnosticul infecției cu HP și monitorizarea în continuare a eficienței tratamentului antiinfecțios
- E. După episodul de hematemeză, hemograma va evidenția în mod cert o anemie feriprivă severă

STUDIU DE CAZ 2

O pacientă de 23 de ani se prezintă la medicul de familie cu dureri abdominale recurente, localizate în fosa iliacă dreaptă, episoade de diaree cronică (de 4–5 ori pe zi, uneori cu sânge) însoțite de scădere ponderală de aproximativ 7 kg în ultimele 2 luni și febră ușoară. La examenul clinic, abdomenul este moale, dar dureros în cadranul inferior drept, fără semne de iritație peritoneală.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemoleucogramă completă:

Eritrocite = 3,7 milioane/ μ L

Hb = 10.4 g/dL

Ht = 35%

VEM = 84 fL

Leucocite: 13.000/ μ L

Trombocite: 320.000/ μ L

Parametrii serici ai fierului:

Sideremia: 40 μ g/dL

CTLF: 200 μ g/dL

Saturația transferinei: 15%

Feritina serică: 300 μ g/L

Teste generale de inflamație:

PCR: 88 mg/L

VSH: 65 mm/h

Fibrinogen seric: 640 mg/dL

Examenul materiilor fecale:

Calprotectină fecală: 400 μ g/g

Coprocultură: normală

Examen coprologic: elemente celulare reprezentate de hematii nedigerate și numeroase neutrofile

Întrebarea 1

Care este cel mai probabil diagnostic și ce elemente susțin acest diagnostic?

.....

.....

Întrebarea 2

Cum interpretați parametrii hemoleucogramei în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este investigația paraclinică obligatorie pentru confirmarea diagnosticului?

.....

.....

Întrebarea 4

Care este valoarea clinică a determinării calprotectinei în materiile fecale în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 5

Care sunt testele sanguine suplimentare recomandate pentru diagnosticul unui eventual sindrom carențial?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

1. Care dintre următoarele afirmații despre prelevarea biopsiei de mucoasă gastrică este adevărată?

- A. Este obligatorie în ulcerul duodenal
- B. Permite detectarea leziunilor displazice
- C. Este necesară pentru confirmarea caracterului benign al ulcerului gastric
- D. Evidențiază infecția cu *Helicobacter pylori*
- E. Este indicată doar atunci când manometria esofagiană este normală

***2. Care dintre următoarele teste este utilizat pentru monitorizarea tratamentului infecției cu *Helicobacter pylori* (HP)?**

- A. Identificarea HP în biopsiile gastrice prelevate prin endoscopie
- B. Determinarea anticorpilor anti-HP din ser
- C. Determinarea antigenului HP fecal
- D. Testul respirator cu uree
- E. Testul ureazei

***3. Care din următoarele investigații este obligatorie pentru diagnosticul de certitudine al etiologiei unui sindrom de malabsorbție?**

- A. Examenul coprologic
- B. Teste care explorează proliferarea bacteriană
- C. Endoscopia virtuală computerizată
- D. Biopsia de mucoasă intestinală
- E. Determinarea hemoragiilor oculte

4. Care dintre următoarele sunt afirmații corecte despre testul FOBT?

- A. Este pozitiv în hemoragia digestivă superioară
- B. Este un test screening de depistare a subiecților cu indicație de colonoscopie
- C. Nu necesită pregătirea prealabilă a pacientului
- D. Este indicată efectuarea o dată pe an la subiecții cu vârsta peste 45-50 de ani
- E. Este standardul de aur în depistarea precoce a cancerului de colon

5. Care dintre următoarele sunt adevărate despre amilazemie în pancreatita acută?

- A. Creșterile sunt importante și survin precoce dar tranzitor
- B. Creșterile sunt tardive, dar persistente
- C. Nivelul amilazemiei se corelează cu severitatea pancreatitei
- D. Persistența creșterii denotă un proces activ
- E. Este consecința unui defect renal tranzitor ce stimulează reabsorbția tubulară a amilazei

6. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate despre sindromul de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire (SIBO)?

- A. Este diagnosticat pe baza creșterii precoce a hidrogenului în aerul expirat
- B. Este diagnosticat pe baza creșterii precoce a ureei în aerul expirat
- C. Determină pozitivarea anticorpilor anti-transglutaminază
- D. Determină simptomatologie de tipul balonare, flatulență, diaree cu scaune acide
- E. Este testul non-invaziv cu acuratețe maximă folosit în diagnosticul infecției cu *H.pylori*

7. Care din următoarele afirmații sunt adevărate despre creșterea enzimelor pancreatice serice în pancreatita acută?

- A. Are specificitate mare în cazul amilazei
- B. Pozitivarea concomitentă a amilazei și lipazei crește acuratețea diagnostică
- C. Este precoce, dar tranzitorie în cazul amilazei
- D. Este precoce, dar persistentă în cazul lipazei
- E. Este paralelă cu severitatea pancreatitei în cazul amilazei

8. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate despre elastaza fecală?

- A. Permite diagnosticul precoce al insuficienței pancreatice exocrine
- B. Permite diagnosticul precoce al inflamației intestinale cronice
- C. În insuficiența pancreatică eliminarea sa crește
- D. În insuficiența pancreatică secreția sa scade
- E. Este prezentă în citoplasma PMN neutrofile

9. Care din următoarele afirmații despre determinarea anticorpilor anti-*Helicobacter pylori* (anti-HP) în ser sunt adevărate?

- A. Este standardul de aur pentru identificarea infecției
- B. Un rezultat pozitiv indică fie o infecție curentă, fie în antecedente
- C. Are o acuratețe de 95% pentru diagnosticul infecției
- D. Este testul care confirmă eradicarea infecției după tratament
- E. Nu există nicio corelație între titrul anticorpilor și severitatea infecției

5. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR HEPATO-BILIARE

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După parcurgerea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite testele care definesc cele 4 sindroame bioumorale caracteristice afecțiunilor hepatice;
2. Cunoască și interpreteze testele care definesc sindromul de hepatocitoliză și cel de colestază în contextul afecțiunilor hepatice acute și cronice;
3. Cunoască și interpreteze testele care evidențiază efectele consumului cronic de alcool asupra funcțiilor ficatului;
4. Cunoască investigațiile care evaluează fibroza, steatoza și inflamația din afecțiunile hepatice cronice;
5. Identifice tipurile de icter cu ajutorul testelor de laborator care definesc sindromul excreto-biliar și să interpreteze modificările acestora în contextul etiopatogenic.

I. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A FICATULUI

- Explorarea funcțională a ficatului are următoarele **indicații**:
 - diagnosticul și urmărirea evoluției afecțiunilor hepatice cronice
 - prezența sindromului icteric
 - prezența tulburărilor de coagulare
 - medicație cu efect hepatocitotoxic
 - controlul anual la pacienții diabetici
 - evaluarea afectării hepatice în bolile cronice
- Testele de explorare funcțională hepatică sunt teste biochimice care pot fi grupate în **4 sindroame bioumorale** ce descriu afectarea hepatică din bolile hepato-biliare:
 1. Sindromul de hepatocitoliză
 2. Sindromul excreto-biliar
 3. Sindromul hepatopriv
 4. Sindromul inflamator-imunologic
- Alături de testele incluse în sindroamele bioumorale hepatice **se mai pot efectua teste suplimentare** care cuprind:
 - Hemoleucograma
 - Teste imunologice
 - Investigații imagistice
 - Teste non-invazive pentru evaluarea fibrozei hepatice
 - Puncția-biopsie hepatică percutană

A. SINDROAMELE BIOUMORALE DIN AFECȚIUNILE HEPATICE

1. Sindromul de HEPATOCITOLIZĂ

Explorează *lezarea/distrucția hepatocitelor (hepatocitoliza)* care este urmată de eliberarea în circulație a constituenților celulari, în principal

enzimele de hepatocitoliză și **substanțele de depozit** (oligoelemente, vitamine).

a) Enzimele de HEPATOCITOLIZĂ

Cresc în **toate** afecțiunile hepatobiliare acute și cronice. Valorile lor serice **NU** se corelează întotdeauna cu severitatea hepatocitolizei, fiind mai utilă urmărirea lor **în dinamică** și **evaluarea comparativă cu enzimele de colestază**. Principalele enzime de hepatocitoliză sunt transaminazele și LDH.

i) Transaminazele

Sunt enzime prezente atât în ficat cât și în alte țesuturi, creșterea nivelului seric având semnificația generală de *leziune celulară*. Pentru evaluarea leziunilor hepatice se determină: ASAT (GOT), ALAT (GPT) și raportul ASAT/ALAT (*coeficientul De Ritis*).

- **Aspartat aminotransferaza (ASAT) sau glutamic-oxalacetic transaminaza (GOT)**
 - este localizată în principal la nivel *mitochondrial* (80%, doar 20% în citoplasmă)
 - este prezentă în cantități importante în *ficat, eritrocite, cord* (și în cantități mai mici în mușchiul scheletic, rinichi și creier)
 - este un indicator **mai puțin specific al hepatocitolizei** comparativ cu ALAT
- Valori normale: < 40 U/L
- **Alanin aminotransferaza (ALAT) sau glutamic-piruvic transaminaza (GPT)**
 - este localizată exclusiv în *citoplasmă*
 - este prezentă în cantități mari la nivel *hepatic*, **creșterea sa fiind specifică pentru hepatocitoliză**

- în leziunile hepatice nivelul seric crește *mai rapid și mai mult* comparativ cu ASAT
Valori normale: < 40 U/L
- **Raportul ASAT/ALAT în ser se numește coeficient De Ritis.**
Valori normale: ≈ 1
- **Modificări patologice:**
 - În afecțiunile HEPATICE: ASAT și ALAT cresc față de valorile normale după cum urmează:
 - de > 10 ori în *hepatocitoliza acută* din:
 - hepatita acută virală sau toxică
 - obstrucția *acută* a căilor biliare extrahepatice – creșterile pot fi variabile (severitatea hepatocitolizei depinde de gradul/durata obstrucției) și sunt reversibile după deblocare
 - de 5-10 ori în *hepatocitoliza subacută* din:
 - hepatita cronică activă
 - de < 5 ori în *hepatocitoliza cronică* din:
 - hepatita cronică persistentă
 - ciroza hepatică
 - În hepatita VIRALĂ: **creșterea ALAT este mai mare** decât creșterea ASAT - coeficientul De Ritis < 1.
 - În hepatita ETANOLICĂ: **creșterea ASAT este mai mare** decât creșterea ALAT exprimând *leziunea mitocondrială indusă de consumul de alcool* - coeficientul De Ritis > 1, posibil cu *prezența icterului*, dar există și potatori cronici la care coeficientul are valori normale
Valorile > 2 au fost asociate cu riscul evoluției hepatopatiei etanolice cronice spre fibroză și ciroză.
 - În hepatita acută TOXICĂ fulminantă: **scăderea bruscă a ALAT și ASAT** semnifică *severitatea extremă a hepatocitolizei* (reducerea severă a parenchimului hepatic funcțional)
 - În afecțiunile EXTRAHEPATICE, creșterile sunt moderate
 - ex. infarct miocardic, șoc, pancreatită acută, rabdomioliză, hemoliză intravasculară: **creșterea ASAT este mai mare** decât creșterea ALAT → coeficientul de Ritis > 1, dar în ABSENȚA icterului.

ii) Lactat-dehidrogenaza (LDH)

- este o enzimă intracelulară larg distribuită în organism, fiind întâlnită cu precădere în miocard, eritrocite, rinichi, plămâni, ficat și

mușchi scheletici. LDH prezintă 5 izoenzime, **LDH₅ fiind specifică pentru ficat.**

Valori normale: 120-240 U/L

Modificări patologice:

- Creșteri *moderate* ale LDH se întâlnesc în hepatita virală acută, hepatita alcoolică, ciroza hepatică, afecțiuni ale căilor biliare.

b) Substanțele DE DEPOZIT

Cresc mai ales în formele **acute** de afectare hepatică, proporțional cu severitatea leziunii:

- **Creșterea sideremiei:** reflectă o **hepatocitoliză severă** și apare în *hepatita acută virală sau toxică*.

Valori normale:

- 60 – 160 $\mu\text{g/dL}$ la bărbați
- 50 – 150 $\mu\text{g/dL}$ la femei
- **Creșterea nivelului de vitamină B₁₂ în ser:** apare în: *hepatitele acute*, dar și în *ciroza hepatică decompensată și colestazele induse medicamentos*.

Valori normale: 160 – 925 ng/L

2. Sindromul EXCRETO-BILIAR

Explorează alterarea *funcției de secreție și excreție a bilei* în căile biliare intra- și extrahepatice prin:

- determinarea **pigmenților biliari** în sânge/urină
- determinarea **enzimelor de colestază**

a) Determinarea pigmentilor biliari

În SÂNGE:

Determinarea pigmentilor biliari presupune determinarea bilirubinei totale și a componentelor:

i) Bilirubina totală (BT)

Valori normale: 0,3 – 1,2 mg/dL

Modificări patologice: creșterea BT

- între 1,5 - 2,5 mg/dL definește subicterul
- > 2,5 mg/dL definește icterul

ii) Bilirubina neconjugată (BN) / indirectă (BI)

Valori normale: 0,2 – 0,9 mg/dL

Modificări patologice: BI crește în condiții asociate cu:

- hemoliză: icterul hemolitic
- hepatocitoliză: icterul hepatocelular

iii) Bilirubina conjugată (BC) / directă (BD)

Valori normale: 0,1 – 0,3 mg/dL

(sau < 20% din BT)

Modificări patologice: BD crește în condiții asociate cu:

- obstrucții **extrahepatice: icterul mecanic**
- obstrucții **intrahepatice** asociate cu **hepatocitoliză: în icterul hepatocelular**

În URINĂ:

Determinarea pigmentilor biliari se efectuează prin metode *semicantitative* în cadrul examenului sumar de urină.

i) Urobilinogenul (Ubg):

- crește (urobilinogenurie) - în *icterul hemolitic* și *icterul hepatocelular*
- este absent în *icterul mecanic*

ii) Bilirubina:

- crește (bilirubinurie) în *icterul hepatocelular* și *icterul mecanic*
- este absentă în *icterul hemolitic*

b) Enzimele de COLESTAZĂ

Sunt enzime secretate în bilă de către *hepatocite* - GGT, FAL, 5'-nucleotidaza și respectiv, de către *canaliculele biliare* - GGT. Creșterea nivelului seric semnifică **staza în căile biliare** care este de 2 tipuri: **intrahepatică** (colestaza *intrahepatică*) și/sau **extrahepatică** (colestaza *extrahepatică*). Semnificația **diagnostică crește** dacă enzimele de colestază sunt determinate **simultan** cu cele de hepatocitoliză.

i) **Gama-glutamil transferaza/transpeptidaza (GGT)** este o enzimă prezentă în ficat (dar și în alte țesuturi), activitatea ei fiind crescută de către **medicamente** (ex., warfarină, rifampicină, fenitoin) și de **alcool**.

Valori normale:

11–58 U/L la bărbați

7–32 U/L la femei

Valoare clinică:

- este **indicatorul consumului de alcool**, valorile fiind corelate cu **durata** consumului și **cantitatea** de alcool consumată, atunci când **creșterea GGT este izolată** (poate fi utilizată pentru monitorizarea abstenenței de la alcool).
- este **indicatorul colestazei**, atunci când **creșterea este asociată cu cea a FAL** (având aceeași cale de excreție).

ii) **Fosfataza alcalină (FAL)** este o enzimă prezentă în ficat (la nivelul hepatocitelor și a canaliculelor biliare) dar și la nivel osos, intestinal și placentar.

Valori normale < 120 U/L

Valoare clinică:

- este **indicatorul colestazei**, atunci când **creșterea este asociată cu cea a GGT** astfel:
 - **Creșterile paralele ale GGT și FAL** – pot fi:
 - **ușoare** (de 2 x valoarea normală) în:
 - hepatita *acută* virală, toxică
 - **moderate** (de 2-10 x valoarea normală) în:
 - hepatita *cronică* activă (virală sau autoimună)
 - ciroza hepatică
 - **marcate** (de > 10 x valoarea normală) în:
 - **colangita biliară primitivă** - creșterile GGT și FAL **preced instalarea icterului**
 - **colestaza extrahepatică** - obstrucția mecanică a căilor biliare extrahepatice în: *cancerul de cap de pancreas, litiaza coledociană, colangiocarcinom*
 - tumori hepatice primitive și metastazele hepatice
 - **Creșterile marcate ale GGT comparativ cu cele ale FAL** – apar în:
 - hepatita cronică **etanolică**
 - ciroza **etanolică**
 - colestaza indusă **medicamentos**
 - **Creșteri izolate ale GGT fără creșterea FAL** – apar în:
 - steatoza hepatică

Observație !

Pentru confirmarea originii hepatice a creșterii **FAL totale** se pot determina **FAL osoasă** și **5'-nucleotidaza**:

- creșterea FAL totale are origine **osoasă** dacă FAL osoasă este crescută
- creșterea FAL totale are origine **hepatică** dacă și 5'-nucleotidaza este crescută.

3. Sindromul HEPATOPRIV

Explorează **scăderea (în grade variabile) a funcțiilor hepatice**. Este constant întâlnit în **hepatopatiile cronice** și se manifestă prin:

a) Scăderea funcției hepatice de detoxifiere:

Se manifestă prin:

- **Scăderea ureei serice** – apare în stadiile avansate ale cirozei hepatice cu insuficiență hepatică.

Valori normale: 15-45 mg/dL

- **Creșterea NH₃ seric** apare în hepatitele acute fulminante, ciroza hepatică complicată cu hemoragie gastro-intestinală, prezența șunturilor porto-cave

Valori normale: 15-45 μmol/

DE REȚINUT !

Creșterea amoniemiei este principalul factor responsabil de instalarea encefalopatiei hepatice la pacienții cu ciroză decompensată.

b) Scăderea funcției hepatice de conjugare:

Se manifestă prin scăderea colesterolului seric esterificat sub valorile normale (< 70% din colesterolul total)

Valori normale:

Rap. Col. esterificat / colesterol total = 0,7-0,8

c) Scăderea funcției hepatice de sinteză:

În funcție de stadiul/severitatea bolii se reflectă asupra unuia sau tuturor celor trei metabolisme intermediare (proteic, lipidic, glucidic).

a) Alterarea metabolismului PROTEIC**i) Colinesteraza serică (butirilcolinesteraza)**

Este o enzimă sintetizată în principal în ficat (dar și în creier, plămâni, cord, intestin etc.). Se mai numește *pseudocolinesterază* și nu trebuie confundată cu *acetilcolinesteraza* (colinesteraza „adevărată”) care nu este sintetizată de ficat.

Valori normale: 5000 – 12000 U/L

Modificări patologice:

- scade precoce înaintea scăderii albuminelor plasmatice în toate afectările funcției hepatice de sinteză: hepatite cronice, ciroză, metastaze hepatice

ii) Proteinele plasmatice

Cu excepția Ig (γ -globulinelor), toate proteinele plasmatice sunt sintetizate de ficat.

Valori normale:

Proteine totale: 6,4 – 8,3 g/dL

Albumine ~ 3,5 – 5,0 g/dL

Globuline ~ 2,5 – 3,5 g/dL

Valoare clinică:

- deoarece albuminele reprezintă principala fracțiune proteică, **gradul hipoalbuminemiei este un indicator al severității alterării funcției de sinteză a ficatului**
- în afecțiunile hepatice cronice, **scăderea albuminelor serice se asociază cu creșterea globulinelor** pe seama creșterii γ -globulinelor.

iii) Electroforeza (ELFO)

Modificările ELFO definesc *disproteïnemia* caracteristică *afecțiunilor hepatice cronice* și evidențiază:

- **Alterarea funcției hepatice de sinteză:** scăderea albuminelor
- **Prezența colestazei:**
 - creșterea α_2 -globulinelor în hepatita cronică și ciroza alcoolică
 - creșterea β -globulinelor în colangita biliară primitivă
- **Prezența sindromului inflamator-imunologic:** creșterea de tip policlonal a γ -globulinelor în hepatita cronică și ciroza hepatică ca răspuns la alterarea capacității de epurare a toxinelor (mai ales intestinale cu risc de endotoxinemie).

Valori normale ELFO:

Albumine = 50 – 60%

α_1 – globuline = 3 – 6%

α_2 – globuline = 7 – 10%

β – globuline = 11 – 14%

γ – globuline = 15 – 23%

iv) Timpul de protrombină (PT, t. Quick)

Explorează funcția hepatică de sinteză a factorilor vitamino-K dependenți: II, VII, IX și X.

Valori normale:

PT = 11 – 14 secunde

Modificări patologice:

PT este alungit:

- ușor în hepatitele acute și cronice
- marcat în ciroza hepatică (mai ales decompensate/avansate) datorită unei reducerii severe (mecanisme multiple) a sintezei/activității factorilor vitamino-K dependenți în ciroză (comparativ cu hepatitele)

Observație!

În clinică se utilizează indicii de protrombină (IP) exprimat procentual ca activitate protrombinică (față de o plasmă standard normală considerată 100%).

Valori normale: IP = 80-100%

Modificări patologice:

Scăderea IP indică activitate protrombinică scăzută:

- în hepatitele acute și cronice IP = 70-80%
- în cirozele hepatice IP scade sub 60%

v) Fibrinogenul

Valori normale: 200 – 400 mg/dL

Modificări patologice: scade în stadiile avansate ale cirozei hepatice cu insuficiență hepatică.

b) Alterarea metabolismului LIPIDIC

Ficatul deține rolul central în metabolismul lipidelor privind sinteza, excreția biliară/plasmatică și degradarea lipidelor. În acest sens, se determină nivelul seric al lipidelor totale, trigliceridelor (TG) și al colesterolului total (CT):

Valori normale:

Lipide = 400-800 mg/dL

Colesterol total = 140-200 mg/dL

Trigliceride = 50-150 mg/dL

Modificări patologice:

- Lipidele, CT și TG scad în: stadiile avansate ale cirozei, insuficiența hepatică
- Lipidele și CT cresc în: colangita biliară primitivă și în icterul obstructiv

c) Alterarea metabolismului GLUCIDIC

Ficatul este *principalul organ responsabil de reglarea glicemiei* și totodată sediul major al depozitării glicogenului (glicogenogenezei) și al sintezei de novo a glucozei (gluconeogenezei).

Valori normale: 70 – 110 mg/dL

Modificări patologice:

- **glicemia este normală sau ușor crescută** în: *hepatopatiile cronice* și *ciroza hepatică* prin scăderea glicogenogenezei
- în cazul *hepatitelor acute fulminante* cu necroză hepatocitară extinsă și în *insuficiența hepatică avansată* apare **hipoglicemie** severă (prin epuizarea depozitelor de glicogen și scăderea neogluconeogenezei).

4. Sindromul INFLAMATOR-IMUNOLOGIC

- **Definiție:** sindrom caracterizat prin răspunsurile inflamator și imunologic ce stau la baza mecanismelor patogene din: hepatita acută/cronică postvirală, hepatita cronică activă autoimună, ciroza hepatică

• **Investigații:**

a) VSH

Valori normale:

- adulți < 50 ani: sub 20 mm/h
- adulți > 50 ani: sub 30 mm/h

Modificări patologice: VSH crește în: *hepatitele acute virale*, *hepatitele cronice active*, *ciroza hepatică decompensată*.

b) Electroforeza proteinelor serice

Modificări patologice: Scăderea sintezei albuminelor este *markerul insuficienței*

hepatocelulare și se asociază, de regulă, cu o creștere a producției **γ -globulinelor** - *markerul hiperactivității țesutului reticulo-endotelial hepatic*. Creșterile γ -globulinelor sunt, în general, semnificative:

- până la **25-30%** în hepatitele cronice
- peste **30%** în ciroza hepatică.

c) Imunoelectroforeza

Valori normale:

IgM = 50 – 250 mg/dL

IgG = 800 – 1500 mg/dL

IgA = 100 – 500 mg/dL

Modificări patologice:

- **Creșteri ale IgM** apar în:
 - hepatite acute virale
 - colangita biliară primitivă
- **Creșterile ale IgG** apar în:
 - hepatite acute virale
 - hepatite cronice autoimune
- **Creșteri ale IgA** apar în hepatita și ciroza etanolică

B. TESTE SUPLIMENTARE DE EXPLORARE A AFECȚIUNILOR HEPATICE**1. HEMOLEUCOGRAMA**

Evidențiază:

- **Anemie** care poate fi:
 - *microcitară hipocromă* – prin hm. repetate
 - *macrocitară cu sferocite* – la pacienții cu etilism cronic
 - *megaloblastică macrocitară* – în deficitul de vit.B₁₂
 - *normocitară cu schizocite* – în hemoliza prin hipersplenism
- **Leucopenie:** Nr. L < 4 000/ μ L – la pacienții cu splenomegalie și hipersplenism
- **Trombocitopenie:** Nr. T < 150 000/ μ L – la pacienții cu:
 - *ciroză* prin sechestrarea trombocitelor în splină pe fondul hipersplenismului/splenomegaliei din cadrul hipertensiunii portale și scăderea producției hepatice de trombopoietină
 - *etilism cronic* prin supresia medulară indusă de alcool

2. Teste IMUNOLOGICE

a) Markeri imunologici ai infecțiilor

virale în hepatitele infecțioase

- antigene virale și anticorpi anti-virusurile hepatice A, B, C cu o dinamică dependentă de stadiul evolutiv al bolii (vezi Infecțioase)

b) Autoanticorpi

- antinucleari în *hepatitele autoimune*
- antimitocondriali în *colangita biliară primitivă*
- anti-citoplasma PMN neutrofile (ANCA) în *colangita sclerizantă primitivă* asociată frecvent cu rectocolita ulcero-hemoragică

3. Teste BIOCHIMICE

a) α_1 -Antitripsina

Este o glicoproteină sintetizată de către ficat, reprezentând totodată o *proteină de fază acută*. Reprezintă cca. 90% dintre α_1 -globulinele serice și rolul său major este acela de a *inhiba enzimele proteolitice* (în principal, elastaza).

b) Alfa-fetoproteina (AFP)

Este o glicoproteină sintetizată în cursul perioadei fetale la nivelul tractului gastrointestinal, ficatului și sacului vitelin. După naștere, nivelul de AFP scade progresiv, atingând valori similare cu cele ale adultului, în primul an de viață.

Valori normale: < 10 ng/mL

Modificări patologice:

La adult nivelul AFP crește (tranzitor sau persistent) în:

- o afecțiuni hepatice **benigne**, ex., hepatite cronice, ciroză hepatică
- o afecțiuni hepatice **maligne**, ex., carcinomul hepatic

DE REȚINUT !

AFP este **markerul tumoral de monitorizare a pacienților cu ciroză hepatică și risc de carcinom hepatic**. Pentru această categorie de pacienți se recomandă efectuarea combinată a examenului ecografic, considerat test screening pentru depistarea precoce a carcinomului hepatic și a dozării AFP o dată la 6 luni:

- creșterea **AFP > 200 ng/mL** în condițiile apariției unor modificări ecografice este **sugestivă** pentru **carcinomul hepatic**

- diagnosticul de **certitudine** necesită însă **biopsia hepatică** !

4. Investigații IMAGISTICE

- Examenul endoscopic (esofagoscopia) – permite **diagnosticul și tratamentul varicelor esofagiene**
- Ecografia abdominală – este **cea mai utilizată metodă neinvazivă de diagnostic și investigația imagistică de primă linie** care permite:
 - descrierea **dimensiunilor și structurii ficatului**
 - identificarea **modificărilor de dimensiune ale căilor biliare și prezența litiazei biliare**
 - prezența semnelor de **hipertensiune portală**
- Ecografia Doppler color – evidențiază vascularizația unei leziuni hepatice.
- CT abdominal cu **substanță de contrast** – permite evaluarea structurii și dimensiunii organelor intra-abdominale, caracterizarea diverselor leziuni hepatice și a vascularizației acestora.
- RMN – **cea mai sensibilă investigație pentru leziunile hepatice focale**, fiind capabilă de asemenea să evalueze și fibroza hepatică.

5. PUNCȚIA-BIOPSIE hepatică PERCUTANĂ

Efectuată sub control ecografic, laparoscopic sau tomografic, este **standardul de aur** al **diagnosticului patologiei hepatice**, indicațiile principale fiind:

- diagnosticul hepatopatiilor cronice difuze, **hepatita cronică și ciroza hepatică** cu precizarea stadiului de activitate al bolii în vederea atitudinii terapeutice
- diagnosticul **leziunilor hepatice tumorale**
- diagnosticul **hepatomegaliilor de cauză neelucidată și identificarea etiologiei unor imagini ecografice neconcludente** în contextul unor probe de laborator persistent alterate.

Puncția-biopsie hepatică este contraindicată pacienților necooperanți, cu INR prelungit, nr. trombocite < 60.000/ μ L, ascită, colestază extrahepatică.

6. TESTE NON-INVAZIVE pentru evaluarea FIBROZEI HEPATICE

Testele utilizate pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice variază de la biomarkeri simpli, ex. APRI (ASAT to Platelet Ratio Index) la determinări complexe, ex., ELF (Enhanced Liver Fibrosis test, 3 biomarkeri), FibroTest și FibroMax (5 biomarkeri).

a) FibroTest

Este un **test non-invaziv** care permite **estimarea gradului fibrozei hepatice și a inflamației** care constă în determinarea combinată într-un algoritm a 5 biomarkeri standard: GGT, bilirubină totală, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteina A și haptoglobina.

b) FibroMax

Este un **test non-invaziv** care permite **estimarea gradului fibrozei, inflamației, steatozei hepatice, precum și a consumului de alcool**. Acesta cuprinde 5 seturi de teste și a fost conceput pentru a putea înlocui, în cazuri selectate, **puncția-biopsie hepatică**. Actual face parte din **criteriile de includere în tratamentul**

antiviral al pacienților cu hepatită virală cronică B sau C.

c) Elastografia hepatică bazată pe ultrasunete

Efectuată cu tehnici imagistice moderne (ex. elastografie impulsională cu aparatul Fibroscan, elastografie de tip point Share Wave Elastography - pSWE și 2D SWE - module încorporate în ecografe), **elastografia** este utilizată actual pentru estimarea **elasticității ficatului** (invers proporțională cu gradul fibrozei hepatice), pe baza analizei propagării în țesutul hepatic a unei unde elastice de șoc.

Valorile obținute permit **stadializarea severității fibrozei hepatice (F0-F4)** – stadiul F4 fiind caracteristic cirozei hepatice.

II. EXPLORAREA SINDROMULUI ICTERIC

- **Definiție:** icterul este o pigmentare galbenă a tegumentelor și sclerelor produsă prin acumularea bilirubinei în țesuturi. Colorația icterică devine evidentă când bilirubina serică totală (BT) depășește **2,5 mg/dL**.
- **Clasificare:**
 - Ictere prin creșterea predominantă a bilirubinei neconjugate/indirecte (BN, BI)
Ex. clasic: icterul hemolitic (hemoliză exagerată extra- sau intravasculară)
 - Ictere prin creșterea predominantă a bilirubinei conjugate/directe (BC, BD)
Ex. clasice:
 - Icterusul hepatocelular din:
 - hepatita acută virală sau toxică
 - hepatita cronică activă
 - ciroza hepatică
 - Icterusul mecanic din:
 - litiaza biliară/coledociană
 - carcinomul de cap de pancreas

A. ICTERUL HEMOLITIC, PREHEPATIC

- **Caracteristici:**
 - hiperbilirubinemie predominant neconjugată (indirectă) cu icter gălbui, flavin
 - icter acoloric (fără bilirubinurie)
 - pleiocromia (hipercolorarea) materiilor fecale
 - urobilinogenurie & producție crescută de urobilină
 - enzimele de hepatocitoliză și de colestază au valori normale, dar există posibilitatea creșterii izolate a ASAT având ca sursă hematiile lizate.
- **Probe biologice:**
 - Ser: BD < 20% din BT
 - Urină:
 - Ubg (++)
 - Bilirubinurie: absentă

B. ICTERUL HEPATO-CELULAR sau PARENCHIMATOS

- **Caracteristici:**
 - **hiperbilirubinemie mixtă, predominant conjugată (directă)** cu icter *rubin*
 - **icter coluric** (prezența bilirubinuriei, urina capătă o culoare galben-brun)
 - **materiile fecale normal colorate** (colestază redusă) **sau decolorate** (colestază intensă)
 - **urobilinogenurie**
 - **enzimele de hepatocitoliză și cele de colestază cresc, dar hepatocitoliza este mai importantă** decât colestaza
- **Probe biologice:**
 - **Ser:** BD = 20-50% din BT
 - **Urină:**
 - Ubg (++)
 - Bilirubinurie (++)

C. ICTERUL MECANIC, OBSTRUCTIV sau POSTHEPATIC

- **Caracteristici:**
 - **hiperbilirubinemie predominant conjugată (directă)** cu icter *verdin*
 - **icter coluric** (prezența bilirubinuriei, urina capătă o culoare brun-închis)
 - **hipocromia materiilor fecale**
 - **absența urobilinogenuriei**
 - **enzimele de hepatocitoliză și de colestază cresc, dar colestaza este mai importantă** decât hepatocitoliza
- **Probe biologice:**
 - **Ser:** BD > 50% din BT
 - **Urină:**
 - Ubg: absent
 - Bilirubinurie (++)

STUDIU DE CAZ 1

Pacient cunoscut cu ciroză hepatică etanolică, se prezintă pentru controlul de rutină. Pacientul acuză astenie marcată. La examenul clinic se decelează icter sclero-tegumentar, echimoze, steluțe vasculare, eritem palmar, ascită, edeme declive și splenomegalie.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

ASAT = 370 UI/L (N < 40)

ALAT = 150 UI/L (N < 40)

GGT = 286 UI/L (N = 11-48)

FAL = 158 UI/L (<120)

Bilirubina totală = 2,7 mg/dL (N <1,2)

Bilirubina directă = 1,4 mg/dL (N = 0,1-0,3)

Sumar urină:

Bilirubină: +

Urobilinogen: ++

Proteinemie = 7.2 g/dL (N = 6,4-8,3)

Albuminemie = 2.9 g/dL (N = 3,5-5)

Timpul de protrombină = 17 sec. (N = 11-14)

Alfa-fetoproteina = 250 ng/mL (N 10 < ng/mL)

Nr. trombocite = 120 000/ μ L (150 000-400 000)

***1. Ce tip de icter prezintă pacientul?**

- A. Icter obstructiv
- B. Icter hemolitic
- C. Icter hepatocelular
- D. Icter acoluric
- E. Icter mecanic

***2. Toate cele de mai jos sunt adevărate despre trombocitopenia în cazul dat, CU EXCEPȚIA:**

- A. Este consecința sechestrării trombocitelor în splină pe fond de splenomegalie
- B. Este consecința scăderii producției hepatice de trombopoietină
- C. Este consecința supresiei medulare pe fond de alcoolism cronic
- D. Este responsabilă de alungirea timpului de protrombină
- E. Este responsabilă de echimozele pacientului

***3. Care dintre următoarele afirmații legate de AFP sunt adevărate?**

- A. Creșterea AFP > 200 ng/mL exclude diagnosticul de carcinom hepatic
- B. Creșterea AFP > 200 ng/mL este sugestivă pentru carcinomul hepatic, doar în condițiile apariției unor modificări ecografice recente

- C. Este utilă în diagnosticul sindromului hepatopriv
- D. Este crescută > 200 ng/mL la toți pacienții cirofici
- E. Creșterea AFP este consecința ascitei din cadrul hipertensiunii portale

***4. Ce investigație este recomandată pentru diagnosticul varicelor esofagiene în cazul dat?**

- A. Endoscopia digestivă superioară
- B. Ecografia abdominală
- C. Elastografia hepatică
- D. Ecografia Doppler color
- E. CT abdominal cu substanță de contrast

***5. Care dintre investigațiile de laborator efectuate este un indicator al severității alterării funcției de sinteză a ficatului ?**

- A. Creșterea transaminazelor
- B. Creșterea enzimelor de colestază
- C. Creșterea AFP
- D. Scăderea albuminelor serice
- E. Creșterea bilirubinei

STUDIU DE CAZ 2

Pacientă în vârstă de 54 de ani, cunoscută cu litiază biliară, se prezintă de urgență acuzând grețuri, vărsături, durere abdominală intensă agravată progresiv, febră și icter sclero-tegumentar. Simptomatologia a debutat în urmă cu 24 de ore.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Teste HEPATICE:

BT = 9,8 mg/dL (N <1,2)
BD = 7,2 mg/dL (N = 0,1-0,3)
ASAT = 156 UI/L (N < 40)
ALAT = 195 UI/L (N < 40)
GGT = 374 UI/L (N = 7-32)
FAL = 835 UI/L (N < 120)

Examen sumar de urină:

Ubg: (–)
Bilirubinurie: (+++)

Număr leucocite = 18 000/ μ L

Formula leucocitară:

Ne = 77%
NeNS = 11%
EO = 2%
BA = 0%
LY = 8%
MO = 2%

Proteina C reactivă: 70 mg/L (< 5)

Lipaza serică: 210 U/L (N = 10 - 60 U/L)

Întrebarea 1

Ce tip de icter prezintă această pacientă?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este cea mai probabilă cauză a acestui icter?

.....

.....

Întrebarea 3

Cum interpretați creșterea lipazei serice în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 4

Cum interpretați modificările formulei leucocitare?

.....

.....

Întrebarea 5

Care este investigație imagistică de primă linie pentru diagnostic?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!**1. Care dintre următoarele modificări apar în hepatitele acute virale?**

- A. Scăderea bruscă a ALAT și ASAT
- B. Creșterea ALAT mai mare decât creșterea ASAT
- C. Coeficient de Ritis > 1
- D. Coeficient de Ritis < 1
- E. Creșterea ASAT mai mare decât creșterea ALAT

2. Care dintre următoarele modificări sugerează o afecțiune hepatică determinată de consumul cronic de alcool?

- A. Creșterea GGT asociată cu creșterea în paralel a FAL
- B. Creșterea ASAT mai mare decât creșterea ALAT
- C. Coeficient de Ritis < 1
- D. Creșterea izolată a GGT
- E. Creșterea IgA serice

***3. Care dintre următoarele caracteristici definește icterul hemolitic?**

- A. Absența urobilinogenuriei
- B. Hiperbilirubinemie indirectă
- C. Hiperbilirubinemie predominant conjugată
- D. Creșterea izolată a ALAT
- E. Bilirubinurie

4. Care dintre următoarele caracteristici definesc icterul hepatocelular?

- A. Hiperbilirubinemie mixtă predominant directă
- B. Hiperbilirubinemie predominant indirectă
- C. Urobilinogenurie
- D. Bilirubinurie
- E. Icter acoloric

***5. Care dintre următoarele scade precoce în hepatita cronică?**

- A. Albumina plasmatică
- B. Sinteza factorilor II, VII, IX și X
- C. Colesterolul esterificat
- D. Colinesteraza serică
- E. Glicemia

6. Care din următorii parametri scad în insuficiența hepatică?

- A. GGT
- B. Fibrinogenul
- C. Ureea serică
- D. Amoniacul seric
- E. Glicemia

7. Care din următoarele corespund sindromului de hepatocitoliză acută severă?

- A. Creșterea sideremiei
- B. Hiperbilirubinemia predominant neconjugată
- C. Creșterea marcată a ALAT și ASAT
- D. Creșterea marcată și paralelă a GGT și a FAL
- E. Icter acoloric

8. Care dintre următoarele afirmații referitoare la enzimele de colestază sunt adevărate?

- A. Colinesteraza serică crește precoce
- B. GGT și FAL sunt indicatorii specifici ai colestazei
- C. ALAT și ASAT sunt indicatorii specifici ai colestazei
- D. Creșterea izolată a GGT (fără creșterea FAL) apare în consumul de etanol
- E. Cresc în icterul hemolitic

9. Care dintre următoarele sunt modificări ce pot apărea în icterul obstructiv?

- A. Creșterea predominantă a bilirubinei indirecte
- B. Prezența bilirubinei în urină
- C. Prezența urobilinogenului în urină
- D. Creșterea predominantă a enzimelor de hepatocitoliză
- E. Hipocromia materiilor fecale

10. Care dintre următoarele sunt modificări ce pot apărea în icterul hepatocelular din hepatita virală acută?

- A. Creșterea predominantă a enzimelor de hepatocitoliză
- B. Pleiocromia materiilor fecale
- C. Creșterea predominantă a enzimelor de colestază
- D. Prezența bilirubinei în urină
- E. Creșterea urobilinogenului în urină

6. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR HIDRO-ELECTROLITICE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După parcurgerea informației studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze testele de laborator care evaluează dezechilibrele hidro-electrolitice;
2. Recunoască dezechilibrele hidrice pe baza semnelor clinice sugestive și a datelor de laborator pentru evaluarea hemodiluției și hemoconcentrației;
3. Recunoască și interpreteze modificările de osmolaritate a plasmei;
4. Recunoască și interpreteze tulburările metabolismului sodiului;
5. Recunoască și interpreteze tulburările metabolismului potasiului.

I. BILANȚUL APEI – Scurt rapel fiziologic

Apa totală (AT) – reprezintă în medie **60%** din greutatea corporală (Gc), cu variații în funcție de vârstă și sex și este distribuită în **2 sectoare majore**:

- compartimentul intracelular
- compartimentul extracelular

I. COMPARTIMENTUL INTRACELULAR (CI)

Este cel mai mare compartiment lichidian și reprezintă **40%** din Gc (2/3 din AT).

II. COMPARTIMENTUL EXTRACELULAR (CE)

Reprezintă restul de **20%** (1/3 din AT) și cuprinde:

1. Lichidul intravascular
2. Lichidul interstițial
3. Lichidul transcelular

1. Lichidul intravascular (vol. plasmatic, VP)

Reprezintă **25% din CE** și **5% din Gc**.

2. Lichidul interstițial

Reprezintă **75% din CE** și **15% din Gc**.

Cuprinde și *limfa* (2 - 3% din Gc).

$$\text{CE (20\%)} + \text{CI (40\%)} = \text{AT (60\%)}$$

! Regula: 20 + 40 = 60

3. Lichidul transcelular

Reprezintă **1,5-2%** din Gc (aproximativ 1 L) și include: secrețiile digestive (1/2 din lichidul transcelular), bila, lichidul sudoral, lichidul cefalorahidian, pleural, peritoneal, pericardic,

sinovial și intraocular. Atunci când acest compartiment crește în mod patologic - ex., colecții pleurale, pericardice, ascită etc., el este denumit **cel de-al treilea spațiu**, deoarece nu participă la schimburi cu alte compartimente lichidiene.

Exemplu:

Corpul unui adult cântărind 70 kg conține 42 litri (0,6 x 70) de apă totală (AT) în organism, repartizată după cum urmează:

- compartimentul intracelular = 28 L
- compartimentul extracelular = 14 L ce cuprinde:
 - lichidul intravascular (plasmatic) = 3,5 L
 - lichidul interstițial = 10,5 L

Apa totală din organism variază în funcție de vârstă, sex și tipul constituțional, astfel:

- la nou-născut – 75 % din greutate (în kg)
- la adult – 60 % la bărbați și 50 % la femei
- la obezi – 55 %
- la bătrâni (> 65 ani) – 50 % la bărbați și 45 % la femei

Deși compoziția compartimentelor extra- și intracelular este diferită, ele se găsesc în echilibru osmotic deoarece apa difuzează liber prin membranele celulare din compartimentul **hipoton** (cu osmolaritate scăzută) în compartimentul **hiperton** (cu osmolaritate crescută).

Reglarea echilibrului hidric depinde de:

- i) osmolaritatea CE
- ii) volumul circulant (Tab. 1)

Tabelul 1. Modificările asociate cu creșterea osmolarității și scăderea volemiei (rapel fiziologic).

	Osmolaritate	Volumul circulant
Stimuli	Creșterea cu 2%	Scăderea cu 10%
Receptori	Osmoreceptorii hipotalamici și periferici	① Baroreceptorii din zonele cu presiune înaltă (sino-carotidieni și aortici) ② Voloreceptorii din zonele cu presiune joasă (atriul stâng și venele mari)
Efectori	Eliberare de hormon antidiuretic (ADH, vasopresină) din retrohipofiză	① Stimularea simpato-adrenergică ② Activarea sistemului renină-angiotensină-ALDO ③ Inhibiția eliberării peptidului atrial natriuretic (ANP)
Răspuns	Antidiureză	① Creșterea DC și a RVP ② Vasoconstricție renală/sistemică & reabsorbție de Na ⁺ ③ Stimularea senzației de sete
Consecință	Retenție hidrică	Retenție hidro-salină Creșterea aportului de apă

II. DEZECHILIBRELE HIDRICE

Sunt reprezentate de hipo- și hipervolemie, ambele condiții fiind asociate cu modificările CE.

A. HIPOVOLEMIA

- **Definiție:** reprezintă **scăderea volumului lichidului extracelular** cauzată de **pierderea combinată de apă și Na⁺** spre deosebire de **deshidratare** care se referă *stricto sensu* la **deficitul de apă**
- **Cauze:** cele mai frecvente cauze includ:
 - vărsăturile
 - diareea
 - arsurile severe
 - utilizarea intempestivă a diureticelor
 - boala cronică de rinichi (BCR)
- **Manifestări clinice:**
 - reducerea turgorului cutanat
 - tegumente și mucoase uscate
 - tahicardie
 - hipotensiune arterială ortostatică

B. HIPERVOLEMIA

- **Definiție:** reprezintă **creșterea volumului lichidului extracelular** cauzată aproape întotdeauna de creșterea conținutului de Na⁺ al organismului spre deosebire de **hiperhidratare** care se referă doar la **creșterea conținutului de apă**.
- **Cauze:** cele mai frecvente cauze responsabile de apariția hipervolemiei în practică includ:
 - insuficiența cardiacă
 - sindromul nefrotic
 - ciroza hepatică

• Manifestări clinice:

- edeme
- creștere în greutate
- ortopnee

C. SEMNE/SIMPTOME ÎN MODIFICĂRILE DE VOLUM

În ambele dezechilibre hidrice, diagnosticul este în primul rând clinic, simptomele și semnele principale fiind prezentate în Tab. 2.

1. Greutatea corporală

- Greutatea trebuie să fie măsurată zilnic, în aceleași condiții. O pierdere în greutate sau creștere de 2% este considerată ușoară, între 5% și 8% moderată și peste 8%, severă.

2. Turgorul cutanat

- Lichidele conferă elasticitate pielii și țesuturilor subiacente, denumită turgor cutanat. Acesta se evaluează prin pensarea unui pliu de piele între police și indice. Pielea ar trebui să revină imediat la configurația sa inițială după încetarea presiunii.
- Pierderea de apă de 3-5% (în special la copii) determină scăderea elasticității pielii, țesutul rămânând deformat timp de câteva secunde. Semnul își pierde valoarea cu vârsta, datorită reducerii elasticității pielii.

Tabelul 2. Principalele semne/simptome în modificările de volum.

Caracteristică	Deshidratare	Hiperhidratare
Istoric	Vărsături Diaree Reducerea aportului de lichide	Afecțiuni renale Insuficiență cardiacă Administrare de corticosteroizi Administrare intravenoasă excesivă de lichide Aport excesiv de Na ⁺
Puls	Slab, rapid	Bine bățut
TA în clino- și ortostatism	Scăzută	Normală/Crescută
Tegumente	Turgor redus	Edeme
Globi oculari	Hipotoni Ochi înfundați în orbite	Normali
Mucoase	Uscate	Normale
Sete	Intensă	Absentă
Greutate corporală	Scădere ponderală acută	Creștere ponderală acută
Diureză	Oligurie, urini concentrate	Variabilă
Starea de conștiență	Alterată în formele severe	Alterată în formele severe
Umplerea venoasă	Scăzută	Distensie venoasă Edem pulmonar
Timpul de umplere capilară	Crescut	Normal
Ht, uree	Crescute – hemoconcentrație Ht > 50% la B și > 48% la F Uree > 45 mg/dL în formele severe	Scăzute - hemodiluție Ht < 40% la B și < 37% la F Uree < 15 mg/dL în formele severe

3. Depresiunea fontanelei anterioare la sugari

- Este un semn de deshidratare și apare datorită scăderii presiunii lichidului cefalorahidian sau pierderii de lichide. Fontanela anterioară se află la intersecția suturilor sagitale, coronale și frontală și, de obicei, se închide între 9-20 luni și ar trebui, în mod normal, să fie palpată, ea fiind fermă, plată, bine delimitată față de oasele craniului din jur. O fontanelă bombată, accentuată, tensionată, cu pulsații marcate, este un semn de creștere a presiunii intracraniene sau a retenției de lichide.

4. Timpul de umplere capilară

- Presiunea aplicată la nivelul patului unghial timp de 5 secunde va determina decolorarea indicând faptul că sângele a fost forțat să părăsească țesutul. Timpul necesar sângelui pentru a reveni în țesutul anterior comprimat este indicat de revenirea culorii roz la nivelul unghiei. În condițiile unui flux sanguin adecvat la nivelul patului unghial, colorația roz ar trebui să revină în < 2 secunde după eliminarea presiunii. Persistența palorii > 2 secunde poate indica: deshidratare, șoc, hipotermie.

III. DEZECHILIBRELE ELECTROLITICE

- **Electroliti** sunt ioni pozitivi și negativi, prezenți în lichidele organismului:
 - **sodiul** - principalul cation extracelular
 - **potasiul** - principalul cation intracelular
 - **proteinele și fosfatul**- anionii intracelulari
 - **clorul și bicarbonatul** - principalii anioni extracelulari
- **Osmolaritatea** se referă la numărul de particule dizolvate pe unitatea de volum și se exprimă ca *număr de osmoli pe litru de soluție*. Osmolaritatea plasmatică poate fi aproximată prin următoarea ecuație:

Osmolaritatea serică (mOsm/L)
= 2 x Na⁺ plasmatic (mEq/L)

Această formulă poate fi utilizată doar în cazul în care concentrațiile serice ale *ureei* și *glucozei* sunt în *limite normale*. În cazul în care una sau ambele prezintă creșteri patologice, concentrația ambelor trebuie să fie luată în calculul osmolarității totale.

Astfel, ecuația osmolarității devine:

$$\text{Osmolaritatea serică totală (mOsm/L)} = 2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+] + [\text{Uree}]/6 + [\text{Glucoză}]/18$$

Na⁺ și K⁺ sunt exprimați în mEq/L, iar ureea și glucoza în mg/dL.

Valori normale: 275 - 295 mOsm/L

DE REȚINUT !

Determinanții majori ai osmolarității CE sunt: sodiul, glucoza și ureea.

Cu excepția **hiperglicemiilor** și a **azotemiilor**, **peste 90% din osmolaritatea compartimentului extracelular este dată de sărurile de Na⁺.**

Valorile normale ale electroliților plasmatici sunt prezentate în Tab. 3.

Tabelul 3. Valorile normale ale electroliților serici.

Cationi	Plasma (mEq/L)
Sodiu (Na⁺)	135 - 145
Potasiu (K⁺)	3,5 - 5
Calciu (Ca ²⁺)	1,25 - 2,75
Magneziu (Mg ²⁺)	0,8 - 1,2
Anioni	
Clorura (Cl ⁻)	98 - 106
Bicarbonat (HCO ₃ ⁻)	22 - 26
Fosfat (HPO ₄ ²⁻)	1,3 - 2,1
Sulfat (SO ₄ ²⁻)	0,1 - 0,65

A. ALTERAREA BILANȚULUI SODIULUI

1. HIPERNATREMIA

- **Definiție:** creșterea concentrației serice a Na⁺ > 145 mEq/L
- **Cauze principale** (Tab. 4):
 - pierderea de apă – hiperNa⁺ este dovada unui deficit absolut al apei totale
 - creșterea aportului/retenția excesivă de sodiu

Tabelul 4. Cauzele principale de hipernatremie.

1. Pierderi de apă:

- **Extrarenale**
 - Respiratorii: hiperventilația din hiperpirexie
 - Cutanate: sudorație excesivă la bolnavi febrili, arsuri
 - Gastrointestinale: vărsături, diaree (pierdere de apă > sodiu)
- **Renale**
 - Diabet insipid hipofizar
 - Diabet insipid nefrogen
 - Diureză osmotică (glucoză, uree, manitol)
 - Diuretice intempestiv

2. Administrarea de lichide hipertone: sol. de NaCl hipertone, NaHCO₃, nutriție parenterală totală

3. Excesul de mineralocorticoizi

- Hiperaldosteronism primar
- Sindrom Cushing

4. Alte cauze:

- Lipsa accesului la apă (pacienți imobilizați)

• **Manifestări clinice:**

- setea = simptom major
- manifestări neuro-musculare determinate de modificarea volumului intracelular, confuzie, convulsii și comă în formele severe.

2. HIPONATREMIA

- **Definiție:** reducerea concentrației serice a Na⁺ < 135 Eq/L.
- **Cauze principale** (Tab. 5):
 - excesul de apă (hiponatremie diluțională)
 - scăderea aportului/pierderea excesivă de sodiu
- **Manifestări clinice:** manifestări neurologice în special în hiponatremia acută (cefalee, obnubilare, stupor, convulsii și comă).

Tabelul 5. Cauzele principale de hiponatremie.

1. Hiponatremia diluțională: • Retenția hidrosalină din: – ciroza decompensată – insuficiența cardiacă congestivă – leziunea renală acută (faza oligurică) – insuficiența renală • Stările care cresc eliberarea de ADH: – postoperator, stress emoțional – sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH) - sindrom paraneoplazic, tipic asociat tumorilor pulmonare, unde eliberarea crescută de ADH determină retenție de apă și hiponatremie diluțională 2. Scăderea aportului de sodiu: • dieta hiposodată, în asociere cu pierderea crescută la pacienți tratați cu diuretice 3. Pierderile excesive de sodiu: • Extrarenale: – gastro-intestinale: vărsături, diaree (pierdere de sodiu > apă) – formarea celui de-al treilea spațiu: pancreatită, peritonită, ocluzia intestinală • Renale: – deficit de mineralocorticoizi - hipoaldosteronism – deficitul de glucocorticoizi - boala Addison – diuretice – diureza osmotică (glucoză, uree, manitol)
--

Tabelul 6. Diagnosticul hiper- și hiponatremiei.

	Hipernatremia	Hiponatremia
LABORATOR: Sodiul seric Osmolaritate serică Stare de hidratare	>145 mEq/L Crescută (stare hipertona) Hemoconcentrație (↑ Ht, ↑ ureei) în <i>deshidratarea hipertona</i> Hemodiluție (↓ Ht, ↓ ureei) în <i>hiperhidratarea hipertona</i>	<135 mEq/L Redusă (stare hipotona) Hemoconcentrație (↑ Ht, ↑ ureei) în <i>deshidratarea hipotona</i> Hemodiluție (↓ Ht, ↓ ureei) în <i>hiperhidratarea hipotona</i>
Manifestări CLINICE	Leșirea apei din celule • Sistem nervos: cefalee, letargie, dezorientare, deprimarea reflexelor, convulsii și comă • Mecanisme compensatorii: - sete intensă - creșterea ADH cu oligurie	Pătrunderea apei în celule • Mușchi: slăbiciune musculară, deprimarea reflexelor tendinoase • Sistem nervos: cefalee, obnubilare, stupor, convulsii și comă datorită edemului cerebral („intoxicația cu apă”) – în formele severe • Sistem digestiv: anorexie, grețuri, vărsături, crampe intestinale, diaree

C. ALTERAREA BILANȚULUI POTASIULUI**1. HIPOPOTASEMIA**

• **Definiție:** scăderea concentrației serice a $K^+ < 3,5 \text{ mEq/L}$

• **Cauze:**

– **Pierderi renale:**

- Diureza crescută: diuretice de ansă/tiazidice intempestiv – **principala cauză**
- Diureza osmotică din diabetul zaharat decompensat
- Excesul de mineralocorticoizi: hiperALDO primar și secundar

– **Pierderi gastro-intestinale:**

- Diaree și abuzul de laxative
- Vărsături incoercibile

– **Migrarea din spațiul extracelular în cel intracelular**

- Alcaloza acută - intrarea K^+ din celule la schimb cu ieșirea H^+
- Insulina și catecolaminele - determină intrarea potasiului în celule

• **Manifestarea cu risc vital:** tahiaritmii maligne/risc de toxicitate la pacienții tratați cu digitală, în formele severe (Tab. 7).

Tabelul 7. Diagnosticul hipo- și hiperpotasemiei.

	Hipopotasemie	Hiperpotasemie
LABORATOR: Potasiul seric Dezechilibru acido-bazic (posibil)	< 3,5 mEq/L Alcaloză metabolică	> 5 mEq/L Acidoză metabolică
Manifestări CLINICE: Gastro-intestinale	anorexie, grețuri, vărsături, constipație posibil ileus paraltic	grețuri, vărsături, crampe intestinale diaree
Neuro-musculare	astenie generalizată slăbiciune musculară (de regulă progresivă) crampe musculare hipotonia musculaturii extremităților	astenie generalizată slăbiciune musculară (de regulă mai rapid instalată) parestezii (furnicături, amorțeală)
Cardiovasculare	hipotensiune posturală modificări ECG: aritmii cardiace cu risc de toxicitate digitalică	modificări ECG: risc de stop cardiac în formele severe

2. HIPERPOTASEMIA

• **Definiție:** creșterea concentrației serice a $K^+ > 5 \text{ mEq/L}$

• **Cauze:**

– **Scăderea excreției renale:**

- Scăderea filtrării glomerulare în stadiile avansate ale BCR
- Diuretice ce economisesc K^+ (spironolactonă, eplerenonă)
- Deficitul de mineralocorticoizi: hipoaldosteronism, boala Addison

– **Migrarea din spațiul intracelular în cel extracelular:**

- Acidoza acută - ieșirea K^+ din celule la schimb cu intrarea H^+
- Leziuni celulare: rabdomioliză/sindromul de strivire, caz în care creșterea este asociată cu creșterea fosfatului și calciului seric, sindromul de liză tumorală (postchimioterapie), hemoliză, arsuri, CID
- Deficitul de insulină în cetoacidoza diabetică

– **Aport excesiv:**

- Suplimente/alimente ce conțin K^+
- Sânge conservat

• **Manifestarea cu risc vital:** stopul cardiac, în formele severe (Tab. 7).

STUDIU DE CAZ 1

Un bărbat de 84 de ani este adus la camera de gardă de familie, pentru amețeli, anorexie, grețuri și vărsături, stare de confuzie și crampe musculare. Pacientul locuiește singur și este cunoscut cu hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă pentru care ia furosemid zilnic și urmează o dietă hiposodată. Afirmativ, nu a reușit să se alimenteze și să se hidrateze corespunzător în ultimele zile. La examenul clinic se decelează o TA = 95/60 mmHg și FC = 104 b/min, mucoasă orală uscată, tegumente cu turgor scăzut.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Na⁺ seric: 126 mEq/L

K⁺ seric: 3,2 mEq/L

Hematocrit: 55%

Glicemie: 72 mg/dL (N = 70-110)

***1. Care este cel mai probabil dezechilibru hidroelectrolitic prezent la acest pacient?**

- A. Hiperhidratare hipotonă
- B. Deshidratare hipotonă
- C. Deshidratare izotonă
- D. Hiperhidratare hipertonă
- E. Deshidratare hipertonă

2. Care sunt factorii ce contribuie la apariția dezechilibrelor electrolitice în cazul dat?

- A. Dieta hiposodată
- B. Hipertensiunea arterială
- C. Administrarea cronică de diuretice de ansă
- D. Vârsta înaintată
- E. Lipsa hidratării în ultimele zile

***3. Care dintre următoarele afirmații despre osmolaritatea serică este cea mai probabilă în cazul dat?**

- A. Este normală
- B. Este scăzută deoarece nivelul potasiului seric este scăzut
- C. Este crescută deoarece hematocritul este crescut

D. Este normală deoarece nivelul glicemiei este normal

E. Este scăzută deoarece nivelului sodiului seric este scăzut

***4. Toate afirmațiile de mai jos sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:**

- A. Dezechibele electrolitice sunt responsabile de anorexia, grețurile și vărsăturile pacientului
- B. Valoarea sodiului crește riscul de stop cardiac
- C. Valoarea potasiului crește riscul apariției aritmiilor cardiace
- D. Valoarea potasiului crește riscul toxicității digitale
- E. Valoarea sodiului crește riscul de stop cardiac

***5. În care dintre următoarele patologii se pot întâlni valori similare celei de mai sus pentru potasiu?**

- A. Sindromul de liză tumorală
- B. Boala Addison
- C. Stadiile avansate ale BCR
- D. Excesul de mineralocorticoizi
- E. Sindromul de strivire (rabdomioliză)

STUDIU DE CAZ 2

Un bărbat de 82 de ani este adus la spital de fiul său pentru o stare letargică și dezorientare. În ultimele zile nu a băut aproape deloc apă, deși temperatura ambientală a fost una ridicată (peste 30°C), pe fondul unei depresii recent instalate. Nu varsă și nici nu are diaree, dar prezintă o stare febrilă recent instalată (38,5°C) și acuză cefalee și senzația intensă de sete. La examinarea fizică s-au evidențiat pielea caldă și transpirată, TA = 100/70 mmHg și FC = 115 b/min.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Na⁺ seric: 159 mEq/L

K⁺ seric: 4 mEq/L

Hematocrit: 54%

Uree: 57 mg/dL

Glicemie: 90 mg/dL (N = 70-110)

Întrebarea 1

Care este cel mai probabil dezechilibru hidroelectrolitic prezent la acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 2

Care dintre manifestările clinice sunt asociate dezechilibrului hidroelectrolitic la acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 3

În contextul dat (clinic și laborator) pacientul prezintă riscul unui edem cerebral?

.....

.....

Întrebarea 4

Care dintre investigațiile efectuate descriu hemoconcentrația corespunzătoare deshidratării pacientului?

.....

.....

Întrebarea 5

Cum determinați osmolaritatea serică în cazul dat și cum o interpretați?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Un pacient de 56 de ani se prezintă la spital cu nicturie, slăbiciune și hipotonie musculară.**

Examenul de laborator arată:

TA = 160/100 mmHg
Na⁺ seric = 150 mEq/L
K⁺ seric = 2,8 mEq/L
Uree serică = 26 mg/dL
Glicemie = 100 mg/dL

Care este cel mai probabil diagnostic?

- A. Diabet zaharat
- B. Insuficiența renală
- C. Hiperaldosteronism primar
- D. Hipoaldosteronism
- E. Boală Addison

***2. O pacientă de 58 de ani, diagnosticată cu cancer pulmonar, prezintă de aproximativ o săptămână grețuri, vărsături, cefalee. Na⁺ seric este 118 mEq/L.**

Care ar putea fi cauza acestei valori?

- A. Sindromul secreției inadecvate de ADH
- B. Deshidratarea hipertona prin vărsături
- C. Diabet insipid hipofizar
- D. Diabet insipid nefrogen
- E. Sindromul Cushing

***3. Un pacient prezintă Na⁺ seric = 105 mEq/L și K⁺ seric = 6,0 mEq/L.**

Care este cea mai probabilă cauză a acestor valori?

- A. Deficitul de insulină
- B. Deficitul de ADH
- C. Excesul de cortizol
- D. Excesul de renină
- E. Deficitul de aldosteron

***4. O pacientă cu DZ tip I prezintă imediat după injectarea dozei de insulină transpirații, slăbiciune și hipotonie musculară.**

Care credeți că ar putea cauza?

- A. Hiperpotasemia datorită administrării insulinei
- B. Hipopotasemia datorită administrării insulinei
- C. Hiponatremia indusă de administrarea insulinei
- D. Hipernatremia indusă de administrarea insulinei
- E. Hiperpotasemia și hiponatremia datorate administrării insulinei

5. Care din următorii parametri intervin în calculul osmolarității serice atunci când sunt în concentrație crescută?

- A. Ureea
- B. Creatinina
- C. Glicemia
- D. Fibrinogenul
- E. Proteinemia

6. O pacientă de 42 de ani se prezintă pentru slăbiciune musculară, crampe intestinale, vărsături și diaree agravate progresiv. TA = 75/55 mmHg, FC = 110 b/min. Analizele de laborator arată: Na⁺ seric = 123 mEq/L, K⁺ seric = 5,8 mEq/L, Ht = 54%, Ureea serică = 62 mg/dL, Glicemie = 55 mg/dL.

Care dintre următoarele afirmații sunt corecte?

- A. Semnele clinice pot fi determinate de hiperpotasemie
- B. Semnele clinice pot fi determinate de hiponatremie
- C. O cauză probabilă a dezechilibrelor hidroelectrolitice poate fi sindromul Cushing
- D. Valorile Ht și ale ureei serice sunt sugestive pentru hemodiluție
- E. O cauză probabilă a dezechilibrelor hidroelectrolitice poate fi boala Addison

7. Ce manifestări ar putea prezenta un pacient care are scaune diareice timp de 3 zile?

- A. Poliurie
- B. Hipotensiune arterială
- C. Mucoase uscate
- D. Globi oculari hipotoni
- E. Frecvență cardiacă scăzută

8. Un bărbat de 55 de ani, victima unui accident rutier soldat cu încarcerarea sa timp de 8 ore în mașina avariata, prezintă la internare leziuni musculare și fracturi osoase multiple. La internare, pacientul este conștient, respiră spontan, FC = 50 b/min, iar TA = 80/40 mmHg. Care dint parametrii ionogramei serice se pot modifica în cazul dat?

- A. Magneziul
- B. Calciul
- C. Potasiul
- D. Sodiul
- E. Fosfatul

7. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Recunoască modificarea primară și cea secundară (compensatorie) din cadrul unui dezechilibru acido-bazic;
2. Stabilească gradul de compensare al unui dezechilibru acido-bazic primar (necompensat, parțial/total compensat);
3. Recunoască un dezechilibru acido-bazic mixt;
4. Enumere principalele cauze ale dezechilibrelor acido-bazice metabolice și respiratorii.

I. PARAMETRII ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC – Scurt rapel fiziologic

Echilibrul acido-bazic (EAB) se definește prin menținerea în limite normale a pH-ului lichidului extracelular, respectiv **7,35-7,45**.

Menținerea pH-ului în limite normale este posibilă datorită intervenției următoarelor sisteme:

- sistemele tampon (prima linie de apărare)
- plămânul (a doua linie de apărare)
- rinichiul (a treia linie de apărare)

A. SISTEMELE TAMPON

- Rolul unui sistem tampon este de a interveni **rapid** pentru a **preveni** variațiile **mari** ale pH-ului.
- Principalul sistem tampon extracelular este **sistemul bicarbonat/acid carbonic - $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$** care prezintă următoarele **caracteristici**:
 - Are o concentrație **crescută** în lichidele extracelulare (~ 24 mmol/L în plasmă).
 - Componentele sale sunt **reglabile**:
 - HCO_3^- prin intervenția **rinichiului** → HCO_3^- este componenta **metabolică** a sistemului tampon
 - H_2CO_3 prin intervenția **plămânului** → H_2CO_3 este componenta **respiratorie** a sistemului tampon
 - Acționează **rapid** în prezența unei cantități mari de acid pentru a o tampona:
 - $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$
 - $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Ecuția Henderson-Hasselbalch descrie relația dintre parametrii sistemului tampon ce definesc starea echilibrului acido-bazic:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Unde:

- **pH** = pH-ul soluției în care se găsește sistemul tampon $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$
Valori normale: pH = ~ 7,4
- **pKa** (constanta de disociere) = pH-ul soluției la care 50% din H_2CO_3 este disociat în $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
Valori normale: pKa = 6,1
- **$[\text{HCO}_3^-]$** = concentrația de bicarbonat
Valori normale: $[\text{HCO}_3^-] = \sim 24$ mmol/L
- **$[\text{H}_2\text{CO}_3]$** = concentrația de acid carbonic dependentă de **PaCO_2** conform relației:
 $[\text{H}_2\text{CO}_3] = 0,03 \times \text{PaCO}_2$ unde:
Valori normale: $\text{PaCO}_2 = \sim 40$ mmHg
 $[\text{H}_2\text{CO}_3] = \sim 1,2$ mmol/L
- Raportul **$[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$** = raportul de care depinde valoarea pH-ului
Valori normale: ~ 20

C. COMPENSAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE (DAB)

Mecanismele de compensare acido-bazică **readuc raportul $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ la valoarea normală (~20), indiferent de valorile absolute ale parametrilor săi.**

a) DAB METABOLICE

Se caracterizează prin **modificarea PRIMARĂ a bicarbonatului - componenta METABOLICE** care va induce **modificarea SECUNDARĂ, COMPENSATORIE, a acidului carbonic.**

DAB metabolice sunt compensate respirator prin modificarea **ventilației alveolare**. Compensarea intră în acțiune **rapid (minute)**, prin

intermediul chemoreceptorilor sino-carotidieni și aortici, sensibili la modificările de pH:

- **un pH acid** ($[\text{HCO}_3^-] \downarrow$ și raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] < 20$) va induce *hiperventilație* responsabilă de:
 - scăderea compensatorie a PaCO_2 și a $[\text{H}_2\text{CO}_3]$
 - revenirea raportului $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ la valoarea normală de ~ 20
- **un pH alcalin** ($[\text{HCO}_3^-] \uparrow$ și raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] > 20$) va induce *hipoventilație* responsabilă de:
 - creșterea compensatorie a PaCO_2 și a $[\text{H}_2\text{CO}_3]$
 - revenirea raportului $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ la valoarea normală de ~ 20

b) DAB RESPIRATORII

Se caracterizează prin **modificarea PRIMARĂ** a PaCO_2 și a **acidului carbonic** care va induce **modificarea SECUNDARĂ, COMPENSATORIE** a bicarbonatului.

DAB respiratorii sunt **compensate metabolic** prin intervenția *rinichilor*. Această compensare intră în acțiune *mai lent (12-24 ore)* și are un efect maxim *după 3-5 zile*. Mecanismele compensatorii renale au la bază modificarea *reabsorbției/generării de HCO_3^- și excreția de H^+* :

- **un pH acid** ($\text{PaCO}_2 \uparrow$ și $[\text{H}_2\text{CO}_3] \uparrow$ și raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] < 20$), va determina:
 - creșterea compensatorie a reabsorbției/produției de HCO_3^- și a excreției H^+ = eliminarea de urini acide
 - revenirea raportului $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ la valoarea normală de ~ 20
- **un pH alcalin** ($\text{PaCO}_2 \downarrow$ și $[\text{H}_2\text{CO}_3] \downarrow$ și raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] > 22$) va determina:
 - scăderea compensatorie a reabsorbției/produției de HCO_3^- și a excreției H^+ = eliminarea de urini alcaline
 - revenirea raportului $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ la valoarea normală de ~ 20

II. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE

A. ANALIZA GAZELOR ARTERIALE

- **Principiu:** determinarea **pH-ului**, PaCO_2 și PaO_2 în **sângele arterial** și calcularea automată a parametrilor care definesc starea EAB la nivel arterial (Tab. 1).

Tabelul 1. Parametrii EAB.

Parametru	Semnificație	VALORI NORMALE
pH	Concentrația H^+ din sângele arterial	7,35-7,45
PaCO_2	Cantitatea de CO_2 dizolvată în plasmă	35-45 mmHg
CO_2 total	Concentrația totală de CO_2 din plasmă, care se regăsește sub formă de $[\text{HCO}_3^-]$ și $[\text{H}_2\text{CO}_3]$	23-28 mmol/L
$[\text{HCO}_3^-]$	Concentrația de HCO_3^- din plasmă determinată indirect: CO_2 total – $(0,03 \times \text{PaCO}_2)$	22-26 mmol/L

Baze exces (BE)	Excesul/deficitul de baze din sânge, determinat automat în funcție de pH, PaCO_2 și Ht	0 ± 3 mmol/L
PaO_2	Cantitatea de O_2 dizolvată în plasmă	> 80 mmHg
SatO₂ (%)	Proporția de Hb saturată cu O_2	$> 95\%$

DE REȚINUT !

BE definesc **DAB metabolice** după cum urmează:

- valori **pozitive** definesc *excesul de baze* și *deficitul de acizi nevolatili*
- valorile **negative** definesc *deficitul de baze* și *excesul de acizi nevolatili* și sunt utilizate pentru aprecierea necesarului de HCO_3^- în **acidozele metabolice**:

$$\text{Necesar } \text{HCO}_3^- \text{ (mmol/L)} = 0,3 \times G \text{ (kg)} \times \text{BE}$$

B. Anionii NEDETERMINAȚI (AN)

- **Anionii nedeterminați (AN)** sau **gaura anionică („anionic gap”, AG)** reprezintă concentrația anionilor plasmatici care participă

la menținerea electroneutralității acesteia, dar NU sunt determinați în cursul analizelor curente de laborator. Ei includ:

- anioni **organici**: cetoacizii (acidul beta-hidroxiacetic și acetic), lactat
- anioni **anorganici**: fosfat, sulfat

$$AN \text{ (mmol/L)} = [Na^+] - [(Cl^-) + (HCO_3^-)]$$

Valori normale: 12 ± 4 mmol/L

- Valoare clinică: clasificarea acidozelor metabolice în:

- Acidoze metabolice cu anioni nedeterminați **crescuți**, în care scăderea $[HCO_3^-]$ este consecința utilizării acestuia

pentru tamponarea H^+ rezultați prin disocierea acizilor prezenți în cantitate crescută în plasmă:

$$AN \text{ crescuți} = [Na^+] - [Cl^- + HCO_3^- \downarrow]$$

- Acidoze metabolice cu anioni nedeterminați **normali**, în care scăderea $[HCO_3^-]$ este consecința pierderilor digestive sau renale de HCO_3^- și în aceste situații electroneutralitatea plasmiei este asigurată de creșterea compensatorie a reabsorbției renale de Cl^- :

$$AN \text{ normali} = [Na^+] - [Cl^- \uparrow + HCO_3^- \downarrow]$$

III. IDENTIFICAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE

A. REGULI DE IDENTIFICARE

- Un pH modificat este sugestiv pentru tipul de dezechilibru acido-bazic:
 - **Acidoză** dacă pH-ul este $< 7,35$
 - **Alcaloză** dacă pH-ul este $> 7,45$
- Dacă sensul de modificare al $[HCO_3^-]$ este **ACELAȘI** cu cel al pH-ului:
 - Modificarea primară este **METABOLICĂ** și poate fi:
 - **Acidoză metabolică** – prin scăderea primară a $[HCO_3^-] < 22$ mmol/L
 - **Alcaloză metabolică** – prin creșterea primară a $[HCO_3^-] > 26$ mmol/L
 - Modificarea secundară/compensatorie este **RESPIRATORIE**, iar în funcție de gradul compensării, dezechilibrul metabolic primar poate fi:
 - **Necompensat / decompensat** – $PaCO_2$ este în limite normale, iar pH-ul este modificat
 - **Parțial compensat** – $PaCO_2$ se modifică în același sens cu HCO_3^- , dar pH-ul rămâne modificat
 - **Total compensat** – $PaCO_2$ se modifică în același sens cu HCO_3^- , iar pH-ul este readus în limite normale
- Dacă sensul de modificare al $[HCO_3^-]$ este **OPUS** cu cel al pH-ului:
 - Modificarea primară este **RESPIRATORIE** și poate fi:
 - **Acidoză respiratorie** – creșterea primară a $PaCO_2 > 45$ mmHg
- **Alcaloză respiratorie** – scăderea primară a $PaCO_2 < 35$ mmHg
- Modificarea secundară/compensatorie este **METABOLICĂ**, iar în funcție de gradul compensării, dezechilibrul respirator primar poate fi:
 - **Necompensat** – $[HCO_3^-]$ este în limite normale, iar pH-ul este modificat
 - **Parțial compensat** – $[HCO_3^-]$ se modifică în același sens cu $PaCO_2$, dar pH-ul rămâne modificat
 - **Total compensat** – $[HCO_3^-]$ se modifică în același sens cu $PaCO_2$, iar pH-ul este readus în limite normale
- Dacă $PaCO_2$ și $[HCO_3^-]$ sunt modificați în sens opus, iar pH-ul are deviații extreme – DAB este MIXT deoarece asociază 2 DAB primare care modifică pH-ul în același sens:
 - Acidoza metabolică ($[HCO_3^-] \downarrow$) plus Acidoza respiratorie ($PaCO_2 \uparrow$) determină un pH foarte acid $\Rightarrow$ Acidoză MIXTĂ
 - Alcaloza metabolică ($[HCO_3^-] \uparrow$) plus Alcaloza respiratorie ($PaCO_2 \downarrow$) determină un pH foarte alcalin $\Rightarrow$ Alcaloză MIXTĂ
- Dacă $PaCO_2$ și $[HCO_3^-]$ sunt modificați în același sens, iar pH-ul este normal – DAB poate fi:
 - Un DAB primar total compensat POST-TERAPEUTIC

sau

- Un DAB mixt rezultat prin prezența a două DAB primare care modifică pH-ul în sensuri opuse:
 - Acidoză metabolică ($[\text{HCO}_3^-] \downarrow$) plus Alcaloză respiratorie ($\text{PaCO}_2 \downarrow$)
 - Alcaloză metabolică ($[\text{HCO}_3^-] \uparrow$) plus Acidoză respiratorie ($\text{PaCO}_2 \uparrow$)

DE REȚINUT !

- Un DAB total compensat, cu pH adus la normal, înainte de intervenția terapeutică este întotdeauna un DAB mixt.
- Cu alte cuvinte, compensarea totală a unui DAB primar NU este niciodată expresia eficienței mecanismelor compensatorii pulmonare sau renale, ci este consecința unei intervenții terapeutice adecvate.

B. ETAPELE DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR AL DAB

1. Identificați tipul DAB în funcție de valoarea pH-ului (acidoză/alcaloză).
2. Identificați modificarea primară în cazul DAB simple (metabolică/respiratorie).
3. Identificați modificarea secundară (compensatorie) în cazul DAB simple (respiratorie/metabolică).
4. Stabiliți gradul compensării (absent, parțial, total).
5. Identificați un DAB mixt (cu pH normal sau anormal).
6. Calculați anionii nedeterminați (AN), în caz de acidoză metabolică.
7. Stabiliți răspunsul la tratamentul cu NaCl 0,9% (sensibilitatea la clorură), în caz de alcaloză metabolică.

1. ACIDOZA METABOLICĂ

- **Definiție:**
 - $\text{pH} < 7,35$
 - $\downarrow$ primară a $[\text{HCO}_3^-] < 22 \text{ mmol/L}$
- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea PaCO_2 (Tab.2)

Tabelul 2. Gradul compensării unei acidoze metabolice (exemple).

pH	$[\text{HCO}_3^-]$ (mmol/L)	PaCO_2 (mmHg)	Interpretare
7,23	15	37	Acidoză metabolică necompensată
7,32	15	30	Acidoză metabolică parțial compensată
7,41	15	24	Acidoză metabolică total compensată

• **Clasificare și cauze principale**

Acidozele metabolice se clasifică în funcție de valoarea anionilor nedeterminați (AN) în:

a) **Acidoze metabolice cu AN crescuți – ex.:**

- Cetoacidoza: diabetică, alcoolică, din inanție
- Acidoza lactică: stări de șoc, alcoolism, insuficiență hepatică
- Acidoze metabolice toxice: intoxicații cu salicilați în stadiu avansat, metanol, etilenglicol
- BCR mai ales în stadiul de insuficiență renală (creșterea anionilor fosfat și sulfat pe fondul scăderii funcției renale de excreție)

b) **Acidoze metabolice cu AN normali – ex.:**

- Pierderi digestive de HCO_3^- : diaree cronică
- Pierderi renale de HCO_3^- : hipoaldosteronism

2. ALCALOZA METABOLICĂ• **Definiție:**

- $\text{pH} > 7,45$
- $\uparrow$ primară a $[\text{HCO}_3^-] > 26 \text{ mmol/L}$

- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea PaCO_2 (Tab. 3)

Tabelul 3. Gradul compensării unei alcaloze metabolice (exemple).

pH	$[\text{HCO}_3^-]$ (mmol/L)	PaCO_2 (mmHg)	Interpretare
7,57	34	38	Alcaloză metabolică necompensată
7,49	34	47	Alcaloză metabolică parțial compensată
7,43	34	52	Alcaloză metabolică total compensată

- **Clasificare și cauze principale**

Alcalozele metabolice se clasifică în funcție de răspunsul la administrarea de NaCl 0,9%, respectiv, *sensibilitatea la clorură*:

- a) **Alcaloze metabolice responsive la CLORURĂ** (administrarea de NaCl 0,9% corectează alcaloza metabolică). În condițiile depleției de apă, Na^+ și Cl^- , rinichiul reabsoarbe compensator HCO_3^- pentru menținerea electroneutralității plasmei, iar administrarea de NaCl 0,9% determină rinichiul să elimine excesul de HCO_3^- (corecția depleției de volum determină corecția dezechilibrului acido-bazic). Aceste alcaloze pot apărea **frecvent** în:

- Pierderile digestive de apă, Na^+ și Cl^- din **vărsăturile severe**
- Pierderile renale de apă, Na^+ și Cl^- din **abuzul de diuretice de ansă și tiazidice**

- b) **Alcaloze metabolice rezistente la CLORURĂ** (administrarea de NaCl 0,9% nu corectează alcaloza metabolică) – în:

- Excesul de mineralocorticoizi care cresc reabsorbția renală de bicarbonat ca efect asociat reabsorbției de sodiu și excreției de potasiu și hidrogen la nivelul tubului contort distal și colector – din:
 - **hiperaldosteronism primar** – **frecvent** (principala cauză de HTA secundară, frecvent rezistentă la tratament)
 - *formele severe de sindromul Cushing* – rar, unde alcaloza se corelează și cu severitatea hiper-cortizolismului care induce activarea receptorilor pentru mineralocorticoizi
- Aportul exogen excesiv de HCO_3^- ex., medicație antiacidă sau de *precursori echivalenți ai HCO_3^- ex.*, lactat în soluție Ringer, citrat în sânge transfuzat – mai rar (doar dacă funcția renală este alterată)

3. ACIDOZA RESPIRATORIE

- **Definiție:**
 - $\text{pH} < 7,35$
 - $\uparrow$ primară a $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$
- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea $[\text{HCO}_3^-]$ (Tab. 4).

Tabelul 4. Gradul compensării unei acidoze respiratorii CRONICE (exemple).

pH	PaCO_2 (mmHg)	$[\text{HCO}_3^-]$ (mmol/L)	Interpretare
7,22	60	24	Acidoză respiratorie <i>necompensată</i>
7,34	60	32	Acidoză respiratorie <i>parțial compensată</i>
7,42	60	38	Acidoză respiratorie <i>total compensată</i>

- **Clasificare și cauze principale**

- a) **Acidoza respiratorie acută** – se instalează prin *hipoventilație acută*, în minute sau ore și, în marea majoritate a cazurilor, rămâne necompensată (nu este suficient timp pentru activarea mecanismelor de compensare renală). Cele mai frecvente cauze sunt:

- *Deprimarea acută a centrilor respiratori* din intoxicațiile medicamentoase (ex, barbiturice)
- *Leziunile cutiei toracice* din traumatismele toracice
- *Paralizia mușchilor respiratori* din miastenia gravis
- *Obstrucția acută a căilor respiratorii* din criza severă de astm, corpi străini aspirați
- *Edemul pulmonar acut*

- b) **Acidoza respiratorie cronică** – se instalează prin *hipoventilație cronică* și este însoțită de compensare renală maximă. Cele mai frecvente cauze sunt:

- BPOC
- Obezitatea extremă

4. ALCALOZA RESPIRATORIE

- **Definiție:**
 - $\text{pH} > 7,45$
 - $\downarrow$ primară a $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$
- **Gradul compensării** – se stabilește în funcție de modificarea $[\text{HCO}_3^-]$ (Tab. 5).

Tabelul 5. Gradul compensării unei alcaloze respiratorii (exemple).

pH	PaCO ₂ (mmHg)	[HCO ₃ ⁻] (mmol/L)	Interpretare
7,62	25	24	Alcaloză respiratorie necompensată
7,56	25	21	Alcaloză respiratorie parțial compensată
7,42	25	16	Alcaloză respiratorie total compensată

- **Clasificare și cauze principale**

a) Alcaloza respiratorie acută este consecința *hiperventilației acute*, fără posibilitatea de

compensare renală. Cele mai frecvente cauze sunt:

- *Hiperventilația prin creșterea stimulării centrilor respiratori* din:
 - criza de anxietate (atacul de panică)
 - hiperpirexie - $t^{\circ}\text{C} \geq 41^{\circ}\text{C}$
 - intoxicația cu salicilați *în stadiul inițial*
 - durerea intensă
- *Hiperventilația indusă de hipoxie* din:
 - embolia pulmonară la debut
 - criza moderată de astm

b) Alcaloza respiratorie cronică este consecința *hiperventilației cronice*, compensată prin creșterea eliminării renale de bicarbonat. Cea mai frecventă cauză este *sarcina în trimestrul III*.

STUDIU DE CAZ 1

Un tânăr cunoscut cu diabet zaharat tip 1 se prezintă în urgență pentru stare generală alterată, hiperpirexie (41°C), frison, junghi toracic stâng, tuse productivă și dispnee. Examenul obiectiv arată raluri crepitante la baza plămânului stâng. Pe radiografia toracică este identificată o opacitate pulmonară lobară stângă. În urgență este găsită o valoare a beta-hidroxibutiratului seric (corp cetonice) de $5,2 \text{ mmol/L}$ ($N < 0,5$).

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Analiza gazelor arteriale:

pH: 7,42
 PaCO_2 : 23 mmHg
 HCO_3^- : 12 mmol/L

Ionograma serică:

Na^+ : 123 mEq/L
 K^+ : 5,9 mEq/L
 Cl^- : 80 mEq/L

Hematocrit: 52%

Uree serică: 54 mg/dL

Glicemie: 252 mg/dL ($N = 70-110$)

Examen sumar urină:

Glicozurie (+++)

Cetonurie (++)

Teste generale de inflamație:

Leucocite: $15\,000/\mu\text{L}$

Proteina C reactivă: 105 mg/L ($N < 5$)

VSH: 95 mm/h

Procalcitonina: 5 $\mu\text{g/L}$ ($N < 0,05$)

***1. Care este cel mai probabil dezechilibru acido-bazic în cazul dat?**

- A. Acidoza metabolică primară parțial compensată
- B. Alcaloză metabolică și acidoză respiratorie
- C. Alcaloză metabolică primară total compensată
- D. Acidoză metabolică și alcaloză respiratorie
- E. Acidoză respiratorie primară total compensată

***2. Care este cea mai probabilă cauză a modificării concentrației de HCO_3^- ?**

- A. Scăderea compensatorie a HCO_3^- indusă de scăderea primară a PaCO_2
- B. Scăderea compensatorie a HCO_3^- generată de scăderea Cl^-
- C. Consumul de HCO_3^- pentru tamponarea corpurilor cetonice
- D. Posibile pierderi digestive de HCO_3^-
- E. Posibile pierderi renale de HCO_3^-

***3. Care este cea mai probabilă cauză a modificării PaCO_2 ?**

- A. Hiperventilația determinată de hiperpirexie
- B. Hipoventilația determinată de hiperpirexie
- C. Hiperventilația compensatorie determinată de scăderea primară a HCO_3^-

D. Hipoventilația determinată de afecțiunea respiratorie acută

E. Hiperventilația determinată de o infecție respiratorie acută de natură virală

***4. Care dintre următoarele este valoarea anionilor nedeterminați (mmol/L)?**

- A. 25
- B. 31
- C. 17
- D. 24
- E. 37

***5. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în cazul dat?**

- A. Anionii nedeterminați au o valoare care se încadrează în limite normale
- B. Testele de inflamație evidențiază inflamația cronică de grad redus în contextul diabetului
- C. Hiperpotasemia este consecința ieșirii K^+ din celule la schimb cu H^+ datorită acidozei acute
- D. Valorile hematocritului și ale ureei indică hemodiluție
- E. Valoarea procalcitoninei exclude o infecție acută bacteriană

STUDIU DE CAZ 2

O pacientă de 43 de ani se prezintă pentru slăbiciune musculară la nivelul extremităților, crampe musculare și astenie generalizată. Afirmativ a fost diagnosticată cu tensiune arterială crescută de peste 1 an dar valorile tensionale nu sunt controlate cu tratamentul urmat. În ultimele luni, s-a simțit din ce în ce mai obosită. Nu prezintă vărsături, diaree sau pierderi gastrice.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și ECG și răspundeți la întrebări.

Analiza gazelor arteriale:

pH: 7.48

HCO₃⁻: 34 mmol/L

PaCO₂: 48 mmHg

Ionograma serică:

Na⁺: 148 mEq/L

K⁺: 2.9 mEq/L

Aldosteron seric: crescut

Activitatea reninei plasmatice: scăzută

ECG: scăderea amplitudinii undei T, creșterea amplitudinii undei U și alungirea intervalului QTc, extrasistole ventriculare izolate

Întrebarea 1

Care este cea mai probabilă cauză a dezechilibrului acido-bazic în acest caz?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este rolul aldosteronului în producerea dezechilibrelor electrolitice?

.....

.....

Întrebarea 3

Ce dezechilibru electrolitic major contribuie la tabloul clinic?

.....

.....

Întrebarea 4

Cum interpretați ECG în contextul dat?

.....

.....

Întrebarea 5

Care sunt alte cauze frecvente ale dezechilibrului acido-bazic diagnosticat?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE !

***1. Care afirmație despre dezechilibrele acido-bazice (DAB) este adevărată?**

- A. Determină întotdeauna variații ale pH-ului peste limitele normale
- B. Pot fi total compensate fără intervenție terapeutică
- C. Sunt total compensate dacă raportul $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ este egal cu 20
- D. Presupun mecanisme compensatorii pulmonare în dezechilibrele respiratorii acute primare
- E. Presupun mecanisme compensatorii renale în dezechilibrele metabolice acute primare

***2. Care DAB corespunde următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale: pH = 7,55, PaCO_2 = 19 mmHg, HCO_3^- = 24 mmol/L?**

- A. Alcaloză metabolică necompensată
- B. Alcaloză metabolică parțial compensată
- C. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- D. Alcaloză respiratorie necompensată
- E. Alcaloză mixtă

***3. Care DAB corespunde următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale: pH = 7,55, PaCO_2 = 44 mmHg, HCO_3^- = 56 mmol/L?**

- A. Alcaloză metabolică parțial compensată
- B. Alcaloză metabolică necompensată
- C. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- D. Alcaloză respiratorie necompensată
- E. Alcaloză mixtă

***4. Care DAB corespunde cel mai probabil următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale la un pacient care prezintă: pH = 7,51, PaCO_2 = 49 mmHg, HCO_3^- = 38 mmol/L?**

- A. Alcaloză metabolică parțial compensată
- B. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- C. Alcaloză respiratorie necompensată
- D. Alcaloză mixtă
- E. Acidoză respiratorie parțial compensată

***5. Care DAB corespunde următorilor parametri rezultați din analiza gazelor arteriale la un pacient cu BPOC și vărsături, care prezintă: pH = 7,40, PaCO_2 = 50 mmHg, HCO_3^- = 30 mmol/L?**

- A. Acidoză metabolică total compensată
- B. Alcaloză respiratorie total compensată
- C. Acidoză respiratorie parțial compensată
- D. Alcaloză metabolică parțial compensată
- E. Dezechilibru acido-bazic mixt

6. Care dintre următoarele afirmații privind DAB sunt corecte?

- A. Cetoacidoza determină acidoză metabolică cu anioni nedeterminați normali
- B. Insuficiența renală determină alcaloză metabolică sensibilă la clorură
- C. BPOC determină acidoză respiratorie cronică
- D. Diareea cronică determină acidoză metabolică cu anioni nedeterminați crescuți
- E. Criza de anxietate determină alcaloză respiratorie acută

7. O valoare a pH-ului egală cu 7,40:

- A. Corespunde unui raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] \sim 20$
- B. Corespunde unui raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] < 18$
- C. Corespunde unui raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] > 22$
- D. Exprimă o acidoză metabolică total compensată, dacă PaCO_2 și HCO_3^- sunt scăzute
- E. Exprimă o acidoză respiratorie total compensată, dacă PaCO_2 și HCO_3^- sunt crescute

8. În acidoza respiratorie necompensată cronică sunt posibile următoarele modificări:

- A. pH = 7,40
- B. pH = 7,28
- C. PaCO_2 = 65 mmHg
- D. HCO_3^- = 30 mEq/L
- E. Raport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3] > 22$

***9. Dacă pH = 7,10, PaCO_2 = 52 mmHg, HCO_3^- = 13 mmol/L, cel mai probabil, este vorba despre:**

- A. Acidoză metabolică primară necompensată
- B. Acidoză respiratorie primară necompensată
- C. Acidoză mixtă
- D. Acidoză metabolică primară parțial compensată
- E. Acidoză respiratorie primară parțial compensată

***10. Care DAB corespunde cel mai probabil următorilor parametri ale unui pacient care ajunge în secția de urgență în criză severă de astm, și care prezintă: pH = 7,29, PaCO_2 = 62 mmHg, HCO_3^- = 24 mmol/L?**

- A. Acidoză respiratorie parțial compensată
- B. Alcaloză respiratorie parțial compensată
- C. Acidoză respiratorie necompensată
- D. Alcaloză mixtă
- E. Acidoză mixtă

8. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (I)

Teste SANGUINE. Explorarea DISFUNȚIEI GLOMERULARE ȘI TUBULARE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite testele sanguine indicatoare ale retenției azotate și interpreteze creșterile acestora în leziunea renală acută vs. boala cronică de rinichi;
2. Solicite testele sanguine care evaluează alterarea funcției de excreție a rinichiului și să interpreteze modificările acestora în leziunea renală acută vs. boala cronică de rinichi;
3. Solicite și interpreteze testele sanguine care evaluează alterarea funcției endocrine în boala cronică de rinichi;
4. Solicite și interpreteze principalele investigații imunologice utilizate în diagnosticul glomerulonefritelor;
5. Utilizeze o platformă on-line de estimare a ratei filtrării glomerulare (RFG) pe baza creatininei serice sau a cistatinei C serice și să interpreteze valoarea obținută în contextul stadializării bolii cronice de rinichi;
6. Solicite și interpreteze testele care evidențiază disfuncția tubulară acută și cronică.

Explorarea funcției renale are **2 indicații principale**:

- **Diagnosticul afecțiunilor renale** – la pacienții cu: durere lombară, tulburări de micțiune, modificări ale examenului de urină
- **Monitorizarea pacienților cu risc de a dezvolta boala cronică de rinichi (BCR)**: diabetici, hipertensivi, cei cu antecedente familiale și personale de boală renală, consumatorii cronici de medicație cu potențial nefrotoxic (ex., antiinflamatoare, antibiotice). Această monitorizare urmărește, în principal:

- depistarea *precoce* a disfuncției glomerulare sau tubulare
- ajustarea dozei de medicamente în funcție de capacitatea de excreție a rinichiului

Investigația paraclinică a rinichiului prezentată în continuare cuprinde:

I. Testele sanguine

II. Testele care explorează *disfuncția glomerulară*

III. Teste care explorează *disfuncția tubulară*

IV. Investigațiile imagistice

I. TESTELE SANGUINE

Testele sanguine explorează alterarea funcțiilor renale, furnizând indicații asupra mecanismelor etiopatogenice subiacente.

A. TESTE CARE EXPLOREAZĂ ALTERAREA FUNCȚIILOR RENALE

Funcțiile renale care pot fi explorate prin teste biochimice ale sângelui sunt:

1. Funcția de excreție a toxinelor uremice
2. Funcția de reglare a homeostaziei sanguine
3. Funcția endocrină

1. Teste de explorare a funcției de EXCREȚIE a toxinelor. Determinarea indicatorilor retenției azotate

- Retenția azotată sau azotemia reprezintă *creșterea concentrației serice a markerilor*

de retenție azotată: **CREATININĂ, UREE, ACID URIC**, considerați indicatorii ai *scăderii ratei filtrării glomerulare (RFG)*. Funcția de excreție este afectată atât în cazul *leziunii renale acute* (denumirea veche - insuficiența renală acută/IRA), cât și în cazul *bolii cronice de rinichi* (denumirea veche - insuficiența renală cronică, IRC):

- **Leziunea renală acută (LRA)** – reprezintă *scăderea bruscă a RFG* care apare, cel mai frecvent, pe *rinichi indemni* și este *potențial reversibilă*
- **Boala cronică de rinichi (BCR)** – reprezintă *scăderea lentă, progresivă și ireversibilă a RFG* $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pe durata a cel puțin 3 luni, pe rinichi cu afecțiuni preexistente.

a) Creatinina

- **Sursă:** produsul final al metabolismului creatinei musculare, metabolizată spontan (ne-enzimatic) în creatinină. Concentrația serică depinde de:
 - *funcția renală:* creatinina se filtrează glomerular în proporție de 90% și se secretă la nivelul TCP în proporție de 10%
 - masa musculară (sex, vârstă)
- **Valori normale:** 0,8 - 1,3 mg/dL la bărbați
0,6 - 1 mg/dL la femei
- **Valori crescute** – pot fi de cauză:
 - **Renală:**
 - În LRA creatinina crește cu $\geq 0,3$ mg/dL în 48 ore și poate atinge valori ≥ 4 mg/dL în mai puțin de 1 săptămână
 - În BCR are loc o creștere cu 0,5-1 mg/dL la 1-2 ani, atingând valori > 10 mg/dL în faza terminală a bolii
 - **Extrarenală:**
 - necroze tisulare: rabdomioliză, arsuri de gradul III
 - hipovolemie
- **Valori scăzute** – apar în:
 - afecțiuni hepatice severe
 - malnutriție proteică
 - reducerea masei musculare: distrofii musculare severe
 - hipervolemie

DE REȚINUT !

Creatinina serică este un **indicator de valoare redusă pentru depistarea debutului scăderii RFG** deoarece nivelul seric crește doar când masa nefronilor funcționali scade la 50-75%.

Dublarea creatininei serice semnifică însă reducerea cu 50% a masei de nefroni funcționali.

b) Ureea

- **Sursă:** produsul final al catabolismului azotat, sintetizat de ficat din amoniac prin procesul de *ureogeneză*. Concentrația serică depinde de:
 - *funcția renală:* ureea se filtrează glomerular, se reabsoarbe și se secretă tubular
 - excreția extrarenală: piele și tract digestiv în creșterile marcate ale concentrației serice
 - funcția hepatică de detoxifiere a amoniacului
 - aportul de proteine alimentare
 - intensitatea catabolismului proteic tisular
 - volemie

- **Valori normale:** 15 - 45 mg/dL
- **Valori crescute (uremie)** – pot fi de cauză:
 - **Renală:**
 - În LRA: ureea crește *rapid* cu 10-20 mg/dL în 48 ore și poate atinge valori de 200 - 400 mg/dL în mai puțin de 1 săptămână
 - În BCR: ureea plasmatică crește *lent*, atingând valori de > 300 mg/dL în faza terminală de insuficiență renală
 - **Extrarenală :**
 - creșterea catabolismului proteic: ex., boli neoplazice, distrugerii tisulare masive, hemoragii digestive
 - ingestie masivă de proteine
 - hipovolemie
- **Valori scăzute** – apar în:
 - stadiile terminale ale cirozei hepatice cu insuficiență hepatică
 - malnutriție proteică
 - hipervolemie

DE REȚINUT !

Ureea serică este un **bun indicator al azotemiei, dar NU SE CORELEAZĂ cu severitatea scăderii RFG.**

Observație !

În țările anglo-saxone, se determină, în locul ureei, **azotul ureic sanguin (BUN, Blood Urea Nitrogen).**

$$\text{BUN (mg/dL)} = \text{ureea (mg/dL)} / 2,2$$

Valori normale: 7-20 mg/dL

c) Acidul uric

- **Sursă:** produsul final al catabolismului nucleotidelor purinice (din structura acizilor nucleici) la nivel hepatic. Concentrația serică depinde de:
 - *funcția renală* (acidul uric se filtrează glomerular, se reabsoarbe și secretă în TCP)
 - catabolismul nucleoproteinelor
- **Valori normale:** 2 – 7 mg/dL la bărbați
2 – 5,7 mg/dL la femei
- **Valori crescute (hiperuricemie)** – pot fi de cauză:
 - **Renală** – acidul uric este un **indicator al stadiului terminal al BCR de insuficiență renală**, când nivelul plasmatic poate ajunge la valori > 10 mg/dL
 - **Extrarenală:**

- o gută
- o creșterea catabolismului nucleoproteinelor din leucemii, chimioterapie, radioterapie

- **Valori scăzute:** în insuficiența hepatică

2. Teste de explorare a funcției de REGLARE a homeostaziei sanguine

a) IONOGRAMA serică (Tab. 1)

- Apreciază funcția de *eliminare/conservare a electrolitilor plasmatici* și este utilizată pentru evidențierea **dezechilibrelor electrolitice** în:
 - LRA: faza de *stare* (oligo-anurică) și apoi faza de *reluare a diurezei* (poliurică)
 - BCR: faza inițială de *compensare* și apoi cea *terminală*, de *insuficiență renală*
 - alterarea secreției de aldosteron
 - terapia cu diuretice

Tabelul 1. Modificările ionogramei în LRA și BCR.

	LRA - faza de stare BCR- faza terminală (oligo-anurie)	LRA - faza de reluare a diurezei BCR - faza inițială (poliurie)
Na ⁺	↑/↓	↓
K ⁺	↑	↓
Ca ²⁺	↓	↓
Mg ²⁺	↑	↓
Cl ⁻	↑	↓
HPO ₄ ⁻	↑	N
SO ₄ ²⁻	↑	N
HCO ₃ ⁻	↓	↓

b) Parametrii EAB (Tab. 2)

- Evidențiază **acidoza metabolică** rezultată prin alterarea funcției de menținere a echilibrului acido-bazic (EAB) - reabsorbția și generarea de HCO₃⁻ cuplată cu excreția excesului de H⁺ în **LRA faza de stare** și în **BCR avansată**.

Tabelul 2. Valori normale și variații patologice ale parametrilor EAB în afectarea renală severă.

Parametri	VALORI NORMALE	LRA/BCR
pH	7,35-7,45	↓
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	22-26	↓
PaCO ₂ (mmHg)	35-45	↓

c) Proteinemia și ELFO (Tab. 3)

- Evidențiază **hipoproteinemia** și **disproteinemia** determinate de pierderea de proteine în **sindromul nefrotic**.

Tabelul 3. Valori normale și variații patologice ale proteinemiei și ELFO în sindromul nefrotic.

Parametri	VALORI NORMALE	Sindrom nefrotic
Proteinemie (g/dL)	6,4 – 8,3	↓
ELFO (%)		
Albumine	50-60	↓
α ₁ – globuline	3-6	N
α ₂ – globuline	7-10	↑
β – globuline	11-14	↑
γ – globuline	15-23	↓

d) Lipidograma serică

- **Valori normale:**
 - Lipide = 400-800 mg/dL
 - Colesterol total = 140-200 mg/dL
 - Trigliceride = 50-150 mg/dL

Colesterolul total, LDL colesterolul, precum și trigliceridele cresc constant în sindromul nefrotic.

3. Teste de explorare a FUNCȚIEI ENDOCRINE

Sunt indicate în cazul **pacienților cu BCR**:

a) Dozarea nivelului seric al eritropoietinei (EPO)

- **Valori normale:** 4,3 – 29 U/L
- Nivelul seric al EPO **scade** în **BCR** când funcția de secreție a EPO este alterată, fiind responsabilă inițial de o **anemie normocromă normocitară** (și hiporegenerativă), dar care poate deveni **hipocromă microcitară în stadiile avansate ale bolii**. Anemia răspunde la tratamentul cu EPO umană recombinantă sau agenți de stimulare ai eritropoiezei și la terapia cu preparate de fier în condițiile asocierii deficitului acestuia.

b) Dozarea nivelului seric al vitaminei D active (1,25-dihidroxi-colecalciferol, 1,25 –(OH)₂–D₃)

- **Valori normale:** 20-80 pg/mL
- Nivelul seric al 1,25–(OH)₂–D₃ **scade** în **BCR** (mai ales în stadiile avansate) datorită

deficitului de sinteză la nivel renal a **formei active a vitaminei D₃** prin scăderea activității 1 α -hidroxilazei (responsabilă de cea de-a 2-a hidroxilare).

Hipocalcemia și osteomalacia asociată sunt componente ale bolii mineral-osoase (BMO) asociate BCR (BMO-BCR, "Mineral-Bone Disorder from CKD", MBD-CKD).

Observație !

În practica clinică, **statusul vitaminei D** este evaluat prin determinarea nivelului seric al 25-hidroxi-colecalciferolului (25-(OH)-D₃ - forma de depozit) deoarece are un T1/2 mai lung și ale cărui valori normale sunt > 30 ng/mL. Patologic, valorile între 21-29 ng/mL definesc *insuficiența vitaminei D*, iar cele ≤ 20 ng/mL, *deficitul vitaminei D*.

În prezența deficitului de 25-(OH)-D₃, se poate indica drept test de linia a 2-a, dozarea 1,25-(OH)₂-D₃.

Un deficit sever de 25-(OH)-D₃ (valori între 10 și 20 ng/mL), în prezența unui tablou clinic sugestiv pentru deficitul de vitamina D, recomandă determinarea 1,25-(OH)₂-D₃ împreună cu testarea funcției renale.

c) Dozarea nivelului seric al parathormonului (PTH)

- **Valori normale: 10-65 ng/L**
- Nivelul seric al PTH **crește în BCR** datorită **hiperparatiroidismului secundar** determinat de hipocalcemie și hiperfosfatemie din cadrul BMO-BCR.

B. TESTE CARE EXPLOREAZĂ ETIOPATOGENEZA BOLII RENALE

1. Identificarea autoAc serici

a) Identificarea anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (anti-GMB Ab)

- sunt anticorpi îndreptați împotriva colagenului tip IV de la nivelul membranei bazale glomerulare și alveolare
- sunt prezenți în **glomerulonefrita rapid progresivă primitivă** și în cea din **sindromul Goodpasture** asociat cu manifestări pulmonare (HS tip II)

b) Identificarea anticorpilor anti-citoplasma polimorfonuclearelor neutrofile (ANCA, Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)

- sunt anticorpi îndreptați împotriva unor antigeni din citoplasma neutrofilelor prezenți tipic la pacienți cu **vasculite imune** ce pot prezenta și diferite forme de glomerulonefrite.

c) Identificarea anticorpilor antinucleari (ANA – Antinuclear Antibodies)

- reprezintă un grup de anticorpi orientați împotriva nucleilor celulelor proprii, prezența lor fiind specifică patologiei autoimune: ex., anticorpi anti-ADN dublu catenar prezenți în lupusul eritematos sistemic (LES) complicat cu **nefrita lupică** manifestată prin diferite forme de glomerulonefrite.

2. Dozarea complementului – C3, C4

- Frațiunea C3 participă la activarea pe cale *clasică* și *alternă* a complementului (C), în timp ce frațiunea C4 participă doar la activarea pe cale *clasică* (concentrație normală când C este activat numai pe cale alternă).
- Patologic:
 - **frațiunea C3 este scăzută** în **glomerulonefrita poststreptococică** în care se asociază și **creșterea titrului** anticorpilor antistreptolizină O - **ASLO**
 - **ambele fracțiuni C3 și C4 scad**, prin consumul lor la nivel renal în **glomerulonefritele membrano-proliferative** și în **nefropatia lupică**.

3. Dozarea Ig serice și imuno-ELFO

- Sunt utile pentru identificarea:
 - nefropatiei cu depozite mezangiale de IgA
 - nefropatiei din mielomul multiplu: IgG (cel mai frecvent), lanțurile ușoare κ și λ ale Ig.

DE REȚINUT !

Investigarea unei **posibile infecții cu virusul hepatitic B / C sau HIV** este **obligatorie** în cazul suspiciunii diagnosticului de **glomerulonefrită**.

II. TESTE CARE EXPLOREAZĂ DISFUNCTIA GLOMERULARĂ

- Disfuncția glomerulară se manifestă prin scăderea RFG < 90 ml/min/1,73 m² CU sau FĂRĂ proteinurie.
- RFG se poate determina **direct** prin metoda clearance-ului renal sau poate fi estimată **indirect** cu ajutorul unor formule.

A. CLEARANCE-UL CREATININEI ENDOGENE

- Clearance-ul renal sau **coeficientul de epurare a plasmelor** reprezintă volumul de plasmă (ml) epurată complet de o substanță în unitatea de timp (minut).

$$Cl_x \text{ (ml/min)} = (U_x \times V) / P_x$$

unde:

U_x = concentrația urinară a substanței din urina recoltată pe 24 de ore

P_x = concentrația plasmatică a substanței

V = debitul urinar (ml/min)

- **Valori normale:**

Cl creatininei: **90 - 140 mL/min la bărbați**
80 - 120 mL/min la femei

DE REȚINUT !

Cl creatininei endogene **NU poate identifica** scăderile **moderate** ale RFG cuprinse între **40 și 70 ml/min/1,73 m²** (zona „oarbă de diagnostic” a clearance-ului de creatinină).

Observație !

Pentru determinarea RFG trebuie utilizate substanțe care se elimină prin filtrare glomerulară și respectiv, NU se reabsorb și nici NU se secretă tubular. Aceste condiții sunt îndeplinite de substanțe exogene (inulina, EDTA marcat radioactiv care nu sunt utilizate în practică) și doar parțial de creatinina endogenă care se elimină în proporție de 90% prin filtrare glomerulară și se secretă în proporție de 10% la nivelul TCP. Ca urmare, RFG este supraestimată cu 10-20 ml/min/1,73 m², dar această supraestimare este apreciată ca fiind în limite rezonabile. Cu toate acestea, în stadiul de insuficiență renală fracțiunea secretată crește, iar determinarea Cl creatininei își pierde valoarea clinică.

B. ESTIMAREA RFG (RFG_e)

- Deoarece colectarea precisă a diurezei este dificilă, mai ales în cazul pacienților cu complianță redusă, se preferă utilizarea unor **formule de estimare a RFG printr-o singură determinare a concentrației serice de creatinină și/sau mai recent, de cistatină C.**

- **Formulele de estimare a RFG:**

- Formula **CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) - cea mai precisă formulă de estimare a RFG, în prezența **RFG > 60 ml/min/1,73 m²** și/sau a **markerilor de afectare renală** conform Ghidului KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* 2024).
- Formula **MDRD** (Modification of Diet in Renal Disease), mai puțin precisă decât formula CKD-EPI, la **RFG > 60 ml/min/1,73 m²** (cf. Ghidul KDIGO 2024).

Aceste formule pot fi accesate *on-line* (ex, *mdrd.com*) și permit stadializarea BCR (Tab. 4) pe baza concentrației plasmatică a creatininei și/sau a cistatinei C și a prezenței unuia sau mai multor markeri de afectare renală.

Tabelul 4. Stadializarea BCR după rata scăderii RFG și severitatea afectării renale.

Stadiu	RFG (ml/min/1,73 m ²)	Severitatea afectării renale
G1	≥ 90	Afectare renală cronică cu RFG normală + markeri
G2	60 – 89	Afectare renală cronică cu RFG ușor scăzută + markeri
G3a	45 – 59	BCR cu RFG ușor spre moderat scăzută
G3b	30 – 44	BCR cu RFG moderat spre sever scăzută
G4	15 – 29	BCR cu RFG sever scăzută
G5	< 15	Insuficiență renală

Observație!

Markerii de afectare renală care se iau în considerare în primele 2 stadii ale BCR (cf. Ghidului KDIGO 2024) sunt: *albuminuria (raport albuminurie/creatinină urinară ≥ 30 mg/g sau ≥ 3 mg/mmol), anomalii ale sedimentului urinar, hematuria persistentă, anomalii electrolitice și alte anomalii datorate leziunilor tubulare, anomalii detectate prin histologie, anomalii structurale detectate prin imagistică, istoric de transplant renal.*

- **Cistatina C** este o proteină cu greutate moleculară mică care face parte din familia *inhibitorilor de enzime lizozomale* prevenind catabolismul peptidelor și proteinelor. **Este produsă de toate celulele nucleate. Producția de cistatină C NU este influențată de masa musculară, alimentație sau medicație.** Datorită greutății moleculare

mici și a sarcinii electrice pozitive, **cistatina C este filtrată la nivel glomerular și apoi reabsorbită complet în celulele TCP** unde este și degradată. Astfel, în absența unei leziuni tubulare, cistatina C **NU** apare în urină, respectiv, se determină doar în sânge.

III. TESTE CARE EXPLOREAZĂ DISFUNCTIA TUBULARĂ

- **Disfuncția tubulară** se manifestă prin **scăderea capacității de concentrare și de diluție a urinei**, instalată:
 - *acut-rapid* în **necroza tubulară acută** (NTA)
 - *lent-progresiv* în **boala cronică de rinichi** (BCR)
 - **În NTA (disfuncție tubulară acută):**
 - retrodifuziunea urinei primare la nivelul TCP și scăderea acută a RFG determină **oligurie**
 - reducerea acută a capacității de **concentrare** și **diluție** determină **eliminarea unor urini cu densitatea urinei primare = izostenurie**
 - scăderea capacității de reabsorbție tubulară determină **creșterea excreției fracționate a Na⁺ (FENa⁺)**
 - **În BCR (disfuncție tubulară cronică):**
 - scăderea lent-progresivă a RFG este compensată prin hiperfiltrarea glomerulară de la nivelul nefronilor restanți care determină **poliurie**
 - reducerea lent-progresivă a **capacității de concentrare** și de **diluție** a urinei determină **eliminarea unor urini cu densitatea urinei primare și care nu se modifică indiferent de volumul diurezei = izostenurie fixă**

- **Excreția fracționată a sodiului – FENa⁺** ("Fractional excretion of sodium") determinată după formula:

$$FENa^+ = \frac{(Na^+ \text{ urinar} / Na^+ \text{ plasmatic}) \times 100}{Cr. \text{ urinară} / Cr. \text{ plasmatică}}$$

- **Valoare clinică:** indicii urinari sunt utili pentru diagnosticul diferențial al **oliguriei**, definită prin **scăderea diurezei sub 500 mL/zi**:
 - **oliguria este „funcțională” în azotemia prerenală**, prin hipoperfuzie renală, cu funcție tubulară *normală* – **păstrarea** capacității de concentrare a urinei și de reabsorbție a Na⁺
 - **oliguria este „organică” în azotemia renală**, prin NTA, cu funcție tubulară *scăzută* – **scăderea** capacității de concentrare a urinei și creșterea excreției Na⁺ (Tab.5).

Tabelul 5. Diagnosticul diferențial al oliguriei.

Tip azotemie	UOsmol (mOsm/l)	UNa ⁺ (mmol/L)	FENa ⁺ (%)
Prerenală	> 500	< 10	< 1%
Renală-NTA	< 350	> 20	> 1%

TESTE DE EVALUARE A DISFUNCTIEI TUBULARE ACUTE

1. Indicii urinari

- Explorează scăderea capacității de concentrare în **NTA** și cuprind:
 - **Osmolaritatea urinară – Uosm (mOsm/l)** determinată în urina/24 ore
 - **Na⁺ urinar – UNa⁺ (mmol/L)** determinat într-o probă de urină spontană

2. Markerii precoci de NTA

- **NGAL (lipocalina asociată gelatinazei neutrofilelor, Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, NGAL) sau lipocalina-2** – este o proteină de legare a gelatinazei, membră a familiei lipocalinelor. NGAL a fost identificată inițial în granulele neutrofilelor, fiind crescută în infecțiile bacteriene (utilă pentru diagnosticul diferențial cu infecțiile virale).

În **patologia renală creșterea NGAL** este consecința producției și eliberării crescute de la nivelul celulelor epiteliale tubulare lezate prin ischemie și/sau nefrotoxine, cât și a

scăderii reabsorbției NGAL filtrat de către tubii contorți proximali lezați.

Valoarea sa clinică este de biomarker seric și urinar de tip „troponin-like” care decelează NTA precoce, în stadiul de leziune renală acută intrinsecă „subclinică”, anterior creșterii creatininei și/sau cistatinei C.

Actual, determinarea NGAL permite diagnosticul diferențial al **oliguriei din**

azotemia prerenală - cu **nivel NGAL normal** de cea din **azotemia renală** - cu **nivel NGAL crescut**, fiind totodată un factor de prognostic evolutiv nefavorabil în acest din urmă caz.

În plus, **valorile NGAL cresc la pacienții cu BCR progresivă**, fiind un marker de risc independent pentru progresia bolii, inclusiv la pacienți cu creatinină serică normală și fără albuminurie.

IV. INVESTIGAȚII IMAGISTICE

1. Ecografia renală

- reprezintă **metoda imagistică de primă linie pentru evaluarea renală**, fiind non-invazivă și non-iradiantă.
- evidențiază:
 - prezența calculilor în litiaza renală, complicată sau nu cu colică renală
 - existența unei obstrucții vezicale sau ureterale, asociate cu hidronefroza
 - mase renale anormale - chiste, tumori, abcese
 - modificări de dimensiune și simetrie renală – o funcție renală alterată în prezența unor rinichi de dimensiuni normale sugerează LRA

Ultrasonografia Doppler poate fi folosită pentru investigarea patenței venei sau arterei renale.

3. Tomografia computerizată (CT)

- reprezintă **metoda imagistică indicată în condițiile în care ecografia este neconcludentă sau în cazuri particulare** (mai ales la vârstnici)
- evidențiază:
 - prezența de mase renale anormale
 - tumori renale sau vezicale
 - fibroză retroperitoneală sau alte cauze de obstrucție ureterală, ex. litiază ureterală
 - vascularizația renală prin angiografie CT

- dezavantaje: iradiere și potențial nefrototoxic prin substanța de contrast administrată.

Observație!

În clinicile de specialitate se efectuează actual TC care reduc expunerea pacientului la radiații ionizante numite Low-Dose CT (LDCT) și Ultra-Low Dose CT (ULDCT) cu păstrarea calității imaginilor. În patologia renală sunt recomandate ca primă linie imagistică pentru patologia renală acută: colică renală, litiază renală (identifică cu mare acuratețe calculi > 3 mm), abces renal etc.

3. Tomografia cu emisie de pozitroni

- (PET, positron emission tomography) cu 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG)
- este utilă pentru detectarea infecțiilor (ex. într-un chist), inflamației sau tumorilor
- este adesea utilizată împreună cu CT (PET-CT)

4. Rezonanța magnetică nucleară

- poate fi folosită ca o alternativă non-iradiantă la CT pentru stadializarea cancerului prostatic, renal sau vezical și pentru evidențierea de înaltă calitate a vascularizației renale
- substanța de contrast folosită (gadolinium) nu se recomandă a fi administrată pacienților cu afectare severă a funcției renale datorită potențialului de a induce fibroză sistemică nefrogenă.

STUDIU DE CAZ 1

Un pacient în vârstă de 28 de ani, fumător, fără antecedente personale patologice semnificative, se prezintă la spital pentru hemoptizie. Anamneza relevă că de aproximativ o săptămână pacientul a prezentat fatigabilitate și dispnee cu agravare progresivă, asociate cu o colorație roșiatică a urinei și diureză în scădere progresivă până la 200-300 mL/zi la prezentare. La examenul obiectiv se constată edeme palpebrale și gambiere moderate bilateral, tahipnee, TA = 160/92 mmHg, FC = 112 b/min.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Creatinina serică: 7 mg/dL

Ureea serică: 152 mg/dL

RFG: 11 mL/min/1,73 m²

Ionograma serică:

Na⁺: 132 mEq/L

K⁺: 5,7 mEq/L

Cl⁻: 98 mEq/L

Analiza gazelor arteriale:

pH: 7,10

PaCO₂: 55 mmHg

HCO₃⁻: 15 mmol/L

Hematocrit: 38%

***1. Care este cea mai probabilă cauză a unei afectării concomitente pulmonare și renale în cazul dat ?**

- A. Nefrita lupică
- B. Sindromul Goodpasture
- C. Vasculita imună sistemică
- D. Glomerulonefrita rapid progresivă primitivă
- E. Glomerulonefrita membrano-proliferativă

***2. Care din următoarele afirmații despre indicatorii retenției azotate este corectă?**

- A. Creșterea concomitentă a ureei și creatininei semnifică instalarea unei stări de deshidratare
- B. Creșterea lor simultană semnifică atât o disfuncție glomerulară, cât și una tubulară
- C. Nivelul atins în decurs de o săptămână semnifică instalarea unei leziuni renale acute
- D. NGAL este un indicator de retenție azotată superior creatininei în estimarea RFG
- E. Acidul uric este un marker precoce de retenție azotată

***3. Ce tip de dezechilibru hidro-electrolitic prezintă pacientul?**

- A. Deshidratare hipotonă, evidențiată prin scăderea Na⁺ seric și creșterea hematocritului
- B. Hiperhidratare hipertonică, evidențiată prin creșterea Na⁺ seric și scăderea hematocritului

- C. Hiperhidratare hipotonă, cu hiponatremie diluțională
- D. Hiperpotasemie prin migrarea K⁺ din spațiul extracelular în cel intracelular, indusă de alcaloza acută
- E. Hipocloremie, prin pierdere renală de Cl⁻

***4. Ce tip de dezechilibru acido-bazic prezintă pacientul?**

- A. Acidoză respiratorie acută necompensată
- B. Acidoză metabolică acută parțial compensată, cu anioni nedeterminați normali
- C. Acidoză metabolică acută parțial compensată, cu anioni nedeterminați crescuți
- D. Acidoză mixtă
- E. Alcaloză mixtă

***5. Care din următoarele investigații imunologice reprezintă un element de diagnostic în cazul dat?**

- A. Pozitivarea anticorpilor anti-citoplasma polimorfonuclearelor (ANCA)
- B. Pozitivarea anticorpilor anti-nucleari (ANA)
- C. Pozitivarea anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (anti-GMB)
- D. Scăderea fracțiunilor C3 și C4 ale complementului seric
- E. Creșterea IgA serice

STUDIU DE CAZ 2

O pacientă în vârstă de 70 ani, hipertensivă, este adusă de către familie la spital datorită unui sindrom diareic sever manifestat prin 8-10 scaune apoase/zi debutat în urmă cu 3 zile, asociat cu scăderea progresivă a diurezei până la stadiul de oligurie. În tot acest timp pacienta a continuat să își administreze medicația hipotensoare prescrisă de către medicul curant. La examenul obiectiv se constată o stare de conștiență ușor deprimată, tegumente și mucoase uscate, TA = 88/55 mmHg, FC = 109 b/min. Din analizele efectuate în cadrul controlului anual în urmă cu două luni reținem valoarea normală a creatininei serice.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Creatinina serică: 4,2 mg/dL

Uree serică: 195 mg/dL

RFG_e = 11 ml/min/1,73 m²

Ionograma serică:

Na⁺ = 136 mEq/L

K⁺ = 3,7 mEq/L

Hematocrit: 52%

Examenul de urină:

Osmolaritate urinară: 603 mOsm/L

Na⁺ urinar: < 10 mEq/L

FENa⁺ < 1 %

NGAL urinar: normal

Întrebarea 1

Care sunt elementele clinice și biologice care susțin diagnosticul de leziune renală acută?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este tipul de azotemie prezentată de către pacientă?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este cauza cea mai probabilă a leziunii renale acute?

.....

.....

Întrebarea 4

Cum interpretați parametrii ionogramei serice în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 5

Ce semnificație are NGAL urinar pentru prognosticul și evoluția pacientei?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care din următorii factori influențează concentrația plasmatică a cistatinei C?**

- A. Aportul de proteine alimentare
- B. Funcția hepatică de detoxifiere
- C. Sexul pacientului
- D. Masa musculară
- E. Niciunul dintre acestea

***2. Care este investigația de primă intenție în colica renală?**

- A. Ultrasonografia
- B. Tomografia computerizată
- C. Determinarea clearance-ului creatininei
- D. Tomografia cu emisie de pozitroni
- E. Determinarea NGAL

3. Care dintre următoarele modificări ale ionogramei serice sunt prezente în stadiul oligo-anuric al leziunii renale acute (LRA) ?

- A. Hiponatremie
- B. Hipopotasemie
- C. Hipercalcemie
- D. Hipermaгнеземie
- E. Hiperfosfatemie

4. Care din următoarele modificări definesc disproteinemia din sindromul nefrotic?

- A. Scăderea albuminelor
- B. Creșterea α_1 – globulinelor
- C. Scăderea α_2 – globulinelor
- D. Creșterea β -globulinelor
- E. Creșterea γ -globulinelor

5. Care din următoarele afirmații sunt adevărate?

- A. Colesterolul și trigliceridele sunt constant scăzute în sindromul nefrotic
- B. Acidoza metabolică apare în faza de stare a LRA și în BCR aflat în stadiile finale
- C. Anemia din BCR este macrocitară și poate deveni în evoluția microcitară
- D. Hiperuricemia se întâlnește constant în stadiul terminal al BCR cu insuficiența renală
- E. Dublarea creatininei serice semnifică reducerea cu 50% a masei nefronilor

6. Care din următoarele este o consecință a alterării funcției endocrine în BCR?

- A. Creșterea secreției de eritropoietină
- B. Scăderea nivelului seric al vitaminei D active
- C. Hiperpotasemia
- D. Hipercalcemia
- E. Hiperparatiroidismul secundar

7. Care din următoarele afirmații despre disfuncția glomerulară sunt adevărate?

- A. Se definește prin scăderea RFG < 90 ml/min/1,73 m²
- B. Se definește prin scăderea capacității de concentrare și diluție a urinei
- C. Poate fi estimată cu ajutorul NGAL care decelează disfuncția într-un stadiu precoce
- D. Necesită determinarea osmolarității urinare și a Na⁺ urinar
- E. Este evidențiată pe baza estimării RFG cu ajutorul concentrației serice a creatininei sau a cistatinei C

8. Care din următorii parametri explorează disfuncția tubulară din necroza tubulară acută?

- A. Osmolaritatea serică totală
- B. Na⁺ urinar dintr-o probă de urină spontană
- C. Excreția fracționată a Na⁺
- D. Clearance-ul creatininei
- E. Complementul seric (fracțiunile C3, C4)

9. Este adevărat că în necroza tubulară acută:

- A. Oliguria este funcțională
- B. Apare izostenuria
- C. Crește excreția fracționată a Na⁺
- D. Azotemia este prerenală
- E. Nivelul de NGAL urinar este scăzut

10. Anticorpii anti-membrană bazală glomerulară:

- A. Sunt anticorpi îndreptați împotriva collagenului de la nivelul membranei bazale glomerulare și alveolare
- B. Sunt prezenți la pacienții cu vasculite imune
- C. Sunt anticorpi îndreptați împotriva unor antigeni din citoplasma neutrofilelor
- D. Sunt anticorpi anti-ADN dublu catenar prezenți în nefrita lupică
- E. Sunt prezenți în sindromul Goodpasture asociat cu manifestări pulmonare

9. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR RENALE (II)

Examenul URINII

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze examenul sumar de urină;
2. Recunoască modificările specifice ale examenului de urină din nefropatia glomerulară vs. nefropatia tubulo-interstițială;
3. Recunoască modificările specifice ale examenului de urină în infecția tractului urinar superior vs. infecția tractului urinar inferior;
4. Solicite și interpreteze testele care evaluează severitatea bolii cronice de rinichi.

Examenul urinii are 5 componente:

- Examenul macroscopic
- Examenul fizic
- Examenul biochimic
- Examenul microscopic
- Examenul bacteriologic

I. EXAMENUL MACROSCOPIC AL URINII

A. VOLUM URINAR (DIUREZA)

- **Normal:** 800 – 2500 mL/zi (de obicei diureza minimă necesară pentru menținerea funcției renale de excreție este de 650 mL/zi)
- **Modificările de volum urinar:**
 - **Oliguria** = diureză < 500 ml/zi
 - **Anuria** = diureză < 100 ml/zi
 - Cauze **prerenale**:
 - hipovolemii severe (vărsături, diaree, arsuri întinse, abuz de diuretice)
 - stările de șoc cu hipotensiune arterială (șoc cardiogen, distributiv)
 - sechestrare de lichide în spațiul III (pancreatite, peritonite, hipoalbuminemii)
 - Cauze **renale**:
 - LRA în faza de stare
 - BCR în stadiul 5
 - Cauze **postrenale**: hipertrofia de prostată, stricturi uretrale
 - **Poliuria** = diureză > 3000 ml/zi
 - Cauze:
 - LRA în faza de reluare a diurezei
 - BCR în faza inițială compensatorie
 - diureza osmotică în DZ decompensat (cu glicozurie)
 - diureza apoasă în diabet insipid
 - administrarea intempestivă de diuretice
 - **Nicturia** = micțiuni nocturne

- Cauze: cel mai frecvent, afecțiunile prostatei (adenom, carcinom)
- **Polakiuria** = micțiuni frecvente cu volum urinar redus
 - Cauze: infecții urinare joase și înalte

B. ASPECTUL URINII

- **Normal:** imediat după emisie, urina este **clară** și **transparentă**. Lăsată în repaus, se constată un nor fin (nubeculă) format din celule epiteliale descumate și mucus, fără semnificație patologică
- **Modificări ale aspectului:** urina este **opalescentă/turbidă** în prezența leucocitelor/ bacteriilor (ex. în infecții urinare), hematiilor (ex. în glomerulonefrita acută), sărurilor în exces (ex. în litiază renală), lipidelor (ex. în sindromul nefrotic) sau a limfei (chilurie).

C. CULOAREA URINII

- **Normal:** culoarea urinii este variabilă de la **galben citrin la galben roșiatic**, fiind dată de prezența unor compuși metabolici normali numiți **urocromi**
- **Modificări de culoare:**
 - **aproape incoloră** (urină diluată): diuretice intempestiv

- **galben pal:** diabet zaharat/insipid, pH alcalin
- **galben-portocaliu** (urină concentrată): febră, transpirație intensă, pH acid
- **galben închis:** prezența de pigmenți biliari în exces (bilirubină)
- **roșie:** hemoglobinurie (prin hemoliză intravasculară), mioglobinurie (prin distrucții musculare traumatiche), hematurie
- **brună:** hematurie de origine glomerulară datorită formării de methemoglobină în condițiile unui pH acid
- **verde:** infecție urinară cu *Pseudomonas*, postmedicamentos (albastru de metilen, propofol, amitriptilină)

II. EXAMENUL FIZIC AL URINII

Este o componentă a examenului sumar de urină efectuat prin *metoda dipstick (bandelete reactive)*, fiind un **test screening semicantitativ**.

A. DENSITATEA URINARĂ

- **Normal:** densitatea spontană a urinei emise dimineată este de **1010-1020**
- **Modificările de densitate:**
 - **Hiperstenuria** = densitate urinară **> 1020** (**exclude disfuncția tubulară!**)
Cauze:
 - azotemie prerenală
 - prezența de substanțe osmotice active în urină: sindrom nefrotic (proteinurie), DZ decompensat (glicozurie)
 - **Hipostenuria** = densitate urinară **< 1010**
Cauze: hiperhidratare (hipostenurie fiziologică), necroza tubulară acută (NTA), BCR la debut, diabet insipid
 - **Izostenuria** = densitate urinară **1010-1012** la determinări repetate
Cauze: scăderea capacității de concentrare și diluție a urinei în NTA sau BCR

III. EXAMENUL BIOCHIMIC AL URINII

A. PROTEINURIA

- **Normal:** proteinele filtrate glomerular sunt reabsorbite aproape în totalitate la nivelul TCP, cantitatea eliminată în urina finală fiind **sub 150 mg proteine/zi și sub 30 mg albumine/zi**.
- **Patologic:** excreția **> 150 mg/zi** de proteine poate fi **detectată** cu ajutorul bandeletelor

D. MIROSUL URINII

- **Normal:** imediat după emisie mirosul urinei este **fad, ușor aromatic**
- **Modificările mirosului:**
 - **intens amoniacal** (descompunerea ureei urinare în NH_3) în infecțiile urinare cu floră aerobă care produce **urează, ex. tipic, Proteus**
 - **acetonă** ("mere acre") în cetonuria din cetoacidoza diabetică sau după vărsături incoercibile
 - **putrid** în infecțiile cu floră anaerobă, tumori vezicale suprainfectate

B. pH-ul URINAR

- **Normal:** aproximativ **5.5 – 6.5** (ușor acid), cu variații extreme largi - între **4,5 și 8** - în funcție de alimentație: predominant *proteică* - **pH acid**, predominant *vegetariană* - **pH bazic**. Interpretarea pH-ului urinar este relevantă doar în absența infecției urinare deoarece diferiți **germeni acidifiază (E. coli) sau alcalinizează (Proteus, Pseudomonas, unele specii de Klebsiella - prin producție de urează) urina**
- **Modificările de pH:**
 - **pH urinar acid (< 5.5):** acidoză metabolică (din diaree, cetoacidoza diabetică, ingestia de metanol, uremie), acidoză respiratorie severă (hipoventilație și retenție de CO_2)
 - **pH neutru/ușor acid (6.5 - 7):** scăderea capacității de acidifiere a urinei în NTA sau BCR
 - **pH urinar alcalin (> 7):** alcaloză respiratorie (hiperventilație), alcaloză metabolică (vărsături)

reactive (dipstick), *determinată* în urina/24 ore și *analizată* prin electroforeza proteinelor urinare.

1. Metoda bandeletelor reactive (dipstick)

- Se utilizează pentru determinarea **semicantitativă** a **proteinuriei** sau

albuminuriei. Pe baza unei reacții de culoare, se pot decela de la "urme" de proteine (5-15 mg/dL) până la cantități > 2000 mg/dL. Metoda este foarte sensibilă la prezența albuminei, dar mai puțin sensibilă la prezența globulinei, hemoglobinei sau a lanțurilor ușoare.

2. Determinarea proteinuriei din urina/ 24 h

- Se efectuează când metoda bandetelor evidențiază nivele crescute de proteine sau albumine urinare. Această metodă a fost în mare parte înlocuită de teste mai convenabile și anume raportul proteinurie/creatinină urinară și respectiv, raportul albumină/creatinină urinară care se măsoară într-o probă de urină spontană.
- Permite **cuantificarea proteinuriei** și poate orienta spre **cauza proteinuriei**.

a) În nefropatiile glomerulare:

- proteinuria apare prin creșterea cantității filtrate, capacitatea de reabsorbție tubulară fiind depășită:
 - *albuminurie moderată* = 30-300 mg/zi în *nefropatia diabetică și hipertensivă*
 - *proteinurie moderată* = 1-3 g/zi în *sindromul nefritic*
 - *proteinurie severă* > 3,5 g/zi în *sindromul nefrotic*

b) În nefropatiile tubulo-interstițiale - ex., pielonefrită acută, NTA, sindrom Fanconi etc.:

- proteinuria apare prin scăderea reabsorbției tubulare a proteinelor, iar cantitatea filtrată este normală
- *proteinuria este ușoară* = 0,3 - 2 g/zi

c) În afecțiunile extrarenale - ex., mielomul multiplu, hemoglobinurie, rabdomioliză:

- proteinuria apare prin hiperfiltrare datorată cantității crescute în plasmă a: lanțurilor ușoare ale Ig - *proteinuria Bence-Jones*, hemoglobinei și respectiv, mioglobinei
- proteinuria este variabilă între 0,2-10 g/zi

3. Electroforeza proteinelor urinare

Identifică **tipul proteinuriei**:

a) Glomerulară

- *proteinurie selectivă* – caracterizată prin pierdere **exclusivă de albumine** (100%) fără globuline, în leziunile glomerulare minime ⇒ *sindrom nefrotic pur*
- *proteinurie neselectivă* – caracterizată prin pierdere de **albumine (>75%) și globuline**, în leziunile glomerulare severe ⇒ *sindrom nefrotic impur*

b) Tubulară

- pierdere scăzută de albumine (< 30%) și *crescută de proteine cu Gm mică: β_2 -microglobulina, α_1 -microglobulina, proteina de legare a retinolului etc.*

Observație!

O proteinurie tranzitorie < 2 g/zi, asociată cu febră, efort fizic intens, ortostatism prelungit, expunerea la frig este considerată fiziologică sau funcțională.

4. Albuminuria și raportul albuminurie/creatininurie

Ambii parametri sunt **markeri precoce ai afectării glomerulare în patologia renală și cardio-metabolică**.

Albuminuria și mai recent, raportul albuminurie/creatininurie sunt **teste screening și de monitorizare** a pacienților cu **hipertensiune arterială** (pentru afectarea de organ țintă) și în **diabetul zaharat** (pentru nefropatia diabetică).

În BCR, ambii parametri sunt utilizați pentru a defini **prezența BCR și severitatea afectării renale** cf. ghidului KDIGO (Tab. 1).

a) Albuminuria - se determină în urina/ 24 de ore:

- o valoare > 30 mg/24h, persistentă timp de 3 luni, definește prezența BCR, iar **nivelul creșterii definește severitatea** afectării renale.

b) Raportul albuminurie/creatininurie - se determină într-o probă de urină spontană:

- o valoare > 30 mg/g creatinină, persistentă timp de 3 luni, definește prezența BCR și se asociază cu un risc cardiovascular crescut.

Tabelul 1. Stadializarea BCR după gradul albuminuriei și severitatea afectării renale (Conform Ghidului KDIGO 2024).

Stadiu	Albuminurie (mg/24 h)	Albuminurie/creatinină urinară		Gradul afectării renale
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30 (normală spre ușor crescută)	< 3	< 30	Normal spre moderată
A2	30-300 (moderat crescută)	3-30	30-300	Moderată
A3	> 300 (sever crescută)	> 30	> 300	Severă

KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes

B. GLICOZURIA

- **Normal:** urina NU conține glucoză (glucoza filtrată glomerular este complet reabsorbită în TCP)
- Patologic: **glicozuria apare când:**
 - **glicemia > 160-180 mg/dL:** depășirea pragului renal de eliminare a glucozei în: diabet zaharat, sindrom Cushing, acromegalie, pancreatită, hipertiroidism
 - **glicemia este normală**, dar există (cel mai frecvent) o scădere a pragului renal de eliminare a glucozei - ex, sarcină, glicozurie benignă sau (mai rar) o afectare importantă a TCP - ex., sindrom Fanconi.

C. CETONURIA

- **Normal:** urina NU conține corpi cetonici (acetonă, acid acetil-acetic, acid beta-hidroxibutiric).
- **Patologic:** cetonuria apare prin producție crescută de corpi cetonici ca rezultat a metabolizării excesive a acizilor grași, atunci când glucoza nu poate fi folosită ca substrat energetic:
 - deficitului absolut/relativ de insulină în diabetul zaharat
 - aportului insuficient: diaree, vărsături
 - stări catabolice: hiperpirexie, cașexie, tireotoxicoză severă

D. PREZENȚA SÂNGELUI ÎN URINĂ

- **Normal:** urina NU conține sânge
- **Patologic:** sângele poate fi prezent în urină sub formă de **hematurie** (eritrocite) sau **hemoglobinurie** (hemoglobină rezultată în urma distrugerii eritrocitelor). **Metoda bandeletelor** NU poate diferenția hematuria

de hemoglobinurie și poate da rezultate fals pozitive în cazul mioglobinuriei. Se recomandă în acest sens, efectuarea **examenului microscopic al sedimentului urinar simplu** sau **sedimentul minutat Addis-Hamburger:**

- prezența hematiilor în sedimentul urinar exclude hemoglobinuria
- absența hematiilor în sedimentul urinar în condițiile unei hematurii intense evidențiată prin metoda bandeletelor ridică suspiciunea hemoglobinuriei sau mioglobinuriei

- **Cauze:**

- **hematurie:** glomerulonefrite, litiază renală, tumori renale, traumatisme renale
- **hemoglobinurie:** hemoliză intravasculară
- **mioglobinurie:** rhabdomicoliză

E. NITRIȚII URINARI

- **Normal:** urina NU conține nitriți
- **Patologic:** identificarea nitriților cu ajutorul bandeletelor semnifică prezența bacteriilor capabile să transforme *nitrații* urinari în *nitriți*, *E. coli* (cel mai frecvent) sau *Enterobacteriaceae*
- **Valoare clinică:**
 - **determinarea nitriților urinari** reprezintă un **test rapid** indicator al **bacteriuriei** dar NU înlocuiește urocultura
 - un singur rezultat negativ nu exclude absența bacteriuriei deoarece rezultate fals negative pot apărea în infecții cu *Mycobacterium tuberculosis* sau *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*, *enterococi* etc. care nu formează nitriți.

F. LEUCOCITURIA

- **Normal:** urina NU conține leucocite detectabile cu ajutorul testelor rapide (bandelete, dipstick)
- **Patologic:** prezența leucocituriei semnifică o **infecție urinară**, pragul leucocituriei detectabile de către bandelete corespunzând cu cel puțin **5-15 leucocite/câmp microscopic** în sedimentul urinar

Leucocitele neutrofile eliberează **esteraza leucocitară** în contextul inflamațiilor/infecțiilor urinare, a cărei activitate enzimatică este detectată cu testele rapide.

Creșterea esterazei leucocitare în urină semnifică prezența leucocitelor (neutrofile) în urină, fiind un **marker nespecific de inflamație urinară**, cel mai frecvent determinată de o **infecție urinară**, dar care poate crește și în alte condiții inflamatorii: **uretrite, vulvovaginite, prostatite, adenom de prostată etc.**

- **Valoare clinică:**
 - leucocituria trebuie **confirmată** prin:
 - creșterea numărului de leucocite în *sedimentul urinar*
 - *urocultură pozitivă*
 - leucocituria trebuie **interpretată** împreună cu prezența cilindrilor leucocitari:
 - **prezența cilindrilor leucocitari** semnifică o infecție urinară **înaltă** = **pielonefrită acută (PNac)**
 - **absența cilindrilor leucocitari** semnifică o infecțiune urinară **joasă** = **infecția tractului urinar (ITU)**

G. UROBILINOGENUL (UBG)

- **Normal:** urina proaspăt emisă conține *puțin urobilinogen* (Ubg +)
- **Patologic:**
 - crește în icterele hemolitice și icterul hepatocelular
 - *absent* în icterul mecanic

H. BILIRUBINA

- **Normal:** bilirubina este **absentă**
- **Patologic:** bilirubina apare în urină (colurie, icter coluric) în icterul hepatocelular și icterul mecanic

I. LIPIDURIA

- **Normal:** se elimină < 0,01 g lipide/24 h (grăsimi neutre, acizi grași și colesterol).
- **Patologic:** valori crescute > 0,5 g/24 h apar în sindromul nefrotic

J. IONOGRAMA URINARĂ

- **Determinarea sodiului urinar** dintr-o probă spontană de urină este utilă ca indicator pentru diferențierea **LRA de cauză prerenală** în care capacitatea de conservare a sodiului este păstrată (Na^+ urinar < 10 mmol/L) de **LRA renală intrinsecă – necroza tubulară acută (NTA)** în care scade capacitatea de conservare a sodiului care se va pierde prin urină (Na^+ urinar > 20 mmol/L)
- **Determinarea calciuriei** (100-300 mg/zi) și a **fosfaturiei** (400-800 mg/zi) este utilă ca indicator al **tulburărilor de echilibru fosfo-calcic**.

IV. Examenul MICROSCOPIC al urinii

A. SEDIMENTUL URINAR SIMPLU

- Examenul microscopic al sedimentului urinar normal (examinarea a minimum 10 câmpuri microscopice de înaltă rezoluție / HPF = High Power Field) se obține din urina proaspătă, matinală prin centrifugare ușoară (5 minute la 2000 turații/ minut), pentru a nu se distruge elementele figurate.

1. Hematii

- **Normal:** 0-2 hematii/câmp microscopic (HPF)
- **Patologic:** hematuria poate fi:

– microscopică: > 3 hematii /câmp

– macroscopică: câmp plin de hematii

- **Morfologia eritrocitară** (microscopie în contrast de fază) – precizează **originea hematuriei**:
 - **dismorfism eritrocitar prezent**: > 30% hematii dismorfice sau > 5% acantocite (eritrocite cu 1-2 spiculi) din totalul hematiilor urinare $\Rightarrow$ origine **glomerulară**
 - **hematii cu morfologie normală** $\Rightarrow$ origine **non-glomerulară**
- **Cauze:**
 - tulburări de hemostază

- supradozaj de anticoagulante
- nefropatii: glomerulonefrite
- infecția tractului urinar
- uropatii: tumori (cancer renal, cancer vezical cu celule tranziționale, hiperplazie de prostată), litiază

Observație !

În funcție de momentul din cadrul micțiunii în care se observă clinic prezența hematuriei se poate suspecta sediul sângerării:

- hematurie evidentă la debutul micțiunii urmată de limpezirea urinei: originea este de obicei uretrală
- hematurie evidentă pe tot parcursul actului micțional: originea este vezicală sau din amonte
- hematurie evidentă la finalul actului micțional: originea este prostatică sau de la nivelul bazei vezicii urinare.

2. Leucocite

- **Normal:** 0-5 leucocite/câmp microscopic (HPF)
- **Patologic:**
 - cel mai adesea leucociturie asociată *infecției* urinare joase (cistită, uretrită) sau înalte (pielonefrită)
 - alte cauze de leucociturie: litiaza renală, cistita interstițială, nefrita tubulo-interstițială, necroza papilară, tuberculoza urinară

3. Celule epiteliale

- **Normal:** 3–4 celule epiteliale plate/câmp microscopic (HPF), provenite din descuamarea epiteliului care tapetează tractul urinar
- **Patologic:**
 - *celule epiteliale tranziționale* (uroteliale): în caz de infecții ale tractului urinar, carcinom vezical cu celule tranziționale
 - *celule ale tubilor contorți*: în NTA - ischemii acute, expunere la agenți toxici (ex. acidul aristolochic), substanțe de contrast, medicamente nefrotoxice (ex., aminoglicozide-gentamicină, imunosupresoare, ex. ciclosporina, chimioterapice, ex. cisplatin)
 - *celulele grăsoase*: în sindromul nefrotic

4. Bacterii, fungi, paraziți

- **Normal:** lipsesc din sedimentul urinar
- **Patologic:**
 - bacteriile sunt de regulă însoțite de leucociturie
 - *Candida albicans* este frecvent întâlnită în urina pacienților diabetici, imunodeprimați sau în urma tratamentului antibiotic
 - cel mai frecvent parazit este **Trichomonas vaginalis**

5. Cilindrii urinari

- **Normal:** 0-1 cilindru hialin/câmp microscopic
- **Patologic:** reprezintă mulaje ale lumenului tubular distal sau colector (masă proteică care înglobează detritusuri celulare, elemente figurate, celule epiteliale, bacterii), prezența lor indicând afectarea *parenchimului renal*. După structură aceștia pot fi:
 - **Cilindrii celulari:**
 - *cilindrii eritrocitari*: nefropatii glomerulare
 - *cilindrii leucocitari*: nefropatii tubulo-interstițiale
 - *cilindrii epiteliali*: NTA
 - **Cilindrii acelulari:**
 - *cilindrii hialini* (constituiți exclusiv din proteine Tamm-Horsfall) – în urina normală cu densitate crescută (absența proteinuriei) sau în nefropatii glomerulare
 - *cilindrii granuloși* (rezultă prin degenerarea cilindrilor celulari sau prin precipitarea proteinelor serice într-o matrice de mucoproteine Tamm-Horsfall) – în afecțiuni renale severe
 - *cilindrii ceroși* (rezultă din degenerarea cilindrilor granuloși) – în insuficiența renală
 - *cilindrii grăsoși* (rezultă prin fixarea celulelor grăsoase, colesterolului și a lipidelor neutre pe cilindrii hialini) – în sindromul nefrotic, asociat cu lipiduria

6. Cristale urinare

- Sunt elemente anorganice reprezentate de săruri care intră în **mod normal** în componența urinei și care precipită sub formă amorfă sau cristalizată în tubii renali atunci când *scade fluxul urinar*, iar *pH-ul este propice*. Cristalele au semnificație patologică dacă sunt descrise în urina proaspăt emisă, ele fiind prezente fiziologic doar în urina care a stagnat. Semnificația patologică a decelării în cantități crescute a celor mai frecvent întâlnite cristale este următoarea:
 - *acid uric* – gută, litiază urinară, NTA din sindromul de liză tumorală
 - *oxalat de calciu* – litiază urinară, ingestie de etilenglicol
 - *triplu fosfat (struvit)* – infecție urinară cu bacterii care au *urează*, ex *Proteus*
 - *cistină* – cistinurie cu formare de calculi renali
 - *colesterol* – sindrom nefrotic

B. SEDIMENTUL URINAR MINUTAT ADDIS – HAMBURGER

- Reprezintă o metodă mai precisă deoarece ține cont de debitul urinar și exprimă rezultatul în număr de elemente celulare pe minut.
- **Principiu:** se colectează urina timp de 3 ore, după ce dimineața bolnavul a urinat și a băut 150 mL apă. Sedimentul obținut prin centrifugarea a 10 ml urină se examinează la microscop.

- **Valori normale:**
 - hematii < 5.000/minut
 - leucocite < 2.000/minut
- **Patologic:**
 - **Hematurie:**
 - microscopică > 10.000 hematii/minut
 - macroscopică > 300.000 hematii/minut
 - **Leucociturie:** 6.000 - 10.000 leucocite/minut

V. Examenul BACTERIOLOGIC al urinii (urocultura)

- **Indicație:** confirmarea diagnosticului de infecție urinară. Se efectuează atunci când în urma examenului sedimentului urinar se ridică suspiciunea de infecție urinară. Se exprimă în număr de unități formatoare de colonii (UFC), cei mai frecvent incriminați germeni fiind: *E. coli*, apoi *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*.
- **Interpretare:**
 - urocultură sterilă $\Rightarrow$ absența germenilor
 - sub 1000 UFC/ml $\Rightarrow$ bacteriurie fiziologică
 - între 1000 și 10.000 UFC/mL $\Rightarrow$ contaminare cu floră urogenitală
 - între 10.000 și 100.000 UFC/mL $\Rightarrow$ bacteriurie de graniță cu suspiciune de infecție urinară, urocultura trebuie repetată
 - peste 100.000 UFC/mL $\Rightarrow$ infecție urinară certă, se efectuează obligatoriu antibiograma.

STUDIU DE CAZ 1

Un pacient în vârstă de 66 ani care locuiește singur, cunoscut cu adenom de prostată, este adus de către familie la spital pentru febră (38.8°C), durere lombară dreaptă, dificultate la urinat asociată cu oligurie, simptome debutate în urmă cu 3 zile. Pacientul acuză totodată și palpitații, iar traseul ECG relevă creșterea amplitudinii undei T în derivațiile precordiale și complexe QRS ușor lărgite. Examenul ecografic abdominal efectuat imediat după o micțiune forțată pentru a obține o probă urinară relevă hidronefroză bilaterală împreună cu o vezică urinară cu pereți îngroșați, mărită de volum. După montarea unei sonde urinare se evacuează o urină tulbură de culoare verde.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Creatinina serică = 5,1 mg/dL

Uree serică = 135 mg/dL

Acid uric seric = 7,6 mg/dL

Ionograma serică:

Na^+ = 146 mEq/L

K^+ = 7 mEq/L

Examenul de urină:

pH = 7,5

Densitate = 1024

Proteinurie = 1 g/zi

Nitriți = negativ

Esteraza leucocitară = pozitiv

Sediment urinar: 2 Hematii/HPF, 81

Leucocite/HPF, 15 Celule epiteliale

tranziționale/HPF, 33 Cilindri leucocitari/HPF.

***1. Tabloul clinico-biologic al pacientului pledează pentru:**

- A. Boală cronică de rinichi
- B. Azotemie prerenală
- C. Azotemie renală
- D. Azotemie postrenală
- E. Sindrom nefrotic

***2. Care din următoarele reprezintă cea mai probabilă cauză a modificărilor clinico-biologice ale pacientului?**

- A. Infecție urinară joasă cu E. Coli
- B. Infecție urinară joasă cu Pseudomonas aeruginosa
- C. Pielonefrită acută cu E. Coli
- D. Pielonefrită acută cu Pseudomonas aeruginosa
- E. Pielonefrită cronică

***3. Care din următoarele afirmații este adevărată în cazul acestui pacient?**

- A. Cilindrii leucocitari relevă prezența infecției urinare joase

B. Pacientul prezintă un pH urinar acid

C. Hematuria pacientului are o cauză glomerulară

D. Hematuria pacientului are o cauză tubulară

E. Proteinuria pacientului are o cauză tubulară

***4. Care din următoarele investigații este necesară pentru diagnosticul de certitudine al patologiei pacientului?**

- A. Urocultura
- B. Albuminuria/24h
- C. Raportul albumină/creatinină urinară
- D. Determinarea PSA
- E. Excreția fracționată a sodiului

***5. Care este cauza modificărilor ECG pe care le prezintă pacientul?**

- A. Hiperuricemia
- B. Hiponatremia
- C. Hipernatremia
- D. Hiperpotasemia
- E. Retenția azotată

STUDIU DE CAZ 2

O pacientă în vârstă de 63 ani, diagnosticată în urmă cu 20 ani cu diabet zaharat tip 2, se prezintă la medicul oftalmolog acuzând scăderea marcată a acuității vizuale în ultimele luni. Pacienta este diagnosticată cu retinopatie diabetică și i se recomandă investigații suplimentare pentru evaluarea altor complicații diabetice. Acestea evidențiază prezența bolii cronice de rinichi (BCR) stadiul G4/A3 pe baza RFGe și a albuminuriei, conform clasificării KDIGO.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemogramă:

Hb = 9 g/dL
VEM = 91 fL
HEM = 31 pg/E
CHEM = 35 g/dL

%Reticulocite corectat = 2,2%

Creatinina serică = 2,5 mg/dL

RFGe = 20 ml/min/1,73 m²

Uree serică = 148 mg/dL

Acid uric seric = 8,5 mg/dL

Glicemie a jeun = 192 mg/dL

Colesterol seric = 380 mg/dL

Calcemia = 7 mg/dL (N 8,5-10,5)

Fosfatemia = 6 mg/dL (N 3-4,5)

Ionograma serică:

Na⁺ = 143 mEq/L

K⁺ = 5,9 mEq/L

Cl⁻ = 107 mEq/L

Analiza gazelor arteriale:

pH = 7,32

PaCO₂ = 30 mmHg

HCO₃⁻ = 19 mEq/L

Examenul urinii:

Sumar urină: Densitate = 1027, Glicozurie (++);

Lipidurie (++); Sediment urinar: 2 Hematii/HPF,

5 Leucocite/HPF, 20 Cilindrii Grăsoși/HPF

Proteinurie = 3,9 g/zi

Albuminurie = 324 mg/zi

Întrebarea 1

Care sunt alte modificări patologice ce obiectivează alterarea funcției renale în cazul dat ?

.....

Întrebarea 2

Care este un alt parametru ce mai poate fi determinat, fiind indicat tuturor pacienților cu diabet zaharat și care stabilește totodată severitatea BCR, în asocieră cu scăderea RFGe?

.....

Întrebarea 3

Cum interpretați parametrii echilibrului acido-bazic?

.....

Întrebarea 4

Care sunt modificările la nivelul hemogramei în cazul acestei paciente? Cum le interpretați ?

.....

Întrebarea 5

Care sunt modificările ionogramei serice? Cum le interpretați ?

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. O proteinurie de 2,5 g/zi însoțită de hematurie și cilindrii hematici este sugestivă pentru:**

- A. Sindromul nefritic
- B. Sindromul nefrotic
- C. Nefropatia tubulo-interstițială
- D. Pielonefrita acută
- E. Nefropatia diabetică

2. Care dintre următoarele definesc BCR cu afectarea severă a funcției renale?

- A. Albuminurie > 300 mg/zi
- B. Raport albuminurie/creatininurie < 300 mg/g
- C. Proteinurie 50 mg/24h
- D. Poliurie cu izostenurie fixă
- E. Oligo-anurie cu izostenurie fixă

3. Care dintre următoarele pot fi modificări induse de infecția tractului urinar cu Proteus?

- A. Leucociturie
- B. Culoare verde a urinei
- C. Miros de acetonă
- D. pH urinar alcalin
- E. Miros amoniacal

4. Care dintre următoarele modificări apar în glomerulonefrita acută?

- A. Proteinuria
- B. Hematuria
- C. Urocultura pozitivă
- D. Prezența cilindrilor hematici
- E. Prezența cilindrilor leucocitari

***5. Care dintre următoarele este prezentă în mielomul multiplu?**

- A. Proteinurie glomerulară
- B. Proteinurie Bence-Jones
- C. Proteinurie selectivă
- D. Proteinurie neselectivă
- E. Proteinurie severă

6. Care dintre următoarele sunt specifice pentru sindromul nefrotic?

- A. Proteinuria între 1-3 g/zi

- B. Lipiduria
- C. Cilindrii leucocitari
- D. Cilindrii grăsoși
- E. Hemoglobinuria

***7. În infecția urinară joasă a tractului urinar, examenul urinei evidențiază:**

- A. Cilindri leucocitari
- B. Leucociturie
- C. NGAL urinar crescut
- D. Dismorfism eritrocitar
- E. Lipidurie

8. Care dintre următoarele modificări urinare pot apărea în nefropatia diabetică?

- A. Proteinuria prerenală
- B. Bilirubinuria
- C. Hipostenuria
- D. Cetonuria
- E. Glicozuria

***9. Care dintre următoarele este un marker precoce al afecțiunilor glomerulare, fiind considerat test screening și de monitorizare a pacienților cu diabet zaharat și hipertensiune arterială?**

- A. Hiperstenuria
- B. Albuminuria
- C. Hematuria microscopică
- D. Scăderea pH-ului urinar
- E. NGAL urinar crescut

10. Care dintre următoarele sunt adevărate referitor la sedimentul Addis-Hamburger:

- A. Ține cont de debitul urinar și exprimă rezultatul în număr de elemente celulare pe minut
- B. Presupune colectarea urinei timp de 3 ore
- C. Se efectuează dintr-o probă de urină spontană
- D. Este considerat normal dacă numărul de hematii este < 5.000/minut și cel de leucocite este < 2.000/minut
- E. Este considerat normal dacă numărul de hematii este < 10.000/minut și cel de leucocite este < 12.000/minut

10. EXPLORAREA DIABETULUI ZAHARAT. EXPLORAREA HIPOGLICEMIILOR

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze investigațiile necesare diagnosticului modificărilor patologice din cadrul metabolismului glucidic (hiper- și hipoglicemia);
2. Cunoască criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat și ale prediabetului;
3. Solicite investigațiile necesare diagnosticului complicațiilor acute și cronice ale diabetului zaharat;
4. Cunoască țintele terapeutice în diabetul zaharat.
5. Enumere testele de diagnostic în hipoglicemii.

I. INSULINA - Scurt rapel fiziologic

- Componenta endocrină a pancreasului este reprezentată de *insulele Langerhans* (1-2% din masa pancreasului) alcătuite în principal din:
 - *celule A sau α* (10-20%) – secretante de glucagon
 - *celule B sau β* (65-80%) – secretante de insulină
- Secreția insulinei de la nivelul celulelor β pancreatice se desfășoară în 3 etape:
 - Sinteza **preproinsulinei** (109 aminoacizi) la nivelul ribozomilor
 - Scindarea preproinsulinei în **proinsulină** (86 aminoacizi) la nivelul reticulului endoplasmatic
 - Scindarea proinsulinei în **insulină** (51 AA) și **peptidul C** (33 AA) la nivelul aparatului Golgi, cu stocarea acestora în vezicule (granule secretorii), reprezentând *rezerva de insulină preformată a celulei β -pancreatice*.
- Cel mai important stimul fiziologic al secreției de insulină este **glucoza** care pătrunde în celulele β cu ajutorul transportorului *GLUT 2*.
- Secreția de insulină **stimulată de glucoză** are loc în două faze:
 - **faza precoce (faza I)** – cu durată de 3-7 minute, în care este eliberată *insulina preformată*
 - **fază tardivă (faza II)** – cu durată de 60-120 minute, care se eliberează *insulină sintetizată de novo* – stă la baza evaluării glicemiei în cadrul testului de toleranță la glucoză oral
- Insulina secretată acționează pe receptori membranari specifici la nivelul țesuturilor „periferice”: hepatic, muscular și adipos. Insulina este principalul **hormon anabolizant** cu efecte asupra:
 - **Metabolismului glucidic:**
 - crește captarea glucozei și glicoliza
 - crește glicogenogeneza
 - scade neoglicogeneza
 - scade glicogenoliza
 - **Metabolismului lipidic:**
 - crește captarea AGL și beta-oxidarea mitocondrială a AG
 - crește lipogeneza
 - scade lipoliza
 - **Metabolismului proteic:**
 - crește captarea AA și sinteza de proteine
 - scade proteoliza
- Principalii **hormoni de contrareglare** ai insulinei (catabolizanți) sunt: *glucagonul, catecolaminele, cortizolul, hormonul de creștere (STH) și hormonii tiroidieni*.

II. DIABETUL ZAHARAT

A. DEFINIȚIE

- Diabetul zaharat (DZ) se definește ca o stare patologică heterogenă din punct de vedere etiopatogenic, clinic și terapeutic, a cărei manifestare esențială este **hiperglicemia**. Hiperglicemia este consecința unui **deficit al secreției de insulină** și/sau unui **deficit al acțiunii insulinei**, condiție denumită **insulino-rezistență**.

Insulino-rezistența (IR) se definește prin scăderea capacității insulinei de a facilita pătrunderea glucozei, AG și AA la nivelul celulelor țesuturilor periferice sau răspuns suboptimal al țesuturilor periferice (hepatic, adipos, muscular) la acțiunea insulinei. Consecutiv deficitului de insulină apar și alterări ale metabolismului proteic, lipidic și hidroelectrolitic.

B. CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ

- Diabetul zaharat (DZ) cuprinde:
 - DZ tip 1** (DZ insulino-dependent) - deficit **absolut** de insulină prin distrucția celulelor β mediată prin mecanism autoimun
 - DZ tip 2** (DZ insulino-necesar) - deficit **relativ** de insulină prin insulino-rezistență
 - Alte tipuri specifice de DZ** (ex. endocrinopatii, pancreatită cronică)
 - DZ gestațional**
 - Prediabet:**
 - Alterarea glicemiei à jeun (AGJ)
 - Scăderea toleranței la glucoză (STG)
 - Asocierea AGJ și STG
- Principalele caracteristici ale DZ tip 1 și tip 2 sunt prezentate comparativ în Tab. 1.

C. DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT

1. Diagnosticul CLINIC

- Poliurie** – determinată de **diureza osmotică** produsă de glicozurie; pragul renal de la care apare glicozuria corespunde glicemiei între 160 - 180 mg/dL.
- Polidipsie** – determinată de hipertonia plasmatică (prin hiperglicemie) și deshidratarea intracelulară asociată (stimulează setea)

- Scădere ponderală** – determinată de creșterea catabolismului lipidic și proteic și, respectiv de deshidratarea indusă de diureza osmotică
- Polifagie**
- Astenie/fatigabilitate**
- Semne ale complicațiilor infecțioase** – cutanate, genitale, urinare
- Simptome și semne ale complicațiilor acute metabolice** – cetoacidoză, comă hiperosmolară, acidoză lactică
- Simptome și semne ale complicațiilor cronice degenerative** – tulburări de vedere, claudicație intermitentă, parestezii etc.

2. Diagnosticul de LABORATOR

Examele de laborator **confirmă** existența DZ și cuprind:

- Glicemia à jeun** (determinată la cel puțin 8 ore de la ultima masă)
 - Interpretare:**
 - Glicemie: **70-110 mg/dL** – Normal
 - Glicemie: **110-125 mg/dL** – Alterarea glicemiei à jeun (AGJ)
 - Glicemie: **≥ 126 mg/dL** – DZ
- Glicemia recoltată în orice moment al zilei** (indiferent de intervalul de timp față de ultima masă) **≥ 200 mg/dL** – DZ (în prezența simptomatologiei de DZ).
- Testul de toleranță la glucoză oral (TTGO)**
 - Indicații:**
 - Glicemie „a jeun” = **110-125 mg/dL**
 - Subiecți cu **risc crescut de DZ** (ereditate, obezitate, femei care au născut feți macrosomi - cu greutatea peste 4000 g)
 - Diagnosticul **DZ gestațional**

DE REȚINUT !

TTGO nu mai este necesar dacă glicemia „a jeun” ≥ 126 mg/dL deoarece diagnosticul de DZ este cert.

- Principiu:** determinarea glicemiei „a jeun” și apoi la 2 ore de la administrarea orală a 75 g de glucoză dizolvată în 300 ml apă.
- Interpretarea glicemiei la 2 ore:**
 - Glicemie: **< 140 mg/dL** – Normal

- Glicemie: **140-199 mg/dL** – **Scăderea toleranței la glucoză (STG)**
- Glicemie: **≥ 200 mg/dL** – **DZ**

d) Determinarea hemoglobinei glicate (HbA1c)

- HbA1c este un indicator al **gradului expunerii hematiilor la hiperglicemia cronică din ultimele 3 luni anterior determinării** (durata de viață a eritrocitelor = 120 de zile).
- **Interpretare:**
 - HbA1c: **< 5,7%** – **Normal**
 - HbA1c: **5,7 - 6,4%** – **Prediabet**
 - HbA1c: **≥ 6,5%** – **DZ**

e) Glicozuria

- **Normal:** glucoza este absentă în urină la determinări calitative și înregistrează valori < 0,5 g/zi (1-15 mg/dl) la determinări cantitative.
- **Patologic:** glicozuria apare la glicemii > 160-180 mg/dL și semnifică **decompensarea metabolică a DZ**. **Diureza osmotică** asociată glicozuriei este responsabilă de **dezechilibrele hidro-electrolitice**.

f) Profilul glicemic

- Se realizează la pacienții **diagnosticați cu DZ** în vederea ajustării **terapii hipoglicemiente**. Constă în dozarea repetată a glicemiei:
 - la ora 7:00 („a jeun”)
 - la 2 ore după fiecare dintre cele 5 mese
 - la ora 24:00
 - la ora 3:00 (glicemia atinge valoarea cea mai mică)

g) Determinarea insulinemiei

- Pentru determinarea nivelului insulinei serice bazale se impune un post alimentar de cel puțin 8 ore, precum și întreruperea medicației antidiabetice sau/și a administrării insulinei cu 8 ore înainte de efectuarea testului.
- **Valori normale: 6-26 μU/mL**
- **Semnificație clinică:**
 - *Valori scăzute:* DZ tip 1
 - *Valori crescute:*
 - Insulinom
 - Faza de insulinorezistență cu hiperinsulinism compensator a DZ tip 2
 - Insulinorezistență din obezitate, acromegalie, sindrom Cushing
 - Boli hepatice severe

h) Determinarea peptidului C

- **Principiu:** între concentrațiile serice ale insulinei și cele ale peptidului C există o strânsă corelație, în sensul că insulina și peptidul C sunt eliberate în concentrații echimolare. Spre deosebire de insulină, a cărei metabolizare este predominant hepatică, peptidul C este metabolizat în cea mai mare parte de către rinichi și este eliminat parțial prin urină.
- **Indicație:**
 - diagnosticul diferențial dintre DZ tip 1 (scăderea insulinei endogene) și DZ tip 2 (nivel normal sau crescut de insulină endogenă)
 - diagnosticul diferențial dintre **hipoglicemia adevărată** din insulinom (creșterea insulinei endogene) și **falsa hipoglicemie** determinată de administrarea insulinei (creșterea insulinei exogene).
- **Semnificație clinică:**
 - *Valori crescute:* DZ tip 2, insulinom
 - *Valori scăzute:* DZ tip 1, supradozajul insulinic

i) Alte dozări hormonale

- Se pot doza *glucagonul, hormonul somatotrop, cortizolul, hormonii tiroidieni* prin metode radioimunologice pentru diagnosticul DZ secundar endocrinopatiilor.

j) Monitorizarea glicemică continuă cu ajutorul senzorilor de glicemie

- **CGM (Continuous Glucose Monitoring)** este un sistem de monitorizare continuă a glicemiei prin care un senzor măsoară concentrația glucozei de la nivel interstițial la interval de câteva minute. Aceste sisteme arată valoarea „actuală” a glicemiei dar evidențiază și tendința evolutivă a concentrației de glucoză, facilitând luarea de decizii terapeutice.
- **Parametrii măsurați prin CGM:**
 - **media glicemiei**
 - **deviația standard**
 - **coeficientul de variabilitate** - reprezentat de diferențele dintre valorile glicemice din cadrul aceleiași zile sau dintre glicemiile aceleiași perioade din zile diferite
 - durata de timp cu valori glicemice în intervalul țintă - **Time-In-Range (TIR)**; 70-180 mg/dl; valori ideale TIR > 70%)
 - intervalul de timp cu hiperglicemii - **Time-Above-Range (TAR)**; valori ideale TAR < 25%)

– intervalul de timp cu hipoglicemii - **Time-Below-Range (TBR;** valori ideale TBR < 5%)

k) Dozarea auto-anticorpilor

- Este indicată în cazul **suspiciunii de DZ de tip 1 sau la debutul bolii** în vederea **diagnosticului patogen**, respectiv confirmării **mecanismului autoimun** și inițierii terapiei cu insulină.
- Auto-anticorpii cu **rol diagnostic în DZ tip 1** sunt: **anti-glutamat decarboxilază (GADA)**, **anti-tirozin fosfataza IA2** (islet antigen 2 (IA-2A)), **anti-insulină (IAA)** și **anti-transportorul de zinc 8 (ZnT8A)**. Prezența a doi sau mai mulți autoanticorpi la copii și tineri confirmă patogeniza autoimună, iar determinarea combinată permite stratificarea riscului de progresie și totodată monitorizarea pacienților. Absența pozitivării autoanticorpilor în prezența tabloului clinic și paraclinic relevant pt DZ tip 1 nu infirmă diagnosticul (auto-anticorpii sunt absenți la 20-30% din pacienți).

l) Tipizarea HLA

Studiul imunogenetic al persoanelor cu DZ confirmat și al claselor cu risc crescut de DZ a demonstrat **asocierea DZ tip I cu antigenele HLA DR3 și DR4** (asocierea lor determină un risc major de boală), **HLA DQ2 și DQ8**.

D. CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ALE DIABETULUI ȘI PREDIABETULUI

1. Criterii de diagnostic pentru DZ

- Glicemie à jeun ≥ 126 mg/dL
sau
- Simptome de DZ + glicemie ≥ 200 mg/dL (în orice moment al zilei)
sau

- Glicemie la 2 ore la TTGO ≥ 200 mg/dL
sau
- HbA1c $\geq 6,5\%$

DE REȚINUT !

În absența simptomelor clinice evocatoare sau a unei hiperglicemii certe, testele trebuie să fie confirmate prin repetarea lor, în aceleași condiții, dar în altă zi, pentru a exclude o eventuală eroare de laborator.

2. Criterii de diagnostic pentru DZ GESTAȚIONAL

- Se efectuează TTGO cu 75 grame de glucoză în săptămâna 24-28 de sarcină, cu determinarea glicemiilor à jeun, la 1 oră și la 2 ore. Diagnosticul de DZ gestațional se pune pe baza următoarelor modificări ale glicemiei:
 - Glicemie à jeun ≥ 92 mg/dL
sau
 - Glicemie la 1 oră ≥ 180 mg/dL
sau
 - Glicemie la 2 ore ≥ 153 mg/dL

3. Criterii de diagnostic în PREDIABET

- Glicemie à jeun: 110-125 mg/dL = AGJ
sau
- Glicemie la 2 ore în cursul TTGO: 140 - 199 mg/dL = STG
sau
- Glicemie à jeun: 110-125 mg/dL și glicemie la 2 ore în cursul TTGO: 140 - 199 mg/dL = AGJ și STG
sau
- HbA1c: 5,7 - 6,4% = AGJ și/sau STG

Tabelul 1. Principalele caracteristici ale DZ tip 1 și tip 2.

Caracteristica	DZ tip 1	DZ tip 2	Observații
Vârsta la debut	< 30 ani	> 40 ani	Există și copii obezi cu DZ tip 2 și vârstnici cu DZ tip 1
Tendința la cetoză	Mare	Rară, dar posibilă	Și în DZ tip 2 poate apare cetoacidoza (în caz de infecții, sindrom coronarian acut, etc)
Tablou clinic	Semne clinice evidente, intense	Variabil	
Greutate corporală	Normo- sau subponderal	Frecvent obez (80%)	Prezența obezității nu infirmă diagnosticul de DZ tip 1

Insulinemia la debut	Scăzută sau absentă Deficit ABSOLUT	Normală / Crescută Deficit RELATIV	Se poate doza insulinemia sau peptidul C (f. scăzut)
Auto-Ac la debut (IAA, GASA; IA-2A, ZnT8A)	Prezenți în 70-80% din cazuri (absența lor nu infirmă diagnosticul)	Absenți	
Asociere cu alte boli autoimune	Da (tiroidita Hashimoto, anemie Biermer, hipoparatiroidism autoimun, enteropatie glutenică, insuficiența CSR)	Nu	
Tratament cu insulină	Obligativ, de la debut	În evoluție (DZ tip 2 insulino-necesar)	

E. TESTE SPECIFICE PENTRU COMPLICAȚIILE DZ

1. Diagnosticul complicațiilor ACUTE

a) Cetoacidoza diabetică (CAD)

- CAD este cea mai frecventă complicație metabolică acută a **DZ de tip 1** ca urmare a unui **deficit sever de insulină** responsabil de declanșarea unei *stări hipercatabolice* (lipoliză, glicogenoliză, neoglucogeneză, catabolism proteic).
- Diagnosticul de CAD se pune pe **triada**:
 - **Hiperglicemie** (tipic > 250 mg/dL)
 - **Cetoză – cetonemie/cetonurie** (creșterea concentrației de corpi cetonici în sânge și în urină)
 - **Acidoză metabolică cu anioni nedeterminați crescuți** interpretate în contextul clinic.

DE REȚINUT!

Acidoză metabolică cu cetoacidoză este caracteristica **DZ tip 1** și indică **decompensare metabolică**.

În CAD, deficitul absolut de insulină conduce la lipoliză accelerată cu creșterea beta-oxidării acizilor grași și a producției de corpi cetonici, principalul fiind **β-hidroxibutiratul** (> 75%).

Determinarea **concentrației serice de beta-hidroxibutirat** este considerată „standardul de aur” pentru diagnosticul și monitorizarea CAD (normal, <0,5 mmol/L).

Valoarea prag de ≥ 3 mmol/L este utilizată pentru **diagnostic** (iar o valoare < 1,5 mmol/L în cursul terapiei indică remisiunea biochimică).

Observație!

Creșterea beta-hidroxibutiratului se corelează cu severitatea clinică a CAD: în formele ușoare-moderate valorile sunt între 3–5 mmol/L, în timp ce valori > 5 mmol/L sunt asociate cu formele severe și risc crescut de complicații (LRA, dezechilibre hidro-electrolitice, infecții etc.).

Dacă determinarea beta-hidroxibutiratului nu este disponibilă se determină corpii cetonici în urină.

CAD cuprinde **3 stadii de severitate** pe baza parametrilor echilibrului acido-bazic (Tab. 2).

Tabelul 2. Stadiile de severitate ale CAD.

Stadiul	pH seric	Bicarbonat seric (mmol/L)	Deficitul de baze (mmol/L)
Cetoză	> 7,31	16-26	2-10
Precomă	7,21-7,30	11 -15	11-15
Comă	≤ 7,2	≤ 10	≥ 16

• Investigații de laborator:

- **Glicemie** → crescută (> 200 mg/dL)
- **Parametrii echilibrului acido-bazic** prin analiza gazelor arteriale (pH, PaCO₂, HCO₃⁻) și calculul anionilor nedeterminați (gaura anionică, anionic gap) → acidoză metabolică cu AN crescuți
- **Cetonemie** → prezentă (> 3 mmol/L)
- **Cetonurie** → prezentă ≥ ++ cu dipstick
- **Ionograma serică:**
 - **K⁺** (normal 3,5-5 mmol/L) → arată frecvent **hipopotasemie** (pierderi de K⁺ prin diureză osmotică). Poate să apară și **hiperpotasemia** datorită acidozei metabolice (prin migrarea K⁺ din spațiul intra- în cel extracelular)
 - **Na⁺** (normal 135-145 mmol/L) → **hiponatremie** (diluțională) sau **hipernatremie** (pierdere de apă prin diureză osmotică)

- **Osmolaritatea serică** → crește prin deshidratare (hipernatremie) și prin hiperglicemie

Valoare normală: 275-295 mOsm/l

$$\text{Osmolaritate (mOsm/l)} = 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glicemie (mg/dL)} / 18 + \text{uree (mg/dL)} / 6$$

- **Uree, creatinină** → pot fi crescute prin deshidratare (azotemie prerenală)
- **ECG** → modificări datorate dezechilibrelor electrolitice, în special ale potasemiei.

b) Coma diabetică hiperosmolară (CDHO)

- CDHO reprezintă o complicație metabolică acută, cu debut *lent*, frecvent întâlnită la pacienții cu **DZ tip 2** caracterizată prin **hiperosmolaritate serică** dar **fără cetoacidoză**.

În literatura anglo-saxonă se utilizează o denumirea echivalentă de **sindrom/stare hiperglicemică hiperosmolară** (Hyperglycemic Hyperosmolar State, HHS, EN).

- **Investigații de laborator:**
 - **Glicemie** → crescută (> 600 mg/dL)
 - **Osmolaritatea serică** → crescută > 330 mOsm/L
 - **Cetonemie** → valori normale (< 3mmol/L)
 - **Cetonurie** → absentă sau 1+ cu dipstick
 - **Parametrii echilibrului acido-bazic** → valori normale
 - **Ionograma serică:** pierdere de electroliți prin diureză osmotică → **hiponatremie, hipopotasemie**
 - **Hematocrit:** → crescut prin hemoconcentrație
 - **Uree, creatinină** → pot fi crescute prin deshidratare (azotemie prerenală)

DE REȚINUT!

Pentru fiecare 100 mg/dL de glucoză plasmatică în plus față de valoarea normală (~ 100 mg/dL), Na⁺ scade cu 1,6 mmol/L ca urmare a *diluției* sale într-un volum de lichid extracelular crescut (hiperglicemia este responsabilă de hipertonia plasmatică care atrage apa din celule).

De aceea, **natremia se interpretează numai după corecția sa în funcție de valoarea glicemiei:**

$$\text{Na}^+ \text{ corectat} = \text{Na}^+ + 1,6 \times (\text{glicemie} - 100) / 100$$

Corectarea hiperglicemiei prin administrarea de insulină evidențiază de cele mai multe ori *hipernatremie* indusă de deshidratare.

2. Diagnosticul complicațiilor CRONICE

a) Microangiopatia DIABETICĂ

i) Boala renală diabetică (nefropatia diabetică)

- **Scăderea RFG** < 60 ml/min/1,73m² indiferent de REA

sau

- **Rata de excreție a albuminei (REA)** > 300 mg/zi (albuminuria severă) indiferent de valoare RFG

sau

- **REA între 30 și 300 mg/zi (albuminurie moderată)** asociată cu **retinopatia diabetică**

Stadializarea BCR în funcție de albuminurie este prezentată în Tab. 3.

Tabelul 3. Stadializarea BCR în funcție de albuminurie.

Descriere	Normală sau ușor crescută	Moderată	Severă
Categorie	A1	A2	A3
REA (mg/24h)	<30	30-300	>300
RAC (mg/g)	<30	30-300	>300

RAC= raport albumină/creatinină urinară, REA = rata de excreție a albuminei

Observație!

Diagnosticul de **certitudine al nefropatiei diabetice** necesită demonstrarea leziunilor de glomeruloscleroză caracteristice DZ prin **puncție biopsie renală**, dar este **rar efectuată** în practică deoarece riscurile procedurii nu se justifică în prezența diagnosticului clinico-biologic.

ii) Retinopatia diabetică (RD)

- examenul fundului de ochi (FO):

- **Retinopatie NEPROLIFERATIVĂ (R1)**
 - hemoragii punctiforme (microanevrisme capilare)
 - hemoragii în pată (la nivelul straturilor retiniene mai profunde)
 - exudate dure (precipitarea lipidelor extravazate) și moi (microinfarcte retiniene)
- **Retinopatie PREPROLIFERATIVĂ (R2)**
 - dilatări/anse venoase
 - anomalii microvasculare intraretiniene
 - hemoragii rotunde multiple, profunde
- **Retinopatie PROLIFERATIVĂ (R3)**
 - vase de neoformație
 - hemoragii preretinale sau subhialoide

- **Retinopatie AVANSATĂ**
 - fibroză retiniană
 - dezlipirea parțială/totală de retină

b) Macroangiopatia DIABETICĂ

i) Boala coronariană

- Ischemia miocardică silențioasă:
 - Monitorizare Holter
 - Angiografie
- Angina pectorală stabilă:
 - ECG
 - Ecografie cardiacă
- Infarctul miocardic acut:
 - ECG
 - Biomarkerii necrozei miocardice

ii) Arteriopatia membrelor inferioare

- Palparea pulsului la arterele periferice (tibială posterioară, pedioasă)
- Indicele de claudicație (distanța parcursă până la apariția durerii în gambe)
- Ecografia Doppler
- Determinarea indicelui gleznă/braț (VN: 0,9-1,4)
 - **sub 0,9** semnifică boală arterială periferică cu *obstrucție* ATS variabilă
 - **peste 1,4** semnifică prezența unor artere cu pereți rigizi, calcificați, necompresibili
- Angiografie

iii) Boala cerebrovasculară

- Ecografia Doppler carotidiană cu măsurarea grosimii intimă-medie (Intima-Media Thickness, IMT):
 - Normal < 0,9 mm
 - ATS ușoară/moderată = 0,9 -1,5 mm
 - ATS severă > 1,5 mm
- AngioCT

c) Neuropatia DIABETICĂ

i) **Polineuropatia diabetică simetrică distală** – este subîmpărțită în **2 tipuri**:

- **Predominant senzitivă**
 - Aprecierea **sensibilității tactile** cu ajutorul monofilamentului de 10 g de tip Semmes-Weinstein – neperceperea atingerii cu monofilamentul aplicat până la curbare semnifică pierderea sensibilității proprioceptive

- Aprecierea **sensibilității termice** – prin expunere la cald/rece
- Aprecierea **sensibilității dureroase** – cu ajutorul unui ac
- Aprecierea **sensibilității vibratorii** – cu ajutorul diapazonului de 128 Hz

- **Motorie**: evaluată prin determinarea vitezei de conducere nervoasă

ii) Neuropatia autonomă (vegetativă)

- Tahicardie de repaus
- Hipotensiune arterială ortostatică (normal scădere a TA < 10 mmHg, patologic > 30 mmHg)
- Scăderea variabilității frecvenței cardiace în timpul respirației profunde pe ECG

F. ȚINTELE TERAPEUTICE ÎN DZ

(conform ghidurilor in vigoare)

- **Glicemie à jeun: 80-130 mg/dL** (la femeia cu DZ gestațional ≤ 95 mg/dL)
- **Glicemie postprandială: < 180 mg/dL**
(la femeia cu DZ gestațional ≤ 140 mg/dL la 1 oră postprandial și ≤ 120 mg/dL la 2 ore postprandial)
- **HbA1c: < 7%** (la pacientele cu DZ care rămân însărcinate < 6%), diferită și în funcție de caz:
 - **HbA1c < 6,5%** la pacienții tineri, cu evoluție de scurtă durată a bolii, fără complicații ale DZ și fără comorbidități importante, care au risc mic de hipoglicemie și sunt motivați să obțină un control glicemic cât mai bun
 - **HbA1c < 8%** la bolnavii vârstnici, cu evoluție de lungă durată a bolii, care prezintă complicații, comorbidități, speranță de viață scăzută, risc mare de hipoglicemii.

Observație!

Se recomandă determinarea HbA1c:

- la fiecare 3 luni (trimestrial sau ori de câte ori este necesar) la pacienții cu DZ tip 1 și la pacienții cu DZ tip 2 cu un control glicemic instabil, terapie recent modificată sau ținte terapeutice neatinsse
- la fiecare 6 luni (de două ori pe an) la pacienții cu DZ tip 2 cu un control glicemic stabil și atingerea obiectivelor terapeutice.

III. HIPOGLICEMIILE

A. DEFINIȚIE

- Scăderea glicemiei **< 70 mg/dL** cu apariția de simptome și semne cauzate de:
 - *neuro-glicopenie* (tulburări directe) și
 - stimularea simpato-adrenergică (tulburări indirecte)

În hipoglicemiile cronice predomină tulburările directe, iar în cele acute tulburările indirecte.

B. CLASIFICARE

- **Hipoglicemii exogene** – induse de insulină, unele antidiabetice orale (sulfoniluree), alcool
- **Hipoglicemii endogene**
 - *Organice* – insulinom
 - *Funcționale* – postprandiale, post-rezecții gastrice/intestinale, idiopatice

C. Manifestări CLINICE

- **Tulburări directe (neuroglicopenice):** tulburări vizuale, slăbiciune/oboseală, cefalee, iritabilitate, convulsii/comă
- **Tulburări indirecte (simpato-adrenergice):** tremor al extremităților, tahicardie, transpirații reci, amețeli, agitație psihomotorie, foame imperioasă
- **Hipoglicemia nocturnă la pacienții diabetici sub tratament hipoglicemiant:** transpirații nocturne, cefalee matinală, dificultăți de trezire

D. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

1. **Glicemia** – determinată în orice moment al zilei sub **< 70 mg/dL**.

Pentru formele severe se utilizează **triada Whipple**: glicemie **< 55 mg/dL**, prezența simptomatologiei și remisiunea acesteia după administrarea de glucoză.

2. **Monitorizare continuă a glicemiei (CGM, senzori)** – permite detectarea hipoglicemiilor recurente sau asimptomatice, însă **nu stabilește etiologia** acestora.

3. **Recoltarea de probe în timpul episodului hipoglicemic** – include determinarea glicemiei, insulinei, peptidului C, proinsulinei, markerilor metabolici (β -hidroxibutirat, acizi grași liberi) și, în funcție de context, dozări hormonale. Această etapă este esențială pentru diferențierea cauzelor de hipoglicemie.

4. **Testul de toleranță la post (fasting test) sau testul de post supravegheat (până la 72 de ore)** – reprezintă **standardul de aur** pentru detectarea **hiperinsulinismului endogen**, fiind recomandat de ghidurile actuale. Testul se efectuează exclusiv în mediu spitalicesc și se oprește la documentarea hipoglicemiei.

5. **Testul de toleranță la glucoză orală (TTGO) prelungit (4–6 ore)** – **nu mai este recomandat** pentru evaluarea hipoglicemiei din cauza **ratei crescute de rezultate fals pozitive**. Utilizarea sa este actualmente limitată.

6. **Raportul insulinemie/glicemie à jeun** – metodă utilizată ca test de screening pentru hiperinsulinism, însă **nu mai este considerată validă** în diagnosticul modern. Valorile bazale, în absența hipoglicemiei documentate, **nu permit confirmarea sau excluderea** unei secreții inadecvate de insulină.

STUDIU DE CAZ 1

O pacientă de 15 ani este adusă în urgență pentru grețuri, vărsături, poliurie, polidipsie, scădere ponderală și oboseală marcată, debutate în urmă cu cca. 1 lună și agravate în ultimele zile, după o infecție respiratorie. Mama ei menționează că a devenit apatică în ultimele 24 de ore. Examenul fizic pune în evidență o respirație rapidă și profundă (hiperventilația de tip Kussmaul), tegumente uscate și hipotensiune ortostatică. Prezentarea clinică și paraclinică confirmă diagnosticul de cetoacidoză, stadiul de precomă la debutul diabetului zaharat.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Glicemie = 390 mg/dL

Hemoglobina glicată HbA1c = 11%

Analiza gazelor arteriale

pH: 7,22

PaCO₂: 30 mmHg

HCO₃⁻: 12 mmol/L

Deficit de baze: 13 mmol/L

Ionograma serică:

Na⁺: 123 mEq/L

K⁺: 3,1 mEq/L

Cl⁻: 80 mEq/L

Examen sumar de urină

Glucoză: ++

Cetonurie:+++

***1. Diagnosticul de cetoacidoză a fost stabilit pe baza triadei?**

- A. Hiperglicemie, glicozurie, hemoglobină glicată
- B. Hiperglicemie, cetonurie, hipopotasemie
- C. Hiperglicemie, cetonurie, acidoză
- D. Hiperglicemie, hemoglobină glicată, acidoză
- E. Hiperglicemie, hemoglobină glicată, cetonurie

***2. Care dintre următoarele investigații este indicată pentru diagnosticul patogenic al DZ ?**

- A. Raportul insulinemie/glicemie a jeun
- B. Profilul glicemic
- C. TTGO
- D. Determinarea autoanticorpilor anti-glutamat decarboxilaza și anti-tirozinfosfataza
- E. TTGO prelungit

***3. Diagnosticul de severitate al comei cetoacidozei (precomă) a fost pus pe baza?**

- A. Analizei gazelor arteriale
- B. Cetonuriei
- C. Hemoglobinei glicate
- D. Ionogramei
- E. Glicemiei cu glicozurie

***4. Care dintre următoarele afirmații despre cazul dat este corectă?**

- A. Valoarea Na⁺ seric corectat se încadrează în limite normale
- B. Valoarea K⁺ seric este consecința acidozei metabolice
- C. Beta-hidroxibutiratul ar fi avut valoarea sub 3 mmol/L în condițiile dozării la internare
- D. Dezechilibrul acido-bazic este reprezentat de o acidoză metabolică parțial compensată, cu anioni nedeterminați crescuți
- E. Dezechilibrul metabolic este consecința unui deficit relativ de insulină

***5. Care dintre următoarele este ținta terapeutică în cazul?**

- A. Glicemia a jeun < 180 mg/dL
- B. Glicemia postprandială între 80 și 130 mg/dL
- C. HbA1c < 7%
- D. HbA1c < 6,5%
- E. HbA1c < 8%

STUDIU DE CAZ 2

Bărbat de 78 de ani, cunoscut cu diabet zaharat tip 2 și hipertensiune arterială cu insuficiență cardiacă, aflat sub tratament cronic cu diuretice, este adus de aparținători, fiind confuz și letargic. Afirmativ, de 4 zile prezintă poliurie și o infecție respiratorie acută, cu febră 38-39 grade C, tuse severă, care l-a împiedicat să se alimenteze corespunzător iar aportul hidric a fost și el redus. La examenul clinic se constată deshidratare severă (mucoase uscate, pliu cutanat persistent, hipotonia globilor oculari) și tahicardie.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Glicemie: 820 mg/dL

Creatinină: 2,2 mg/dL

Uree: 110 mg/dL

Cetonemie: 1 mmol/L

Ionograma serică:

Na⁺: 148 mEq/L

K⁺: 3,2 mEq/L

Cl⁻: 106 mEq/L

Examen sumar de urină

Glucoză: +++

Cetonurie: absentă

Analiza gazelor arteriale:

pH: 7,36

HCO₃⁻: 22 mmol/L

PaCO₂: 40 mmHg

Osmolaritate serică: 330 mOsm/L

Întrebarea 1

Precizați diagnosticul probabil și explicați patogenезa acestuia.

.....

Întrebarea 2

Calculați osmolaritatea plasmatică și explicați semnificația clinică a valorii obținute.

.....

Întrebarea 3

Calculați natreemia corectată și explicați de ce este necesară această corecție în contextul hiperglicemiei.

.....

Întrebarea 4

Explicați valorile parametrilor cetonemie și cetonurie la acest pacient, comparativ cu cele din cetoacidoza diabetică.

.....

Întrebarea 5

Identificați factorii favorizanți ai apariției decompensării metabolice în acest caz.

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Un bărbat de 57 de ani, cu obezitate abdominală gradul 1 și cu antecedente familiale de diabet zaharat, efectuează la indicația medicului un TTGO la care s-au obținut următoarele valori ale glicemiei:**

Glicemia à jeun: 107 mg/dL

Glicemia la 2 h: 180 mg/dL

Cum interpretați rezultatul TTGO?

- A. Testul este normal
- B. Pacientul prezintă alterarea glicemiei a jeun
- C. Valorile corespund scăderii toleranței la glucoză
- D. Valorile corespund diabetului zaharat
- E. Rezultatele sunt neconcludente și se indică repetarea testului

***2. Un bărbat de 65 de ani cu DZ tip 2, este adus la serviciul de urgență în urma unei stări gripale, cu conștiința deprimată și cu următoarele investigații de laborator:**

Glicemie = 700 mg/dL

Glicozurie: +++

Cetonurie: absentă

Na⁺ corectat = 140 mmol/L

K⁺ = 4 mmol/L

pH-ul sanguin = 7,37

Uree serică = 120 mg/dL

Care este cel mai probabil diagnostic?

- A. Comă cetoacidozică
- B. Comă hiperosmolară
- C. Comă diabetică cu acidoză lactică
- D. Comă hipoglicemică
- E. Precomă cetoacidozică

3. Un bărbat în vârstă de 55 de ani diagnosticat cu DZ tip 1 de la 30 de ani se prezintă pentru controlul anual.

Ce solicitați pentru evaluarea complicațiilor cronice ale acestui pacient?

- A. Glicemia à jeun
- B. Determinarea indicelui gleznă/braț
- C. Rata de excreție a albuminei
- D. Examenul fundului de ochi
- E. HbA1c

4. Un bărbat în vârstă de 48 ani, diagnosticat cu DZ tip 2 se prezintă la control.

Glicemia a jeun = 120 mg/dL

HbA1c = 6,3%

Ce putem afirma?

- A. Diabetul zaharat este bine controlat

- B. HbA1c depășește limita valorii terapeutice țintă
- C. HbA1c se încadrează în valoarea terapeutică țintă
- D. Pacientul a prezentat hiperglicemii persistente de-a lungul ultimelor 3 luni
- E. Examenul de urină va releva prezența glucozei

5. Care dintre următoarele sunt criterii de diagnostic a bolii renale diabetice:

- A. Rata de excreție a albuminei (REA) > 300 mg/zi indiferent de valoare RFG
- B. Scăderea RFG < 60 ml/min/1,73m² indiferent de REA
- C. Prezența unei REA între 30 și 300 mg/zi asociată cu retinopatia diabetică
- D. Rata de excreție a albuminei > 300 mg/zi + lipsa retinopatiei
- E. Prezența unei REA între 30 și 300 mg/zi + lipsa retinopatiei

6. Ce investigații sunt necesare pentru diagnosticul cetoacidozei diabetice?

- A. Corpuri cetonici în sânge și urină
- B. Parametrii acido-bazici
- C. Glicemia
- D. Testul de toleranță la glucoză
- E. Peptidul C

7. Diagnosticul polineuropatiei diabetice predominant senzitive simetrice distale implică următoarele:

- A. Aprecierea sensibilității tactile cu ajutorul monofilamentului de 10 g de tip Semmes-Weinstein
- B. Aprecierea sensibilității termice prin expunere la cald/rece
- C. Aprecierea sensibilității vibratorii cu ajutorul diapazonului de 128 Hz
- D. Calcularea indicelui de claudicație
- E. Palparea pulsului la arterele periferice (tibială posterioară, pedioasă)

8. Care dintre următoarele sunt prezente în coma diabetică hiperosmolară:

- A. Glicemie peste 600 mg/dL
- B. Osmolaritatea serică totală crescută > 330 mOsm/L
- C. Corpuri cetonici serici foarte crescuți
- D. Cetonurie prezentă
- E. Parametrii echilibrului acido-bazic în limite normale

11. EXPLORAREA DISLIPIDEMIILOR

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Cunoască tipurile de dislipidemii primare și secundare;
2. Cunoască explorările uzuale ale metabolismului lipidic;
3. Solicite și interpreteze modificările investigațiilor utilizate în diagnosticul dislipidemiilor;
4. Cunoască principiile de estimare a riscului cardiovascular (SCORE2/SCORE-OP);
5. Cunoască „țintele terapeutice” în managementul hiper-/dislipidemiilor.

I. CLASELE DE LIPOPROTEINE - Scurt rapel fiziologic și biochimic

- **Definiție:** Lipoproteinele (LP) sunt particule macromoleculare responsabile de transportul lipidelor hidrofoabe (colesterol, trigliceride) în mediul apos plasmatic.
- **Structura:** Fiecare lipoproteină este alcătuită din două componente:
 - un **nucleu central, hidrofob**, format din trigliceride (TG) și esteri de colesterol (CT)
 - un **înveliș extern, hidrofob-hidrofil**, format din: fosfolipide, colesterol neesterificat și apoproteine cu rol de solubilizare în mediul apos plasmatic
- **Metode de separare:** LP plasmatice pot fi separate prin două metode:
 - **Ultracentrifugare** (datorită diferențelor de densitate moleculară) – procedeu clasic, rezultând 5 clase majore de lipoproteine: chilomicronii, VLDL, IDL, LDL, HDL;
 - **Electroforeză** – rezultând spoturi notate cu α , β , pre-beta.
- **Clasele de LP:** Din punct de vedere biochimic există 5 clase majore (Tab.1)
 - **Chilomicronii (CHY):**
 - sunt cele mai mari particule lipoproteice, sintetizate în enterocite
 - conțin în principal **TG exogene**
 - transportă **TG exogene și colesterol din alimente** de la *intestin* la *ficat*
 - **VLDL (Very Low Density Lipoproteins):**
 - sunt particulele mari, sintetizate în ficat
 - transportă în principal **TG endogene**
 - reprezintă precursorii IDL și LDL
 - **IDL (Intermediate Density Lipoproteins):**
 - sunt particule cu dimensiuni intermediare, rezultate din catabolismul VLDL
 - **LDL (Low Density Lipoproteins):**
 - constituie principala categorie de LP denumite **resturi ("remnants")**
 - sunt bogate în **colesterol** și au un conținut redus de TG
 - rezultă din conversia progresivă a particulelor VLDL în IDL și apoi în LDL
 - reprezintă principala LP **aterogenă**
 - transportă **60-70% din CT circulant**
 - captarea LDL se face prin receptorii LDL (LDLr) **hepatici și periferici**
 - o parte sunt captate și eliminate din circulație de către ficat
 - o altă parte este preluată de țesuturile periferice, inclusiv celulele arterelor coronare și ale arterelor periferice
 - acumularea LDL în peretele arterial este direct legată de formarea plăcilor de ateroscleroză
 - **HDL (High Density Lipoproteins):**
 - sunt sintetizate în ficat și intestin
 - conțin **20-30% din CT circulant**
 - transportă colesterolul de la periferie spre ficat, proces numit **transport invers al colesterolului** și care explică funcția protectoare, **antiaterogenă**

Tabelul 1. Clasele de lipoproteine și ELFO.

Clasa de LP	Compoziție	Electroforeza
Chilomicroni	TG exogene	Nu migrează
VLDL	TG endogene	Pre-beta
IDL	EC, TG	Broad-pre-beta
LDL	EC	Beta
HDL	EC	Alfa

II. HIPERLIPOPROTEINEMIILE

• Definiții:

- **Hiperlipoproteinemii (HLP)** - reprezintă creșterea nivelului seric al uneia sau mai multor fracțiuni lipoproteice plasmatice:
 - **HLP primare** - determinate genetic (monogenice sau poligenice)
 - **HLP secundare** - manifestări în cadrul unor afecțiuni de bază.
- **Hiperlipidemia** - reprezintă creșterea concentrației totale de lipide plasmatice (colesterol și/sau trigliceride). Este un termen tradițional, înlocuit actual în practică de termenul **dislipidemie**.
- **Dislipidemia** - termenul utilizat în ghidurile de specialitate pentru a defini orice abatere de la valorile normale ale profilului lipidic, incluzând:
 - creșterea LDL-C, non-HDL-C, apoB sau TG

- scăderea HDL-C
- sau combinații ale acestor modificări

Observație!

În ghidurile actuale, dislipidemia nu mai este definită prin praguri fixe ale CT sau HDL-C, ci prin raportarea parametrilor lipidici la categoria de risc cardiovascular și la țintele terapeutice individualizate.

• Clasificarea HLP PRIMARE:

- *Clasificarea clasică* (Fredrickson) are valoare istorică – include 6 fenotipuri (I, IIa, IIb, III, IV, V), definite prin *profilul lipidic*. Este prezentată în Tab. 2 cu caracter informativ (în manualele clasice și literatura de specialitate apar menționate deoarece terminologia a fost fost în uzul clinic pentru mai multe decenii).
- *Clasificarea actuală* – se bazează pe *mecanismul fiziopatologic și profilul lipidic* (Tab. 3).

Tabelul 2. Hiperlipoproteinemii primare - clasificarea CLASICĂ (Fredrickson).

Tip	Denumire	LP ↑	TG	CT
I	HiperCHY familială	CHY	↑↑↑↑	N,↑
IIa	HiperCT familială	LDL	N	↑↑
IIb	Hiperlipidemia familială combinată	VLDL LDL	↑↑	↑↑
III	Disbetahiperlipoproteinemia familială	IDL, Resturi CHY	↑↑↑	↑↑
IV	HiperTG familială	VLDL	↑↑	N,↑
V	HiperTG mixtă familială	VLDL CHY	↑↑↑↑	↑

Tabelul 3. Hiperlipoproteinemii primare - clasificarea ACTUALĂ.

Denumire	Defect	LP ↑	TG	CT
HiperCT familială (HLP tip IIa)	Nr.↓/Absența LDLr	LDL	N	↑↑
Deficitul familial de apo-B100	Deficit de Apo-B100	LDL	N	↑↑
HiperCT poligenică	Sinteză ↑ colesterol Nr.↓ de LDLr	LDL	↑	↑↑
HiperTG familială (HLP tip IV)	Producție ↑ VLDL Deficit de LPL Deficit de apo-CII	VLDL	↑↑	N,↑

Deficitul familial de LPL (HLP tip I)	Absența LPL	CHY	↑↑↑↑	N,↑
Deficitul familial de apo-CII (HLP tip I + HLP tip V)	Deficit de LPL	CHY VLDL	↑↑↑↑	↑
Hiperlipidemia familială combinată (HLP tip IIb)	Producție ↑ VLDL Nr.↓ LDLr	VLDL LDL	↑↑	↑↑
Disbetalipoproteinemia familială (HLP tip III)	Deficit de apo-E	IDL Resturi CHY	↑↑↑	↑↑

LPL - lipoproteinlipază, LDLr - receptorii pentru LDL

DE REȚINUT !

- În practica clinică, clasificarea se face în funcție de **profilul lipidic alterat** și de **etiologie primară vs. secundară** (Tab. 4).
- Evaluarea **severității** se realizează în prezent **exclusiv în funcție de riscul cardiovascular** și de **țintele LDLc, non-HDLc și apoB**.

Tabel 4. Clasificarea dislipidemiilor primare și secundare.

Tip dislipidemie	Profil lipidic	Cauze primare (genetice, rare)	Cauze secundare (frecvente)
Hipercolesterolemii	LDLc ↑	HiperCT familială Deficitul familial al apoB HiperCT poligenică	Hipotiroidism Sindromul de colestază (cauzele de icter obstructiv)
Hipertrigliceridemii	TG ↑	HiperTG familială Deficitul familial de LPL Deficitul familial de apoC-II	Diabet zaharat necontrolat Alcoolism cronic Terapie estrogenică
Dislipidemii mixte	LDLc ↑ & TG ↑	Hiperlipidemie familială combinată Disbetalipoproteinemie	Sindrom nefrotic Boală cronică de rinichi Obezitate

III. EXPLORĂRILE UZUALE ALE METABOLISMULUI LIPIDELOR

Determinarea **profilului lipidic - nivelul lipidelor serice** reprezintă o investigație de rutină, dat fiind **rolul central al lipidelor în estimarea riscului cardiovascular**. Recoltarea se poate efectua în condiții de alimentație obișnuită, fără necesitatea unei perioade de dietă specială, iar întreruperea medicației cronice nu este recomandată decât în situații clinic justificate. **Interpretarea valorilor patologice în vederea inițierii terapiei se face în raport cu vârsta, sexul și categoria de risc cardiovascular: foarte înalt, înalt, moderat și scăzut** estimat cu ajutorul algoritmilor SCORE2/SCORE2-OP.

SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) reprezintă un algoritm dezvoltat de către Societatea Europeană de Cardiologie pentru evaluarea riscului cardiovascular. Actual are 2 versiuni, **SCORE2** (evaluarea sistematică a riscului coronarian la adulți, vârsta 40-69 ani) și respectiv, **SCORE2-OP** („OP – Old Persons, vârsta 70-89

ani) care sunt utilizate în practică pentru stratificarea riscului cardiovascular la populația fără antecedente de boală cardiovasculară (BCV).

1. Lipidele totale (lipemia, lipidemia)

- Determinarea lipidelor totale reprezintă o analiză tradițională, cu *valoare orientativă* asupra statusului lipidic, în prezent rar folosită.

- **Normal:** 400-800 mg/dL

- **Modificări patologice:**

Valori crescute -cele mai frecvente în practică:

- Hipotiroidism
- Sindromul de colestază
- Obezitatea
- Diabetul zaharat necontrolat
- Alcoolismul cronic
- Terapia cu estrogeni
- Sindromul nefrotic
- Boala cronică de rinichi

Valori scăzute:

- Insuficiența hepatică
- Hipertiroidism
- Sindroamele de malabsorbție

2. Colesterolul total (CT)

- Colesterolul total reprezintă suma colesterolului conținut în toate fracțiunile lipoproteice plasmatiche.
- **Normal:** 120 – 200 mg/dL
- **Valoare clinică:**
 - Actualmente nivelul seric al CT total este utilizat în **calculul LDLc și a non-HDLc**.
 - În ghidurile actuale, valoarea CT nu se mai utilizează pentru clasificarea severității hiperCT și nu are valoare clinică în deciziile terapeutice.

• Modificări patologice:**Valori crescute:**

- Dislipidemii primare și secundare (Tab. 4)
- Alimentație bogată în **colesterol și grăsimi saturate**

Valori scăzute:

- Insuficiența hepatică severă
- Hipertiroidism
- Sindroamele de malabsorbție
- Denutriție

3. Trigliceridele (TG)

- **Normal:** 50 – 150 mg/dL

• Modificări patologice:**Interpretare:**

- TG = 150 – 199 mg/dL - **HiperTG de graniță**
- TG = 200 – 499 mg/dL - **HiperTG moderată**
- TG ≥ 500 mg/dL - **HiperTG severă**

Valori crescute:

- Dislipidemii primare și secundare (Tab. 4)
- Aport **crescut** de **glucide și alcool**

Valori scăzute:

- Insuficiența hepatică
- Hipertiroidism
- Sindroamele de malabsorbție

DE REȚINUT !

- Valori ale **TG > 200 mg/dL** se asociază cu creșterea numărului de particule mici și dense de LDLc, care au aterogenitate crescută.
- Valori ale **TG > 500-600 mg/dL** se însoțesc de un **risc foarte crescut de pancreatită acută**.

4. HDL-colesterolul (HDLc)

- **Normal:**

- La bărbați > 40 mg/dL
- La femei > 50 mg/dL

- **Valoare clinică:** valori scăzute sub limita normalului reprezintă un **factor de risc coronarian pentru ambele sexe**.

Studii recente sugerează că prezența unui **HDL disfuncțional** (determinat prin tehnici speciale în laboratoare de cercetare) este mai **relevantă pentru progresiunea aterosclerozei** comparativ și nu modificările valorilor HDL.

5. LDL-colesterolul (LDLc)**• Determinare:**

- LDL-colesterolul poate fi determinat prin măsurare directă sau prin calcul
- Cea mai utilizată metodă de calcul rămâne **formula Friedewald**, aplicabilă **doar în atunci când TG serice < 400 mg/dL**:

$$\text{LDLc} = \text{CT} - \text{HDLc} - \text{TG}/5 \text{ (mg/dL)}$$

- În prezența unor valori crescute ale **TG serice > 400 mg/dL sau în dislipidemiile mixte**, se recomandă utilizarea **metodelor directe** de dozare sau determinarea **ApoB** ca marker superior al numărului total de particule aterogene.

- **Normal** < 130 mg/dL

• Valoare clinică:

- În ghidurile actuale, interpretarea LDLc **nu se mai bazează pe intervale fixe** („normal”, „borderline”, „crescut”), deoarece riscul cardiovascular depinde de contextul clinic.
- LDLc este evaluat în raport cu **țintele terapeutice stabilite în funcție de categoria de risc cardiovascular (SCORE2 / SCORE2-OP)**. Astfel, aceeași valoare a LDLc poate avea semnificații diferite în funcție de profilul de risc al pacientului. De exemplu, un LDLc de 130 mg/dL este acceptabil la un adult cu risc scăzut, dar neadecvat la un pacient cu risc crescut sau foarte crescut.

6. Non-HDL colesterol (Non-HDLc)

- Reprezintă **nivelul de colesterol din toate lipoproteinele aterogene (LDL, VLDL, IDL)** și se calculează după formula:

$$\text{Non-HDLc (mg/dL)} = \text{CT} - \text{HDLc}$$

- **Valorile Non-HDLc:** sunt cu **aproximativ 30 mg/dL mai mari decât valorile LDLc**
- **Valoare clinică:**

- Este o **țintă terapeutică secundară după LDLc**, importantă la **pacienții cu hiperTG, dislipidemie mixtă sau diabet zaharat**.
- **Se corelează bine cu valoarea apoB (care indică numărul particulelor aterogene)**.

7. Determinarea ApoB

- ApoB este apolipoproteina majoră din structura **lipoproteinelor aterogene (LDL, VLDL, IDL)**. Fiecare particulă aterogenă conține **o singură moleculă de apoB-100**, motiv pentru care **apoB reflectă direct numărul total al particulelor aterogene din plasmă**.
- **Normal:** NU există o valoare normală acceptată, ci doar valori-țintă adaptate riscului cardiovascular. Pentru majoritatea adulților **fără boală cunoscută, ApoB <100 mg/dL**.
- **Valoare clinică:**
 - **este principalul indicator al numărului de particule aterogene** (concentrația plasmatică de apoB corespunde numărului total de particule aterogene)
 - ApoB este **deosebit de utilă în: diabet zaharat, obezitate, sindrom metabolic, hiperTG, dislipidemie mixtă**
 - Se utilizează ca **țintă terapeutică secundară**, în special **când TG sunt crescute**
 - ApoB este un marker **cel puțin echivalent**, iar în multe situații **superior LDLc și non-HDLc** pentru **predicția riscului cardiovascular**.

8. Determinarea lipoproteinei(a) – Lp(a)

- Lp(a) reprezintă o **lipoproteină modificată din clasa LDL** ce conține apolipoproteina (a) cu structură similară plasminogenului.
- În concentrații crescute ea se depozitează în pereții arteriali, inducând: i) creșterea acumulării de colesterol cu **aterogenează accelerată** și ii) scăderea fibrinolizei/**efect pro-trombotic**.
- **Indicații:** determinarea Lp(a) este indicată în:
 - hiperCT familială
 - istoric familial de boală cardio-vasculară
 - risc crescut sau la limită (între moderat și sever) de boală cardiovasculară
- **Normal:** < 30 mg/dL
- **Valoare clinică:**

- Valorile **peste 50 mg/dL** reprezintă un **factor de risc cardiovascular independent** pentru dezvoltarea bolii coronariene
- O valoare crescută indică un risc aterotrombotic suplimentar și poate **justifica intensificarea tratamentului hipolipemiant**
- Conform ghidurilor actuale **se recomandă determinarea cel puțin o dată pe parcursul vieții la toți adulții**.

9. Electroforeza lipoproteinelor

- **Valoare clinică:**
 - Evidențiază migrarea LP în gel, necesară diagnosticului HLP primare (Tab. 1).
 - Rolul său este în prezent limitat la identificarea unor forme de dislipidemie primară, în special disbetalipoproteinemia (tip III), în care evidențiază aspectul caracteristic de bandă β-lată.

IV. ESTIMAREA RISCULUI CARDIO- VASCULAR (CV)

A. Estimarea RISCULUI CV

Estimarea riscului CV este esențială în prevenția bolii aterosclerotice. Conform ghidurilor actuale ale societăților internaționale de cardiologie (European Society of Cardiology și European Atherosclerosis Society 2025), evaluarea riscului se bazează pe algoritmilor standardizați **SCORE2** și **SCORE2-OP**.

SCORE2 este utilizat pentru la **adulți cu vârsta între 40-69 ani** și **SCORE2-OP** („OP – Old Persons) pentru vârste **între 70-89 ani**.

SCORE2 / SCORE2-OP:

- Sunt instrumente validate european, care estimează **riscul pe 10 ani de evenimente cardiovasculare aterosclerotice fatale (deces cardiovascular) și non-fatale (infarct miocardic și AVC non-fatal, mai relevante clinic)** pe baza: **sexului, vârstei, tensiunii arteriale sistolice, colesterolului non-HDL și a statutului de fumător**.
- Sunt recomandate **persoanelor FĂRĂ boală cardiovasculară aterosclerotică cunoscută**, pentru estimarea riscului de apariție al unui **prim eveniment cardiovascular major** (infarct miocardic, accident vascular cerebral, sau deces cardiovascular).

– **NU au indicație** la pacienții la care **riscul cardiovascular este deja foarte crescut** și anume la subiecții cu:

- Boală cardiovasculară aterosclerotică documentată (infarct, AVC, boală periferică)
- Diabet zaharat cu afectare de organ țintă sau cu ≥ 3 factori de risc cardiovascular
- Boală renală cronică severă (RFG < 30 ml/min/1.73 m²)
- Hipercolesterolemie familială (LDLc ≥ 190 mg/dL) (Tab.5)

B. Stratificarea riscului cardiovascular (ESC/EAS 2025)

Stratificarea riscului cardiovascular se realizează pe baza instrumentelor SCORE2 și SCORE2-OP, integrate cu date clinice și biologice (Tab.5). Pragurile exacte pentru categoriile scăzut, moderat, și crescut **diferă în funcție de vârstă** și sunt **calibrate regional**. România fiind clasificată drept **țară cu risc cardiovascular foarte crescut**, pragurile de risc sunt relativ mai „stricte” comparativ cu țările cu risc scăzut.

Tabelul 5. Stratificarea riscului cardiovascular (ESC/EAS, 2025)

Risc foarte crescut	○ Subiecții cu oricare din următoarele: ○ Boală cardiovasculară aterosclerotică documentată, indiferent de teritoriu (coronarian, cerebral sau arterial periferic) ○ Diabet zaharat cu afectare de organ țintă (ex. proteinurie, retinopatie, neuropatie) sau cu ≥ 3 factori majori de risc cardiovascular ○ Boală renală cronică severă, definită prin RFG < 30 mL/min/1,73 m² ○ Hipercolesterolemie familială (LDLc ≥ 190 mg/dL) asociată cu boală cardiovasculară aterosclerotică sau cu un alt factor major de risc CV ○ Valori SCORE2 / SCORE2-OP situate peste pragul corespunzător riscului foarte mare pentru grupa de vârstă evaluată
Risc crescut	○ Subiecții cu oricare din următoarele: – LDLc ≥ 190 mg/dL – Diabet zaharat fără afectare de organ țintă, dar cu durată ≥ 10 ani sau cu cel puțin un factor de risc adițional – Boală renală cronică moderată, cu RFG între 30–59 mL/min/1,73 m² ○ Valori SCORE2 / SCORE2-OP situate în intervalul de risc mare pentru vârstă
Risc moderat	○ Majoritatea adulților asimptomatici, fără comorbidități majore și fără markeri de

	risc suplimentari ○ Pacienții ale căror valori SCORE2 / SCORE2-OP se situează între pragurile definite pentru risc moderat , corespunzător grupei de vârstă
Risc scăzut	○ Fără factori de risc majori și fără comorbidități relevante, ○ Valori SCORE2 / SCORE2-OP sub pragurile stabilite pentru risc scăzut , în funcție de vârstă

- **Factorii care modifică riscul („Risk Enhancers”)** și care pot justifica un **tratament mai agresiv**, chiar dacă riscul calculat SCORE2/SCORE2-OP indică doar **risc moderat** sunt:

- **Lp(a) crescută** (≥ 50 mg/dL)
- **ApoB crescut**
- antecedente familiale de BCV prematură
- obezitate sau sindrom metabolic

- apnee obstructivă în somn
- boli inflamatorii cronice (artrită reumatoidă, psoriazis)
- boli renale cronice ușoare/moderate
- boli psihiatrice severe
- fumat
- scor de calciu coronarian (CAC) > 0

Observații!

- Diagrama **SCORE2** estimează riscul cardiovascular (fatal și non-fatal) în țările europene cu **risc foarte crescut** (unde este inclusă și România), pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între **40 și 69 de ani**, în funcție de **sexul subiectului, statutul de fumător, TA sistolică și non-HDLc**. La subiecții **< 50 de ani**, riscul este scăzut pentru SCORE2 $< 2,5\%$, moderat pentru SCORE2 între 2,5 și 7,5% și crescut pentru un SCORE2 $\geq 7,5\%$. La subiecții între **50 și 70 de ani**, riscul este scăzut pentru SCORE2 $< 5\%$, moderat pentru SCORE2 între 5 și 10% și crescut pentru un SCORE2 $\geq 10\%$.
- Diagrama **SCORE2-OP** estimează riscul cardiovascular (fatal și non-fatal) în țările europene cu **risc foarte crescut** (unde este inclusă și România), pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între **70 și 89 de ani**, în funcție de **sexul subiectului, statutul de fumător, TA sistolică și non-HDLc**. Riscul este scăzut pentru SCORE2-OP $< 7,5\%$, moderat pentru SCORE2-OP între 7,5 și 15% și crescut pentru un SCORE2-OP $\geq 15\%$.

C. Investigații IMAGISTICE evaluarea riscului CV

a) Scorul de calciu coronarian (CAC)

- Este cel mai puternic instrument de reclasificare a riscului de eveniment cardiovascular major (IMA, AVC) la **pacienții asimptomatici**, dar care prezintă factori de risc moderați cum ar fi: **diabet, HTA, fumatul, colesterolul crescut sau istoricul familial de BCV precoce**.
- Determinarea sa presupune o investigație imagistică neinvazivă care utilizează tomografia computerizată (CT) pentru a măsura depozitele de calciu prezente în arterele coronare
- Rezultatul investigației este exprimat printr-o valoare numerică, cunoscută sub numele de **Scor Agatston**, ce corelează cantitatea de calciu detectată la nivelul arterelor coronare cu riscul de a dezvolta un eveniment coronarian în următorii 10 ani, după cum urmează:

- **Scor 0:** absența completă a calciului în artere, risc foarte scăzut (poate evita terapia)
- **Scor 1-99:** cantitate minimă de calciu, risc scăzut spre moderat
- **Scor 100-399:** cantitate moderată de calciu, risc cardiovascular moderat spre crescut, care recomandă o evaluare medicală suplimentară și, posibil, inițierea unui tratament medicamentos (ex: statine)
- **Scor ≥ 400 :** cantitate mare de calciu, risc foarte crescut, care recomandă investigații suplimentare (ex: Angio-CT coronarian cu scor de calciu) și o terapie mai agresivă

b) Ecografia carotidiană

- Este utilă când CAC nu este disponibil. Detectarea plăcilor carotidiene indică un risc crescut cu intensificarea tratamentului.

V. ȚINTELE ȘI MIJOACE TERAPEUTICE ÎN HIPERLIPIDEMII

1. LDL colesterolul

- Este ținta terapeutică principală în majoritatea strategiilor de management al tuturor dislipidemiilor.
- Valoarea țintă depinde de **categoria de risc cardiovascular, estimat prin SCORE2 și SCORE2-OP** (Tab 5) și de factorii care modifică riscul („risk-enhancing”).
- **Recomandări** - cu cât riscul cardiovascular este mai mare și expunerea la LDLc mai lungă, cu atât tratamentul trebuie inițiat mai devreme și trebuie să fie mai intens.
 - Risc cardiovascular foarte crescut**
 - LDLc țintă < 55 mg/dL sau **reducerea cu ≥ 50% atunci** când nivelul țintă nu poate fi atins
 - Risc cardiovascular crescut**
 - LDLc țintă < 70 mg/dL sau **reducerea cu ≥ 50% atunci** când nivelul țintă nu poate fi atins
 - Risc cardiovascular moderat**
 - LDLc țintă < 100 mg/dL
 - Risc cardiovascular scăzut**
 - LDLc țintă < 116 mg/dL

2. Non-HDLc

- Este o țintă terapeutică secundară, în special când TG > 200 mg/dL sau în dislipidemiile mixte.:
- **Recomandări:**
 - Risc cardiovascular foarte crescut**
 - Non-HDLc < 85 mg/dL
 - Risc cardiovascular crescut**
 - Non-HDLc < 100 mg/dL
 - Risc cardiovascular moderat**
 - Non-HDLc < 130 mg/dL

3. Trigliceride

- Ținta terapeutică este TG este < 150 mg/dL.

4. Apo B

- Este o țintă terapeutică secundară (dacă este disponibilă), în special în dislipidemiile asociate cu hiperTG, obezitate, diabet sau în prezența discrepanței LDLc/non-HDLc:

• Recomandări

- Risc cardiovascular foarte crescut**
 - Apo B < 65 mg/dL
- Risc cardiovascular crescut**
 - Apo B < 80 mg/dL
- Risc cardiovascular moderat:**
 - ApoB < 100 mg/dL

Observații!

Mijloace terapeutice în dislipidemii cuprind:

• **Optimizarea stilului de viață**

Este considerată o intervenție de primă linie, necesară în toate categoriile de risc:

- reducerea aportului de grăsimi saturate și a grăsimilor trans
- dietă mediteraneană / bogată în fibre
- activitate fizică regulată
- reducerea greutății corporale
- reducerea consumului de alcool (esențial în hipertrigliceridemie)
- renunțare la fumat

• **Medicația hipolipemiantă**

• **Statinele**

- constituie terapia de bază și prima alegere în toate categoriile de risc cardiovascular crescut
- reduc LDLc cu 30–50% (risc cardiovascular moderat) sau >50% (risc cardiovascular crescut și foarte crescut)

• **Ezetimibul**

- inhibă absorbția intestinală a colesterolului
- se adaugă statinei când LDLc rămâne peste țintă

• **Inhibitorii PCSK9** (anticorpi monoclonali: evolocumab, alirocumab)

- reduc LDL-C cu 50–60%
- indicați în risc foarte crescut sau când țintele nu sunt atinse cu statină și ezetimib

• **Inclisiran** (terapie de interferență ARN – siRNA)

- administrare semestrială
- eficiență similară cu inhibitorii PCSK9
- recomandat în risc foarte mare cu LDLc persistent crescut

• **Fibrați**

- utili în hiperTG severă (TG ≥ 500 mg/dL)
- scop principal prevenirea pancreatitei acute

• **Acizi grași polinesaturați omega-3**

- pot reduce nivelul de TG
- au un efect variabil asupra riscului cardiovascular

STUDIU DE CAZ 1

O pacientă în vârstă de 40 de ani se prezintă la medicul de familie cu analize de laborator de la ultima internare de zi în clinica de medicină internă pentru greață, vărsături și dureri abdominale intense localizate în epigastru și cu iradiere către spate. Menționăm că pacienta este cunoscută ca hipertensivă (TA = 140/85 mmHg), dar nu fumează și nu consumă alcool.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Lipaza serică: 360 U/L

ASAT: 28 UI/L

ALAT: 30 UI/L

BT: 1 mg/dL

Hemoleucograma

Nr.E: 4,2 milioane/ μ L

Hb: 14 g/dL

VEM = 90 fL

Hematocrit: 42%

Nr.Leucocite = 15 000/ μ L

Glicemie a jeun: 101 mg/dL

Lipidograma serică

Colesterol total: 180 mg/dL

LDLc: 100 mg/dL

HDLc: 55 mg/dL

Trigliceride: 2450 mg/dL

Creatinina serică: 1 mg/dL

Uree serică: 30 mg/dL

Proteina C reactivă: 90 mg/L

VSH: 100 mm/h

***1. Care este cea mai probabilă cauză a modificărilor profilului lipidic?**

- A. Hipercolesterolemia familială
- B. Hipertrigliceridemia familială
- C. Hipercolesterolemia poligenică
- D. Deficitul familial de apo-B100
- E. Hiperlipemia familială combinată

***2. Care este severitatea modificărilor profilului lipidic în cazul dat?**

- A. Hipertrigliceridemie moderată
- B. Hipertrigliceridemie severă
- C. Hipertrigliceridemie de graniță
- D. Hipercolesterolemie moderată
- E. Hipercolesterolemie severă

***3. Ce modificare a claselor de lipoproteine este prezentă la această pacientă?**

- A. VLDL scăzut
- B. LDL scăzut
- C. HDL crescut
- D. IDL crescut
- E. VLDL crescut

***4. Care este complicația acută a modificărilor profilului lipidic identificat la această pacientă?**

- A. Leziunea renală acută
- B. Deshidratarea acută
- C. Anemia acută
- D. Pancreatita acută
- E. Hepatita acută

***5. Care este investigația de primă intenție pe care o solicitați în cazul dat:**

- A. CT cu substanță de contrast
- B. RMN
- C. Amilaza serică
- D. Ecografia abdominală
- E. Amilaza urinară

STUDIU DE CAZ 2

Un bărbat, în vârstă de 55 de ani, fumător activ (20 pachete-an), se prezintă pentru cefalee recent agravată. TA = 180/100 mmHg. Din istoricul familial se remarcă un frate decedat la vârsta de 58 ani prin infarct miocardic acut.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Lipidogramă serică:

Colesterol total: 315 mg/dL

HDLc: 30 mg/dL

Trigliceride: 120 mg/dL

Glicemia a jeun: 100 mg/dL

HbA1c: 5,5 %

Uree: 20 mg/dL

Creatinină: 0,8 mg/dL

RFGe: 105 ml/min/1,73 m²

Întrebarea 1

Care este valoarea LDLc seric la acest pacient și cum interpretați această valoare din perspectiva riscului coronarian?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este cel mai probabil diagnostic în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 3

În ce categorie de risc cardiovascular se încadrează pacientul?

.....

.....

Întrebarea 4

Ce investigație imagistică ar fi recomandată pentru evaluarea riscului cardiovascular la acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 5

Ce rol are determinarea Lp(a) în evaluarea riscului cardiovascular al acestui pacient?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTIINȚELE!

***1. Care din următoarele este cauză de hipercolesterolemie?**

- A. Deficitul de Lp(a)
- B. Hipotiroidismul
- C. Diabetul zaharat necontrolat
- D. Alcoolismul cronic
- E. Terapia cu estrogeni

2. Care din următoarele este cauză de hipertrigliceridemie?

- A. Creșterea Lp(a)
- B. Hipotiroidismul
- C. Diabetul zaharat necontrolat
- D. Alcoolismul cronic
- E. Terapia cu estrogeni

3. Care din următoarele valori prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea bolii coronariene?

- A. Colesterol total = 180 mg/dL
- B. LDLc = 195 mg/dL
- C. HDLc = 25 mg/dL
- D. Trigliceride = 80 mg/dL
- E. Lp(a) = 10 mg/dL

4. Care din următoarele reprezintă țintă terapeutică în hiperlipidemii la subiecții cu risc cardiovascular foarte crescut?

- A. LDLc < 55 mg/dL
- B. LDLc < 100 mg/dL
- C. Non-HDLc < 130 mg/dL
- D. Apo-B < 65 mg/dL
- E. TG < 200 mg/dL

5. Este adevărat că non-HDL colesterolul:

- A. Este principalul indicator al numărului de particule aterogene din plasmă
- B. Se calculează după formula: CT – HDLc (mg/dL)
- C. Are valori cu 30 mg/dL mai mari decât valorile LDLc
- D. Se utilizează ca țintă terapeutică secundară în dislipidemiile cu TG crescute
- E. Valorile crescute se asociază cu risc mare de pancreatită acută

6. Care dintre următoarele sunt adevărate despre ApoB?

- A. Este o apolipoproteină majoră din structura lipoproteinelor aterogene (LDL, VLDL, IDL)

- B. Este echivalentă și de multe ori superioară, LDLc și non-HDLc în predicția riscului cardiovascular
- C. Este apoproteina majoră din HDLc și oferă o estimare a concentrației serice de HDLc
- D. Nivelul seric scăzut < 150 mg/dL corespunde unui nivel scăzut de HDLc
- E. Nivelul crescut reduce riscul cardiovascular

***7. Determinarea Lp(a) este recomandată:**

- A. În fiecare an la toți adulții
- B. O dată în viață la toți adulții
- C. Doar la pacienții cu diabet zaharat
- D. Doar la pacienții cu obezitate
- E. Numai după vârsta de 65 ani

***8. Care din următoarele este criteriu de risc cardiovascular foarte crescut?**

- A. LDLc $\geq$ 190 mg/dL
- B. Trigliceride = 120 mg/dL
- C. Lp (a) = 20 mg/dL
- D. Apo B < 100 mg/dL
- E. HDLc crescut la ambele sexe

***9. Hipertrigliceridemia severă (TG $\geq$ 500 mg/dL) este importantă prin:**

- A. Riscul crescut de infarct miocardic, în absența altor factori
- B. Riscul crescut de pancreatită acută
- C. Scăderea masivă a HDLc
- D. Efect antiinflamator
- E. Absența necesității tratamentului

10. SCORE2 / SCORE2-OP NU se utilizează la:

- A. Adulții fără boală cardiovasculară
- B. Vârstnicii fără diabet zaharat
- C. Pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică
- D. Pacienții cu hipercolesterolemie familială
- E. Pacienții cu boală renală cronică severă

12. EXPLORAREA ÎN OBEZITATE

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să fie capabili să:

1. Cunoască definițiile obezității;
2. Enumere principalii factori de risc implicați în apariția obezității;
3. Enumere comorbiditățile/complicațiile asociate obezității;
4. Cunoască explorările paraclinice utilizate în diagnosticul obezității și a complicațiilor acestora;
5. Utilizeze metodele de calcul on-line ale indicilor antropometrici utilizați pentru diagnosticul obezității;
6. Cunoască criteriile pentru diagnosticul sindromului metabolic.

I. OBEZITATEA – Prezentarea generală a bolii

A. Definiția OBEZITĂȚII

- **Definiția TRADIȚIONALĂ** – obezitatea reprezintă acumularea excesivă de țesut adipos responsabilă de un **indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m²** conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Această definiție clasică actuală este criticată deoarece NU surprinde distribuția grăsimii corporale și nici *impactul* său asupra sănătății (nu o recunoaște drept boală cronică).

- **Definiții NOI:**

1. **Propunerea Asociației Europene pentru Studiul Obezității (2025)** - obezitatea este o **boală cronică** caracterizată prin

- **IMC ≥ 30 kg/m² sau**
- **IMC ≥ 25 kg/m² asociat cu un raport talie/înălțime (WHtR, Waist-to-Height Ratio) $\geq 0,5$, la care se adaugă prezența unor complicații medicale, funcționale sau psihologice generate de excesul ponderal (DZ tip 2, HTA, SASO, MAFLD, artrită, etc.).** Această abordare aduce o perspectivă mai complexă în definiția obezității și recunoaște faptul că obezitatea nu înseamnă doar exces de greutate, ci este o boală multifactorială, cu consecințe sistemice majore.

2. **Propunerea Comisiei de Diabet și Endocrinologie Lancet (2025)** - propune diferențierea între:

- **obezitate preclinică** – exces adipos fără disfuncție de organ, dar cu risc de progresie;
- **obezitate clinică** – exces adipos cu **afectare metabolică/ funcțională de organ**.

În acest model, **IMC** rămâne un instrument de screening, dar diagnosticul se bazează pe o evaluare mai cuprinzătoare, care include:

- **indici antropometrici standardizați:** circumferința taliei (*Waist Circumference*), raportul talie/șold (*Waist-to-Hip Ratio*, WHR) și raportul talie/înălțime (*Waist-to-Height Ratio*, WHtR)
- metode imagistice sau de evaluare a compoziției corporale (ex. DEXA, RMN).

B. FACTORII DE RISC

Obezitatea are o etiopatogeneza **multifactorială**, rezultată din interacțiunea predispoziției genetice cu factori de mediu, comportamentali și fiziologici.

- **Factori genetici** - predispoziția ereditară este demonstrată prin studii familiale și pe gemeni, riscul de obezitate fiind mult mai mare la persoanele cu părinți sau frați obezi (până la 80–90% în cazul gemenilor monoziگوٹی).
- **Factori demografici și fiziologici** - riscul de obezitate crește odată cu vârsta; anumite etape fiziologice precum pubertatea, sarcina, menopauza sau andropauza favorizează acumularea de țesut adipos.
- **Factori socio-economici și culturali** - obezitatea apare mai frecvent la persoanele cu statut socio-economic și nivel educațional scăzut, precum și la anumite profesii unde există acces constant la alimente hipercalorice.
- **Factori comportamentali și psihologici** - sedentarismul, tulburările de alimentație (ex. bulimie), preferința pentru alimente bogate în grăsimi și glucide sau mesele hipercalorice contribuie la creșterea ponderală. Factori precum stresul sau depresia agravează riscul, iar renunțarea la fumat poate fi urmată de o creștere ponderală moderată.
- **Factori medicamentoși** - unele tratamente farmacologice favorizează obezitatea, în special la indivizii cu predispoziție genetică.

Printre acestea se numără antipsihoticele, antidepressivele, antiepilepticele, beta-blocantele, corticoizii, insulina și derivații de sulfoniluree.

C. Complicațiile OBEZITĂȚII

Obezitatea este un factor de risc major pentru multiple boli cronice – **comorbidități/complicații**, afectând aproape toate aparatele și sistemele ce contribuie la reducerea speranței de viață.

1. Complicații METABOLICE

Obezitatea abdominală, prin **secreția excesivă de acizi grași liberi și adipokine proinflamatorii**, favorizează apariția **insulinorezistenței** și a tulburărilor metabolice complexe.

- **Diabetul zaharat tip 2** - asocierea dintre obezitate și DZ tip 2 este strânsă, peste 80% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 având exces ponderal.
- **Dislipidemia aterogenă** - se caracterizează prin **hipertrigliceridemie**, scăderea HDL-colesterolului și apariția particulelor LDL mici și dense, cu risc aterogen crescut.
- **Sindromul metabolic** - reprezintă asocierea obezității abdominale cu insulinorezistență, dislipidemie și hipertensiune arterială.
- **Hiperuricemia** - este frecventă în obezitate și contribuie la risc cardiovascular și artropatii gutoase.

2. Complicații CARDIOVASCULARE

Obezitatea determină modificări hemodinamice și metabolice care accelerează ateroscleroza și cresc mortalitatea cardiovasculară.

- **Hipertensiunea arterială** - apare prin activarea sistemului nervos simpatic, retenția de sodiu și stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron
- **Ateroscleroza** - se dezvoltă progresiv, cu manifestări coronariene (angină, infarct) și cerebrovasculare (accidente ischemice)
- **Aritmiile și moartea subită** - sunt favorizate de tahicardia persistentă și de tulburările respiratorii asociate
- **Insuficiența cardiacă** - rezultă din combinația de hipertensiune, cardiopatie ischemică și insuficiență respiratorie
- **Tulburările circulației venoase** - boala varicoasă, insuficiența venoasă cronică, tromboza venoasă profundă sunt mult mai frecvente în obezitate

3. Complicații GASTRO-INTESTINALE

Excesul ponderal afectează tractul digestiv și hepatobiliar, favorizând boli cronice și complicații acute.

- **Ficatul gras non-alcoolic** - prezența steatozei hepatice asociată disfuncției metabolice (MASLD, Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) reprezintă manifestarea hepatică a sindromului metabolic, cu risc de progresie către steatohepatita asociată disfuncției metabolice (MASH, Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis, MASH) și ciroză
- **Hernia hiatală** - apare mai frecvent din cauza presiunii abdominale crescute
- **Litiază biliară** - prezentă la 50–70% dintre obezi, prin suprasaturarea bilei în colesterol
- **Pancreatita acută** - poate fi precipitată de litiază biliară, hipertrigliceridemie, consumul de alcool
- **Pancreasul gras** - steatoza pancreatică pe fond de obezitate crește susceptibilitatea la lezarea acută/cronică indusă de alcool

4. Complicații RESPIRATORII

Obezitatea reduce complianța pulmonară și favorizează sindroame de hipoventilație.

- **Disfuncția ventilatorie** - apare mai ales sub formă restrictivă, evoluând spre insuficiență respiratorie
- **Sindromul Pickwick** - caracterizat prin obezitate extremă, hipoventilație cronică, hipoxemie și cord pulmonar secundar
- **Apneea în somn obstructivă** - episoadele repetate de apnee nocturnă se asociază cu somnolență, aritmii și risc crescut de moarte subită

5. Complicații OSTEO-ARTICULARE

Greutatea excesivă suprasolicită articulațiile, determinând degenerarea progresivă a acestora:

- **Artroza membrelor inferioare** - gonartroza și coxartroza sunt frecvente prin suprasolicitare mecanică
- **Afectarea coloanei vertebrale** - se manifestă prin spondiloză lombară și dureri cronice

6. Complicații ONCOLOGICE

Obezitatea este un factor oncogen recunoscut, asociindu-se cu risc crescut pentru mai multe tipuri de cancer.

- **Cancere hormono-dependente** - endometrial, mamar, prostatic
- **Cancere digestive** - colorectal, esofagian, hepatic

7. Complicații GENITO-URINARE

Obezitatea perturbă funcția reproductivă și favorizează incontinența urinară.

- La femei - apar cicluri anovulatorii, infertilitate și sindromul ovarului polichistic sunt frecvent întâlnite
- La bărbați - obezitatea favorizează disfuncția erectilă prin mecanisme hormonale/vasculare

8. Complicații CUTANATE

Excesul ponderal modifică structura și funcția pielii, favorizând infecții și leziuni cronice

- **Infecții bacteriene și fungice** - apar frecvent în pliurile cutanate (intertrigo)
- **Acanthosis nigricans** - manifestare cutanată a insulinoresistenței, cu hiperpigmentare și rugozitate în pliuri

9. Complicații PSIHICE

Obezitatea are un impact psihosocial major, care agravează starea de sănătate globală. Complicațiile psihice implică deseori: **depresie, anxietate și tulburările de comportament alimentar** (bulimie, hiperfagie necontrolată/„binge eating” disorder).

II. EXPLORAREA OBEZITĂȚII

Diagnosticul și clasificarea **tipului de obezitate** se bazează pe criterii antropometrice și criterii clinice.

a) Criterii ANTROPOMETRICE

- **După valoarea IMC:**
 - *Supraponderalitate* – $IMC = 25-29,9 \text{ kg/m}^2$
 - *Obezitate* - $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- **După distribuția grăsimii corporale:**
 - **Obezitate abdominală (viscerală, de tip android)** – asociată cu un **risc crescut metabolic** (insulinoresistență, dislipidemie) și **cardiovascular** (HTA, ATS)
 - **Obezitate femural-subcutanată (de tip ginoid)** – asociată cu un risc metabolic mai redus, mai frecventă la femei, dar care contribuie la suprasolicitarea mecanică a articulațiilor

b) Criterii CLINICE

- **După prezența complicațiilor:**
 - *Obezitate necomplicată*: fără comorbidități evidente
 - *Obezitate complicată*; asociată cu diabet, hipertensiune, dislipidemie, afecțiuni osteoarticulare sau psihologice

A. INDICII ANTROPOMETRICI STANDARDIZAȚI

Indicii antropometrici standardizați reprezintă măsurători derivate din dimensiunile corpului (greutate, înălțime, circumferințe) utilizate în mod

curent pentru diagnosticul obezității și evaluarea riscului cardiometabolic.

1. Indicele de masă corporală (IMC)

- Se calculează ca **raport între greutate (kg) și înălțime² (m²)**.
- Este utilizat pentru screening-ul general al obezității și clasifică excesul ponderal în:
 - supraponderalitate: $25-29,9 \text{ kg/m}^2$
 - obezitate grad I (ușoară): $30-34,9 \text{ kg/m}^2$
 - obezitate grad II (moderată): $35-39,9 \text{ kg/m}^2$
 - obezitate grad III (severă): $\geq 40 \text{ kg/m}^2$
- Are o valoare clinică limitată legată de faptul că nu distinge masa grasă de masa musculară.

2. Circumferința TALIEI (abdominală)

- Se măsoară la nivelul ombilicului. Evaluează prezența obezității abdominale, asociată cu un risc cardiometabolic crescut.
- **Valori normale în Europa :**
 - **la bărbați:** $< 94 \text{ cm}$
 - **la femei:** $< 80 \text{ cm}$
- **Patologic** – risc crescut:
 - **la bărbați:** $\geq 102 \text{ cm}$
 - **la femei:** $\geq 88 \text{ cm}$

3. Raportul talie/înălțime (WHtR, Waist-to-Height Ratio)

- Se calculează împărțind circumferința taliei la înălțime.

Este considerat un marker mai sensibil decât IMC deoarece ia în considerare obezitatea centrală (abdominală).

- **Valoare normală** < 0,5
- **Patologic:** o valoare $\geq 0,5$ este asociată cu risc metabolic crescut.

4. Raportul talie/șold (WHR, Waist-to-Hip Ratio)

- Se calculează împărțind circumferința taliei la **circumferința șoldului** (măsurată în jurul celei mai proeminente părți a feselor).
- Indică distribuția centrală a grăsimii corporale, asociată cu un risc cardiometabolic crescut, dacă:
 - la bărbați: > 0,9
 - la femei: > 0,8

Ajustarea la talie este importantă deoarece persoanele cu IMC normal, dar cu o talie mare (grăsimie viscerală) au un risc la fel de mare ca cei cu obezitate.

Actual există site-uri ce permit calcularea on-line a acestor parametri, ex.:

<https://www.mdapp.co/waist-to-height-ratio-whtr-calculator-433/>

<https://www.omnicalculator.com/health/waist-hip-ratio>

<http://touchcalc.com/calculators/wwi>

B. METODE AVANSATE DE EXPLORARE A OBEZITĂȚII

Metodele avansate cuprind investigații paraclinice care permit măsurarea precisă a compoziției corporale și a distribuției grăsimii corporale. Acestea diferențiază **grăsimia viscerală (cu risc cardiometabolic crescut)** de cea **subcutanată (cu risc cardiometabolic scăzut)**.

1. Bioimpedanța electrică (BIA)

- Se bazează pe măsurarea rezistenței (impedanței) țesuturilor la trecerea unui curent electric slab, de intensitate foarte mică și frecvență specifică; țesuturile hidratate (mușchi,

apă extracelulară) conduc curentul electric mai ușor, în timp ce țesutul adipos, slab hidratat, oferă rezistență crescută.

3. Absorbțimetria duală cu raze X (DEXA / DXA, Dual-Energy X-ray Absorptiometry)

- Utilizează două fascicule de raze X cu energii diferite pentru a diferenția între masa osoasă, masa slabă (musculatură, apă) și masa grasă; atunci când fasciculul trece prin corp, atenuarea este diferită în funcție de densitatea și compoziția țesuturilor.
- Estimează precis procentului de grăsime corporală totală și a distribuției sale regionale (viscerală vs. subcutanată).

3. Tomografia computerizată (CT)

- Utilizează raze X și algoritmi computerizați pentru a genera imagini transversale ale corpului.
- Permite diferențierea țesutului adipos de alte structuri pe baza densității acestuia.
- Măsoară exact grăsimea viscerală, comparativ cu cea subcutanată.
- Este utilă în evaluarea distribuției adipozității în diferite regiuni (abdominal, toracic, hepatic).
- Estimează procentul de grăsime corporală, masa musculară, apa totală, masa osoasă.

4. Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

- Utilizează câmpuri magnetice puternice și unde radio pentru a obține imagini de înaltă rezoluție ale țesuturilor; semnalele provenite de la atomii de hidrogen din țesuturi diferă în funcție de compoziția lor (apă vs. grăsime).
- Evaluează non-invaziv și extrem de precis distribuția grăsimii (viscerală, subcutanată, intramusculară, hepatică).
- Poate detecta **steatoza hepatică** și gradul de infiltrație grasă a organelor.

III. EXPLORĂRI PARACLINICE PENTRU EVALUAREA COMPLETĂ A OBEZITĂȚII ȘI A COMPLICAȚIILOR ACESTEIA

Explorările paraclinice în obezitate sunt esențiale pentru o evaluare completă, deoarece permit: diagnosticarea sindromului metabolic (Tab. 1), cuantificarea inflamației și a insulinorezistenței, identificarea cauzelor endocrine secundare, măsurarea distribuției viscerale a țesutului adipos prin metode imagistice uzuale.

1. Profilul GLICEMIC

- **Glicemie à jeun:**
 - Investigație de bază pentru depistarea tulburărilor de glicoreglare
 - Glicemia à jeun ≥ 126 mg/dL la două determinări confirmă diabetul zaharat
- **Hemoglobina glicată (HbA1c)**
 - Reflectă controlul glicemic pe ultimele 2–3 luni
 - HbA1c $\geq 6,5\%$ susține diagnosticul de diabet
- **Testul de toleranță la glucoză (TTGO)**
 - Evidențiază:
 - alterarea glicemiei à jeun (glicemie între 110 și 125 mg/dL)
 - scăderea toleranței la glucoză (glicemie între 140–199 mg/dL la 2 ore)
 - diabet zaharat (glicemia la 2 ore ≥ 200 mg/dL)

- Detectează precoce diabetul zaharat tip 2, cea mai frecventă complicație metabolică a obezității.

2. Markeri de INSULINOREZISTENȚĂ

- **Indicele HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment)** - se calculează cu ajutorul formulei:

$$[\text{glicemie (mg/dL)} \times \text{insulină (}\mu\text{U/mL)}] / 405$$

- Valorile > 2 ale HOMA-IR sugerează prezența **insulinorezistenței**
- Permite evaluarea riscului de progresie spre diabet și monitorizarea răspunsului la tratament.

3. Profilul LIPIDIC SERIC

- **CT, LDLc, HDLc, TG**
 - Evidențiază la pacienții obezi dislipidemia mixtă secundară aterogenă, definită prin creșterea trigliceridelor, scăderea HDLc și creșterea LDLc (creșterea numărului de particule LDL mici și dense cu risc aterogen)
 - Identifică dislipidemia din cadrul sindromului metabolic, esențială pentru estimarea riscului cardiovascular.

Tabel 1. Criterii de DIAGNOSTIC pentru sindromul metabolic.

Criteriu	NCEP (2001) (National Cholesterol Education Program)	IDF (2005) (International Diabetes Federation)	Definiția armonizată (2009) – cu praguri adaptate etnic
Circumferința taliei	Bărbați ≥ 102 cm Femei ≥ 88 cm	Bărbați ≥ 94 cm Femei ≥ 80 cm (Europa)	Bărbați ≥ 94 cm Femei ≥ 80 cm (Europa);
Trigliceride	≥ 150 mg/dL (sau tratament)	≥ 150 mg/dL (sau tratament)	≥ 150 mg/dL (sau tratament)
HDL-colesterol	Bărbați < 40 mg/dL Femei < 50 mg/dL (sau tratament)	Bărbați < 40 mg/dL Femei < 50 mg/dL (sau tratament)	Bărbați < 40 mg/dL Femei < 50 mg/dL (sau tratament)
Tensiune arterială	$\geq 130/85$ mmHg (sau tratament)	$\geq 130/85$ mmHg (sau tratament)	$\geq 130/85$ mmHg (sau tratament)
Glicemie à jeun	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL (sau DZ tip 2 cunoscut / tratament)
Condiție pentru diagnostic	≥ 3 criterii din 5	Obezitatea abdominală criteriu obligatoriu + ≥ 2 criterii	≥ 3 criterii din 5

4. Explorarea HEPATICĂ

Evaluează existența steatozei asociată sindromului metabolic (MASLD).

- **Enzimele hepatice:** ASAT, ALAT și GGT sunt frecvent crescute la pacienții obezi și se corelează cu gradul *steatozei hepatice*.
- **Ecografia hepatică:** metoda imagistică de *primă intenție* pentru detectarea MASLD și MASH.

5. Markerii INFLAMATORI

Obezitatea este o boală cronică asociată cu inflamație de grad redus care contribuie la patogeneza complicațiilor cardiovasculare.

- **Proteina C reactivă (CRP) de înaltă sensibilitate (hs-CRP):** marker al inflamației cronice de grad redus asociate obezității.
- **Fibrinogenul seric:** marker inflamator și procoagulant, adesea crescut la persoane cu obezitate.

6. Explorări HORMONALE (în funcție de contextul clinic)

Clarifică dezechilibrele endocrine care pot agrava obezitatea sau complicațiile sale.

- **TSH:** obezitatea se poate asocia cu hipotiroidism, care contribuie la creșterea ponderală.
- **Cortizol seric/urinar:** pentru excluderea sindromului Cushing în cazuri selectate.
- **Hormoni sexuali:**
 - La femei: LH, FSH, testosteron liber – utile pentru diagnosticarea sindromului ovarului polichistic
 - La bărbați: testosteron total și liber – obezitatea viscerală se asociază cu hipogonadism secundar.

7. Investigații IMAGISTICE

- **Ecografia abdominală:** simplă, accesibilă, estimează grosimea stratului adipos abdominal și detectează steatoza hepatică.
- **Tomografia computerizată (CT):** cuantifică cu precizie grăsimea viscerală, dar presupune expunere la radiații.

- **Rezonanța magnetică nucleară (RMN):** cea mai precisă metodă pentru evaluarea grăsimii viscerale și a infiltrației grase hepatice, fără radiații, dar costisitoare.

Observație!

Terapia FARMACOLOGICĂ a obezității este indicată atunci când $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (sau $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ cu comorbidități), iar modificările corecte ale stilului de viață, timp de cel puțin 3–6 luni, nu obțin o scădere ponderală $\geq 5\%$.

Principalele clase de medicamente utilizate în tratamentul obezității *în corelație cu mecanismele de acțiune* sunt prezentate în continuare:

- **Agoniști GLP-1** (glucagon-like peptide-1): Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid, Lixisenatidă care încetinesc golirea gastrică, induc sațietate și reduc ingestia calorică.
- **Agoniști duali GLP-1/GIP:** Tirzepatid care stimulează secreția de insulină, încetinește golirea gastrică, induce sațietate puternică și scădere ponderală semnificativă.
- **Orlistat:** inhibă lipaza gastrointestinală care scade absorbția grăsimilor.
- **Fentermină/Topiramă:** combinație cu efect sinergic care scade apetitul, crește sațietatea și determină o pierdere ponderală semnificativă.
- **Amilina și pramlintidă:** reglează golirea gastrică și reduc aportul alimentar.
- **Naltrexonă/Bupropionă:** modulează căile neuronale dopaminergice /noradrenergice și opioide și reduc ingestia alimentară.

Chirurgia BARIATRICĂ

- Reprezintă o opțiune pentru pacienții > 18 ani, cu $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ sau $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ asociat cu comorbidități majore legate de obezitate (DZ tip 2, HTA, dislipidemie, apnee în somn, MASLD, artroză), atunci când metodele conservatoare au eșuat.
- Are efecte durabile asupra greutateii și comorbidităților metabolice.
- Cele mai **comune** proceduri sunt:
 - **Gastric sleeve** (gastrectomia longitudinală) care reduce volumul gastric, secreția de grelină și scade senzația de foame.
 - **Bypass gastric / inel gastric** sunt metode alternative eficiente, dar cu risc mai mare de malabsorbție și deficite nutriționale.

STUDIU DE CAZ 1

Un bărbat de 52 de ani se prezintă pentru oboseală cronică, sforăit intens cu somn neodihnit, creștere ponderală progresivă de aproximativ 15 kg în ultimii 5 ani și dureri articulare. La examenul clinic are greutatea de 118 kg și înălțimea de 1,72 m, cu circumferința taliei de 122 cm și a șoldului de 108 cm, iar tensiunea arterială este 155/95 mmHg. Ecografia abdominală arată prezența steatozei hepatice.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Glicemie à jeun: 115 mg/dL

HbA1c: 6,1%

Profilul lipidic:

Colesterol total: 260 mg/dL

LDLc: 176 mg/dL

Trigliceride: 240 mg/dL

HDLc: 36 mg/dL

Teste hepatice:

ASAT: 24 U/L

ALAT: 34 U/L

Bilirubina totală: 0,8 mg/dL

GGT: 40 U/L

FAL: 26 U/L

***1. Care este IMC-ul pacientului?**

- A. 32,2 kg/m²
- B. 34,8 kg/m²
- C. 39,9 kg/m²
- D. 41,2 kg/m²
- E. 43,5 kg/m²

***2. Care este raportul talie/înălțime (WHtR) al pacientului?**

- A. 0,65
- B. 0,55
- C. 0,72
- D. 0,48
- E. 0,51

***3. Care este cel mai probabil diagnostic?**

- A. Supraponderalitate necomplicată
- B. Obezitate abdominală complicată cu sindrom metabolic
- C. Obezitate femural-subcutanată necomplicată
- D. Obezitate abdominală necomplicată
- E. Obezitate grad II (moderată) necomplicată

***4. Care din următoarele elemente clinice și paraclinice NU susține diagnosticul de sindrom metabolic la acest pacient?**

- A. Hiperglicemia
- B. Hipertrigliceridemia
- C. HDLc scăzut
- D. Hipertensiunea arterială
- E. Creșterea colesterolului total

***5. Care din următoarele reprezintă o complicație a obezității prezentă în cazul dat?**

- A. Steatoza hepatică, responsabilă de creșterea ușoară a transaminazelor
- B. Steatoza hepatică, responsabilă de creșterea ușoară a FAL și aGGT
- C. Un sindrom de colestază, responsabil de hipercolesterolemie secundară
- D. Dislipidemia mixtă secundară aterogenă
- E. Diabetul zaharat tip 2

STUDIU DE CAZ 2

O femeie de 45 de ani se prezintă pentru dureri articulare cronice, fatigabilitate și dispnee la efort. Are antecedente de două sarcini și hipertensiune arterială cunoscută. Examenul clinic arată o greutate de 98 kg, înălțime 1,60 m (IMC = 38,3 kg/m²), circumferința taliei 112 cm, tensiunea arterială 150/90 mmHg și frecvența cardiacă 92 b/min. Polisomnografia documentează o apnee obstructivă în somn moderată.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Glicemie à jeun: 156 mg/dL

HbA1c: 6,9%

Colesterol total: 230 mg/dL

LDLc: 152 mg/dL

HDLc: 39 mg/dL

Trigliceride: 195 mg/dL

Creatinină serică: 0,8 mg/dL

Uree serică: 30 mg/dL

Acid uric seric: 7,2 mg/dL

ASAT: 67 U/L

ALAT: 112 U/L

TSH seric: normal

T4, T3 seric: normal

Întrebarea 1

Care este diagnosticul bazat pe datele clinice și paraclinice prezentate?

.....

.....

Întrebarea 2

Care sunt comorbiditățile metabolice identificate la această pacientă?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este comorbiditatea cardiovasculară identificată la această pacientă ?

.....

.....

Întrebarea 4

Care a fost obiectivul determinării TSH și a hormonilor tiroidieni (T4, T3) în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 5

Care sunt investigațiile imagistice recomandate ținând cont de valorile transaminazelor obținute în cazul dat ?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE !

***1. Care este pragul IMC definit de OMS pentru diagnosticul de obezitate?**

- A. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$
- B. $\geq 27 \text{ kg/m}^2$
- C. $\geq 28 \text{ kg/m}^2$
- D. $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- E. $\geq 35 \text{ kg/m}^2$

***2. Despre măsurarea circumferinței taliei se poate afirma că:**

- A. Este singura măsurătoare care evaluează obezitatea viscerală
- B. Pragul stabilit de OMS pentru Europa, privind obezitatea abdominală la bărbat este $\geq 80 \text{ cm}$
- C. Conform definiției armonizate creșterea circumferinței taliei este criteriu obligatoriu pentru diagnosticul de sindrom metabolic
- D. Valorile sale nu sunt asociate cu riscul cardiometabolic
- E. Este unul din cele 5 criterii de diagnostic ale sindromului metabolic

***3. Care este pragul pentru WHtR (raport talie/înălțime) asociat cu risc metabolic semnificativ?**

- A. 0,3
- B. 0,4
- C. 0,5
- D. 0,6
- E. 0,7

4. Care din următorii reprezintă factori de risc importanți pentru obezitate?

- A. Predispoziția genetică
- B. Stresul psihic și depresia
- C. Nivel educațional crescut
- D. Sedentarismul
- E. Mesele hipocalorice

5. Care din următoarele afirmații referitoare la complicațiile gastrointestinale ale obezității sunt corecte?

- A. Hernia hiatală apare frecvent datorită scăderii presiunii abdominale
- B. Litiaza biliară presupune suprasaturarea bilei în colesterol
- C. Pancreatita acută este precipitată de litiaza biliară
- D. Pancreatita acută este precipitată de hipercolesterolemie
- E. Ficatul gras non-alcoolic reprezintă manifestarea hepatică a sindromului metabolic

6. Care din următoarele afirmații despre metodele avansate de evaluare a compoziției corporale sunt corecte?

- A. DEXA face diferența între masa osoasă, masa slabă și masa grasă
- B. CT măsoară compoziția corporală pe baza rezistenței electrice a țesuturilor la trecerea unui curent electric slab
- C. RMN poate evalua distribuția grăsimii viscerale și steatoza hepatică fără expunere la radiații
- D. Bioimpedanța electrică (BIA) folosește câmpuri magnetice puternice pentru a produce imagini ale țesuturilor
- E. CT este metoda non-invazivă fără radiații pentru evaluarea obezității viscerale

***7. Care din următorii parametri este util pentru evaluarea insulinorezistenței?**

- A. TTGO
- B. Indicele HOMA-IR
- C. Glicemia a jeun
- D. Proteina C reactivă înalt sensibilă
- E. Hemoglobina glicată (HBA1c)

8. Care din următoarele sunt complicații metabolice asociate obezității?

- A. Diabetul zaharat tip 2
- B. Dislipidemia mixtă
- C. Diabetul zaharat tip 1
- D. Hiperuricemia
- E. Ateroscleroza

9. Care din următorii este marker al inflamației cronice cu grad redus asociată obezității?

- A. Proteina C reactivă
- B. Fibrinogenul seric
- C. Procalcitonina
- D. VSH
- E. Leucocitoza

10. Explorările hormonale la pacientul obez sunt indicate pentru:

- A. Confirmarea diagnosticului de obezitate
- B. Identificarea dezechilibrelor endocrine care pot agrava obezitatea
- C. Excluderea unor cauze endocrine secundare
- D. Evaluarea complicațiilor metabolice cardiovasculare
- E. Stabilirea necesarului caloric zilnic

13. EXPLORAREA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Enumere cauzele hipo- și hiperproteinemiei;
2. Definească disproteinemia și enumere caracteristicile și cauzele principalelor tipuri de disproteinemii;
3. Definească hiperuricemia și să enumere consecințele acesteia în patologie.

I. PROTEINEMIA TOTALĂ

Starea de euproteinemie reprezintă rezultatul echilibrului dinamic între sinteza proteinelor plasmatice și utilizarea, eliminarea sau degradarea acestora.

• Valori normale:

- **Proteine plasmatice:** 6,3-8,4 g/dL dintre care:
 - Albuminele = 3,5-5,5 g/dL (50-60%)
 - Globulinele = 2,0-3,5 g/dL (40-50%)
 - Raportul albumine/globuline = 1,2-1,5.
- **Proteine urinare:**
 - în repaus < 150 mg/zi;
 - după exercițiu fizic intens < 250 mg/zi.

• Modificări patologice:

1. În ser:

a) Hiperproteinemie:

Relativă (pseudo-hiperproteinemie):

- hemoconcentrația din stările asociate cu deshidratare marcată: diaree severă, vărsături, diureză excesivă, sudorație;
- erori de determinare: evaporarea probei de ser în laborator (rar).

Absolută (reală):

- hiperimmunoglobulinemii în gamapatii policlonale/monoclonale și în bolile autoimune.

b) Hipoproteinemie:

Relativă (pseudo-hipoproteinemie):

- hemodiluția din hipervolemie: perfuzii masive, IC congestivă sau al 3-lea trimestru de sarcină;

Absolută (reală):

- pierderi de proteine: pe cale renală (sindrom nefrotic), pe cale digestivă (enteropatii cu pierdere de proteine), pe

cale cutanată (arsuri), paracenteze repetate;

- sinteză scăzută: deficit proteic sever, malnutriție, malabsorbție;
- boli hepatice cronice;
- catabolism crescut: infecții severe, tumori maligne.

2. În urină:

În urina normală, testele calitative standard (cu bandetele) sunt negative pentru albumină. Detectarea precoce a albuminuriei moderate poate fi sugestivă pentru o nefropatie.

Creșterea proteinuriei poate fi:

a) Fiziologică (funcțională, benignă):

- după exercițiu fizic intens, expunere la frig, proteinurie posturală (ortostatică), sarcină.

b) Patologică:

- **proteinurie extrarenală:** insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, diabet;
- **proteinurie renală** poate fi de cauze *glomerulare* (glomerulonefrite, nefrită asociată cu lupus eritematos sistemic, amiloidoză) sau de cauze *tubulare* (pielonefrită, nefropatii tubulo-interstițiale induse medicamentos);
- **eliminarea lanțurilor ușoare ale imunoglobulinelor**
 - orice afecțiune care implică un catabolism crescut (nefrotoxicitatea anumitor medicamente, sindrom nefrotic, LES) și care produce eliminarea crescută de lanțuri ușoare ale Ig în urină
 - *prezența lanțurilor ușoare monoclonale* în mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom.

II. ELECTROFOREZA PROTEINELOR

Electroforeza proteinelor plasmatice (ELFO) indică următoarele valori normale pentru diversele fracțiuni proteice (Fig. 1):

- **Albumine:** 50-60% (3,5-5,5 g/dL)
- **Globuline:** 40-50% (2,0-3,5 g/dL)
 - **Alfa 1-globuline:** 3-6% (0,2-0,4 g/dL)
 - **Alfa 2-globuline:** 7-10% (0,5-0,9 g/dL)
 - **Beta-globuline:** 11-14% (0,5-1,1 g/dL)
 - **Gama-globuline:** 15-23% (0,7-1,7 g/dL)

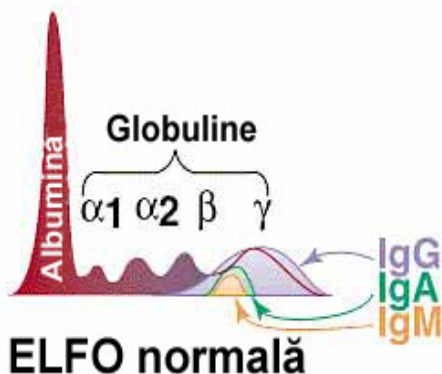


Figura 1. Electroforeza normală.

A. ALBUMINELE

Reprezintă fracțiunea proteică plasmatică majoră.

- **Modificări patologice:**
 - **Hiperalbuminemia** apare în:
 - **Scăderea volumului plasmatic**, de ex., condițiile asociate cu deshidratare va avea ca și consecință o creștere a concentrației tuturor proteinelor plasmatice, inclusiv a albuminei cu *pseudo-hiperalbuminemie*.
 - **Dietele hiperproteice** pot conduce, uneori, la hiperalbuminemie.
 - **Hipoalbuminemia** apare în:
 - **Infecția acută și cronică:** boli reumatice, majoritatea infecțiilor bacteriene, necroze tisulare (mai ales în tumori maligne), infecții virale însoțite de distrucții tisulare, arsuri termice, vasculite;
 - **Pierderi crescute:** pierderi renale (proteinurie glomerulară și tubulară), leziuni traumatiche, arsuri termice, fistule gastrointestinale și limfatice, enteropatii cu pierdere de proteine, evacuarea repetată a lichidului de ascită;

- **Catabolism crescut:** febră, tumori maligne, stări hipermetabolice de origine hormonală (tireotoxicoză, boala Cushing);
- **Scăderea sintezei hepatice (tardiv):** boli hepatice severe, tumori, malnutriție,;
- **Creșterea volumului plasmatic** determină *pseudo-hipoalbuminemie* asociată hipervolemiei din: sarcină, insuficiență cardiacă congestivă, administrare exogenă de estrogeni.

B. ALFA 1-GLOBULINELE

Fracțiunea α 1-globulinică conține, în principal, α 1-antitripsina și α 1-antichimotripsina.

- **Modificări patologice:**
 - **Valori crescute:** procesele inflamatorii **acute** și uneori, în cele cronice (ce urmează unei inflamații acute nevindecate).
 - **Valori scăzute:** deficitul ereditar de α 1-antitripsină.

C. ALFA 2-GLOBULINELE

Fracțiunea α 2-globulinică conține, în principal, α 2-macroglobulina, haptoglobina, ceruloplasmina și apolipoproteina B100 (din structura VLDL și LDL).

- **Modificări patologice:**
 - **Valori crescute:** procese inflamatorii **acute** (și uneori și în cele cronice), sindromul nefrotic (asociat cu hipoalbuminemia) și în hepatita cronică/ciroza **etanolică** (alcoolul inhibă beta-oxidarea AGL și induce creșterea sintezei de TG sub formă de VLDL).

D. BETA-GLOBULINELE

Fracțiunea β -globulinică conține transferina, hemo-pexina, componentele complementului.

- **Modificări patologice:**
 - **Valori crescute:** anemia feriprivă, colangita biliară primitivă.

E. GAMA-GLOBULINELE

Fracțiunea γ -globulinelor conține imuno-globulinele (IgG, IgM, IgA și IgE).

IgG este Ig serică dominantă, reprezentând aproximativ 70% din totalul imunoglobulinelor. Are un rol major în apărarea antibacteriană, fiind imunoglobulina răspunsului imun secundar. Este singura Ig care traversează placentă, având un rol important în apărarea antiinfecțioasă a nou-născutului. Există 4 subtipuri, notate IgG1-IgG4. Poate activa complementul pe cale clasică.

• **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* boli hepatice cronice (hepatită și ciroză), infecții cronice sau recurente, boli autoimune, mielom multiplu, limfoame, LLC.
- *Valori scăzute:* imunodeficiențe umorale primare și secundare (SIDA), sindrom nefrotic, sarcină (scădere diluțională), catabolism crescut (ex, în prezența factorului reumatoid – anticorp de tip IgM anti-IgG în artrita reumatoidă), terapia imuno-supresoare.

IgM este imunoglobulina răspunsului imun primar. Poate activa complementul pe cale clasică.

• **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* creșterea izolată la adult poate indica: infecție virală (hepatită virală) sau răspuns precoce la o infecție bacteriană sau parazitară, artrită reumatoidă (factorul reumatoid este IgM anti-IgG), colangită biliară primitivă (anticorpii antimitocondriali aparțin clasei IgM), boli autoimune și procese maligne

asociate cu producția crescută de IgM, ex. macroglobulinemia Waldenstrom. În exces, datorită greutatei moleculare crescute (pentamer) IgM poate determina creșterea vâscozității sângelui cu hipoperfuzie cerebrală/periferică.

IgA este imunoglobulina majoră din secreții. IgA secretor joacă un rol important în apărarea antiinfecțioasă a tractului respirator, genitourinar și gastrointestinal. IgA prezintă în colostru/laptele matern asigură apărarea nou-născutului împotriva infecțiilor gastrointestinale. Există 2 subtipuri, notate IgA1-IgA2. Poate activa complementul pe cale alternativă.

• **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* hepatita cronică și ciroza etanolică, infecții cronice ale tractului gastrointestinal și respirator, mielom multiplu, limfoame.
- *Valori scăzute:* deficiența izolată de IgA, sindrom nefrotic.

IgE este principala imunoglobulină implicată în stările alergice/atopice – **hipersensibilitatea de tip I** – și singura capabilă să adere la mastocite; este prezentă în mucoasa tractului respirator și gastrointestinal.

• **Modificări patologice:**

- *Valori crescute:* afecțiuni alergice pe teren atopic (astm bronșic extrinsec, rinită alergică, dermatita atopică), reacții anafilactice, parazitoze.

III. DISPROTEINEMIILE

Reprezintă **modificarea raportului dintre fracțiunile proteinelor plasmatică**, respectiv valori **anormale** ale fracțiunilor proteice cu valori **normale** sau **anormale** ale proteinemiei totale (în funcție de afecțiunea de bază).

A. DISPROTEINEMIA DIN INFLAMAȚIA ACUTĂ

Reacția de fază acută se caracterizează prin:

- scăderea concentrației plasmatică de albumine;
- **creșterea alfa-1 și alfa-2 globulinelor** („reactanții de fază acută”): proteina C reactivă, amiloidul seric, haptoglobina,

inhibitorii proteazelor (α 1-antitripsina, α 1-antichimotripsina, α 2-macroglobulina), ceruloplasmina (Fig. 2)

Din punct de vedere clinic, cele mai importante sunt: proteina C și fibrinogenul (beta-globulină), fiind considerați *markerii răspunsului de fază acută*.

- **Cauze:** infecții bacteriene (pneumonii, pielonefrite, TBC), arsuri, infarct miocardic acut, leziuni multiple (inclusiv fracturi multiple sau postoperator), puseele de acutizare ale bolilor cronice (artrita reumatoidă, boala Crohn), tumori maligne.

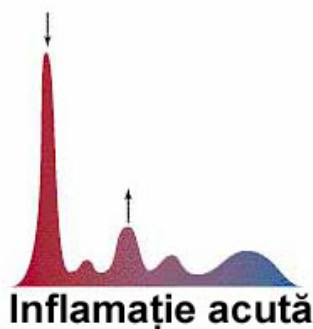


Figura 2. Electroforeza proteinelor plasmatice în inflamația acută.

B. DISPROTEINEMIA DIN INFLAMAȚIILE CRONICE

Se caracterizează prin (Fig. 3):

- scăderea concentrației plasmatice de albumine;
- creșterea α -1, α -2 și mai ales a γ -globulinelor.
- **Cauze:** infecții cronice, boli de collagen, tumori maligne, gamapatii monoclonale (mielom multiplu).

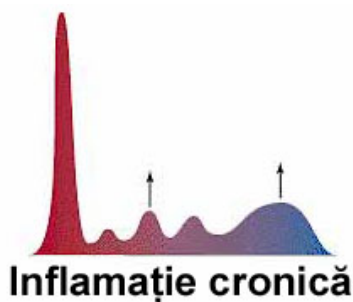


Figura 3. Electroforeza proteinelor plasmatice în inflamația cronică.

În *mielomul multiplu*, electroforeza proteinelor plasmatice are un aspect tipic de spike ascuțit în domeniul gamma (Fig. 4). Dacă se produc doar lanțuri ușoare ale Ig, acestea se vor excreta în urină (proteinuria Bence-Jones). Se asociază *hiperproteinemia*.

C. DISPROTEINEMIA DIN BOLILE HEPATICE CRONICE

Se caracterizează prin (Fig. 5):

- scăderea concentrației plasmatice de albumine;
- creșterea β și γ -globulinelor, mai ales a imunoglobulinelor IgG, IgM și IgA iar contopirea vârfurilor β și γ pe ELFO determină apariția „domului cirotic”.

- **Cauze:** hepatită cronică activă, ciroză. Se asociază **hipoproteinemie** în formele severe/cu evoluție îndelungată.

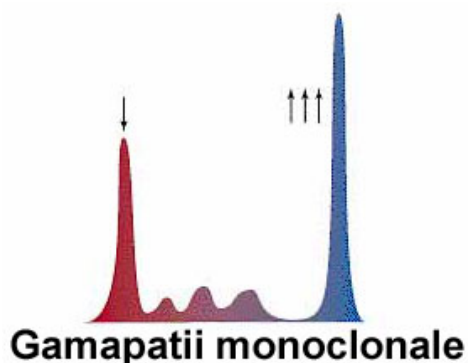


Figura 4. Electroforeza proteinelor plasmatice în gamapatiile monoclonale.

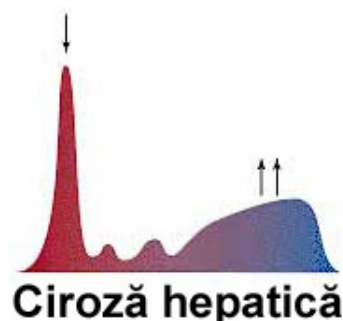


Figura 5. Electroforeza proteinelor plasmatice în ciroza hepatică.

D. DISPROTEINEMIA DIN SINDROMUL NEFROTIC

Se caracterizează prin (Fig. 6):

- scăderea concentrației plasmatice de albumine și γ -globuline;
- creșterea α -2 și β -globulinelor
- **Cauze:** proteinurie glomerulară cu creșterea compensatorie a sintezei de globuline. Se asociază **hipoproteinemie**.

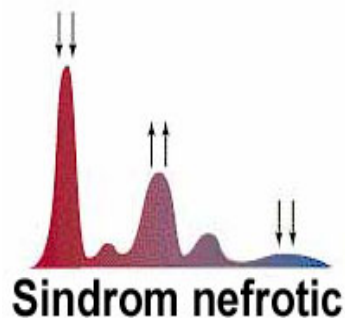


Figura 6. Electroforeza proteinelor plasmatice în sindromul nefrotic.

IV. ALTERĂRILE METABOLISMULUI PURINELOR

Acizii nucleici conțin baze de două tipuri, pirimidinice și purinice. Catabolismul purinelor (adenina și guanina) produce acid uric. La concentrații fiziologice ale ionului de hidrogen, acidul uric este ionizat în cea mai mare parte și este prezent în plasmă sub formă de urat sodic. Acidul uric și sărurile sale relativ insolubile și precipită în soluții apoase cum ar fi urina sau lichidul sinovial. Formarea cristalelor de urat este favorizată de pH tisular și temperatura scăzute (ex. articulațiile periferice). Nivelul acidului uric depinde de sinteza și degradarea purinelor, ingestia de purine și eliminarea renală (66%) și intestinală (33%) a uratului.

A. HIPERURICEMIA

- **Definiție:** creșterea nivelului seric al acidului uric.
- **Valori normale:**
 - la bărbați: 2-7 mg/dL
 - la femei: 2-5,7 mg/dL
- **Etiopatogeneza:** un nivel seric crescut este determinat de:
 - creșterea producției de acid uric (degradarea excesivă a purinelor endogene sau exogene) - **hiperuricemia metabolică**
 - scăderea excreției - **hiperuricemia renală**

B. GUTA

- **Definiție:** **artrită inflamatorie** indusă de hiperuricemie indiferent de cauză (metabolică sau renală), fiind de 5 ori mai frecventă la bărbați.
- **Cauze:**
 - **scăderea excreției acidului uric (90%)**
 - **creșterea producției de acid uric (10%)**
- **Forme CLINICE:**
 - Artrită inflamatorie **acută mono-articulară** – atacul de gută (urmat de o fază intercritică asimptomatică)
 - Guta **cronică** – persistența unei inflamații de intensitate joasă peste care se suprapun atacuri acute, cu posibila apariție de leziuni articulare.
 - Gută **cronică tofacee poliarticulară** – rară (apare la persoanele cu hiperuricemie persistentă), caracterizată prin durere

cronică, leziuni articulare structurale și limitarea activității, cu acutizări frecvente. În jurul articulațiilor, tendonului lui Ahile și în piele se formează depozite de urat de sodiu (tofi) care se pot ulcera.

- **Diagnosticul pozitiv** include:
 1. **Examenul obiectiv**
 2. **Determinarea nivelului seric al acidului uric** (dacă la o primă evaluare acesta nu este crescut trebuie verificat din nou la câteva săptămâni după atacul de gută deoarece nivelul seric poate să scadă imediat după un episod acut)
 3. **Examenul lichidului sinovial** (artrocenteza) cu evidențierea cristalelor de acid uric oferă diagnosticul de CERTITUDINE în artrita gutoasă
 4. **Examenul sumar de urină**
 5. **Ureea, creatinina serică și rata de filtrare glomerulară** – evaluarea prezenței posibile a afectării renale
 6. **Radiografia articulațiilor afectate care este IMPORTANTĂ în guta CRONICĂ**
- **Patogeneza ATACULUI DE GUTĂ:**
 - **Factori declanșatori**
 - **alimentația hiperproteică:** carnea roșie, viscere - ficat, rinichi)
 - **consumul de alcool** prin creșterea producției de acid lactic și competiție la nivelul transportorului renal
 - **deshidratarea** (ex., abuzul diureticelor tiazidice și de ansă) prin scăderea eliminării renale a acidului uric (↓ RFG + ↑ reabsorbția tubulară)
 - **aspirina** prin scăderea eliminării renale a acidului uric (↓ secreția tubulară) – efect descris la doze mici (utilizate în prevenția cardiovasculară)
 - **Manifestări CLINICE**
 - **crizele dureroase** debutează de regulă noaptea, după expunerea la un factor declanșator și au o durată de aproximativ 7 zile
 - **semne inflamatorii locale**, de regulă prezente la nivelul halucelui/articulației metatarso-falangiene cu: durere intensă, roșeață, tumefiere, creșterea

temperaturii locale cu limfangită și descuamarea ulterioară a tegumentului supraiacent.

- *semne inflamatorii sistemice:* leucocitoză, febră, creșterea VSH

C. NEFROLITIAZA URICĂ

• Caracteristici:

- formă clinică de litiază renală asociată cu hiperuricemie, hiperuricozurie și aport redus de lichide ce conduce în evoluție la nefropatie cronică
- urina concentrată (aport redus de lichide) și pH-ul scăzut (dieta bogate în proteine) determină precipitarea uratului la nivelul tubilor colectori
- dimensiunile calculilor variază de la aspect de grăunte de nisip la calculi coraliformi
- conținutul calculilor: urat monosodic ± oxalat de calciu, fosfat de calciu

D. NEFROPATIA URICĂ ACUTĂ

• Caracteristici:

- formă clinică de leziune tubulară acută asociată, de regulă, cu hiperuricemiile secundare din leucemii și limfoame

- obstrucția tubulară renală cu urați (agenți nefrotoxici endogeni) determină creșterea presiunii tubulare cu scăderea importantă a fluxului sanguin renal și a RFG.

Observație!

Medicația administrată pacienților cu gută *în corelație cu mecanismele de acțiune* este prezentată succint în continuare:

- **Medicamente antiinflamatoare care reduc durata crizei de gută și pot fi utilizate și profilactic, între atacurile de gută:**
 - AINS (NU aspirină!) ⇒ scad sinteza de prostaglandine
 - colchicina ⇒ inhibă migrarea neutrofilelor și fagocitoza
 - glucocorticoizii (administrați intra-articular) ⇒ scad activarea celulelor fagocitare
- **Medicamente care reduc nivelul acidului uric:**
 - inhibitorii de xantin-oxidază (allopurinol-Milurit, febuxostat-Adenuric) ⇒ previn formarea acidului uric
 - agenții uricozurici (probenecid-Benemid) ⇒ inhibă reabsorbția tubulară a uratului
 - medicația de tip urat-oxidază obținută prin recombinare genetică (rasburicază-Elitex) care determină metabolizarea acidului uric la alantoină (enzima nu există la om în mod natural).

STUDIU DE CAZ 1

Un pacient în vârstă de 56 de ani, sedentar, cu obezitate grd. II și hipertensiune arterială netratată corespunzător, se prezintă în urgență acuzând durere intensă la nivelul halucelui drept, cu imposibilitatea de a călca pe membrul inferior drept. Pacientul este febril (38,2°C) și prezintă semnele locale ale inflamației acute la nivelul halucelui drept. Afirmativ, pacientul a participat în urmă cu o zi la o nuntă unde a consumat carne roșie și alcool excesiv.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Lipaza serică: 80 U/L

ASAT: 24 U/L

ALAT: 28 U/L

BT: 1 mg/dL

GGT: 220 U/L

FAL: 20 U/L

Glicemie: 101 mg/dL

Cholesterol total: 180 mg/dL

LDLc: 90 mg/dL

HDLc: 55 mg/dL

Trigliceride: 225 mg/dL

Acid uric seric: 8,5 mg/dL

Proteina C reactivă: 80 mg/L

VSH = 59 mm/h

Leucograma:

Nr. Leucocite: 11 000/ μ L

NE: 78%

ELFO proteinelor serice:

Albumine: 40%

Alfa 1-globuline: 12%

Alfa 2-globuline: 16%

Beta-globuline: 12%

Gama-globuline: 20%

***1. Care dintre următoarele sunt prezente în cazul dat?**

- A. Inflamație cronică
- B. Dislipidemie mixtă secundară obezității
- C. Sindrom de hepatocitoliză
- D. Inflamație acută
- E. Sindrom de colestază

***2. Care este cea mai probabilă cauză a tabloului clinico-biologic la acest pacient?**

- A. Atacul de gută
- B. Guta cronică tofacee
- C. Nefrolitiaza urică
- D. Nefropatia urică acută
- E. Pancreatita acută

***3. Care este cel mai probabilă cauză a creșterii trigliceridelor și a GGT la acest pacient?**

- A. Tratamentul necorespunzător al HTA
- B. Consumul acut de carne roșie
- C. Consumul acut de alcool
- D. Alimentația excesivă
- E. Sedentarismul

***4. Care dintre afirmațiile referitoare la cazul dat sunt corecte?**

- A. Acidul uric seric se încadrează în limite normale
- B. Pentru existența unui proces inflamator cronic în contextul obezității pledează modificările ELFO
- C. Creșterea ușoară a lipazei apare în contextul susceptibilității pancreasului la leziunile induse de alcool pe fondul obezității
- D. Pentru existența sindromului de hepatocitoliză pledează valorile transaminazelor și ale bilirubinei totale
- E. Pentru existența sindromului de colestază pledează valorile GGT și ale FAL

5. Care dintre următorii factori sunt responsabili de declanșarea manifestărilor clinice în cazul dat?

- A. Consumul acut de alcool
- B. Afectarea pancreatică
- C. Consumul excesiv de carne roșie
- D. Etilismul cronic
- E. Hipertensiunea necontrolată

STUDIU DE CAZ 2

Un bărbat de 58 de ani, cu istoric de consum cronic de alcool de peste 20 de ani și hepatită B diagnosticată în urmă cu 10 ani, se prezintă cu astenie, edeme ale membrelor inferioare și ascită moderată. Examenul clinic relevă hepatomegalie și icter sclero-tegmentar.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

ASAT: 366 U/L
ALAT: 122 U/L
BT: 2,6 mg/dL
BD: 1,10 mg/dL
GGT: 820 U/L
FAL: 220 U/L

Proteinemie: 5,3 g/dL
Albumine serice: 2,8 g/dL
ELFO proteinelor serice:
Albumine: 35%
Alfa 1-globuline: 4%
Alfa 2-globuline: 10%
Beta-globuline: 20%
Gama-globuline: 31%

Întrebarea 1.

Ce tip de disproteinemie este prezentă la acest pacient?

.....

.....

Întrebarea 2.

Care sunt consecințe clinice ale acestei disproteinemii?

.....

.....

Întrebarea 3.

Care funcție hepatică alterată este responsabilă de apariția disproteinemiei?

.....

.....

Întrebarea 4.

Care este cea mai probabilă cauză a alterării funcției hepatice responsabilă de disproteinemie?

.....

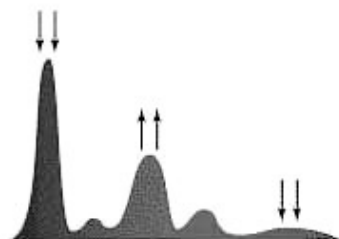
.....

Întrebarea 5.

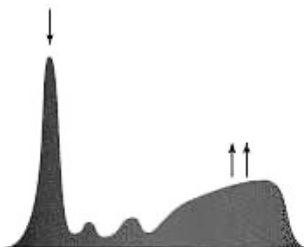
Care sunt markerii consumului de alcool prezenți la acest pacient?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE !***1. Următoarea electroforeză:****Este sugestivă pentru diagnosticul de:**

- A. Inflamație acută
- B. Inflamație cronică
- C. Sindrom nefrotic
- D. Ciroză hepatică
- E. Mielom multiplu

***2. Următoarea electroforeză:****Este sugestivă pentru diagnosticul de:**

- A. Inflamație acută
- B. Inflamație cronică
- C. Sindrom nefrotic
- D. Ciroză hepatică
- E. Mielom multiplu

3. Un pacient de 52 de ani este internat de urgență pentru hematemeză și melenă. Examenul obiectiv evidențiază ascită și ginecomastie. Diagnosticul a fost de ciroză hepatică.

Care dintre următoarele investigații ar putea aparține acestui bolnav?

- A. Proteine totale = 4,5 g/dL
- B. Beta-globuline = 19%
- C. Albumine = 65%
- D. Gama-globuline = 13%
- E. Alfa 1-globuline = 10%

4. Alegeți răspunsurile corecte referitoare la artrita gutoasă:

- A. Poate fi declanșată de alimentația hiperproteică
- B. Apare în contextul unei hiperhidratări
- C. Implică prezența semnelor inflamatorii locale

- D. Implică doar manifestări inflamatorii sistemice
- E. Poate fi declanșată de alimentația hiperglicemică

5. Un pacient cu următoarea ELFO:

Proteine totale = 7,8 g/dL

Albumine = 45%

Alfa 1-globuline = 9%

Alfa 2-globuline = 15%

Beta-globuline = 14%

Gama-globuline = 17%

Ar putea avea:

- A. Sindrom nefrotic
- B. Hepatită cronică
- C. Boală Crohn în puseu de acutizare
- D. Mielom multiplu complicat cu infecție intercurrentă
- E. Pneumonie bacteriană

6. Care din următoarele sunt adevărate despre atacul de gută?

- A. Este o formă clinică de leziune tubulară acută
- B. Poate fi declanșat de deshidratare
- C. Este consecința scăderii fluxului sanguin renal
- D. Crizele dureroase au frecvent debut nocturn
- E. Apare doar în cadrul hiperuricemiilor metabolice

7. Disproteïnemia din bolile hepatice cronice implică următoarele:

- A. Scăderea concentrației plasmatice de albumine
- B. Creșterea beta și gama-globulinelor
- C. Scăderea imunoglobulinelor IgG, IgM și IgA
- D. Apariția unui „spike” izolat în regiunea gama
- E. Contopirea vârfurilor α_1 și α_2 pe ELFO cu apariția „domului cirotic”

8. Disproteïnemia din sindromul nefrotic se caracterizează prin:

- A. Scăderea concentrației plasmatice a gama-globulinelor
- B. Creșterea alfa-2 și beta-globulinelor
- C. Proteinurie Bence-Jones
- D. Proteinurie tubulară cu creșterea compensatorie a sintezei de globuline serice
- E. Scăderea permeabilității capilarelor glomerulare

RĂSPUNSURI STUDII DE CAZ ȘI ÎNTREBĂRI GRILĂ

1.	CAZ I. 1.B, 2.C, 3.D, 4.C, 5.E CAZ II. 1. Pentru diagnosticul de anemie pernicioasă sunt sugestive: anemia macrocitară normocromă identificată de hemogramă, nivelul scăzut al vitaminei B₁₂ serice și prezența anticorpilor anti-factor intrinsec. Reticulopenia evidențiază caracterul aregenerativ al anemiei, în absența tratamentului de substituție cu vitamina B₁₂. 2. Metaboliții vitaminei B₁₂ determinați în ser sunt homocisteina și acidul metil-malonic. Ambii metaboliți cresc proporțional cu severitatea deficitului de vitamină B₁₂. 3. Pentru confirmarea modificărilor identificate de hemogramă este necesar frotiul de sângele periferic. În anemia pernicioasă, frotiul de sânge periferic evidențiază prezența macrocitelor/macro-ovalocitelor, precum și hipersegmentarea nucleului neutrofilelor, acesta având ≥ 6 lobi, (normal < 5 lobi). 4. Pentru confirmarea diagnosticului de anemie pernicioasă este necesară efectuarea gastroscopiei cu biopsie gastrică pentru evidențierea gastritei cronice autoimune responsabilă de atrofia mucoasei gastrice. 5. Determinarea numărului de reticulocite (Rtc%) este cel mai fidel indicator pentru cuantificarea producției de eritrocite de către măduva osoasă hematogenă. La 7-14 zile de la inițierea tratamentului substitutiv trebuie să se constate apariția reticulocitozei periferice. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.ABD, 2.A, 3.BE, 4.ABE, 5.D, 6.ACD, 7.E, 8.C, 9.D, 10.B
2.	CAZ I. 1.B, 2.D, 3.A, 4.BE, 5.C CAZ II. 1. Pentru diagnosticul de mielom multiplu sunt sugestive: hipercalcemia, afectarea renală obiectivată de creșterea creatininei (și a acidului uric), anemia normocromă normocitară aregenerativă (reticulopenie), consecință a infiltrării măduvei osoase hematogene cu plasmocite (responsabilă și de leucopenie și trombocitopenie), leziunile osteolitice identificate pe Rx (criteriile CRAB), la care se adaugă: prezența plasmocitelor pe frotiul de sânge periferic, nivelul crescut al gamma-globulinelor serice la ELFO și evidențierea în ser a paraproteinelor din clasa IgG la imunoELFO. 2. Biopsia medulară este obligatorie pentru diagnostic deoarece permite examenul histopatologic și calculul procentului de plasmocite din aspirat, precum și examenul citogenetic cu rol prognostic. 3. VSH-ul crescut și proteina C reactivă crescută sunt markerii nespecfici ai inflamației asociate și sunt utili pentru urmărirea evoluției și pentru prognosticul bolii. 4. Beta-2 microglobulina serică este utilizată în stadializarea bolii, fiind totodată considerată un important marker de activitate a bolii, cu rol prognostic și de monitorizare a răspunsului terapeutic. 5. Dozarea lanțurilor ușoare libere ale Ig (kappa sau lambda) în ser și calculul raportului lor reprezintă un criteriu important de diagnostic de laborator pe lângă cele reunite sub acronimul CRAB și alături de evidențierea procentului crescut de plasmocite la analiza aspiratului medular. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.BCE, 2.DE, 3.A, 4.A, 5.E, 6.BDE, 7.AB, 8.BC, 9.BD, 10.AC
3.	CAZ I. 1.B, 2.A, 3.E, 4.C, 5.D CAZ II. 1. Coagularea intravasculară diseminată (CID) este o coagulopatie de consum, în care se activează primar coagularea, cu formarea de trombi diseminați în microcirculație și secundar se activează fibrinoliza. Activarea coagulării este responsabilă de: trombocitopenie, scăderea fibrinogenului și alungirea aPTT, PT, TT. Activarea fibrinolizei este responsabilă de creșterea D-dimerilor (marker de fibrinoliză cu specificitate diagnostică superioară PDF). Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază a inclus D-dimerii, timpul de protrombină, fibrinogenul și nr. trombocitelor într-un scor de diagnostic pozitiv al CID în practică. Activarea simultană a coagulării și fibrinoliei este responsabilă de coexistența microtrombozelor cu hemoragii, demonstrată în acest caz sever de prezența hematuriei. 2. Pacientul prezintă o anemie macrocitară și normocromă ușoară, care este cel mai probabil, consecința hepatopatiei etanolice, respectiv a efectului toxic al alcoolului (și acetaldehidei) asupra lipidelor membranei eritrocitare și cauza carenței de folat. 3. D-dimerii au un rol diagnostic, prognostic și de monitorizare a terapiei în CID. În infecția cu SARS-

	CoV-2 valorile crescute ale D-dimerilor sunt considerate markeri de severitate ai bolii și predictorii de mortalitate. 4. Timpul de trombină (TT) este un test de identificare a prezenței în plasmă a inhibitorilor formării și polimerizării fibrinei: PDF. În cazul dat, este alungit datorită fibrinolizei secundare asociată CID. 5. Prezența concomitentă a infecției cu SARS-CoV-2 și a pancreatitei acute crește riscul de apariție a CID din cauza efectelor procoagulante și proinflamatorii sinergice ale ambelor afecțiuni. Sunt sugestive în acest sens, testele generale de inflamație care evidențiază o leucocitoză semnificativă și creșterea marcată a proteinei C reactive și a VSH-ului. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.A, 2.D, 3.A, 4.D, 5.A, 6.B, 7.AE, 8.CE, 9.AB, 10.DE
4.	CAZ I. 1.B, 2.D, 3.C, 4.D, 5.C CAZ II. 1. Cel mai probabil este vorba despre o boală inflamatorie cronică intestinală. Diagnosticul se bazează pe simptomatologia digestivă asociată cu un inflamație cronică <i>sistemică</i> (obiectivată de creșterea PCR, a VSH-ului, a fibrinogenului) și <i>locală</i> (creșterea calprotectinei fecale > 200 µg/g). 2. Hemoleucograma evidențiază o anemie normocitară moderată și leucocitoză. Anemia poate fi consecința unui deficit absolut de fier (pierderi de sânge prin materiile fecale) sau unui deficit funcțional de fier („sechestrarea” fierului în depozitele din macrofage) caracteristic bolilor inflamatorii cronice. În acest caz, valorile parametrilor serici ai fierului (ferritina 300 µg/L și saturația transferinei sub 20%) pledează pentru anemie prin deficit funcțional de fier. Leucocitoza se corelează cu prezența a numeroase neutrofile la examenul coprologic (sursă de calprotectină) și nu reflectă un proces infecțios local deoarece coprocultura este normală. 3. Investigația paraclinică obligatorie este colonoscopia, esențială pentru diagnosticul bolilor inflamatorii cronice intestinale (boala Crohn, colita ulcerată). Suspiciunea clinică de boală inflamatorie intestinală este confirmată doar de biopsie de mucoasă cu examen anatomo-patologic. 4. Calprotectina fecală este considerată un marker non-invaziv de inflamație cronică intestinală, utilizat ca test screening pentru diferențierea sindromului de colon iritabil (cu nivel normal de calprotectină) de bolile inflamatorii cronice intestinale (nivelul crescut > 200 µg/g). Monitorizarea nivelului de calprotectină fecală oferă informații despre gradul de activitate a bolii, a stadiului de vindecare a mucoasei și a riscului de recădere la pacienții cu boli inflamatorii cronice intestinale. 5. Pierderea semnificativă în greutate (7 kg în două luni) ridică suspiciunea unui sindrom de carențial determinat de malabsorbția asociată cu diareea cronică. În acest caz, ar fi utile ionograma serică (pentru identificarea pierderilor de sodiu, potasiu, magneziu și calciu pe cale digestivă, determinarea proteinelor serice totale și a albuminelor serice, ca indicatori generali ai stării de nutriție (hipoproteinemia și albuminemia corespund stadiilor avansate ale oricărui sindrom de malabsorbție). VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.BCD, 2.C, 3.D, 4.ABD, 5.AD, 6.AD, 7.BCD, 8.AD, 9.BE
5.	CAZ I. 1.C, 2.D, 3.B, 4.A, 5.D CAZ II. 1. Hiperbilirubinemia predominant conjugată (BD > 50% din BT), absența urobilinogenuriei și prezența bilirubinei în urină (icter coluric) sugerează că pacienta prezintă un icter obstructiv (alterarea procesului de excreție al bilirubinei). Creșterea în paralel și marcată a enzimelor de colestază (GGT și FAL) este sugestivă pentru diagnosticul de colestază extrahepatică. Sindromul de hepatocitoliză este prezent, fiind obiectivat prin creșterea moderată a transaminazelor (ASAT și ALAT), iar creșterea predominantă a ALAT, enzimă specifică hepatocitului, indică afectarea hepatică datorată obstrucției acute a căilor biliare (care este tranzitorie, hepatocitoliza fiind reversibilă după îndepărtarea obstacolului). 2. Pacienta având istoric de litiază biliară, cel mai probabil icterul se datorează migrării unui calcul pe canalul coledoc, pacienta dezvoltând litiază coledociană. 3. Creșterea marcată (de peste 3 ori) a lipazei serice, enzimă cu specificitate pancreatică, în contextul clinic al durerii abdominale intense agravate, indică debutul unei pancreatite acute, declanșată de obstrucția căilor biliare (litiaza biliară fiind cea mai frecventă cauză de pancreatită acută). 4. Formula leucocitară arată leucocitoză cu neutrofilie și creșterea nr. de neutrofile nesegmentate care este consecința eliberării crescute a granulocitelor din rezervele medulare; creșterea elementelor

	imature conduce la devierea la stânga a formulei leucocitare. Modificarea apare în contextul inflamației acute severe obiectivată de creșterea marcată a proteinei C reactive. 5. Investigația imagistică de primă intenție este ecografia abdominală, principala investigație non-invazivă utilă pentru vizualizarea directă a calculilor biliari și a modificărilor de dimensiune ale căilor biliare (posibila dilatare a coledocului la nivelul obstrucției) și a pancreasului cu evidențierea modificărilor imagistice ce permit diagnosticul de pancreatită acută (edem pancreatic, colecții peripancreatice, necroză). Identificarea obstrucției este esențială pentru atitudinea terapeutică de urgență. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.BD, 2.BDE, 3.B, 4.ACD, 5.D, 6.BCE, 7.AC, 8.BD, 9.BE, 10.ADE
6.	CAZ I. 1.B, 2.AC, 3.E, 4.B, 5.D. CAZ II. 1. Lipsa aportului voluntar de apă, pe fond de depresie și letargie, în contextul unei temperaturi ambientale ridicate și a unei stări febrile recent instalată, este responsabilă de o deshidratare hipertonă prin sudorație excesivă și aport insuficient de apă. 2. Manifestările cutanate (pielea caldă și transpirată) și hemodinamice compensatorii (hipotensiunea arterială și tahicardia), prin stimulare simpato-adrenergică, susțin prezența deshidratării, în timp ce manifestările neurologice (letargie, dezorientarea și setea intensă) susțin prezența hipernatremiei. 3. Pacientul nu este la risc de edem cerebral, acesta fiind manifestarea hiponatremiei, respectiv a "intoxicației cu apă". 4. Creșterea hematocritului și a ureei serice evidențiază hemoconcentrația caracteristică deshidratării. 5. Deoarece ureea serică este crescută pentru calcularea osmolarității serice se utilizează formula $2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+] + [\text{Uree}]/6 + [\text{Glucoză}]/18$. Osmolaritatea serică totală este 345 mOsm/L și denotă starea hipertonă, în contextul deshidratării. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.C, 2.A, 3.E, 4.B, 5.AC, 6.ABE, 7.BCD, 8.BCE
7.	CAZ I. 1.D, 2.C, 3.A, 4.B, 5.C CAZ II. 1. Creșterea aldosteronului seric și scăderea activității reninei plasmatice evidențiază existența unei hipersecreții primare de aldosteron. În acest caz, hiperaldosteronismul primar este responsabil pentru alcaloza metabolică cronică prin reabsorbția crescută de HCO_3^- la nivel renal. Alcaloza metabolică (creșterea primară a bicarbonatului) este parțial compensată prin creșterea secundară a PaCO_2. 2. Aldosteronul este responsabil de reabsorbția de sodiu și excreția de potasiu (și hidrogen) la nivelul nefronului distal, explicând dezechilibrul electrolitic asociat. 3. Slăbiciunea musculară, crampele musculare, astenia generalizată și modificările ECG sunt caracteristice pentru hipopotasemie. 4. Scăderea amplitudinii undei T, creșterea amplitudinii undei U și alungirea intervalului QTc, precum și prezența extrasistolelor ventriculare izolate, sugerează un risc crescut de tahiaritmie ventriculară. 5. Alte cauze frecvente de alcaloză metabolică sunt: pierderile digestive de apă, Na^+ și Cl^- din vărsăturile severe și pierderile renale din abuzul de diuretice de ansă și tiazidice. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.C, 2.D, 3.B, 4.A, 5.E, 6.CE, 7.ADE, 8.BC, 9.C, 10.C
8.	CAZ I. 1.B, 2.C, 3.C, 4.C, 5.C CAZ II. 1. Clinic pacienta prezintă oligurie instalată acut în urma sindromului diareic, în condițiile unei funcții renale anterior neafectate, relevată de către creatinina serică normală. Biologic se constată retenție azotată manifestată prin creșterea valorilor creatininei și ureei (azotemie), pe fondul scăderii RFG-ului la valori ce definesc insuficiența renală. Toți acești parametri sunt markeri ai scăderii funcției de filtrare glomerulară (disfuncție glomerulară). 2. Diagnosticul tipului de leziune renală acută se bazează atât pe parametrii serici (azotemia) cât și pe cei urinari. Osmolaritatea urinară $> 500 \text{ mOsm/L}$, Na^+ urinar $< 10\%$ și FE $< 1\%$ relevă o funcție tubulară normală, cu păstrarea capacității renale de concentrare a urinei. Totodată, valoarea normală a NGAL (lipocalina asociată gelatinazei neutrofilelor) eliberată de la nivelul celulelor epiteliale tubulare lezate (marker de tip „troponin-like”) infirmă azotemia de cauză renală, susținând

	suplimentar diagnosticul de azotemie prerenală. 3. Leziunea renală acută de cauză prerenală este o consecință a hipovolemiei indusă de sindromul diareic prelungit, hipovolemie care este responsabilă de hipotensiunea arterială, tahicardie și creșterea hematocritului. Hipovolemia a determinat și starea de conștiență ușor deprimată, tegumentele și mucoasele uscate și a fost, cel mai probabil, agravată prin administrarea continuă de medicamente antihipertensive, conducând în cele din urmă, la hipoperfuzie renală. 4. Leziunea renală acută se asociază în majoritatea cazurilor cu tulburări electrolitice. În cazul dat scăderea funcției de filtrare glomerulară, care ar fi dus la retenția sodiului și potasiului în sânge, s-a asociat cu sindromul diareic care a determinat pierderea acestor electroliți prin scaunele repetate, astfel că parametrii ionogramei serice s-au păstrat în limitele normale. 5. Nivelul normal al NGAL urinar este un factor de prognostic favorabil ce denotă posibilitatea remisiunii complete a leziunii renale acute, fără disfuncție tubulară și risc de progresie spre BCR. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.E, 2.A, 3.ADE, 4.AD, 5.BDE, 6.BE, 7.AE, 8.BC, 9.BC, 10.AE
9.	CAZ I. 1.D, 2.D, 3.E, 4.A, 5.D CAZ II. 1. Pe lângă scăderea RFG și creșterea albuminuriei, parametri ce au permis dg. BCR stadiul G4/A3, sunt crescuți parametrii retenției azotate: creatinina, ureea și acidul uric seric, ceea ce indică scăderea funcției de filtrare glomerulară. Totodată, pacienta prezintă sindrom nefrotic secundar DZ tip 2, diagnostic susținut prin proteinuria > 3,5 g/zi însoțită de lipidurie, cilindrii grăsoși urinari și hipercolesterolemie. 2. Raportul albuminurie/creatininurie > 30 mg/g creatinină determinat într-o probă de urină spontană, definește prezența bolii cronice de rinichi, iar valoarea sa punctuală încadrează pacienta în unul dintre cele 3 grade de severitate: A1 (<30 mg/g), A2 (30-300 mg/g), A3 (>300 mg/g). 3. Pacienta prezintă acidoză metabolică parțial compensată care trebuie clasificată în funcție de valoarea anionilor nedeterminați (AN), calculată după formula: $AN \text{ (mmol/L)} = [Na^+] - [(Cl^-) + (HCO_3^-)]$. Astfel, valoarea AN = 17 mmol/L, ceea ce înseamnă că pacienta prezintă acidoză metabolică cu AN crescuți, cel mai probabil pe seama creșterii anionilor fosfat și sulfat ca urmare a scăderii funcției renale de excreție. 4. Hemograma relevă o anemie normocromă normocitară moderată și aregenerativă, ceea ce în contextul BCR, este consecința scăderii de sinteză de eritropoetină prin reducerea parenchimului renal și stimularea redusă a eritropoiezei la măduvei osoase hematogene. 5. Hiperpotasemia și hipercloremia ușoară relevă diminuarea funcției de filtrare glomerulară cu acumularea acestor ioni în plasmă. Nivelul scăzut al calciului seric se datorează deficitului vitaminei D active, 1,25-dihidroxi-colecalciferol, datorită pierderii de parenchim renal funcțional prin BCR. În paralel, scăderea funcției de filtrare glomerulară duce la acumularea fosfatului în sânge. Hipocalcemia împreună cu hiperfosfatemia stimulează producția de PTH, astfel că pacienta prezintă cu mare probabilitate hiperparatiroidism secundar și riscul evoluției spre boală mineral-osoasă asociată BCR. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.A, 2.AE, 3.ADE, 4.ABD, 5.B, 6.BD, 7.B, 8.DE, 9. B, 10. ABD
10.	CAZ I. 1.C, 2.D, 3.A, 4.D, 5.D. CAZ II. 1. Diagnosticul este sindrom hiperglicemic hiperosmolar. Mecanismul principal este deficitul relativ de insulină asociat cu insulinorezistență caracteristic DZ tip 2, care determină hiperglicemia severă, dar inhibă parțial lipoliza, motiv pentru care nu apare cetoacidoza. Hiperglicemia determină diureză osmotică, cu pierdere masivă de apă și electroliți, ducând la deshidratare marcată și creșterea osmolarității plasmatice, responsabilă de tulburările neurologice. 2. Osmolaritatea serică = $2 \times (Na^+ + K^+) + \text{glicemie}/18 + \text{uree}/6 = 366 \text{ mOsm/L}$. Această valoare este depășește limita superioară normală (295 mOsm/L) și pragul de 330 mOsm/L, de la care poate apărea coma hiperosmolară, indicând riscul acesteia. Hiperosmolaritatea determină deshidratarea celulară, inclusiv a neuronilor, explicând alterarea stării de conștiență (confuzia, letargia pacientului). 3. $Na^+ \text{ corectat} = Na^+ + 1,6 \times (\text{glicemie} - 100)/100 = 160 \text{ mmol/L}$. Corecția este necesară deoarece hiperglicemia determină deplasarea apei din compartimentul intracelular în cel extracelular, diluând

	sodiul măsurat. Natremia corectată evidențiază hipernatremia reală, reflectând severitatea deshidratării hipertone și a hiperosmolarității determinată deopotrivă de hipernatremie și hiperglicemie. 4. În sindromului hiperglicemic hiperosmolar există insulină reziduală, suficientă pentru a inhiba lipoliza și formarea corpurilor cetonici, dar insuficientă pentru controlul glicemiei. Cetonemia ușoară de 1 mmol/L (față de valoarea normală a beta-hidroxibutiratului de 0,5 mmol/L) poate fi interpretată drept cetoză de foame, pe fondul aportului alimentar redus din ultimele zile. Absența cetoacidozei nu determină creșterea anionilor nedeterminați și respectiv, scăderea bicarbonatului pentru tamponarea lor – explică pH-ul normal. În cetoacidoza diabetică, deficitul absolut de insulină determină lipoliză intensă, cetogeneză și acidoză metabolică. 5. La pacienții cu DZ tip 2, deficitul relativ de insulină este factorul favorizant al sindromului hiperglicemic hiperosmolar. Vârsta înaintată explică lipsa aportului voluntar al apei, pe fondul afectării centrului setei la vârstnici, iar aportul hidric redus agravează suplimentar deshidratarea și hiperosmolaritatea. Tratamentul diuretic potențează dezechilibrul hidroelectrolitic. Infecția respiratorie concomitentă prin citokinele proinflamatorii favorizează creșterea hormonilor de contrareglare (catecolamine, cortizol) via stimularea simpatică și axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană, cu agravarea hiperglicemiei. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.C, 2.B, 3.BCD, 4.AC, 5.ABC, 6.ABC, 7.ABC, 8.ABE
11.	CAZ I. 1.B, 2.B, 3.E, 4.D, 5.E CAZ II. 1. Pentru calcularea LDLc se poate aplica formula lui Friedewald deoarece nivelul de TG serice < 400 mg/dL. Din formula $LDLc = CT - HDLc - TG/5$, rezultă o valoare a fracțiunii LDLc = 261 mg/dL. Conform criteriilor ESC/EAS 2025 de stratificare a riscului cardiovascular (Tab.5), valoarea obținută se încadrează în categoria de risc cardiovascular crescut sau foarte crescut ($LDLc > 190$ mg/dL). 2. Profilul lipidic seric sever alterat, asociat cu un istoric familial pozitiv pentru BCV precoce la rude de gradul I (decesul fratelui prin infarct miocardic prematur), orientează diagnosticul către o hipercolesterolemie familială (primară). Hipercolesterolemia familială este consecința unui defect genetic caracterizat prin scăderea numărului/absența receptorilor pentru fracțiunea LDLc (LDLr) și responsabil de scăderea captării/catabolizării fracțiunii LDLc serice. 3. Pentru încadrarea în categoria de risc cardiovascular crescut sau foarte crescut, este necesară evaluarea unor factori de risc cardiovascular adiționali. Astfel, în cazul dat, valoarea LDLc > 190 mg/dL este asociată cu istoricul familial de BCV precoce la rude de gradul I, hipertensiunea arterială severă și fumatul activ. Toate acestea, încadrează pacientul în categoria de risc cardiovascular foarte crescut. 4. Determinarea scorului de calciu coronarian (CAC) prin tomografie computerizată (CT), reprezintă cel mai puternic instrument de reclasificare a riscului de eveniment coronarian letal. Această investigație este recomandată în cazul dat deoarece pacientul este asimptomatic, dar prezintă factori de risc precum istoricul familial de BCV precoce, hipertensiune arterială, fumat activ și hipercolesterolemie. 5. Lp(a) este considerată un factor de risc cardiovascular independent pentru dezvoltarea bolii coronariene, prin creșterea acumulării de colesterol în pereții arteriali (aterogeneză accelerată și efect pro-trombotic). Determinarea LP(a) în contextul cazului dat este justificată de istoricul familial de BCV precoce, de prezența hiperCT familiale, și plasarea pacientului în categoria de risc cardiovascular foarte crescut. O valoare a Lp(a) > 50 mg/dL ar indica un risc aterotrombotic suplimentar și ar justifica intensificarea tratamentului hipolipemiant. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.B, 2.CD, 3.C, 4.ABD, 5.BC, 6.AB, 7.B, 8.A, 9.B, 10.CDE
12.	CAZ I. 1.C, 2.C; 3.A, 4.E, 5. D CAZ II 1. Diagnosticul complet este obezitate abdominală (circumferința taliei > 80 cm), grad II – moderată ($IMC = 38,3$ kg/m²) complicată. 2. Comorbiditățile metabolice identificate în acest caz sunt: sindromul metabolic (obezitatea abdominală este unul dintre criteriile de diagnostic identificate), DZ tip 2 (glicemie a jeun ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$), dislipidemie mixtă secundară aterogenă ($TG > 150$ mg/dL, $HDLc < 50$ mg/dL, $LDLc > 130$

	mg/dL) și hiperuricemie (acid uric > 5,7 mg/dL). 3. Principala comorbiditate cardiovasculară este hipertensiunea arterială. Din perspectivă etiopatogenică, aceasta poate fi primară (în prezența unor factori de risc majori, cum sunt obezitatea abdominală, dislipidemia, DZ), și/sau secundară sindromului de apnee obstructivă în somn. 4. Determinarea TSH este considerată o metodă de screening a afecțiunilor glandei tiroide. Un nivel normal al TSH și al hormonilor tiroidieni (T4, T3) exclude posibilitatea asocierii obezității cu un hipotiroidism. 5. Creșterea ușoară a transaminazelor sugerează că pacienta poate prezenta o steatoză hepatică, frecventă la pacienții obezi. Pentru diagnostic este indicată ecografia abdominală, ca metodă imagistică de primă intenție, și care trebuie fi completată de un test non-invaziv pentru cuantificarea gradului de steatoză, fibroză și inflamație (ex, FibroMax) și totodată stratificarea riscului de progresiune a bolii hepatice, dacă va fi cazul. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.D, 2.E, 3.C, 4.ABD, 5.BCE, 6.AC, 7.B, 8.ABD, 9.A, 10.BC
13.	CAZ I. 1.D, 2.A, 3.C, 4.C, 5.AC CAZ II. 1. Pacientul prezintă o disproteinemie caracteristică cirozei hepatice. În prezența hipoproteinemiei și a hipoalbuminemiei, ELFO evidențiată scăderea albuminelor, creșterea β-globulinelor și a γ-globulinelor care formează „domul cirotic”. 2. Consecințele clinice ale disproteinemiei, definită prin scăderea severă a albuminelor serice, sunt edemele și ascita. Hipoalbuminemia determină scăderea presiunii oncotice a plasmei având ca rezultat alterarea schimburilor transcapilare, prin scăderea reabsorbției capilare. 3. Disproteinemia este rezultatul scăderii funcției hepatice de sinteză a albuminelor (sindrom hepatopriv), gradul hipoalbuminemiei fiind un indicator al severității acestuia. 4. Alterarea funcției hepatice de sinteză, evidențiată de disproteinemie, este consecința asocierii hepatitei cronice de tip B și a consumul cronic de alcool. 5. Markerii consumului cronic de alcool în cazul dat sunt creșterea marcată a ASAT comparativ cu creșterea ALAT, respectiv a GGT comparativ cu creșterea FAL. VERIFICAȚI-VA CUNOȘTINȚELE: 1.C, 2.D, 3.AB, 4.AC, 5. CE, 6.BD, 7.AB, 8.AB

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Cristescu, A., Muntean, D., Fira-Mlădinescu, O., Mozoș, I., Săvoiu, G., Gorun, C., Bărglăzan, D., Mirica, N., Duicu, O., Costea, C., Răducan, A.** *Fiziopatologie - lucrări practice*. Ed. Fleming Timișoara, 2005.
- Borza C, Muntean MD, Noveanu L, Aburel OM, Sturza A, Dănilă MD.** *Fiziopatologie - Note de curs pentru studenții la Medicină vol.2*, Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2022
- Dobreanu M** (coord). *Biochimie clinică. Implicații practice*. Ed. a II-a, Ed. Medicală, 2010.
- El Sayed N, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al.** *American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
- Fischbach TF, Fischbach M.** *Fischbach's - A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 11th Ed., Wolter Kluwer, 2021.
- Goljan E.F, Sloka L.I.** *Rapid Review. Laboratory Testing in Clinical Medicine*. Mosby, 2008.
- Hammer GD, McPhee SJ.** *Pathophysiology of Disease. An Introduction to Clinical Medicine*. McGraw Hill Medical, 8th Ed., 2019.
- Ioniță H, Șerban M, Poenaru M, Lighezan D, Muntean D, et al.** *Hematologie clinică*. Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2015.
- Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, Blüher M et al.** *Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement*. *Eur Heart J*. 2024 7;45(38):4063-4098.
- Laposata M.** *Laboratory Medicine. Diagnosis of Disease in Clinical Laboratory*. McGraw & Hill, 4th Ed., 2025.
- Lee M.** *Basic Skills in Interpreting Laboratory Data*. ASHP Publications, 7th Ed., 2022.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep J et al.** *2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. *Eur Heart J*. 2025; 46: 4359–4378.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, et al.** *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes*. *Eur Heart J*. 2025; 44(39): 4043–4140.
- Muntean D, Noveanu L, Duicu O, Sturza A, Dănilă M.** *Indreptar practic de fiziopatologie clinică*. Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2016.
- Muntean D, Cristescu A.** *Pathophysiology. A Practical Approach*. Ed. Orizonturi Universitare, Timișoara, 2006.
- Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, Gastaldelli A, Rangaswami J, Ndumele CE, Powell-Wiley TM, Després JP.** *Metabolic syndrome*. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Oct 17;10(1):77.
- Noveanu L, Muntean D, Duicu OM, Sturza A.** *Fiziopatologie aplicată. Indreptar de lucrări practice: Balneo-fiziokinetoterapie și recuperare*. Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2013.
- Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow M, McQuaid KR.** *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Ed. McGraw Hill, Lange Medical Publications, 2024.
- Preston RA.** *Acid-base, Fluids and Electrolytes Made Ridiculously Simple*. MedMaster Medical Books, 4th Ed., 2025.
- Romeo S, Vidal-Puig A, Husain M, Ahima R, Arca M, et al.** *Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: a European Atherosclerosis Society consensus statement*. *Eur Heart J*. 2025;46(38):3685-3713.
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, et al.** *Definition and diagnostic criteria of clinical obesity*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221-262.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration.** *SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe*. *Eur Heart J*. 2021; 42: 2439–2454.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration.** *SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk region*. *Eur Heart J*. 2021; 42: 2455–2467.